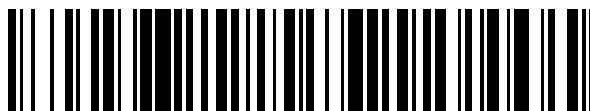


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 366**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2012 E 17157922 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 3199533**

54 Título: **Compuesto de pirazol y uso farmacéutico del mismo**

30 Prioridad:

31.08.2011 JP 2011188121

06.09.2011 US 201161573433 P

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

19.07.2019

73 Titular/es:

**JAPAN TOBACCO INC. (100.0%)
2-1 Toranomom 2-chome, Minato-ku
Tokyo 105-8422, JP**

72 Inventor/es:

**MIURA, TOMOYA;
OGOSHI, YOSUKE;
UEYAMA, KAZUHITO;
MOTODA, DAI;
IWAYAMA, TOSHIHIKO;
SUZAWA, KOICHI;
NAGAMORI, HIRONOBU;
UENO, HIROSHI;
TAKAHASHI, AKIHIKO y
SUGIMOTO, KAZUYUKI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 720 366 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto de pirazol y uso farmacéutico del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de pirazol que tiene una actividad inhibitora de SGLT1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica que comprende el mismo y su uso farmacéutico.

10

Antecedentes de la técnica

Se sabe que SGLT1 (es decir, Cotransportador 1 de sodio-glucosa) contribuye en gran parte a la absorción de la glucosa y la galactosa en el intestino delgado. Se notificó que la deficiencia de SGLT1 humano en pacientes produce mala absorción de glucosa-galactosa. Además, se confirmó que la expresión de SGLT1 en el intestino delgado aumenta en pacientes diabéticos y se cree que la mayor absorción de azúcar en pacientes diabéticos está producida por la elevada expresión de SGLT1 en el intestino delgado.

15

Con respecto a este conocimiento, se espera que un inhibidor de SGLT1 normalice el nivel de glucosa en sangre, ya que bloquea la absorción de glucosa en el intestino delgado. Por lo tanto, se considera que un inhibidor de SGLT1 es eficaz contra la diabetes y las complicaciones diabéticas asociadas a hiperglucemia, especialmente retinopatía, nefropatía y neuropatía, que son conocidas como microangiopatía, y enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica y arteriosclerosis ocliterans del miembro inferior que se conocen como macroangiopatía. Además, se cree que es eficaz contra la obesidad inhibiendo la entrada de glucosa en el cuerpo (Referencias no de patente 1 y 2).

20

Además, SGLT1 se expresa en las células del músculo cardíaco. Se sabe que GLUT1 y GLUT4 (Transportador de glucosa de Tipo 4) tienen normalmente un papel en la captación de glucosa de células del músculo cardíaco y la contribución de SGLT1 es pequeña. Sin embargo, la expresión de SGLT1 se indujo en los músculos cardíacos de los ratones en los que se habían introducido genes mutados de PRKAG2 (subunidad gamma 2 de AMPK (proteína quinasa activada por AMP)) que es un gen responsable de la cardiomiopatía hipertrófica familiar (miocardosis de tipo acumulación de glucógeno), o ratones sometidos a tratamiento de isquemia miocárdica, y se notificó que SGLT1 había contribuido a la captación de glucosa en las células del músculo cardíaco en estas patologías. Se cree que la glucosa incorporada por SGLT1 se acumula o metaboliza en exceso en las células del músculo cardíaco y deteriora las células. Se informa en el modelo de ratón anterior que la acumulación de glucógeno en el músculo cardíaco está realmente inhibida por el tratamiento de florizina que es un inhibidor de SGLT no selectivo.

25

30

Con respecto a este conocimiento, se cree que un inhibidor de SGLT1 es eficaz contra la cardiomiopatía hipertrófica y la cardiopatía isquémica inhibiendo la captación de la glucosa en exceso en las células del músculo cardíaco (Referencias no de patente 3 y 4).

35

SGLT1 se estabiliza mediante los receptores del factor de crecimiento epidérmico (es decir, proteínas superficiales en muchos tipos de células cancerosas) en células cancerosas. Se sabe que los transportadores de glucosa, ácido láctico y aminoácidos, etc., están implicados en el suministro de la nutrición a las células cancerosas, y especialmente, con respecto al transporte de glucosa, SGLT1 y GLUT1 suministran glucosa a las células cancerosas, de forma continua. Cuando la glucosa no se suministra durante un periodo de tiempo prolongado, las células se destruyen por autofagia. Con respecto a este conocimiento, se cree que un inhibidor de SGLT1 inhibe el suministro de glucosa a las células cancerosas y muestra actividad anticancerosa (Referencias no de patente 5 y 6).

40

45

La Referencia no de patente 7 informa sobre pirazol-O-glucósidos como novedosos inhibidores del cotransportador de la Na⁺-glucosa (SGLT).

El documento JP 2008 501745 A divulga derivados de fluoroglucósidos de pirazoles y medicamentos que contienen estos compuestos.

50

El documento JP 2010 222298 A se refiere a derivados de pirrolidona que tienen antagonismo por el receptor NPY5.

55

Como los carbohidratos de la dieta se degradan a monosacáridos en los tractos gastrointestinales y se absorben en los tractos gastrointestinales superiores, no hay tantos azúcares que alcancen los tractos gastrointestinales inferiores. Sin embargo, cuando se administran fármacos que retrasan y/o inhiben la absorción de la glucosa, o se ingiere una gran cantidad de polisacáridos resistentes, el azúcar sin digerir se retendría en los tractos gastrointestinales inferiores y el azúcar sin digerir retenido en los tractos gastrointestinales inferiores produciría diarrea osmótica.

60

65

La cantidad de monosacáridos en los tractos gastrointestinales inferiores se aumenta por la inhibición de la absorción de la glucosa mediante un inhibidor de SGLT1. Por lo tanto, se cree que un inhibidor de SGLT1 es eficaz

contra el estreñimiento.

[Documentos que no son patente]

- 5 [Referencia no de patente 1] Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2002; 282(2):G241-8
 [Referencia no de Patente 2] Nature. 1991; 350(6316): 354-6
 [Referencia no de patente 3] J Mol Cell Cardiol. 2010; 49(4):683-92
 [Referencia no de patente 4] Cardiovasc Res. 2009; 84(1): 111-8
 [Referencia no de patente 5] Cancer Cell. 2008, 13: 385-93
 10 [Referencia no de patente 6] Pharmacol Ther. 2009, 121: 29-40
 [Referencia no de patente 7] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2003; 13:2269-72

Sumario de la invención

15 **Problemas a resolver por la invención**

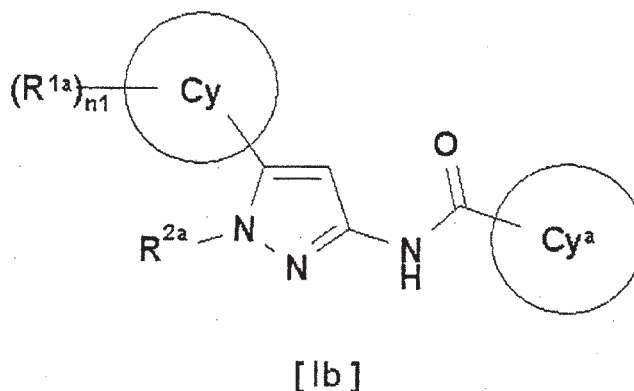
Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto de pirazol útil como medicamento que tenga una actividad inhibidora de SGLT1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una composición farmacéutica que comprende el mismo.

20

Medios para resolver los problemas

La presente invención es como se indica a continuación:

- 25 1. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo representado por la fórmula general [Ib]:



en la que

30 el Anillo Cy es

- (1) arilo C₆₋₁₀,
- (2) cicloalquilo C₃₋₈ o
- (3) cicloalqueno C₃₋₈,

35

n₁ es 0, 1, 2, 3 o 4,
 R^{1a} es

40

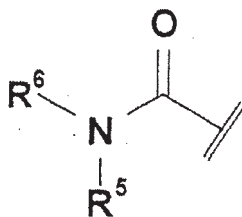
- (1) un átomo de halógeno,
- (2) hidroxilo,
- (3) carboxilo,
- (4) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (5) un grupo alqueno C₂₋₈,
- (6) un grupo alquino C₂₋₈,

45

- (7) un grupo alcoxi C₁₋₆,
- (8) un grupo cicloalquilo C₃₋₆,
- (9) un grupo haloalquilo C₁₋₆,
- (10) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆,
- (11) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
- (12) un grupo haloalcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,

50

- (13) un grupo alquilsulfonyl C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
 (14) un grupo haloalquilsulfonyl C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
 (15) un grupo haloalquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
 (16) un grupo cicloalquil C₃₋₆-alquinilo C₂₋₆,
 (17) un grupo haloalcoxi C₁₋₆,
 (18) un grupo carboxialcoxi C₁₋₆,
 (19) un grupo alquilsulfanilo C₁₋₆,
 (20) un grupo alquilsulfonyl C₁₋₆,
 (21) un grupo haloalquilsulfonyl C₁₋₆,
 (22) un grupo alquilcarbonilo C₁₋₈,
 (23) un grupo alquiloxycarbonilo C₁₋₆,
 (24) un grupo representado por la Fórmula:



en la que

R⁵ es

- (a) un átomo de hidrógeno o
 (b) un grupo alquilo C₁₋₆, y

R⁶ es

- (a) un grupo alquilo C₁₋₆ o
 (b) un grupo haloalquilo C₁₋₆,

- (25) un grupo heterocicloalquilo C₁₋₆ saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre) o
 (26) un heterociclo oxi alquilo C₁₋₆ saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre),

con la condición de que cuando n₁ es 2, 3 o 4, cada R^{1a} es igual o diferente,
 R^{2a} es

- (1) un grupo alquilo C₁₋₈,
 (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₆,
 (3) un grupo arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆,
 (4) un grupo heterocicloalquilo C₁₋₆ saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre),
 (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 (6) un grupo haloalquilo C₁₋₆,
 (7) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
 (8) un grupo halocicloalquilo C₃₋₈,
 (9) un grupo arilo C₆₋₁₀ (el grupo arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

- (a) un átomo de halógeno,
 (b) hidroxilo,
 (c) un grupo alquilo C₁₋₆,
 (d) un grupo alqueno C₂₋₈,
 (e) un grupo alquinilo C₂₋₆,
 (f) un grupo alcoxi C₁₋₆,
 (g) un grupo haloalquilo C₁₋₆,
 (h) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
 (i) un grupo haloalcoxi C₁₋₆,
 (j) un grupo hidroxialcoxi C₁₋₆,
 (k) un grupo alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆,
 (l) un grupo carboxialcoxi C₁₋₆,

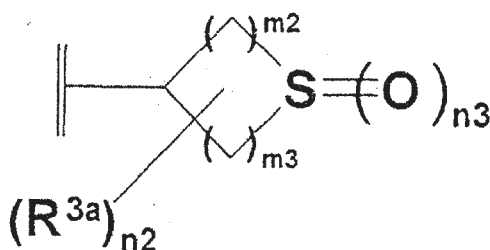
- (m) un grupo aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆,
- (n) un grupo alquilsulfanil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆,
- (o) un grupo alquilsulfonil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆,
- (p) un grupo aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆,

- 5 (q) un grupo heterocicloalcoxi C₁₋₆ saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C₁₋₆),
- (r) un grupo heterociclooxi saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre),
- 10 (s) un grupo cicloalquiloxi C₃₋₈,
- (t) un grupo alcoxicarboniloxi C₁₋₆ y
- (u) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆), o

- 15 (10) un grupo heterociclo saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos alquilo C₁₋₆), y

el Anillo Cy^a es un grupo seleccionado entre

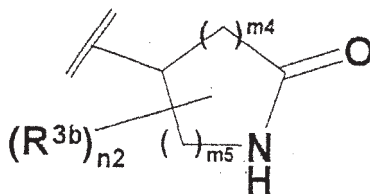
- 20 (1) un grupo representado por la Fórmula:



en la que

- 25 m2 es 1, 2 o 3,
- m3 es 1, 2 o 3,
- n3 es 1 o 2,

(2) un grupo representado por la Fórmula:

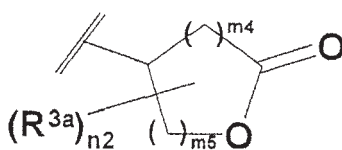


30 en la que

- m4 es 0, 1, 2 o 3,
- m5 es 0, 1 o 2,

35 con la condición de que la suma de $m4$ y $m5$ sea 1 o más,

(3) un grupo representado por la Fórmula:



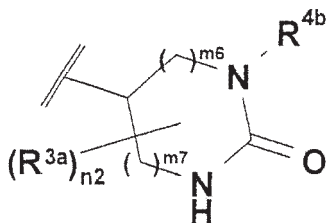
en la que

m4 es 0, 1, 2 o 3,
m5 es 0, 1 o 2,

con la condición de que la suma de m4 y m5 sea 1 o más,

5

(4) un grupo representado por la Fórmula:



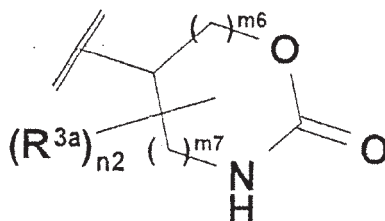
en la que

10

m6 es 0, 1 o 2,
m7 es 0, 1 o 2,

con la condición de que la suma de m6 y m7 sea 1 o más,

(5) un grupo representado por la Fórmula:



en la que

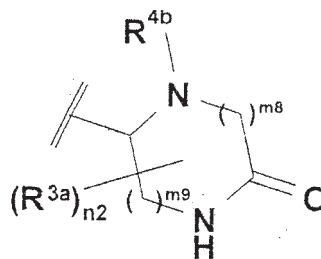
15

m6 es 0, 1 o 2,
m7 es 0, 1 o 2,

20

con la condición de que la suma de m6 y m7 sea 1 o más,

(6) un grupo representado por la Fórmula:



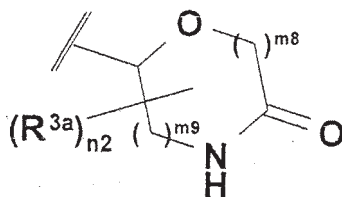
en la que

25

m8 es 1 o 2,
m9 es 1 o 2, y

30

(7) un grupo representado por la Fórmula:



en la que

- 5 m8 es 1 o 2,
m9 es 1 o 2,

n2 es 0, 1, 2, 3 o 4,
R^{3a} es

- 10 (1) hidroxil,
(2) un grupo alquilo C₁₋₆ o
(3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆,

- 15 con la condición de que cuando n2 es 2, 3 o 4, cada R^{3a} es igual o diferente,
R^{3b} es

- 20 (1) hidroxil,
(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (que forma opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente al mismo) o
(3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆, o
(4) cuando dos R^{3b} están unidos al mismo carbono, pueden formar opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que están unidos, con la condición de que, cuando n2 es 2, 3 o 4, cada R^{3b} es igual o diferente,
y

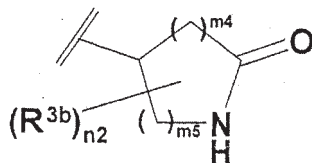
25 R^{4b} es

- 30 (1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C₁₋₆,
(3) un grupo carboxialquilo C₁₋₆,
(4) un grupo haloalquilo C₁₋₆ o
(5) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el artículo 1, en el que

35 el Anillo Cy^a se selecciona entre

(1) un grupo representado por la Fórmula:

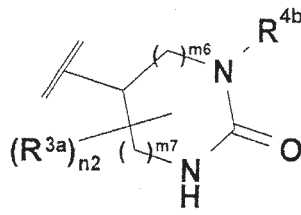


en la que

- 40 m4 es 0, 1, 2 o 3,
m5 es 0, 1 o 2,

con la condición de que la suma de m4 y m5 sea 1 o más,

- 45 (2) un grupo representado por la Fórmula:

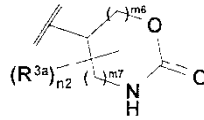


en la que

5 m6 es 0, 1 o 2,
m7 es 0, 1 o 2,

con la condición de que la suma de m6 y m7 sea 1 o más,

(3) un grupo representado por la Fórmula:

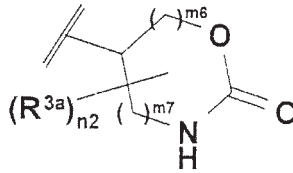


10 en la que

15 m6 es 0, 1 o 2,
m7 es 0, 1 o 2,

con la condición de que la suma de m6 y m7 sea 1 o más,

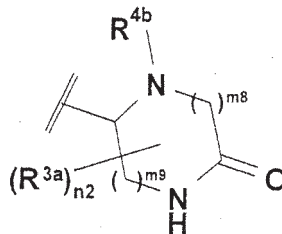
(4) un grupo representado por la Fórmula:



20 en la que

m8 es 1 o 2,
m9 es 1 o 2, y

25 (5) un grupo representado por la Fórmula:



en la que

30 m8 es 1 o 2,
m9 es 1 o 2,
n2 es 0, 1, 2, 3 o 4,
R^{3a} es

(1) hidroxilo,

- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ o
- (3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆,

5 con la condición de que cuando n₂ es 2, 3 o 4, cada R^{3a} es igual o diferente, R^{3b} es

- (1) hidroxil,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (que forma opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente al mismo) o
- 10 (3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆, o
- (4) cuando dos R^{3b} están unidos al mismo carbono, pueden formar opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que están unidos,

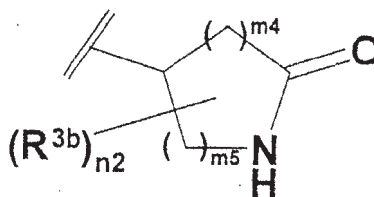
15 con la condición de que, cuando n₂ es 2, 3 o 4, cada R^{3b} es igual o diferente, y R^{4b} es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (3) un grupo carboxialquilo C₁₋₆,
- 20 (4) un grupo haloalquilo C₁₋₆ o
- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el artículo 1, en la que

25 el Anillo Cy^a se selecciona entre

- (1) un grupo representado por la Fórmula:

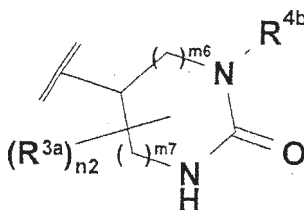


30 en donde,

- m₄ es 0, 1, 2 o 3,
- m₅ es 0, 1 o 2,

35 con la condición de que la suma de m₄ y m₅ sea 1 o más, y

- (2) un grupo representado por la Fórmula:



40 en la que

- m₆ es 0, 1 o 2,
- m₇ es 0, 1 o 2,

45 con la condición de que la suma de m₆ y m₇ sea 1 o más,

n₂ es 0, 1, 2, 3 o 4,
R^{3a} es

- (1) hidroxil,
- 50 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ o

(3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆,

con la condición de que, cuando n₂ es 2, 3 o 4, cada R^{3a} es igual o diferente,

5 R^{3b} es

(1) hidroxí,

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (que forma opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente al mismo) o

10 (3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆, o

(4) cuando dos R^{3b} están unidos al mismo carbono, pueden formar opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que están unidos,

con la condición de que, cuando n₂ es 2, 3 o 4, cada R^{3b} es igual o diferente, y

15

R^{4b} es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C₁₋₆,

20 (3) un grupo carboxialquilo C₁₋₆,

(4) un grupo haloalquilo C₁₋₆ o

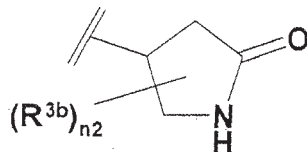
(5) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el artículo 1, en la que

25

el Anillo Cy^a se selecciona entre

(1) un grupo representado por la Fórmula:

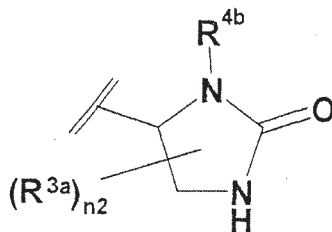


30

en la que

n₂ es 0, 1, 2, 3 o 4, y

(2) un grupo representado por la Fórmula:



35

en la que

n₂ es 0 o 1,

R^{3a} es

40

(1) hidroxí,

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ o

(3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆, y

R^{3b} es

45

(1) hidroxí,

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (que forma opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente al mismo) o

(3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆, o

50 (4) cuando dos R^{3b} están unidos al mismo carbono, pueden formar opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que están unidos,

con la condición de que, cuando n2 es 2, 3 o 4, cada R^{3b} es igual o diferente, y

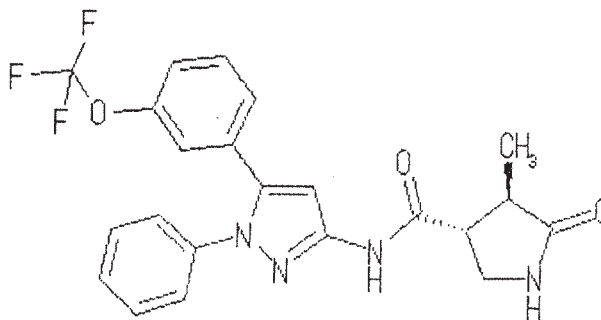
R^{4b} es

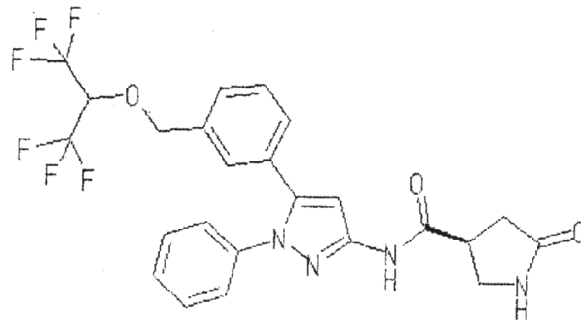
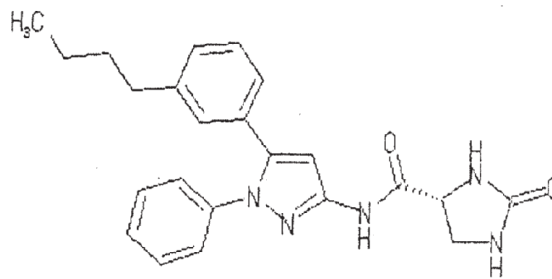
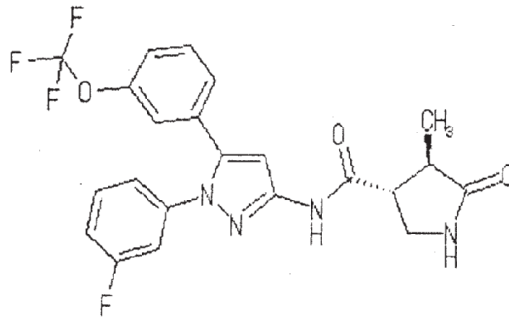
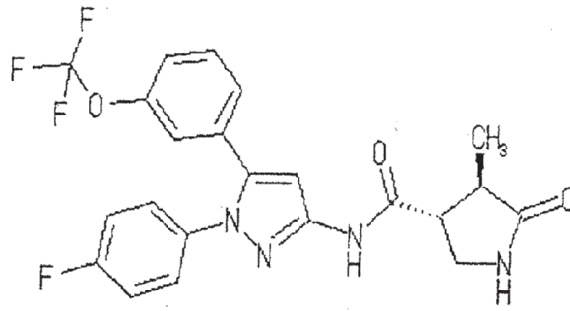
- 5 (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₆,
 (3) un grupo carboxialquilo C₁₋₆,
 (4) un grupo haloalquilo C₁₋₆ o
 (5) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.
- 10 5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de los artículos 1 a 4, en el que el anillo Cy es arilo C₆₋₁₀.
- 15 6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el artículo 5, en el que el anillo Cy es fenilo.
7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 6, en el que R^{1a} es
- 20 (1) un átomo de halógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₆,
 (3) un grupo alcoxi C₁₋₆,
 (4) un grupo haloalquilo C₁₋₆,
 (5) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
- 25 (6) un grupo haloalcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o
 (7) un grupo haloalcoxi C₁₋₆,

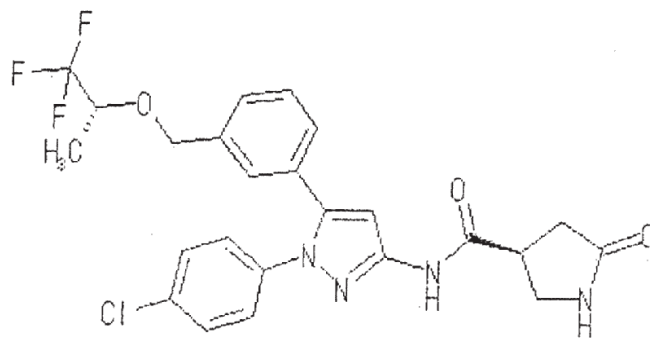
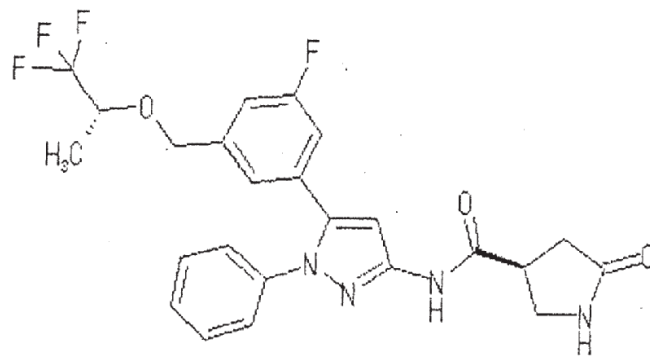
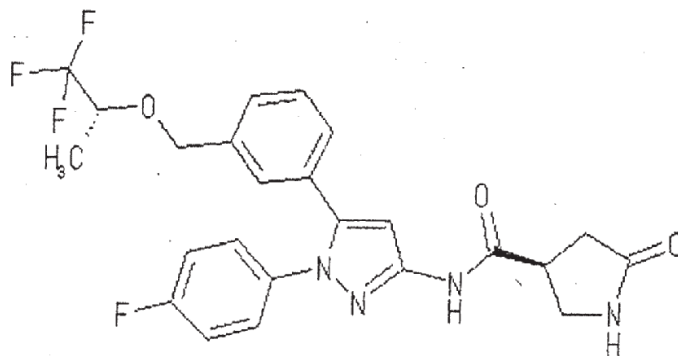
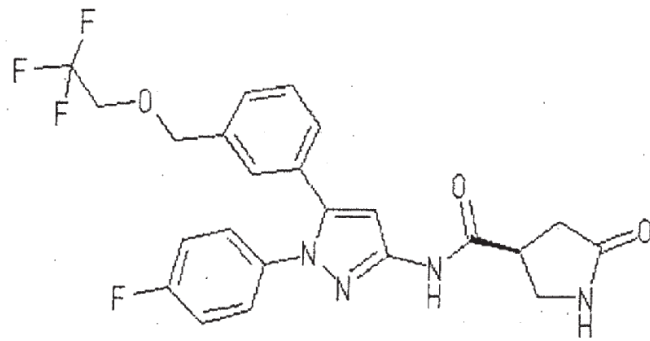
con la condición de que cuando n1 es 2, 3 o 4, cada R^{1a} es igual o diferente.

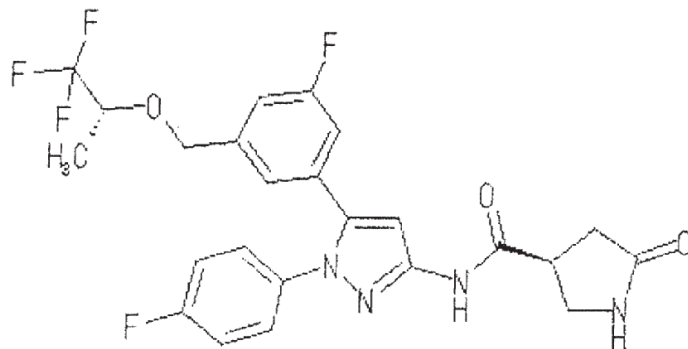
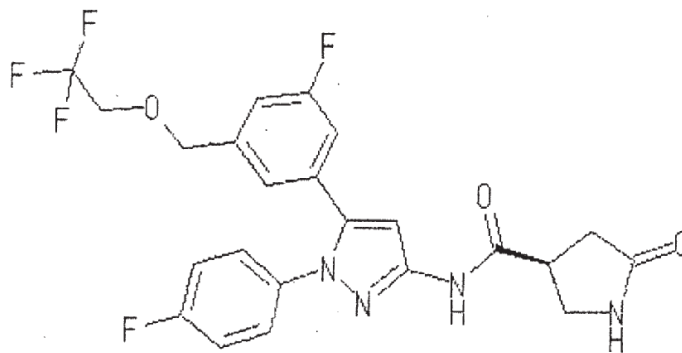
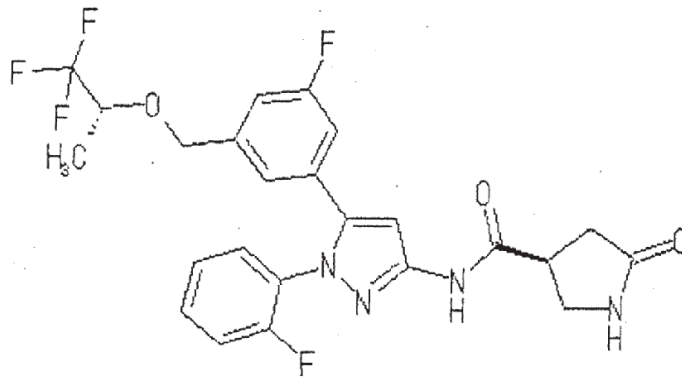
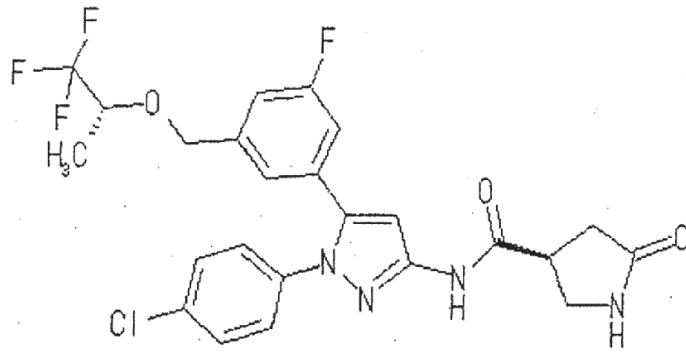
- 30 8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de los artículos 1 a 7, en el que R^{2a} es un grupo arilo C₆₋₁₀ (el grupo arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre
- 35 (a) un átomo de halógeno,
 (b) un grupo alquilo C₁₋₆,
 (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ y
 (d) un grupo carboxialcoxi C₁₋₆).
- 40 9. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el artículo 8, en el que R^{2a} es un grupo fenilo (el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre
- 45 (a) un átomo de halógeno,
 (b) un grupo alquilo C₁₋₆,
 (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ y
 (d) un grupo carboxialcoxi C₁₋₆).

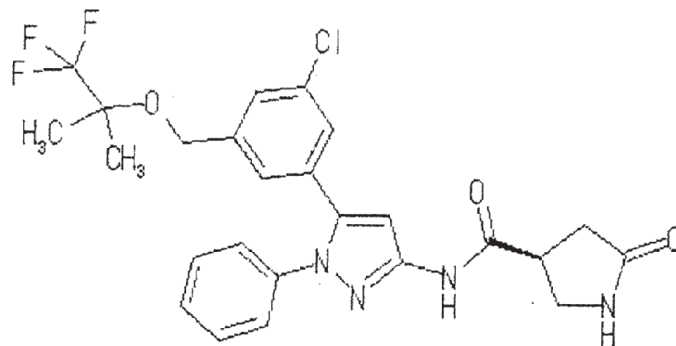
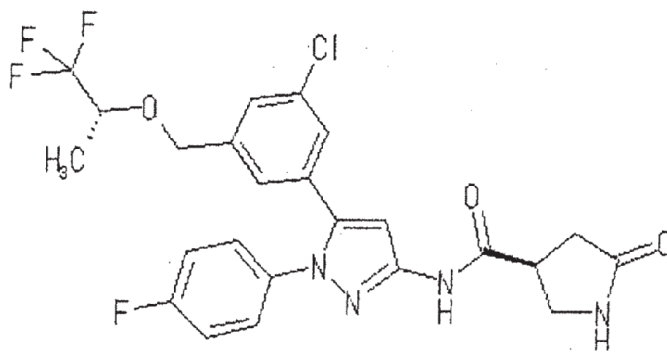
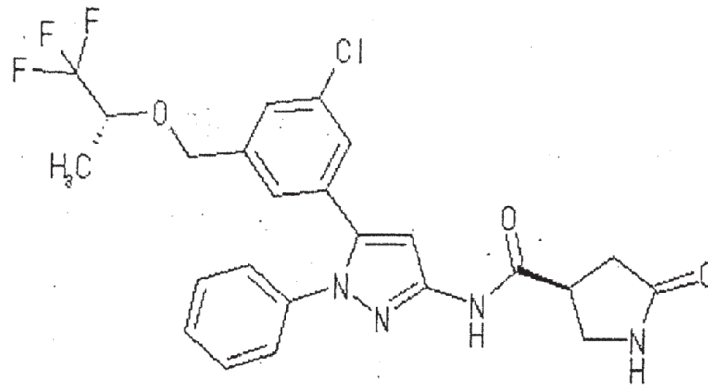
10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del artículo 1, en el que el compuesto se selecciona entre las siguientes Fórmulas:



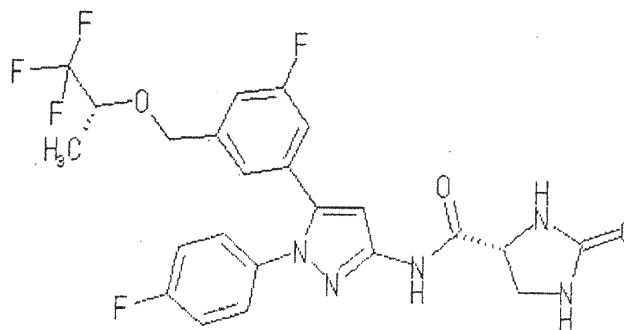








y



- 5 11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del artículo 1, en el que R^{2a} es
 (1) un grupo alquilo C₁₋₈,

- 5 (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₆,
 (3) un grupo arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆,
 (4) un grupo heterocicloalquilo C₁₋₆ saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre),
 (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 (6) un grupo haloalquilo C₁₋₆,
 (7) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
 (8) un grupo halocicloalquilo C₃₋₈, o
 10 (9) un grupo heterociclo saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos alquilo C₁₋₆).

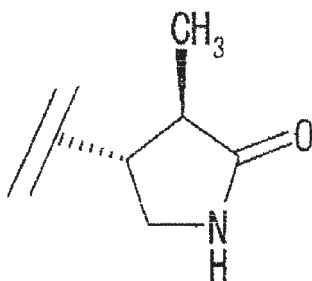
12. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del artículo 1, en el que n₁ es 2, 3 o 4.

- 15 13. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del artículo 1, en el que R^{2a} es

- (1) un grupo alquilo C₁₋₈,
 (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₆,
 (3) un grupo arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆,
 20 (4) un grupo heterocicloalquilo C₁₋₆ saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre),
 (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 (6) un grupo haloalquilo C₁₋₆,
 (7) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
 25 (8) un grupo halocicloalquilo C₃₋₈, o
 (9) un grupo heterociclo saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos alquilo C₁₋₆) y en el que n₁ es 2, 3 o 4.

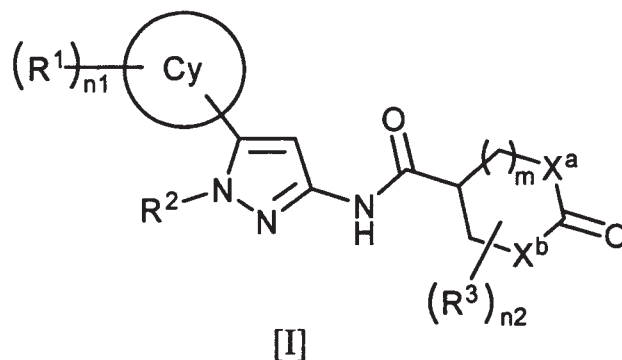
- 30 14. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del artículo 1, en el que R^{2a} es trifluorometilo.

15. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del artículo 1, en el que Cy^a es



- 35 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de los puntos 1 a 15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
 17. Un inhibidor de SGLT1 que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 15.
 40 18. Un agente para su uso en el tratamiento o la prevención de la diabetes que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 15.
 19. El agente para su uso en el tratamiento o prevención de la diabetes de acuerdo con el punto 18, en el que la diabetes es diabetes mellitus de tipo II.
 45 20. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 15 para su uso en la prevención o tratamiento de la diabetes.
 21. El compuesto para su uso de acuerdo con el punto 20, en el que la diabetes es diabetes mellitus de tipo II.
 50 En el presente documento se desvela adicionalmente:

Párrafo 1: Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo representado por la siguiente fórmula general [I]:



, en la que

el Anillo Cy es

5

- (1) arilo C₆₋₁₀,
- (2) cicloalquilo C₃₋₈ o
- (3) cicloalqueno C₃₋₈,

10

n₁ es 0, 1, 2, 3 o 4,
R¹ es

15

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) hidroxilo,
- (3) carboxilo,
- (4) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆,
- (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆,
- (7) un grupo haloalquilo C₁₋₆,
- (8) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆,
- (9) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
- (10) un grupo haloalcoxi C₁₋₆ o
- (11) un carboxilo alcoxi C₁₋₆,

20

25

, con la condición de que cuando n₁ es 2, 3 o 4, cada R¹ es igual o diferente,
R² es

30

- (1) un grupo alquilo C₁₋₈,
- (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₆,
- (3) un grupo arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆,
- (4) un grupo heterocicloalquilo C₁₋₆ saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 5 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre),
- (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
- (6) un grupo haloalquilo C₁₋₆,
- (7) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
- (8) un grupo halocicloalquilo C₃₋₈,
- (9) un grupo arilo C₆₋₁₀ (el grupo arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

35

40

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ y
- (d) un grupo carboxialcoxi C₁₋₆), o

45

- (10) un grupo heterociclo saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 5 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos alquilo),

50

n₂ es 0, 1, 2, 3 o 4,
m es 0, 1, 2, 3 o 4,
R³ es

- (1) un grupo alquilo C₁₋₆ o
- (2) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆,

5 , con la condición de que cuando n₂ es 2, 3 o 4, cada R³ es igual o diferente,
X^a es

- (1) un enlace o
- (2) N-R⁴ (el R⁴ es

10 (a) un átomo de hidrógeno o
(b) un grupo alquilo C₁₋₆), y

X^b es

15 (1) NH o
(2) un átomo de oxígeno,

con la condición de que, cuando X^a es N-R⁴, X^b no es un átomo de oxígeno.

20 Párrafo 2: El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el párrafo 1, en el que X^b es NH.

Párrafo 3: El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el párrafo 1 o 2, en el que el anillo Cy es arilo C₆₋₁₀.

25 Párrafo 4: El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el párrafo 3, en el que el anillo Cy es fenilo.

30 Párrafo 5: El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1 a 4, en el que R¹ es

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆,
- 35 (4) un grupo haloalquilo C₁₋₆,
- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o
- (6) un grupo haloalcoxi C₁₋₆,

, con la condición de que cuando n₁ es 2, 3 o 4, cada R¹ es igual o diferente.

40 Párrafo 6: El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1 a 5, en el que R² es un grupo arilo C₆₋₁₀ (el grupo arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

- 45 (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ y
- (d) un grupo carboxialcoxi C₁₋₆),

50 Párrafo 7: El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el párrafo 6, en el que R² es un grupo fenilo (el grupo fenilo k está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

- 55 (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ y
- (d) un grupo carboxialcoxi C₁₋₆).

60 Párrafo 8: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1 a 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Párrafo 9: Un inhibidor de SGLT1 que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1 a 7

65 Párrafo 10: Un agente para el tratamiento o la prevención de la diabetes que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1 a 7.

Párrafo 11: El agente para el tratamiento o la prevención de la diabetes de acuerdo con el párrafo 10, en el que la diabetes es diabetes mellitus de tipo II.

5 Párrafo 12: Un método para inhibir SGLT1 que comprende administrar a mamíferos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de los párrafos 1 a 7

10 Párrafo 13: Un método para el tratamiento o la prevención de la diabetes que comprende administrar a mamíferos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1 a 7.

Párrafo 14: El método de acuerdo con el párrafo 13, en el que la diabetes es diabetes mellitus de tipo II.

15 Párrafo 15: Uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1 a 7 para la fabricación de un inhibidor de SGLT1.

Párrafo 16: El uso de un compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de los párrafos 1 a 7, para la fabricación de un agente para tratar o prevenir la diabetes.

20 Párrafo 17: El uso de acuerdo con el párrafo 16, en el que la diabetes es diabetes mellitus de tipo II.

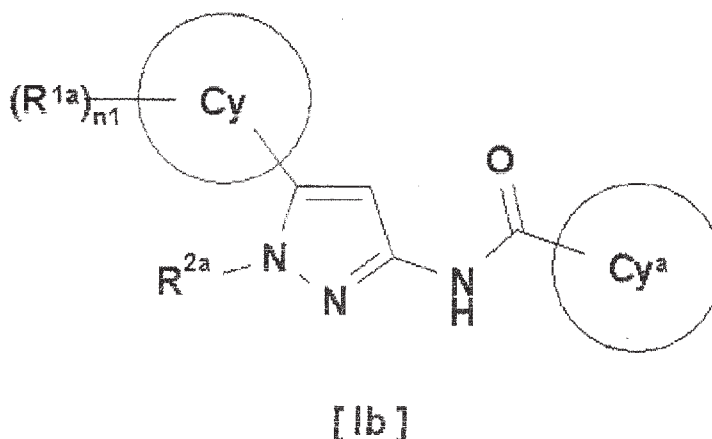
Párrafo 18: Un kit para el comercio que comprende

- 25 (a) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1 a 7 como un principio activo, y
 (b) un prospecto acerca de la composición farmacéutica que indica que la composición farmacéutica se puede usar o debe usarse para el tratamiento o la prevención de la diabetes mellitus de tipo II.

30 Párrafo 19: Un envase para el comercio que comprende

- 35 (a) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 1 a 7 como un principio activo, y
 (b) un prospecto acerca de la composición farmacéutica que indica que la composición farmacéutica se puede usar o debe usarse para el tratamiento o la prevención de la diabetes mellitus de tipo II.

Párrafo 20: Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo representado por la fórmula general [Ib]:



, en la que

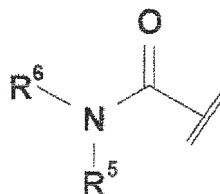
40 el Anillo Cy es

- 45 (1) arilo C₆₋₁₀,
 (2) cicloalquilo C₃₋₈ o
 (3) cicloalqueno C₃₋₈,

n1 es 0, 1, 2, 3 o 4,

R^{1a} es

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) hidroxilo,
- (3) carboxilo,
- (4) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (5) un grupo alqueno C₂₋₈,
- (6) un grupo alquino C₂₋₈,
- (7) un grupo alcoxi C₁₋₆,
- (8) un grupo cicloalquilo C₃₋₆,
- (9) un grupo haloalquilo C₁₋₆,
- (10) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆,
- (11) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
- (12) un grupo haloalcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
- (13) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
- (14) un grupo haloalquilsulfonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
- (15) un grupo haloalquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
- (16) un grupo cicloalquil C₃₋₆-alquino C₂₋₆,
- (17) un grupo haloalcoxi C₁₋₆,
- (18) un grupo carboxialcoxi C₁₋₆,
- (19) un grupo alquilsulfanilo C₁₋₆,
- (20) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆,
- (21) un grupo haloalquilsulfonilo C₁₋₆,
- (22) un grupo alquilcarbonilo C₁₋₈,
- (23) un grupo alquilo carbonilo C₁₋₆,
- (24) un grupo representado por la Fórmula:



, en la que

R₅ es

- (a) un átomo de hidrógeno, o
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆, y

R₆ es

- (a) un grupo alquilo C₁₋₆ o
- (b) un grupo haloalquilo C₁₋₆,

(25) un grupo heterocicloalquilo C₁₋₆ saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre) o

(26) un heterociclo oxi alquilo C₁₋₆ saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre), con la condición de que cuando n1 es 2, 3 o 4, cada R^{1a} es igual o diferente,

R^{2a} es

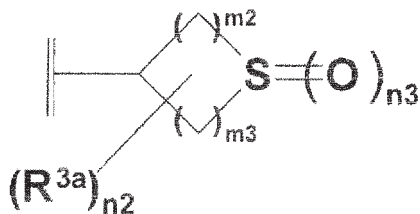
- (1) un grupo alquilo C₁₋₈,
- (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₆,
- (3) un grupo arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆,
- (4) un grupo heterocicloalquilo C₁₋₆ saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre),
- (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
- (6) un grupo haloalquilo C₁₋₆.
- (7) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
- (8) un grupo halocicloalquilo C₃₋₈,
- (9) un grupo arilo C₆₋₁₀ (el grupo arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (d) un grupo alqueno C₂₋₈,
- 5 (e) un grupo alquino C₂₋₆,
- (f) un grupo alcoxi C₁₋₆,
- (g) un grupo haloalquilo C₁₋₆,
- (h) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
- 10 (i) un grupo haloalcoxi C₁₋₆,
- (j) un grupo hidroxialcoxi C₁₋₆,
- (k) un grupo alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆,
- (l) un grupo carboxialcoxi C₁₋₆,
- (m) un grupo aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆,
- 15 (n) un grupo alquilsulfinil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆,
- (o) un grupo alquilsulfonyl C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆,
- (p) un grupo aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆.
- (q) un grupo heterociclo alcoxi C₁₋₆ saturado (el grupo heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C₁₋₆),
- 20 (r) un grupo heterociclo oxi saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre),
- (s) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
- (t) un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ y
- 25 (u) un grupo alquilsulfonyl C₁₋₆), o

(10) un grupo heterociclo saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos alquilo C₁₋₆), y

30 el Anillo Cy^a es un grupo seleccionado entre

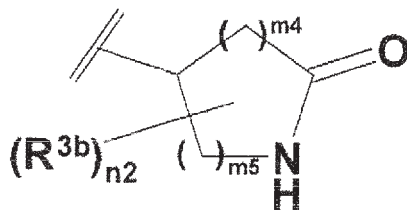
(1) un grupo representado por la Fórmula:



35 , en la que

m2 es 1, 2 o 3,
 m3 es 1, 2 o 3,
 40 n3 es 1 o 2,

(2) un grupo representado por la Fórmula:

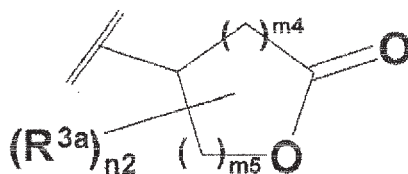


45 , en la que

m4 es 0, 1, 2 o 3,
 m5 es 0, 1 o 2,

, con la condición de que la suma de m4 y m5 sea 1 o más,

(3) un grupo representado por la Fórmula:

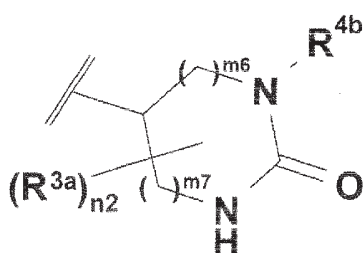


, en la que

5 m4 es 0, 1, 2 o 3,
m5 es 0, 1 o 2,

, con la condición de que la suma de m4 y m5 sea 1 o más,

10 (4) un grupo representado por la Fórmula:

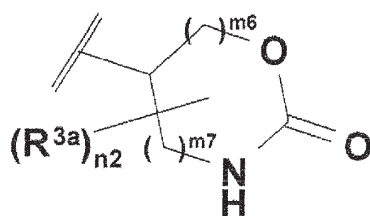


, en la que

15 m6 es 0, 1 o 2,
m7 es 0, 1 o 2,

, con la condición de que la suma de m6 y m7 sea 1 o más,

(5) un grupo representado por la Fórmula:

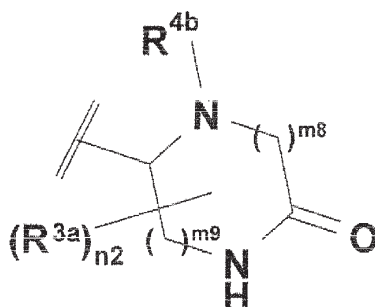


20 , en la que

25 m6 es 0, 1 o 2,
m7 es 0, 1 o 2,

, con la condición de que la suma de m6 y m7 sea 1 o más,

(6) un grupo representado por la Fórmula:

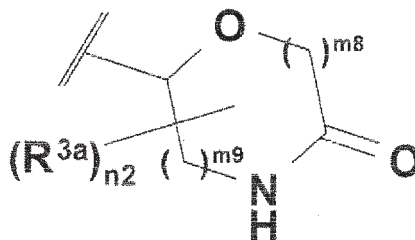


, en la que

m8 es 1 o 2,
m9 es 1 o 2, y

5

(7) un grupo representado por la Fórmula:



, en la que

m8 es 1 o 2,
m9 es 1 o 2,

10

n2 es 0, 1, 2, 3 o 4,

R^{3a} es

15

- (1) hidroxilo,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ o
- (3) un grupo hidroxilo alquilo C₁₋₆,

20

, con la condición de que cuando n2 es 2, 3 o 4, cada R^{3a} es igual o diferente,

R^{3b} es

25

- (1) hidroxilo,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (que forma opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente al mismo) o
- (3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆, o
- (4) cuando dos R^{3b} están unidos al mismo carbono, pueden formar opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que están unidos,

30

con la condición de que, cuando n2 es 2, 3 o 4, cada R^{3b} es igual o diferente, y

R^{4b} es

35

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (3) un grupo carboxialquilo C₁₋₆,
- (4) un grupo haloalquilo C₁₋₆ o
- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

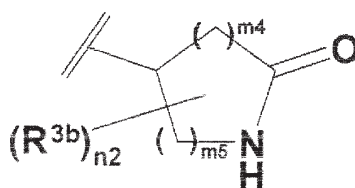
40

Párrafo 21: El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el párrafo 20, en el que

45

el Anillo Cy^a se selecciona entre

(1) un grupo representado por la Fórmula:



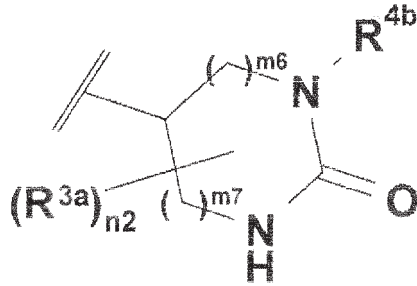
, en la que

m4 es 0, 1, 2 o 3,
 m5 es 0, 1 o 2,

, con la condición de que la suma de m4 y m5 sea 1 o más,

5

(2) un grupo representado por la Fórmula:



, en la que

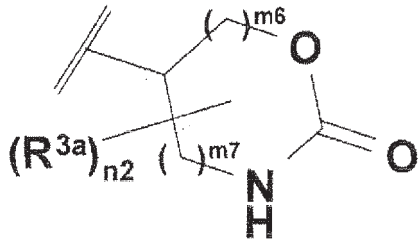
10

m6 es 0, 1 o 2,
 m7 es 0, 1 o 2,

, con la condición de que la suma de m6 y m7 sea 1 o más,

15

(3) un grupo representado por la Fórmula:



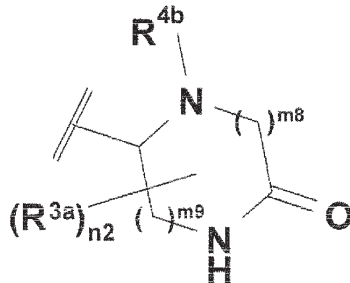
en la que

20

m6 es 0, 1 o 2,
 m7 es 0, 1 o 2,

, con la condición de que la suma de m6 y m7 sea 1 o más,

(4) un grupo representado por la Fórmula:



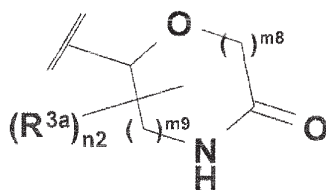
25

, en la que

30

m8 es 1 o 2,
 m9 es 1 o 2, y

(5) un grupo representado por la Fórmula:



, en la que

- 5 m8 es 1 o 2,
m9 es 1 o 2,
n2 es 0, 1, 2, 3 o 4,

R^{3a} es

- 10 (1) hidroxil,
(2) un grupo alquilo C₁₋₆ o
(3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆,

15 , con la condición de que cuando n2 es 2, 3 o 4, cada R^{3a} es igual o diferente,

R^{3b} es

- 20 (1) hidroxil,
(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (que forma opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente al mismo) o
(3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆, o
(4) cuando dos R^{3b} están unidos al mismo carbono, pueden formar opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que están unidos,

25 con la condición de que, cuando n2 es 2, 3 o 4, cada R^{3b} es igual o diferente, y

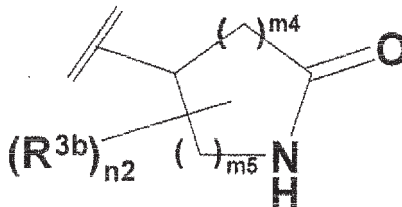
R^{4b} es

- 30 (1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C₁₋₆,
(3) un grupo carboxialquilo C₁₋₆,
(4) un grupo haloalquilo C₁₋₆ o
(5) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

35 Párrafo 22: El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el párrafo 20, en la que

40 el Anillo Cy^a se selecciona entre

- (1) un grupo representado por la Fórmula:

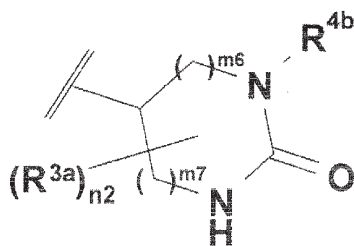


, en donde,

- 45 m4 es 0, 1, 2 o 3,
m5 es 0, 1 o 2,

, con la condición de que la suma de m4 y m5 sea 1 o más, y

- 50 (2) un grupo representado por la Fórmula:



, en la que

5 m6 es 0, 1 o 2,
m7 es 0, 1 o 2,

, con la condición de que la suma de m6 y m7 sea 1 o más,

10 n2 es 0, 1, 2, 3 o 4,
R^{3a} es

- (1) hidroxil,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ o
- (3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆,

15 , con la condición de que, cuando n2 es 2, 3 o 4, cada R^{3a} es igual o diferente,
R^{3b} es

- (1) hidroxil,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (que forma opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente al mismo) o
- (3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆, o
- (4) cuando dos R^{3b} están unidos al mismo carbono, pueden formar opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que están unidos,

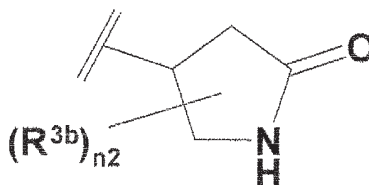
25 con la condición de que, cuando n2 es 2, 3 o 4, cada R^{3b} es igual o diferente, y
R^{4b} es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (3) un grupo carboxialquilo C₁₋₆,
- (4) un grupo haloalquilo C₁₋₆ o
- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

35 Párrafo 23: El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el párrafo 20, en la que

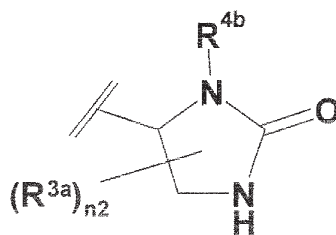
el Anillo Cy^a se selecciona entre

- (1) un grupo representado por la Fórmula:



40 , en la que
n2 es 0, 1, 2, 3 o 4, y

- (2) un grupo representado por la Fórmula:



, en la que
n2 es 0 o 1,

5 R^{3a} es

- (1) hidroxilo,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ o
- (3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆, y

10

R^{3b} es

- (1) hidroxilo,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (que forma opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente al mismo) o
- (3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆, o
- (4) cuando dos R^{3b} están unidos al mismo carbono, pueden formar opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que están unidos,

15

20 con la condición de que, cuando n2 es 2, 3 o 4, cada R^{3b} es igual o diferente, y

R^{4b} es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (3) un grupo carboxialquilo C₁₋₆,
- (4) un grupo haloalquilo C₁₋₆ o
- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

25

30 Párrafo 24: El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 20 a 23, en el que el anillo Cy es arilo C₆₋₁₀.

Párrafo 25: El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el párrafo 24, en el que el anillo Cy es fenilo.

Párrafo 26: El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 20 a 25, en el que R^{1a} es

35

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆,
- (4) un grupo haloalquilo C₁₋₆,
- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
- (6) un grupo haloalcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o
- (7) un grupo haloalcoxi C₁₋₆,

40

45 , con la condición de que cuando n1 es 2, 3 o 4, cada R^{1a} es igual o diferente.

Párrafo 27: El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 20 a 26

, en el que R^{2a} es un grupo arilo C₆₋₁₀ (el grupo arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

50

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ y
- (d) un grupo carboxialcoxi C₁₋₆).

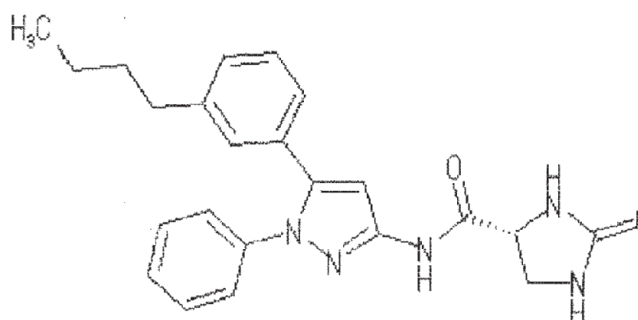
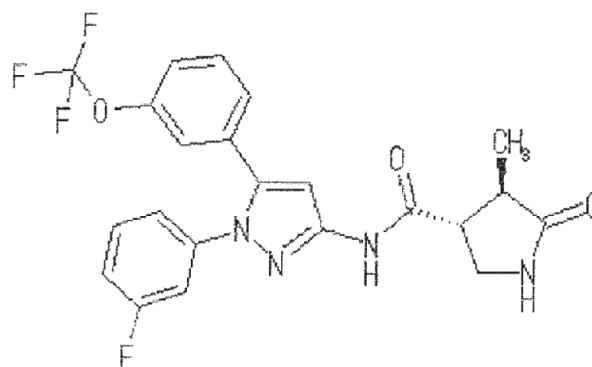
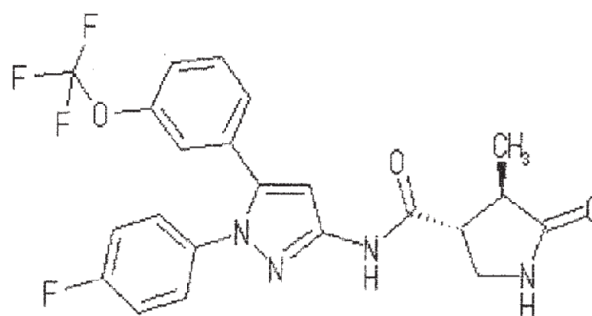
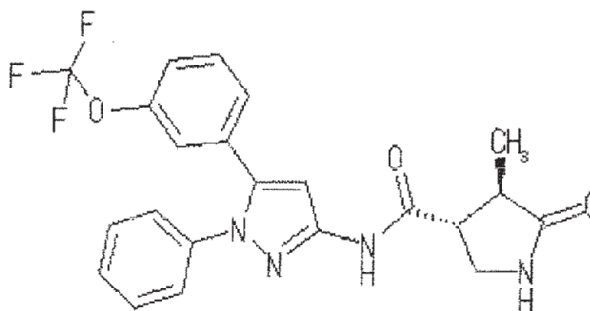
55

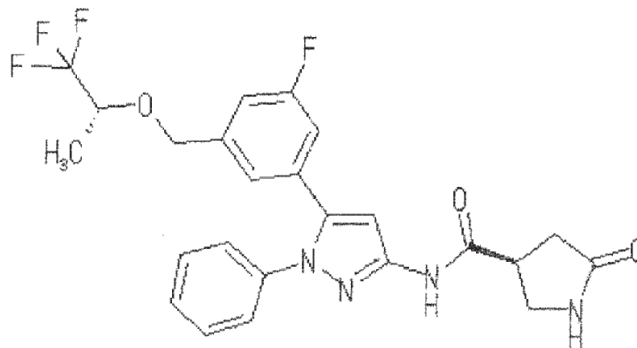
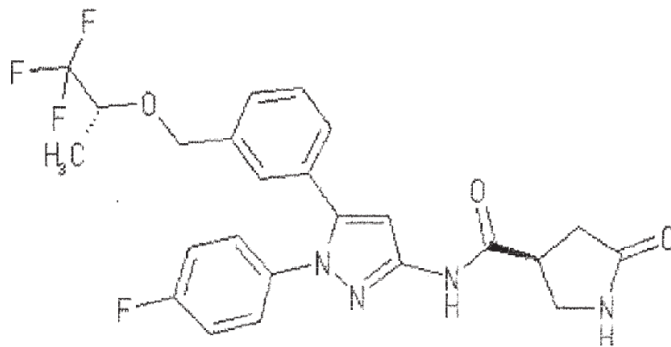
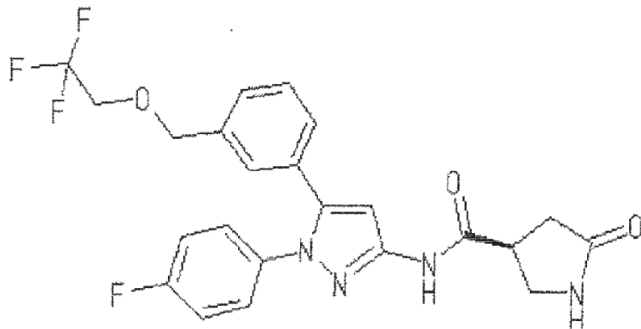
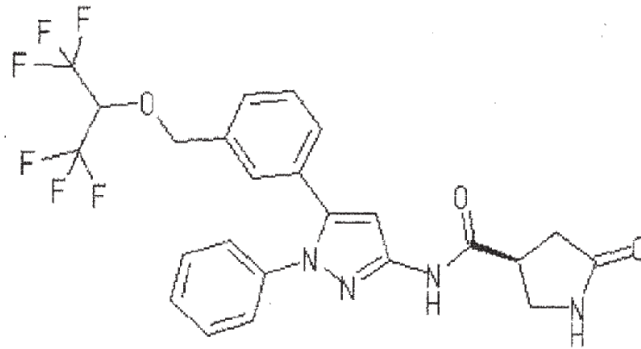
Párrafo 28: El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el párrafo 27, en el

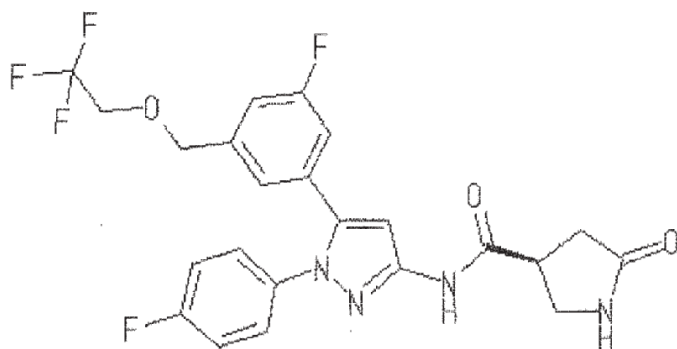
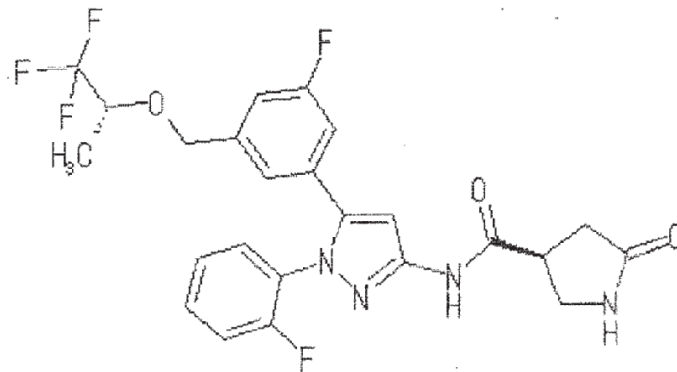
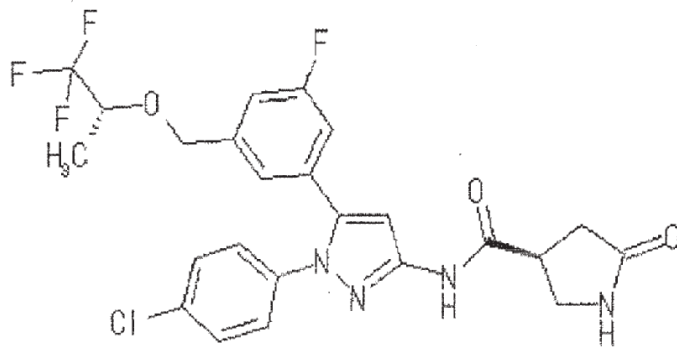
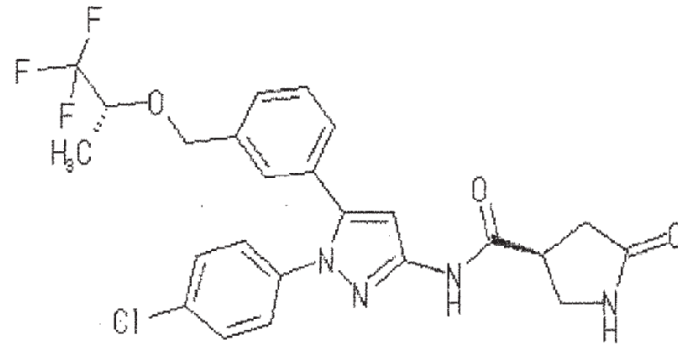
que R^{2a} es un grupo fenilo (el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

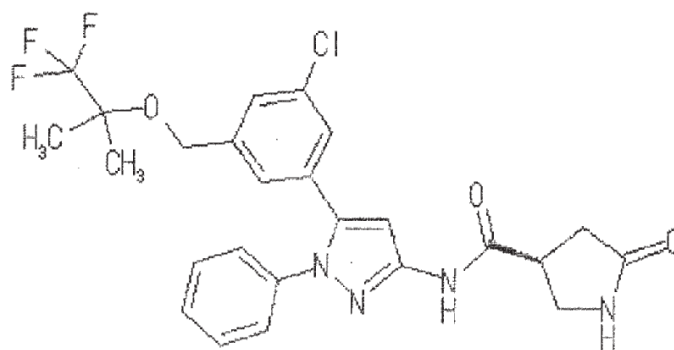
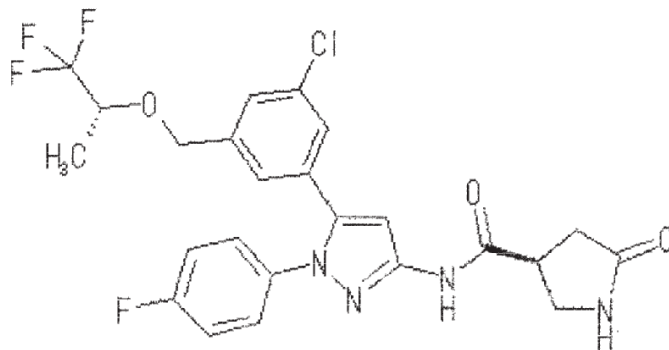
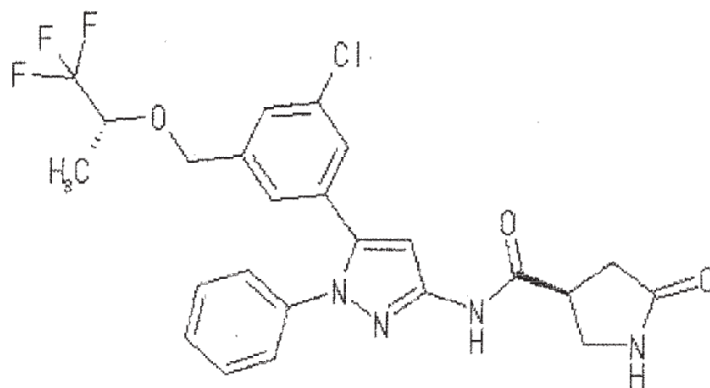
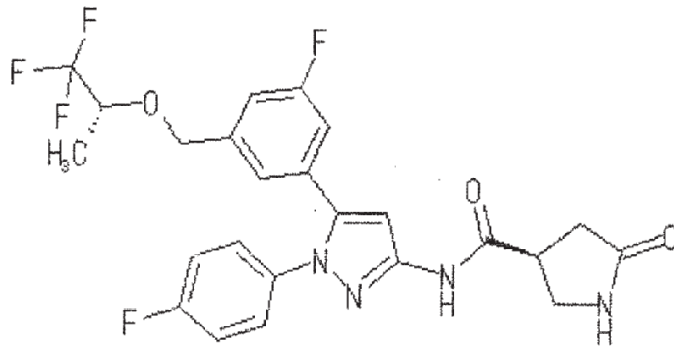
- 5 (a) un átomo de halógeno,
 (b) un grupo alquilo C₁₋₆,
 (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ y
 (d) un grupo carboxialcoxi C₁₋₆).

10 Párrafo 29: El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo del párrafo 20, en el que el compuesto se selecciona entre las siguientes Fórmulas:

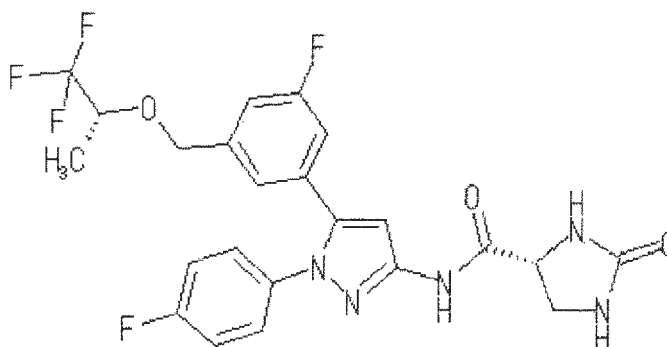








y



Párrafo 30: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de los párrafos 20 a 29 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Párrafo 31: Un inhibidor de SGLT1 que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 20 a 29.

Párrafo 32: Un agente para el tratamiento o la prevención de la diabetes que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 20 a 29.

10 Párrafo 33: El agente para el tratamiento o la prevención de la diabetes de acuerdo con el párrafo 32, en el que la diabetes es diabetes mellitus de tipo II.

Párrafo 34: Un método para inhibir SGLT1 que comprende administrar a mamíferos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de los párrafos 20 a 29.

15 Párrafo 35: Un método para el tratamiento o la prevención de la diabetes que comprende administrar a mamíferos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 20 a 29.

Párrafo 36: El método de acuerdo con el párrafo 35, en el que la diabetes es diabetes mellitus de tipo II.

Párrafo 37: Uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 20 a 29 para la fabricación de un inhibidor de SGLT1,

20 Párrafo 38: Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 20 a 29 para su uso en el tratamiento la prevención de la diabetes.

Párrafo 39: El uso de acuerdo con el párrafo 38 en el que la diabetes es diabetes mellitus de tipo II.

Párrafo 40: Un kit para el comercio que comprende

- 25 (a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 20 a 29 como un principio activo, y
(b) un prospecto acerca de la composición farmacéutica que indica que la composición farmacéutica, se puede usar o debe usarse para el tratamiento o la prevención, de la diabetes mellitus de tipo II.

30 Párrafo 41; Un envase para el comercio que comprende

- 35 (a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos 20 a 29 como un principio activo, y
(b) un prospecto acerca de la composición farmacéutica que indica que la composición farmacéutica se puede usar o debe usarse para el tratamiento o la prevención de la diabetes mellitus de tipo II.

Efecto de la invención

40 Como el compuesto de pirazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la presente invención tiene una actividad inhibidora de SGLT1, es útil para el tratamiento y/o prevención de la diabetes, obesidad, complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinopatía, nefropatía y neuropatía, que son conocidas como microangiopatía, así como enfermedades cerebrovasculares, cardiopatía isquémica y arteriosclerosis obliterans del miembro inferior que se conocen como macroangiopatía), cardiomiopatía hipertrófica, insuficiencia cardiaca isquémica, cáncer y estreñimiento.

45 Mejor modo de llevar a cabo la invención

Las definiciones de los términos en la presente descripción son como se indica a continuación.

50 La expresión "opcionalmente sustituido" incluye casos en los que las posiciones reemplazables de un grupo pretendido están sustituidas y no sustituidas (sin sustituir). En este caso, la expresión "no sustituido" significa el caso en el que todas las posiciones reemplazables de un grupo pretendido están ocupadas por átomos de hidrógeno.

Por ejemplo, la expresión "opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos alquilo C₁₋₆" incluye casos en los que las posiciones reemplazables de un grupo pretendido están sustituidas con 1-4 grupos alquilo C₁₋₆ y no sustituidas (sin sustituir), y cada uno de los sustituyentes puede ser igual o diferente.

- 5 A menos que se especifique de otro modo, una explicación de cada grupo se aplica al caso en el que el grupo es un resto de otros grupos o un sustituyente.

Un "átomo de halógeno" incluye, por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo.

- 10 Uno preferible es un átomo de flúor o átomo de cloro.

Un grupo "alquilo C₁₋₈" significa un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono, y la expresión grupo "alquilo C₁₋₆" significa el grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono.

- 15 Entre este grupo, por ejemplo, se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo.

- 20 Uno preferibles es un grupo alquilo C₁₋₆. Son más preferibles, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, isopentilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, hexilo, y 3,3-dimetilbutilo.

Son especialmente preferibles metilo, etilo, propilo, n-butilo e isopentilo.

- 25 Un grupo "alqueno C₂₋₈" significa un grupo hidrocarburo que tiene al menos un doble enlace de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 2-8 átomos de carbono.

- 30 Como este grupo, por ejemplo, se mencionan vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-etilvinilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 1-isopropilvinilo, 2,4-pentadienilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2,4-hexadienilo, 1-metil-1-pentenilo, 3,3-dimetilbutenilo (en concreto, 3,3-dimetil but-1-eneilo).

- 35 Uno preferible es un grupo alqueno. Son más preferibles 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo y 3,3-dimetil but-1-eneilo.

Un grupo "alquino C₂₋₆" significa un grupo hidrocarburo que tiene al menos un triple enlace de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 2-6 átomos de carbono y "grupo alquino C₂₋₈" significa un grupo hidrocarburo que tiene al menos un triple enlace de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 2-8 átomos de carbono.

- 40 Específicamente, se mencionan etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, isopropinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-1-propinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-metil-2-propinilo, 1-etiletinilo, 3,3-dimetilbutinilo (en concreto, 3,3-dimetil but-1-ineilo).

Uno preferible es un grupo alquino C₂₋₆. Es más preferible 3,3-dimetilbut-1-ineilo.

- 45 Un "grupo alcoxi C₁₋₆" significa un grupo alcoxi con una cadena lineal o una cadena ramificada de 1-6 átomos de carbono.

Entre este grupo, por ejemplo, se incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, 2-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, neopentiloxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilpropoxi y hexiloxi.

- 50 Uno preferible es un grupo alcoxi C₁₋₄. Son más preferibles metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, isopentiloxi (en concreto, 3-metilbutoxi), neopentiloxi (en concreto, 2,2-dimetilpropoxi), 1,1-dimetilpropoxi y 3,3-dimetilbutoxi.

- 55 Un grupo "arilo C₆₋₁₀" significa un grupo hidrocarburo aromático que tiene 6-10 átomos de carbono.

Entre este grupo, por ejemplo, se incluyen fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

Uno preferible es fenilo.

- 60 Un grupo "cicloalquilo C₃₋₈" significa un grupo hidrocarburo saturado monocíclico que tiene 3-8 átomos de carbono, y el grupo "cicloalquilo C₃₋₆" significa el grupo hidrocarburo saturado monocíclico que tiene 3-6 átomos de carbono.

Entre este grupo, por ejemplo, se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

- 65 Uno preferible es un grupo cicloalquilo C₃₋₇. Es más preferible ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o

cicloheptilo.

Un grupo "cicloalqueno C_{3-8} " significa un grupo hidrocarburo insaturado monocíclico que tiene 3-8 átomos de carbono, que incluye uno o más dobles enlaces.

5 Entre este grupo, por ejemplo, se incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Uno preferible es un grupo cicloalqueno C_{3-6} . Es más preferible ciclohexenilo. Es especialmente preferible 1-ciclohexenilo.

10 Un grupo "heterociclo saturado" significa un grupo que tiene un anillo de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, además de un átomo de carbono, y cuyos números atómicos que constituyen el anillo son de 4 a 6, preferiblemente de 5 a 6.

15 Entre este grupo, por ejemplo, se incluyen pirrolidinilo, pirrolidina (1-pirrolidinilo, etc.), piperidinilo, piperidino (1-piperidinilo, etc.), morfolinilo, morfolino (4-morfolinilo, etc.), tiomorfolinilo, tiomorfolino (4-tiomorfolinilo, etc.), piperazinilo, piperazino (1-piperazinilo, etc.), tetrahidropirano ((R)-tetrahidropirano-3-ilo, (S)-tetrahidropirano-3-ilo, etc.), tetrahidrofurano ((R)-tetrahidrofurano-3-ilo, (S)-tetrahidrofurano-3-ilo, etc.), oxetanilo, etc.

20 Uno preferible es un grupo heterociclo saturado con de 5 a 6 miembros que tiene en su anillo o que contiene un heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno además de un átomo de carbono. Son más preferibles tetrahidropirano, tetrahidrofurano, oxetanilo y pirrolidinilo. Son especialmente preferibles (R)-tetrahidropirano-3-ilo, (S)-tetrahidropirano-3-ilo, 4-tetrahidropirano, (R)-tetrahidrofurano-3-ilo, (S)-tetrahidrofurano-3-ilo, oxetano-3-ilo y 1-pirrolidinilo.

25 Un grupo "haloalquilo C_{1-6} " significa un grupo "alquilo C_{1-6} " de la definición mencionada anteriormente sustituido con 1 a 13 "átomos de halógeno" de la definición mencionada anteriormente. Cuando se sustituyen con múltiples átomos de halógeno, cada átomo de halógeno es igual o diferente. Uno preferible es un grupo que está sustituido con 1 a 6 "átomos de halógeno". Es más preferible el grupo que está sustituido con 1 a 6 átomos de flúor.

30 Entre este grupo, por ejemplo, se incluyen 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluoro-2-metilpropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, pentafluoroetilo y 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletilo.

35 Uno preferible es un grupo haloalquilo C_{1-6} . Es más preferible 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluoro-2-metilpropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 3,3,3-trifluoropropilo.

Un grupo "hidroxialquilo C_{1-6} " significa un grupo en el que el grupo o grupos hidroxilo están mono o disustituidos en el grupo "alquilo C_{1-6} " de la definición mencionada anteriormente. Uno preferible es un grupo que está monosustituido con un grupo hidroxilo.

40 Entre este grupo, por ejemplo, se incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 4-hidroxibutilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilbutilo, 5-hidroxipentilo y 6-hidroxihexilo.

45 Uno preferible es un grupo hidroxialquilo C_{1-4} . Son más preferibles hidroximetilo, 2-hidroxietilo y 1-hidroxi-1-metiletilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilpropilo y 1-hidroxi-2,2-dimetilbutilo.

Un grupo "alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} " significa un grupo en el que el grupo o grupos "alcoxi C_{1-6} " de la definición mencionada anteriormente están mono o disustituidos en el grupo "alquilo C_{1-6} " de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos alcoxi C_{1-6} están disustituidos, cada grupo alcoxi C_{1-6} es igual o diferente.

50 Entre este grupo, por ejemplo, se incluyen metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, isopropoximetilo, isobuloximetilo, *tert*-butoximetilo, (R)-*sec*-butoximetilo, (S)-*sec*-butoximetilo, 2-metoxietilo, (R)-1-propoxietilo, (S)-1-propoxietilo, 1-etilpropoximetilo, 1-metoxi-1-metiletilo, 1,2-dimetoxietilo, 2,2-dimetilpropoximetilo, 2-metoxi-1,1-dimetiletilo, 1-metil-1-propoxi-etilo, 2-isopropoxietilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 2,3-dietoxipropilo, 4-metoxibutilo, 5-metoxipentilo, 5-etoxipentilo, 6-metoxihexilo, 6-etoxihexilo, pentiloximetilo y hexiloximetilo.

60 Uno preferible es un grupo alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-3} . Son más preferibles metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, isopropoximetilo, isobutoximetilo, 1-metoxi-1-metiletilo, 2-isopropoxietilo, *tert*-butoximetilo, (R)-*sec*-butoximetilo, (S)-*sec*-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, (R)-1-propoxietilo, (S)-1-propoxietilo, 1-etoxi-1-metiletilo, 1-metoxi-1-metiletilo, 2,2-dimetilpropoximetilo, 2-metoxi-1,1-dimetiletilo y 1-metil-1-propoxi-etilo.

Un grupo "cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} " significa un grupo en el que uno o más grupos "cicloalquilo C_{1-6} " de la definición mencionada anteriormente están mono o disustituidos en el grupo "alquilo C_{1-6} " de la definición mencionada anteriormente.

65 Cuando los grupos cicloalquilo C_{3-8} están disustituidos, cada grupo cicloalquilo C_{3-8} es igual o diferente.

- Entre este grupo, por ejemplo, se incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclooctilmetilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, 2-cicloheptiletilo, 2-ciclooctiletilo, 3-ciclopropilpropilo, 3,3-diciclopropilpropilo, 3-ciclobutilpropilo, 3-ciclopentilpropilo, 2-ciclohexilpropilo, 3-cicloheptilpropilo, 3-ciclooctilpropilo, 4-ciclopropilbutilo, 4-ciclobutilmetilo, 4-ciclopentilbutilo, 4-ciclohexilbutilo, 4-cicloheptilbutilo, 4-ciclooctilbutilo, 5-ciclopropilpentilo, 5-ciclobutilpentilo, 3-ciclopentilpentilo, 5-ciclopentilpentilo, 5-ciclohexilpentilo, 5-cicloheptilpentilo, 5-ciclooctilpentilo, 6-ciclopropilhexilo, 6-ciclobutilhexilo, 6-ciclopentilhexilo, 6-ciclohexilhexilo, 6-cicloheptilhexilo y 6-ciclooctilhexilo.
- 5
- Uno preferible es un grupo cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₃. Son más preferibles ciclohexilmetilo, 2-ciclopentiletilo y 2-ciclohexiletilo.
- 10
- Un grupo "cicloalquil C₃₋₆-alquino C₂₋₆" significa un grupo en el que uno o más grupos "cicloalquilo C₃₋₆" de la definición mencionada anteriormente están mono o disustituidos en el grupo "alquino C₂₋₆" de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos cicloalquilo C₃₋₆ están disustituidos, cada grupo cicloalquilo C₃₋₆ es igual o diferente. Un grupo preferible es un grupo alquino C₂₋₆ monosustituido con el grupo cicloalquilo C₃₋₆.
- 15
- Como este grupo, por ejemplo, se mencionan ciclopropiletinilo, ciclobutiletinilo, ciclopentiletinilo, ciclohexiletinilo, ciclopropil-1-propinilo.
- 20
- Uno preferible es cicloalquil C₃₋₆-alquino C₂₋₄. Es más preferible ciclopropiletinilo.
- Un grupo "aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆" significa un grupo en el que el grupo o grupos "arilo C₆₋₁₀" de la definición mencionada anteriormente están mono o disustituidos en el grupo "alquilo C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente.
- 25
- Cuando los grupos arilo C₆₋₁₀ están disustituidos, cada grupo arilo C₆₋₁₀ es igual o diferente.
- Entre este grupo, por ejemplo, se incluyen bencilo, naftilmetilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 2-naftiletilo y 3,3-difenilpropilo.
- 30
- Uno preferible es un grupo aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₃. Son más preferibles bencilo y 2-feniletilo.
- Un grupo "heterocicloalquilo C₁₋₆ saturado" significa un grupo en el que el grupo o grupos "heterociclo saturado" de la definición mencionada anteriormente están mono o disustituidos en el grupo "alquilo C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos heterociclo saturado están disustituidos, cada grupo heterociclo saturado es igual o diferente.
- 35
- Entre este grupo, por ejemplo, se incluyen (1-pirrolidinil)metilo (en concreto pirrolidin-1-ilmetilo), (1-piperidinil)metilo, (4-morfolinil)metilo, (4-tiomorfolinil)metilo, (1-piperazinil)metilo, (4-tetrahidropiranil)metilo, 2-(1-pirrolidinil)etilo, 2-(1-piperidinil)etilo, 2-(4-morfolinil)etilo, 2-(4-tiomorfolinil)etilo, 2-(1-piperazinil)etilo, 2-(4-tetrahidropiranil)etilo y 2-(4-tetrahidropiranil)propilo.
- 40
- Uno preferible es un grupo heterocicloalquilo C₁₋₃ saturado. Son más preferibles (4-tetrahidropiranil)metilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 2-(1-pirrolidinil)etilo y 2-(4-tetrahidropiranil)etilo.
- 45
- Un grupo "haloalcoxi C₁₋₆" significa un grupo que tiene de 1 a 13 "átomos de halógeno" de la definición mencionada anteriormente sustituidos en el grupo "alcoxi C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente. Cuando múltiples átomos de halógeno están sustituidos, cada átomo de halógeno es igual o diferente. Uno preferible es un grupo que está sustituido con 1 a 6 "átomos de halógeno". Más preferible es un grupo que está sustituido con 1 a 6 átomos de flúor.
- 50
- Entre este grupo, por ejemplo, se incluyen fluorometoxi, clorometoxi, bromometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 3-fluoropropoxi, 3-cloropropoxi, 4-fluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 1,1-difluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 1,1-difluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 3,3-difluoropropoxi, 1,1-difluoro-2-metilpropoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, pentafluoroetoxi y 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletoxi.
- 55
- Uno preferible es un grupo haloalcoxi C₁₋₄. Otro grupo preferible es un grupo haloalcoxi C₁₋₆ cuyos halógenos son de 1 a 3 átomos de flúor. Son más preferibles trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi y 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletoxi.
- 60
- Un grupo "hidroxialcoxi C₁₋₆" significa un grupo en el que el grupo o grupos hidroxil están mono o disustituidos en el grupo "alcoxi C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente. Uno preferible es un grupo que están monosustituido con el grupo hidroxil.
- 65
- Como este grupo, por ejemplo, se mencionan hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi, 1-hidroxi-1-metiletoxi, 1,2-dihidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 1-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi, 4-hidroxibutoxi, 1-hidroxi-2,2-dimetilbutoxi, 5-hidroxipentiloxi, 6-hidroxihexiloxi.

Uno preferible es un grupo hidroxialcoxi C₁₋₄. Es más preferible 2-hidroxietoxi.

Un grupo "carboxialcoxi C₁₋₆" significa un grupo en el que el o los carboxis están mono o disustituídos en el grupo "alcoxi C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente. Uno preferible es un grupo que están monosustituído con un carboxi.

Entre este grupo, por ejemplo, se incluyen carboximetoxi, 2-carboxietoxi, 3-carboxipropoxi, 2-carboxi-1-metiletoxi, 4-carboxibutoxi, 5-carboxipentiloxi y 6-carboxihexiloxi.

Uno preferible es un grupo carboxialcoxi C₁₋₄. Es más preferible carboximetoxi.

Un grupo "alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆" significa un grupo en el que el "alcoxi C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente está mono o disustituídos en el grupo "alcoxi C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos alcoxi C₁₋₆ están disustituídos, cada grupo alcoxi C₁₋₆ es igual o diferente.

Como este grupo, por ejemplo, se mencionan metoximetoxi, etoximetoxi, n-propoximetoxi, isobutoximetoxi, *terc*-butoximetoxi, (R)-*sec*-butoximetoxi, (S)-*sec*-butoximetoxi, 2-metoxietoxi, (R)-1-propoxietoxi, (S)-1-propoxietoxi, 1-etilpropoxietoxi, 1-metoxi-1-metiletoxi, 1,2-dimetoxietoxi, 2,2-dimetilpropoximetoxi, 2-metoxi-1,1-diraetiletoxi, 1-metil-1-propoxi-etoxi, 2-isopropoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 3-etoxipropoxi, 2,3-dietoxipropoxi, 4-metoxibutoxi, 5-metoxipentiloxi, 5-etoxipentiloxi, 6-metoxihexiloxi, 6-etoxihexiloxi, pentiloximetoxi, hexiloxinetoxi.

Uno preferible es un grupo alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₂₋₄. Es más preferible 2-metoxietoxi.

Un grupo "aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆" significa un grupo en el que el grupo "arilo C₆₋₁₀" de la definición mencionada anteriormente está mono o disustituído en el grupo "alcoxi C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos arilo C₁₋₁₀ están disustituídos, cada grupo arilo C₆₋₁₀ es igual o diferente.

Como este grupo, se menciona benciloxi, naftimetiloxi, 1-feniletiloxi, 2-feniletiloxi, 2-naftiletiloxi, 3,3-difenilpropoxi, por ejemplo.

Uno preferible es un grupo aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₃. Más preferiblemente es benciloxi.

Un grupo "haloalcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆" significa un grupo en el que el grupo "haloalcoxi C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente está mono o disustituído en el grupo "alquilo C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos haloalcoxi C₁₋₆ están disustituídos, cada grupo haloalcoxi C₁₋₆ es igual o diferente.

Como este grupo, por ejemplo, se mencionan fluorometoximetilo, clorometoximetilo, bromometoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, 2-cloroetoximetilo, 2-bromoetoximetilo, 3-fluoropropoximetilo, 3-cloropropoximetilo, 4-fluorobutoximetilo, 4-clorobutoximetilo, 1,1-difluoroetoximetilo, 2,2-difluoroetoximetilo, 1,1-difluoropropoximetilo, 2,2-difluoropropoximetilo, 3,3-difluoropropoximetilo, 1,1-difluoro-2-metilpropoximetilo, trifluorometoximetilo, 2,3-bis-trifluorometoxipropilo, 2,2,2-trifluoroetoximetilo, 3,3,3-trifluoropropoximetilo, 4,4,4-trifluorobutoximetilo, pentafluoroetoximetilo, 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etoximetilo, 1-(trifluorometoxi)etilo, 1-metil-2,3-bis-trifluorometoxipropilo, 1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo, 1-(3,3,3-trifluoropropoxi)etilo, 1-(4,4,4-trifluorobutoxi)etilo, 1-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletoxi)etilo, 2-(trifluorometoxi)etilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo, 2-(3,3,3-trifluoropropoxi)etilo, 2-(4,4,4-trifluorobutoxi)etilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etoxi)etilo, 1-metil-1-(trifluorometoxi)etilo, 1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo, 1-metil-1-(3,3,3-trifluoropropoxi)etilo, 1-metil-1-(4,4,4-trifluorobutoxi)etilo, 1-metil-1-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etoxi)etilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoximetilo, 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etoximetilo, 2,2,2-trifluoro-1-metil-1-trifluorometil-etoximetilo, 3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propoximetilo, 4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoximetilo, 1,1-dimetil-3,3,3-trifluoropropoximetilo, 2,2-dimetil-3,3,3-trifluoropropoximetilo, 4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoximetilo, 1,1-dimetil-4,4,4-trifluorobutoximetilo, 2,2-dimetil-4,4,4-trifluorobutoximetilo, 3-metil-4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)-butoximetilo, 2-metil-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometil-propoximetilo.

Uno preferible es un grupo haloalcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₃. Son más preferibles trifluorometoximetilo, 2,2,2-trifluoroetoximetilo, 3,3,3-trifluoropropoximetilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoximetilo, 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etoximetilo y 2,2,2-trifluoro-1-metil-1-trifluorometil-etoximetilo.

Un grupo "halocicloalquilo C₃₋₈" significa un grupo en el que de 1 a 15 "átomos de halógeno" de la definición mencionada anteriormente están sustituidos en el grupo "cicloalquilo C₃₋₈" de la definición mencionada anteriormente. Un grupo preferible es un grupo que está sustituido con 1 a 2 "átomos de halógeno".

Cuando múltiples átomos de halógeno están sustituidos, cada átomo de halógeno puede ser igual o diferente.

Entre este grupo, por ejemplo, se incluyen 2-fluorociclopropilo, 2-clorociclopropilo, 3-fluorociclobutilo, 3-clorociclobutilo, 3-fluorociclopentilo, 3-clorociclopentilo, 4-fluorociclohexilo, 4-fluorocicloheptilo, 5-fluorociclooctilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2,2-diclorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 3,3-diclorociclobutilo, 3,3-difluorociclopentilo,

3,3-diclorociclopentilo, 4,4-difluorociclohexilo y 4,4-diclorociclohexilo.

Uno preferible es un grupo halocicloalquilo C₃₋₆. Otro grupo preferible es un grupo halocicloalquilo C₃₋₈ cuyos átomos de halógeno son de 1 a 3 átomos de flúor. Es más preferible 4,4-difluorociclohexilo.

5 Un grupo "alquil C₁₋₄-sulfanilo" significa el grupo sulfanilo sustituido con el grupo "alquilo C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente.

10 Como este grupo, por ejemplo, se mencionan metilsulfanilo, etilsulfanilo, propilsulfanilo, isopropilsulfenilo, n-butilsulfanilo, isobutilsulfanilo, sec-butilsulfanilo, *terc*-butilsulfanilo, pentilsulfanilo, 1,1-dimetilpropilsulfanilo, 2,2-dimetilpropilsulfanilo, hexilsulfanilo.

Uno preferible es isobutilsulfanilo.

15 Un grupo "alquil C₁₋₆-sulfonilo" significa un grupo sulfonilo sustituido con el grupo "alquilo C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente.

20 Como este grupo, por ejemplo, se mencionan metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo (en concreto, propano-2-sulfonilo), n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo (en concreto, 2-metilpropano-1-sulfonilo), sec-butilsulfonilo, *terc*-butilsulfonilo (en concreto, 2-metilpropano-2-sulfonilo), pentilsulfonilo, 1,1-dimetilpropilsulfonilo, hexilsulfonilo, 2,2-dimetilpropilsulfonilo (en concreto, 2,2-dimetilpropano-1-sulfonilo).

Son preferibles propano-2-sulfonilo, 2-metilpropano-1-sulfonilo, 2-metilpropano-2-sulfonilo y 2,2-dimetilpropano-1-sulfonilo.

25 Un grupo "haloalquil C₁₋₆-sulfonilo" significa un grupo sulfonilo sustituido con el grupo "haloalquilo C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente.

30 Como este grupo, por ejemplo, se mencionan 2-fluoroetanosulfonilo, 2-cloroetanosulfonilo, 2-bromoetanosulfonilo, 3-fluoropropanosulfonilo, 3-cloropropanosulfonilo, 4-fluorobutanosulfonilo, 4-clorobutanosulfonilo, 1,1-difluoroetanosulfonilo, 1,1-difluoropropanosulfonilo, 1,1-difluoro-2-metilpropanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo, 3,3,3-trifluoropropanosulfonilo, 4,4,4-trifluorobutanosulfonilo, pentafluoroetanosulfonilo, 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletanosulfonilo.

35 Son preferibles 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo y 3,3,3-trifluoropropanosulfonilo.

Un grupo "alquil C₁₋₈-carbonilo" significa un grupo carbonilo sustituido con el grupo "alquilo C₁₋₈" de la definición mencionada anteriormente.

40 Como este grupo, se mencionan acetilo, propionilo, 2,2-dimetilpropionilo, butirilo, 3-metilbutirilo, 2,2-dimetilbutirilo, pentanoilo, 4-metilpentanoilo, 3,4-dimetilpentanoilo, heptanoilo, nonanoilo, por ejemplo.

Son preferibles 2,2-dimetilbutirilo y 2,2-dimetilpropionilo.

45 Un grupo "alquiloxi C₁₋₆-carbonilo" significa a grupo carbonilo sustituido con el grupo "alcoxi C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente.

50 Como este grupo, por ejemplo, se mencionan metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, isopentiloxicarbonilo, 2-metilbutoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, neopentiloxicarbonilo, 3,3-dimetilbutoxicarbonilo, 1-etilpropoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo.

Un grupo "alcoxi C₁₋₆-carboniloxi" significa un grupo carboniloxi sustituido con el grupo "alcoxi C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente.

55 Como este grupo, por ejemplo, se mencionan metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, isopropoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, isobutoxicarboniloxi, sec-butoxicarboniloxi, *terc*-butoxicarboniloxi, pentiloxicarboniloxi, isopentiloxicarboniloxi, 2-metil butoxicarboniloxi, 1,1-dimetilpropoxicarboniloxi, neopentiloxicarboniloxi, 3,3-dimetil butoxicarboniloxi, 1-etilpropoxicarboniloxi, hexiloxicarboniloxi.

60 Uno preferible es un grupo alcoxi C₁₋₄-carboniloxi. Es más preferible *terc*-butoxicarboniloxi. Uno preferible es *terc*-butoxicarbonilo.

65 Un grupo "alquil C₁₋₆-sulfonilalquilo C₁₋₆" significa un grupo en el que el grupo "alquil C₁₋₆-sulfonilo" de la definición mencionada anteriormente está mono o disustituido en el grupo "alquilo C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos alquil C₁₋₆-sulfonilo están disustituidos, cada grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo es igual o

diferente. Un grupo preferible es un grupo que está monosustituido con el grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo.

5 Como este grupo, por ejemplo, se mencionan metilsulfonilmetilo y etilsulfonilmetilo (en concreto, etanosulfonilmetilo), propilsulfonilmetilo, isopropilsulfonilmetilo (en concreto, propano-2-sulfonilmetilo), n-butilsulfonilmetilo, isobutilsulfonilmetilo (en concreto, 2-metilpropano-1-sulfonilmetilo), sec-butilsulfonilmetilo, *terc*-butilsulfonilmetilo (en concreto, 2-metilpropano-2-sulfonilmetilo), pentilsulfonilmetilo, 1,1-dimetilpropilsulfonilmetilo, hexilsulfonilmetilo, 2,2-dimetilpropilsulfonilmetilo (en concreto, 2,2-dimetilpropano-1-sulfonilmetilo), 1-etilsulfoniletilo (en concreto, 1-etanosulfoniletilo), 1-isopropilsulfoniletilo (en concreto, 1-(propano-2-sulfonil)-etilo), 2-etilsulfoniletilo (en concreto, 2-etanosulfoniletilo), 2-isopropilsulfoniletilo (en concreto, 2-(propano-2-sulfonil)-etilo), 2,3-bis-metanosulfonilpropilo, 2,3-bis-metanosulfonil-1-metilpropilo, etc.

Uno preferible es un grupo alquil C₁₋₄-sulfonilalquilo C₁₋₃. Son más preferibles etanosulfonilmetilo y propano-2-sulfonilmetilo.

15 Un grupo "haloalquil C₁₋₆-sulfonilalquilo C₁₋₆" significa un grupo en el que el grupo "haloalquil C₁₋₆-sulfonilo" de la definición mencionada anteriormente está mono o disustituido en el grupo "alquilo C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos haloalquil C₁₋₆-sulfonilo están disustituidos, cada grupo haloalquil C₁₋₆-sulfonilo es igual o diferente. Un grupo preferible es un grupo que está monosustituido con un grupo haloalquil C₁₋₆-sulfonilo.

20 Como este grupo, por ejemplo, se mencionan 2-fluoroetanosulfonilmetilo, 2-cloroetanosulfonilmetilo, 2-bromoetanosulfonilmetilo, 3-fluoropropanosulfonilmetilo, 3-cloropropanosulfonilmetilo, 4-fluorobutanosulfonilmetilo, 4-clorobutanosulfonilmetilo, 1,1-difluoroetanosulfonilmetilo, 1,1-difluoropropanosulfonilmetilo, 1,1-difluoroisobutanosulfonilmetilo, trifluorometanosulfonilmetilo, 2,2,2-trifluoroetanosulfonilmetilo, 3,3,3-trifluoropropanosulfonilmetilo, 4,4,4-trifluorobutanosulfonilmetilo, pentafluoroetanosulfonilmetilo, 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etanosulfonilmetilo, 1-trifluorometanosulfoniletilo, 1-(2,2,2-trifluoroetanosulfonil)-etilo, 1-(3,3,3-trifluoropropanosulfonil)-etilo, 1-(4,4,4-trifluorobutanosulfonil)-etilo, 1-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etanosulfonil)-etilo, 2-trifluorometanosulfoniletilo, 2-(2,2,2-trifluoroetanosulfonil)-etilo, 2-(3,3,3-trifluoropropanosulfonil)-etilo, 2-(4,4,4-trifluorobutanosulfonil)-etilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletanosulfonil)-etilo, 1-metil-1-trifluorometanosulfoniletilo, 1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetanosulfonil)-etilo, 1-metil-1-(3,3,3-trifluoropropanosulfonil)-etilo, 1-metil-1-(4,4,4-trifluorobutanosulfonil)-etilo, 1-metil-1-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletanosulfonil)-etilo, 2,3-bis(2,2,2-trifluoroetanosulfonil)propilo, 1-metil-2,3-bis(2,2,2-trifluoroetanosulfonil)propilo.

Uno preferible es un grupo haloalquil C₁₋₄-sulfonilalquilo C₁₋₃. Uno preferible es 2,2,2-trifluoroetanosulfonilmetilo.

35 Un grupo "alquil C₁₋₆-sulfanilalcoxi C₁₋₆" significa un grupo en el que el grupo "alquil C₁₋₆-sulfanilo" de la definición mencionada anteriormente está mono o disustituido en el grupo "alcoxi C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos alquil C₁₋₆-sulfanilo están disustituidos, cada grupo alquilo sulfanilo es igual o diferente. Un grupo preferible es un grupo que está monosustituido con un grupo alquil C₁₋₆-sulfanilo.

40 Como este grupo, por ejemplo, se mencionan 2-metilsulfaniletoxi, 2-etilsulfaniletoxi, 2-propilsulfaniletoxi, 2-isopropilsulfaniletoxi, 2-n-butilsulfaniletoxi, 2-isobutilsulfaniletoxi, 2-sec-butil sulfaniletoxi, 2-*terc*-butil sulfaniletoxi, 2-pentilsulfaniletoxi, 2-(1,1-dimetilpropilsulfanil)etoxi, 2-(2,2-dimetilpropilsulfanil)etoxi, 2-hexilsulfaniletoxi, 3-metilsulfanilpropoxi, 3-etilsulfanilpropoxi, 3-propilsulfanilpropoxi, 3-isopropilsulfanilpropoxi, 3-n-butilsulfanilpropoxi, 3-isobutilsulfanilpropoxi, 3-sec-butilsulfanilpropoxi, 3-*terc*-butil sulfanilpropoxi, 3-pentilsulfanilpropoxi, 3-(1,1-dimetilpropilsulfanil)propoxi, 3-(2,2-dimetilpropilsulfanil)propoxi, 3-hexilsulfanilpropoxi, 2-metil-3-metilsulfanilpropoxi, 2-metil-3-isopropilsulfanilpropoxi, 2-metil-3-(2,2-dimetilpropilsulfanil)-propoxi, 2,3-bis-metilsulfanilpropoxi, 1-metil-2,3-bis-metilsulfanilpropoxi.

Uno preferible es alquil C₁₋₃-sulfanilalcoxi C₂₋₄. Es más preferible 3-metilsulfanilpropoxi.

50 Un grupo "alquil C₁₋₆-sulfonilalcoxi C₁₋₆" significa un grupo en el que el grupo "alquilsulfonilo C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente está mono o disustituido en el grupo "alcoxi C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos alquil C₁₋₆ sulfonilo están disustituidos, cada grupo alquil C₁₋₆ alquilo puede ser igual o diferente.

55 Un grupo preferible es un grupo que está monosustituido con un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo.

60 Como este grupo, por ejemplo, se mencionan 2-metilsulfoniletoxi, 2-etilsulfoniletoxi, 2-propilsulfoniletoxi, 2-isopropilsulfoniletoxi, 2-n-butilsulfoniletoxi, 2-isobutilsulfoniletoxi, 2-sec-butilsulfoniletoxi, 2-*terc*-butilsulfoniletoxi, 2-pentilsulfoniletoxi, 2-(1,1-dimetilpropilsulfonil)etoxi, 2-(2,2-dimetilpropilsulfonil)etoxi, 2-hexilsulfoniletoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, 3-etilsulfonilpropoxi, 3-propilsulfonilpropoxi, 3-isopropilsulfonilpropoxi, 3-n-butilsulfonilpropoxi, 3-isobutilsulfonilpropoxi, 3-sec-butilsulfonilpropoxi, 3-*terc*-butilsulfonilpropoxi, 3-pentilsulfonilpropoxi, 3-(1,1-dimetilpropilsulfonil)propoxi, 3-(2,2-dimetilpropilsulfonil)propoxi, 3-hexilsulfonilpropoxi, 2-metil-3-metilsulfonilpropoxi, 2-metil-3-isopropilsulfonilpropoxi, 2-metil-3-(2,2-dimetilpropilsulfonil)-propoxi, 2,3-bis-metilsulfonilpropoxi, 1-metil-2,3-bis-metilsulfonilpropoxi.

65

Uno preferible es alquil C₁₋₃-sulfonilalcoxi C₂₋₄. Es más preferible 3-metanosulfonilpropoxi.

Un grupo "haloalquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆" significa un grupo en el que un grupo amino, en el que el grupo "haloalquilo C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente está mono o disustituido, está mono o disustituido en el grupo "alquilo C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente. Un grupo preferible es un grupo que está monosustituido con un grupo amino en el que el grupo haloalquilo C₁₋₆ está monosustituido.

Como este grupo, por ejemplo, se mencionan 2-fluoroetilaminometilo, 2-cloroetilaminometilo, 2-bromoetilaminometilo, 3-fluoropropilaminometilo, 3-cloropropilaminometilo, 4-fluorobutilaminometilo, 4-clorobutilaminometilo, 1,1-difluoroetilaminometilo, 1,1-difluoropropilaminometilo, 1,1-difluoro-2-metilpropilaminometilo, 2,2,2-trifluoroetilaminometilo, 3,3,3-trifluoropropilaminofnetilo, 4,4,4-trifluorobutilaminometilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilaminometilo, 1-(2,2,2-trifluoroetilamino)-etilo, 2-(2,2,2-trifluoroetilamino)-etilo, 1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetilamino)-etilo, bis-(2,2,2-trifluoroetil)aminometilo.

Uno preferible es un grupo haloalquilamino C₁₋₃alquilo C₁₋₃. Es más preferible 2,2,2-trifluoroetilaminometilo.

Como grupo "cicloalquilo C₃₋₈", se mencionan ciclopropiloxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi, por ejemplo.

Uno preferible es un grupo cicloalquilo C₃₋₆. Es más preferible ciclopentiloxi y ciclobutoxi.

Un grupo "heterociclo oxi saturado" significa un grupo en el que se combinan un átomo de carbono químicamente aceptable en el grupo "heterociclo saturado" de la definición mencionada anteriormente y un átomo de oxígeno.

Como este grupo, por ejemplo, se mencionan oxetan-3-iloxi, tetrahidrofitran-3-iloxi, (R)-tetrahidrofurano-3-iloxi, (S)-tetrahidroforan-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi, (R)-tetrahidropiran-3-iloxi, (S)-tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, pirrolidin-3-iloxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, tetrahidrotiopiran-4-iloxi.

Uno preferible es oxetan-3-iloxi.

Un grupo "heterociclo oxialquilo C₁₋₆ saturado" significa un grupo en el que el grupo "heterociclo oxi saturado" de la definición mencionada anteriormente está mono o disustituido en el grupo "alquilo C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos heterociclo oxi saturado están disustituidos, cada grupo heterociclo oxi saturado es igual o diferente.

Como este grupo, por ejemplo, se mencionan oxetan-3-iloximetilo, tetrahidrofurano-3-iloximetilo, (R)-tetrahidrofurano-3-iloximetilo, (S)-tetrahidrofurano-3-iloximetilo, tetrahidropiran-3-iloximetilo, (R)-tetrahidropiran-3-iloximetilo, (S)-tetrahidropiran-3-iloximetilo, tetrahidropiran-4-iloximetilo, pirrolidin-3-iloximetilo, piperidin-3-iloximetilo, piperidin-4-iloximetilo, tetrahidrotiopiran-4-iloximetilo, 1-(oxetan-3-iloxi)-etilo, 1-(tetrahidropiran-4-iloxi)-etilo, 2-(oxetan-3-iloxi)-etilo, 2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-etilo, etc.

Uno preferible es un grupo heterociclo oxi alquilo C₁₋₃ saturado. Son más preferibles oxetan-3-iloximetilo, (R)-tetrahidrofurano-3-iloximetilo, (S)-tetrahidrofurano-3-iloximetilo, (R)-tetrahidropiran-3-iloximetilo, (S)-tetrahidropiran-3-iloximetilo, y tetrahidropiran-4-iloximetilo.

Un grupo "heterociclo alcoxi C₁₋₆ saturado" significa un grupo en el que el grupo "heterociclo saturado" de la definición mencionada anteriormente está mono o disustituido en el grupo "alcoxi C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos heterociclo saturado están disustituidos, cada grupo heterociclo saturado es igual o diferente.

Como este grupo, por ejemplo, se mencionan (3-pirrolidinil)metoxi (en concreto, pirrolidin-3-ilmetoxi), (4-piperidinil)metoxi, oxetan-3-ilmetoxi, (4-tetrahidropiranil)metoxi, 2-(1-pirrolidinil)etoxi, 2-(1-piperidinil)etoxi, 2-(4-morfolinil)etoxi, 2-(4-tiomorfolinil)etoxi, 2-(1-piperazinil)etoxi, 2-oxetan-3-iletoxi, 2-(4-tetrahidropiranil) etoxi, 2-(4-tetrahidropiranil)propoxi.

Uno preferible es un grupo heterocicloalcoxi C₁₋₃ saturado. Es más preferible oxetan-3-ilmetoxi.

Un grupo "aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆" significa un grupo en el que el grupo "aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente está mono o disustituido en el grupo "alcoxi C₁₋₆" de la definición mencionada anteriormente. Cuando el grupo aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆ está disustituido, cada grupo aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆ es igual o diferente.

Como este grupo, por ejemplo, se mencionan 2-benciloxietoxi, 2-naftilmetiloxietoxi, 2-(1-feniletiloxi)-etoxi, 2-(2-feniletiloxi)-etoxi, 2-(2-naftiletiloxi)-etoxi, 2-(3,3-difenilpropoxi)-etoxi, 3-benciloxipropoxi, 3-naftilmetiloxipropoxi, 3-(1-feniletiloxi)-propoxi, 3-(2-feniletiloxi)-propoxi, 3-(2-naftiletiloxi)-propoxi, 3-(3,3-difenilpropoxi)-propoxi, 3-benciloxi-2-metilpropoxi, 2,3-bis-benciloxipropoxi.

Uno preferible es un grupo aril C₆₋₁₀-alquil C₁₋₃-alcoxi C₁₋₃. Es más preferible 2-benciloxietoxi.

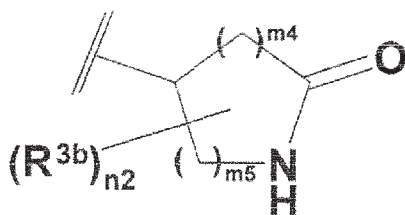
El caso según se usa en "-(CH₂)_m-X^a-(C=O)-" donde X^a es un "enlace" significa "-(CH₂)_m-(C=O)-".

- 5 En la Fórmula general [I], R³ está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del heterociclo dentro del intervalo químicamente aceptable y no está sustituido en los heteroátomos.

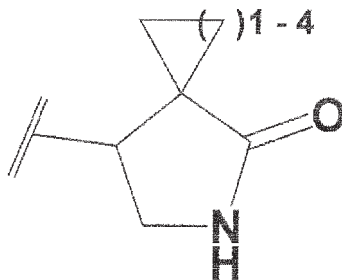
En la fórmula general [Ib], R^{3a} y R^{3b} en los heterociclos indicados por siete clases de fórmulas para el anillo Cy^a están opcionalmente sustituidos en los átomos de carbono del heterociclo dentro del intervalo químicamente aceptable y no están sustituidos en los heteroátomos.

10

En caso de que el anillo Cy^a sea de la Fórmula:



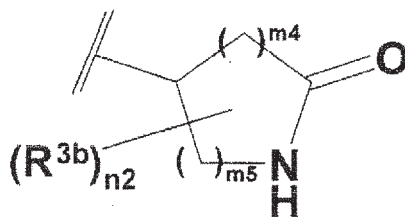
, la siguiente Fórmula:



15

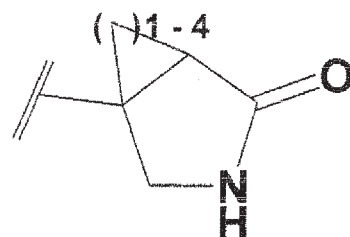
se ilustra para el compuesto representado por "cuando dos R^{3b} están unidos al mismo carbono, pueden formar un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que están unidos".

En caso de que el anillo Cy^a sea de la Fórmula:



20

y R^{3b} es alquilo C₁₋₆, la siguiente Fórmula:



se ilustra para el compuesto representado por "R^{3b} forma opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente al mismo".

25

Las realizaciones preferibles sobre cada grupo del compuesto (también se llama de ahora en adelante "compuesto de la presente invención") representado por la fórmula general [I] se explican a continuación.

La realización preferible del anillo Cy es arilo C₆₋₁₀. Los ejemplos preferibles del anillo Cy son fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 1-ciclohexenilo. Un anillo Cy más preferible es fenilo.

30

El ejemplo preferible de n1 es 1, 2, 3 o 4. De un modo más preferible n1 es 1.

La realización preferible de R¹ es

- 5 (1) un átomo de halógeno,
 (2) hidroxí,
 (3) carboxí,
 (4) un grupo alquilo C₁₋₅,
 (5) un grupo alcoxi C₁₋₄,
 10 (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₆,
 (7) un grupo haloalquilo C₁₋₄,
 (8) un grupo hidroxialquilo C₁₋₄,
 (9) un grupo alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₃,
 (10) un grupo haloalcoxi C₁₋₄ o
 15 (11) un grupo carboxialcoxi C₁₋₄,

con la condición de que, cuando n1 es 2, 3 o 4, cada R¹ es igual o diferente.

Otra realización preferible de R¹ es

- 20 (1) un átomo de halógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₆,
 (3) un grupo alcoxi C₁₋₆,
 (4) un grupo haloalquilo C₁₋₆,
 25 (5) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o
 (6) un grupo haloalcoxi C₁₋₆,

con la condición de que, cuando n1 es 2, 3 o 4, cada R¹ es igual o diferente.

- 30 El ejemplo preferible de R¹ es flúor, cloro, hidroxí, carboxí, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, etoxi, ciclopropilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluoro-2-metilpropilo, hidroximetilo, 1-hidroxí-1-metiletilo, 1-metoxi-1-metiletilo, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi 3,3,3-trifluoropropoxi o carboximetoxi.

35 La realización preferible de R² es

- (1) un grupo alquilo C₁₋₆,
 (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₃,
 (3) un grupo arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₃,
 40 (4) un grupo heterocicloalquilo C₁₋₃ saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 5 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre),
 (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₇,
 (6) un grupo haloalquilo C₁₋₄ (los halos son de 1 a 3 átomos de flúor),
 (7) un grupo alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₃,
 45 (8) un grupo halocicloalquilo C₃₋₈ (los halos son de 1 a 3 átomos de flúor),
 (9) un grupo fenilo (el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre
 (a) un átomo de halógeno,
 (b) un grupo alquilo C₁₋₃,
 50 (c) un grupo alcoxi C₁₋₃ y
 (d) un grupo carboxialcoxi C₁₋₃), o

- (10) un grupo heterociclo saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 5 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y está
 55 opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos alquilo C₁₋₃).

Otra realización preferible de R² es un grupo arilo C₆₋₁₀ (el grupo arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

- 60 (a) un átomo de halógeno,
 (b) un grupo alquilo C₁₋₆,
 (c) un grupo alcoxi C₁₋₆, y
 (d) un grupo carboxialcoxi C₁₋₆).

- 65 Los ejemplos preferibles de R² son etil propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, 3-metilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, hexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, bencilo, 2-feniletilo, 4-tetrahidropiraniometilo, 2-(4-tetrahidropirani)etilo, 2-(1-

5 pirrolidinil)etilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4-difluorociclohexilo, 2-isopropoxietilo, 2-ciclopentiletilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metil-4-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-carboximetoxifenilo, 4-tetrahidropirranilo y 2,6-dimetil-4-tetrahidropirranilo.

De un modo más preferible R^2 es un grupo fenilo.

10 El ejemplo preferible de n_2 es 0, 1 o 2.

De un modo más preferible, n_2 es 0 o 1.

El ejemplo preferible de m es 0, 1 o 2.

15 El ejemplo preferible de R^3 es metilo, etilo o 2-hidroxietilo.

El ejemplo preferible de X^a es un enlace, NH o N-metilo.

20 De un modo más preferible X^a es un enlace.

El ejemplo preferible de X^b es NH.

El ejemplo preferible de R^4 es un átomo de hidrógeno o metilo.

25 Las realizaciones preferidas de cada grupo del compuesto (también se llama de ahora en adelante "compuesto de la presente invención") representado por la fórmula general [Ib] se ilustran a continuación.

30 La realización preferible del anillo Cy es arilo C_{6-10} . Los ejemplos preferibles del anillo Cy son fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 1-ciclohexenilo. Un anillo Cy más preferible es fenilo.

El ejemplo preferible de n_1 es 1, 2, 3 o 4. De un modo más preferible n_1 es 1 o 2.

La realización preferible de R^{1a} es

- 35 (1) un átomo de halógeno,
 (2) un grupo alquilo C_{1-6} ,
 (3) un grupo alcoxi C_{1-6} ,
 (4) un grupo cicloalquilo C_{3-6} ,
 (5) un grupo haloalquilo C_{1-6} ,
 40 (6) un grupo hidroxialquilo C_{1-6} ,
 (7) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ,
 (8) un grupo haloalcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ,
 (9) un grupo alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ,
 (10) un grupo haloalquilamino C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ,
 45 (11) un grupo haloalcoxi C_{1-6} ,
 (12) un grupo carboxialcoxi C_{1-6} ,
 (13) un grupo heterocicloalquilo C_{1-6} saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre) o
 (14) un grupo heterociclo oxi alquilo C_{1-6} saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4
 50 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre),
 con la condición de que cuando n_1 es 2, 3 o 4, cada R^{1a} es igual o diferente.

Otra realización preferible de R^{1a} es

- 55 (1) un átomo de halógeno,
 (2) un grupo alquilo C_{1-6} ,
 (3) un grupo alcoxi C_{1-6} ,
 (4) un grupo haloalquilo C_{1-6} ,
 (5) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ,
 60 (6) un grupo haloalcoxi C_{1-6} o
 (7) un grupo haloalcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ,
 con la condición de que, cuando n_1 es 2, 3 o 4, cada R^{1a} es igual o diferente.

Otra realización preferible de R^{1a} es

- 65 (1) un átomo de halógeno,

- (2) un grupo alquilo C₁₋₆,
 (3) un grupo haloalcoxi C₁₋₆ o
 (4) un grupo haloalcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
 con la condición de que, cuando n₁ es 2, 3 o 4, cada R^{1a} es igual o diferente.

5 Son ejemplos preferibles de R^{1a}, cloro, flúor, hidroxilo, carboxilo, metilo, etilo, n-butilo, *terc*-butilo, propilo, isopropilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2-metilpropilo, 3,3-dimetilbut-1-enilo, 3,3-dimetilbut-1-inil etoxi, propoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, *terc*-butoxi, 3-metilbutoxi, ciclopropilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoro-2-metilpropilo, 1,1-difluoropropilo, hidroximetilo, 1-hidroxil-1-metiletilo, 1-hidroxil-2,2-dimetilpropilo, 1-hidroxil-2,2-dimetilbutilo, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, isobutoximetilo, *terc*-butoximetilo, (R)-*sec*-butoximetilo, (S)-*sec*-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, (R)-1-propoxietilo, (S)-1-propoxietilo, 1-etoxi-1-metiletilo, 1-metoxi-1-metiletilo, 2,2-dimetilpropoximetilo, 2-metoxi-1,1-dimetiletilo, 1-metil-1-propoxietilo, trifluorometoximetilo, 2,2,2-trifluoroetoximetilo, 3,3,3-trifluoropropoximetilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoximetilo, 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletoximetilo, 2,2,2-trifluoro-1-metil-1-trifluorometil-etoximetilo, etanosulfonilmetilo, propano-2-sulfonilmetilo, 2,2,2-trifluoroetanosulfonilmetilo, 2,2,2-trifluoroetil aminometilo, ciclopropiletinilo, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, carboximetoxi, isobutilsulfanilo, propano-2-sulfonilo, 2-metilpropano-1-sulfonilo, 2-metil-propano-2-sulfonilo, 2,2-dimetilpropano-1-sulfonilo, 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo, 3,3,3-trifluoropropanosulfonilo, 2,2-dimetilbutirilo, 2,2-dimetilpropionilo, *terc*-butoxicarbonilo, propilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, metilpropilcarbamoilo, 2,2,2-trifluoroetilcarbamoilo, isopropilmetilearbamóilo, pirrolidin-1-ilmetilo, (R)-tetrahidrofurano-3-iloximetilo, (S)-tetrahidrofurano-3-iloximetilo, (R)-tetrahidropiran-3-iloximetilo, (S)-tetrahidropiran-3-iloximetilo, oxetano-3-iloximetilo y tetrahidropiran-4-iloximetilo.

25 Son ejemplos más preferibles de R^{1a}, n-butilo, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoximetilo, 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etoximetilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoximetilo.

Una realización preferible de R^{2a} es

- 30 (1) un grupo arilo C₆₋₁₀ (el grupo arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre
- (a) un átomo de halógeno,
 - (b) hidroxilo,
 - 35 (c) un grupo alquilo C₁₋₆,
 - (d) un grupo alqueno C₂₋₈,
 - (e) un grupo alquino C₂₋₆,
 - (f) un grupo alcoxi C₁₋₆,
 - (g) un grupo haloalquilo C₁₋₆,
 - 40 (h) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
 - (i) un grupo haloalcoxi C₁₋₆,
 - (j) un grupo hidroxialcoxi C₁₋₆,
 - (k) un grupo alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆,
 - (l) un grupo carboxialcoxi C₁₋₆,
 - 45 (m) un grupo aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆,
 - (n) un grupo alquilsulfanil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆,
 - (o) un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilalcoxi C₁₋₆,
 - (p) un grupo aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆,
 - (q) un grupo heterocicloalcoxi C₁₋₆ saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y está opcionalmente sustituido, con 1 a 2 grupo alquilo C₁₋₆),
 - 50 (r) un grupo heterociclo oxi saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre).
 - (s) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 - 55 (t) un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ y
 - (u) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆), o

60 (2) Un grupo heterociclo saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos alquilo C₁₋₆).

Son ejemplos preferibles de R^{2a}, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, *terc*-butilo, 3-metilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, hexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, bencilo, 2-ciclopentiletilo, 2-feniletilo, 4-tetrahidropiranilmetilo, 2-(4-tetrahidropiranil)etilo, 2-(1-pirrolidinil)etilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-isopropoxietilo, 4,4-difluorociclohexilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 5-cloro-2-

fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 3-propilfenilo, 2-isopropilfenilo, 3-isopropilfenilo, 4-isopropilfenilo, 3-isobutilfenilo, 3-(3,3-dimetil-but-1-inil)-fenilo, 3-*tert*-butilfenilo, 3-(2-metilpropenil)-fenilo, ((E)-3-propenil)-fenilo, 3-(3,3-dimetil-but-1-inil)-fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-propoxifenilo, 4-propoxifenilo, 2-isopropoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 3-isobutoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-metoximetilfenilo, 3-isopropoximetilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)fenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 3-(2-hidroxietoxi)-fenilo, 3-(2-metoxietoxi)-fenilo, 3-carboximetoxifenilo, 3-benciloxifenilo, 4-benciloxifenilo, 3-(3-metilsulfanilpropoxi)-fenilo, 3-(3-metanosulfonilpropoxi)-fenilo, 3-(2-benciloxietoxi)-fenilo, 3-(3-metiloxetan-3-ilmetoxi)-fenilo, 3-(oxetan-3-iloxi)-fenilo, 3-ciclopentiloxifenilo, 3-ciclobutoxifenilo, 3-*tert*-butoxicarboniloxifenilo, 3-metanosulfonilfenilo, 4-tetrahidropirano, 2,6-dimetil-4-tetrahidropirano, 4-fluoro-2-metil-fenilo, 4-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-fenilo, 4-fluoro-3-(2-metoxietoxi)-fenilo, 2-fluoro-3-(2-metoxietoxi)-fenilo, 2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)-fenilo, 2-fluoro-3-(2-metoxietoxi)-fenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 3-fluoro-5-metoxi-fenilo, 3-etoxi-4-fluoro-fenilo, 3-etoxi-2-fluoro-fenilo, 5-etoxi-2-fluoro-fenilo, 3-etoxi-5-fluoro-fenilo, 4-fluoro-3-isopropoxifenilo, 2-fluoro-5-isopropoxifenilo, 3-fluoro-5-isopropoxifenilo, 2-fluoro-3-isopropoxifenilo y 4-fluoro-3-propoxi-fenilo.

Son ejemplos más preferibles de R^{2a}, fenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo y 4-fluorofenilo.

20 Un ejemplo preferible de n₂ es 0, 1 o 2.
De un modo más preferible, n₂ es 0 o 1.

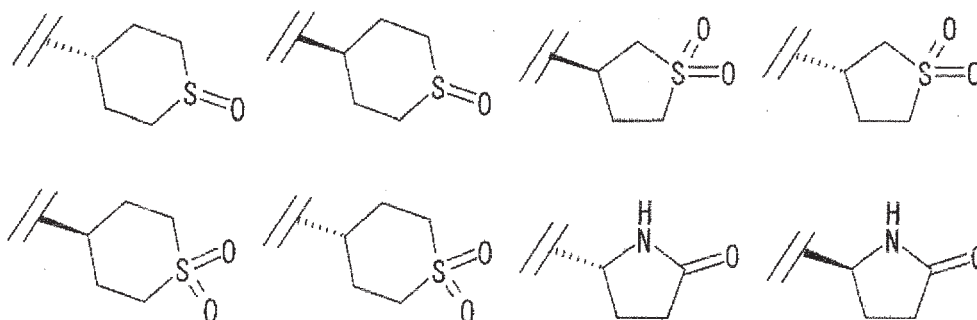
Un ejemplo preferible de m₂ es 1 o 2, y
un ejemplo preferible de m₃ es 1 o 2,
25 con la condición de que, la suma de m₂ y m₃ es 3 o 4.

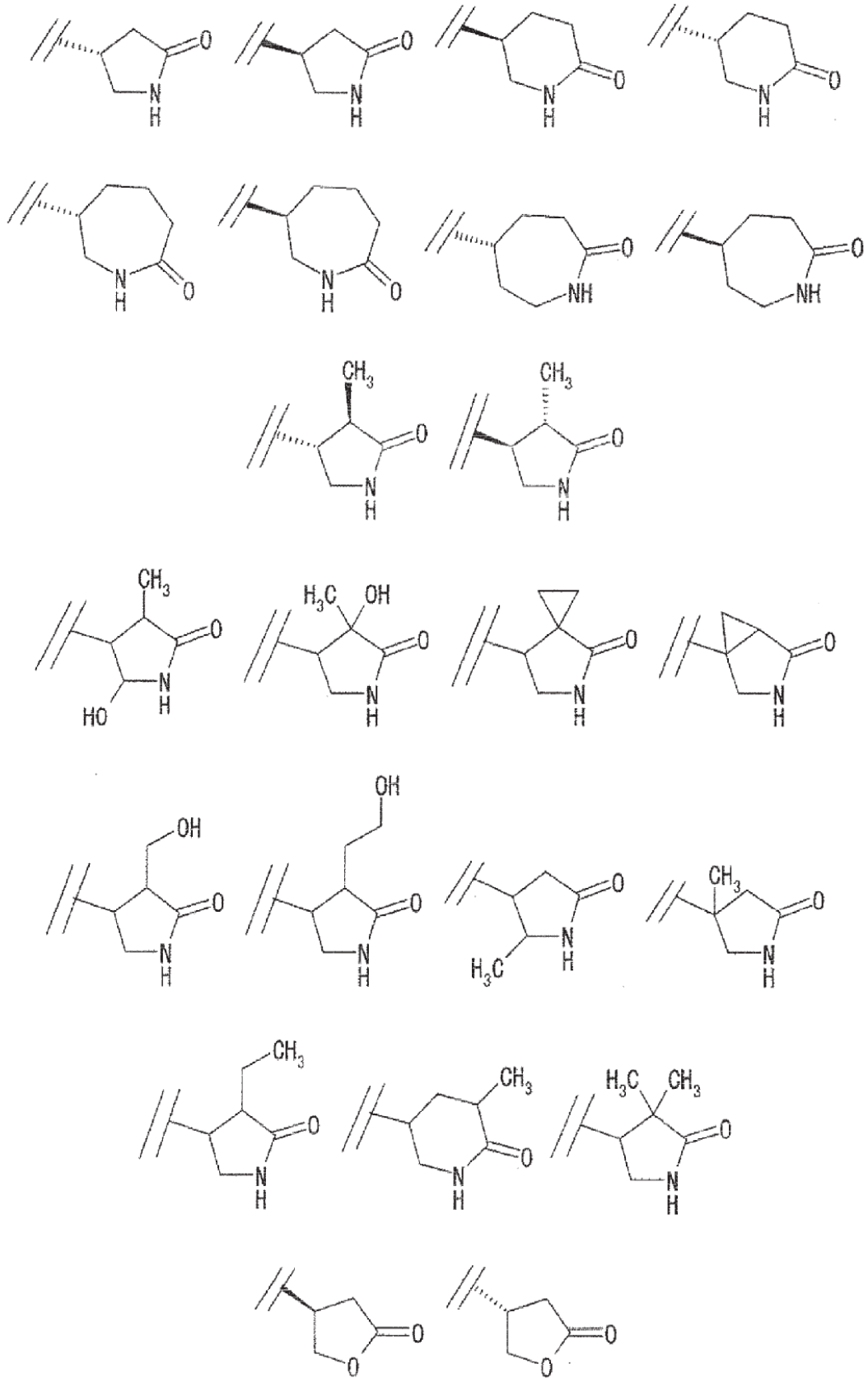
Un ejemplo preferible de m₄ es 1 o 2, y
un ejemplo preferible de m₅ es 0, 1 o 2,
30 con la condición de que, la suma de m₄ y m₅ es 2, 3 o 4.

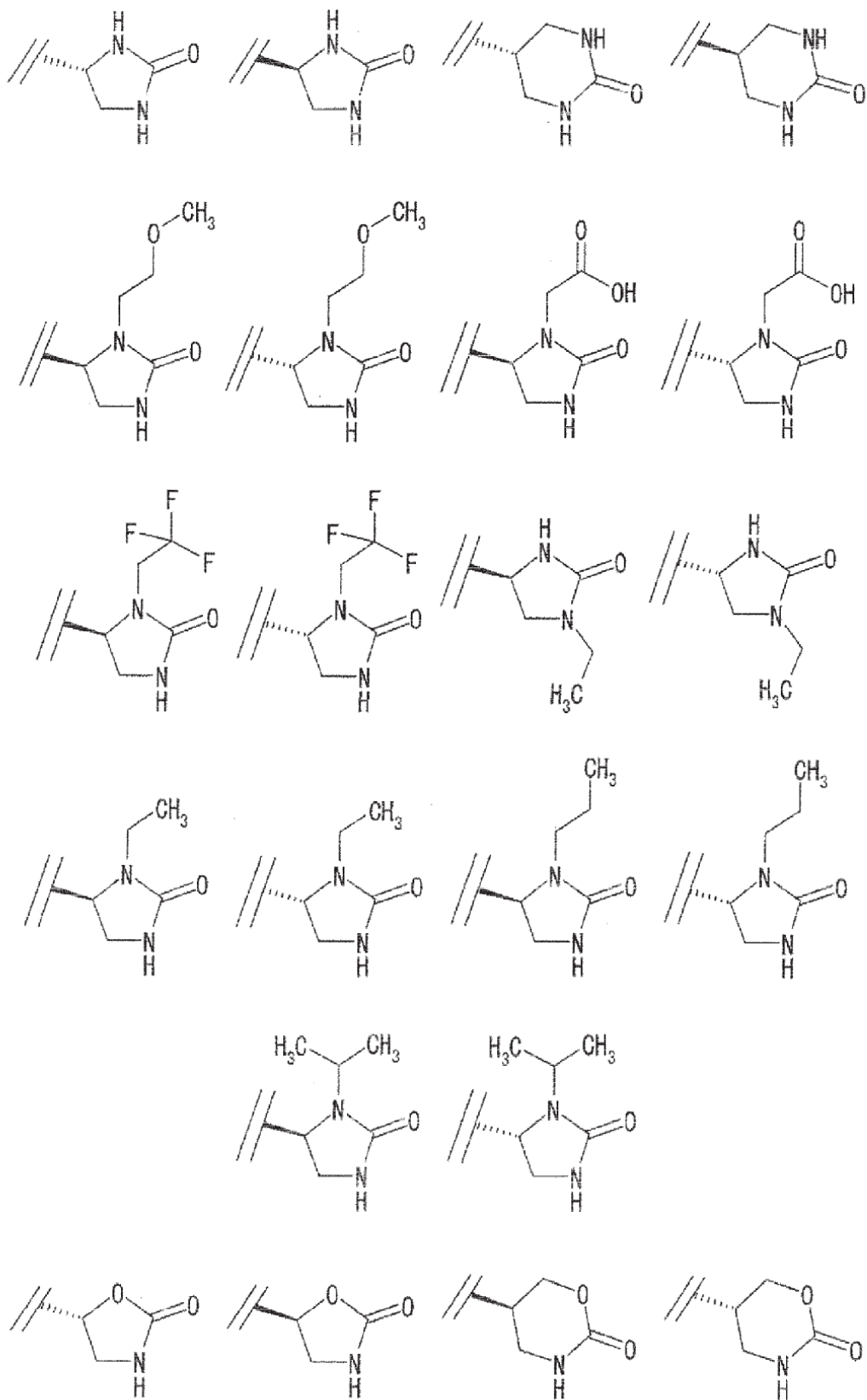
Un ejemplo preferible de m₆ es 0 o 1, y uno preferible de m₇ es 0, 1 o 2,
con la condición de que, la suma de m₆ y m₇ es 1 o 2.

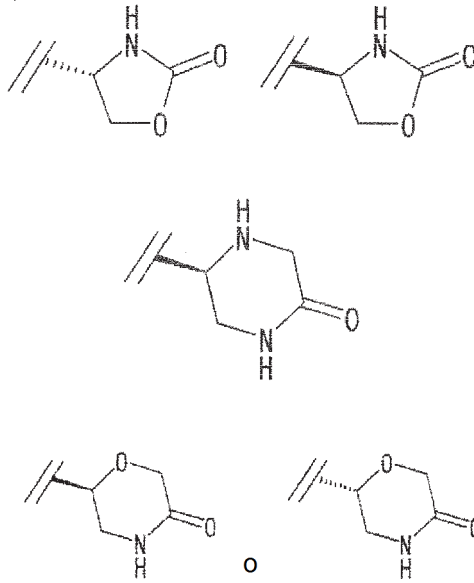
Un ejemplo preferible de m₈ es 1.
35 Un ejemplo preferible de m₉ es 1.

Los ejemplos preferibles del anillo Cy^a son



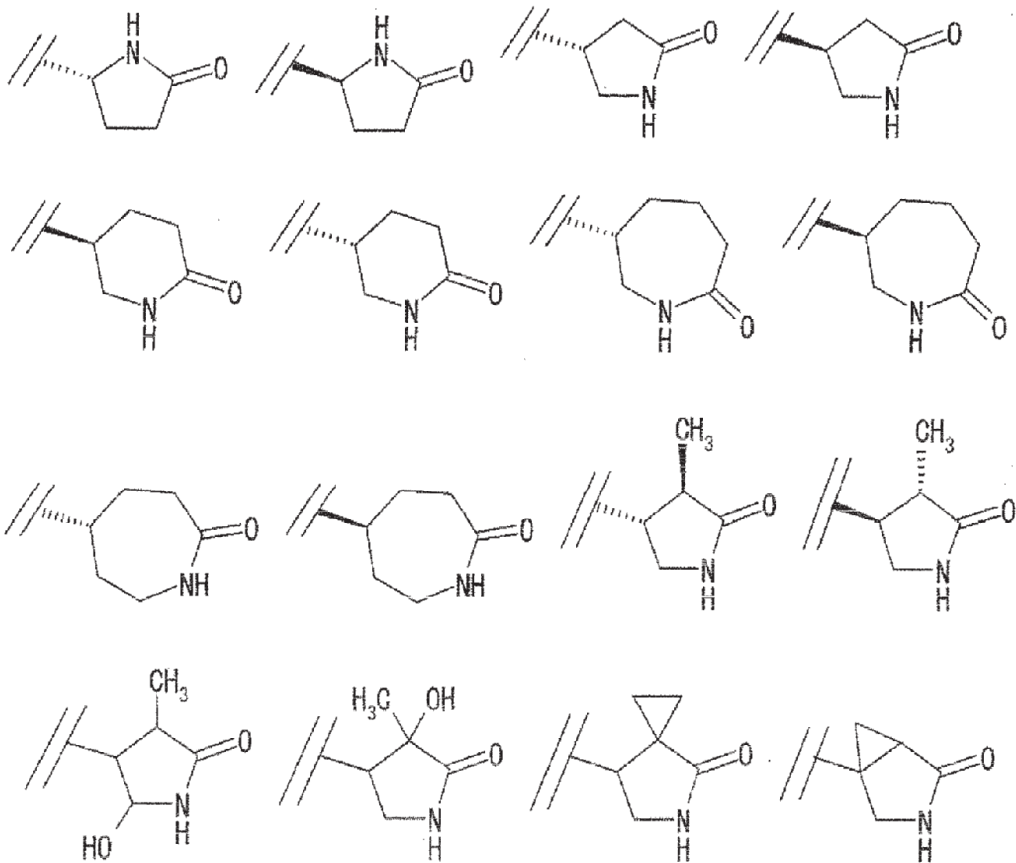


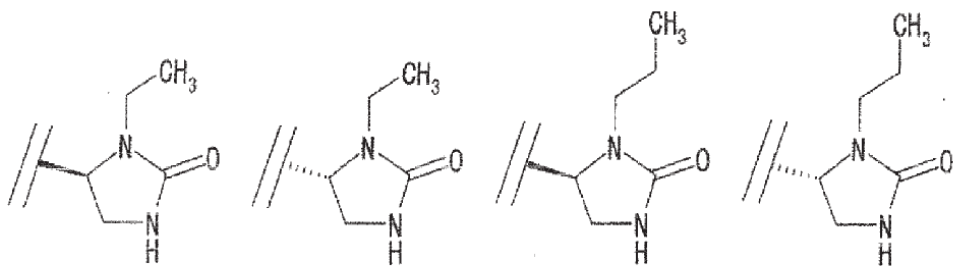
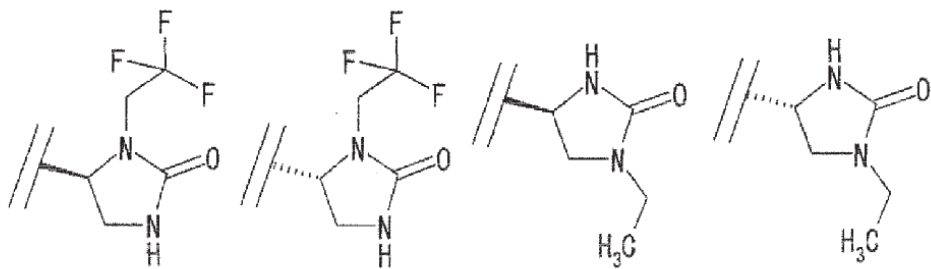
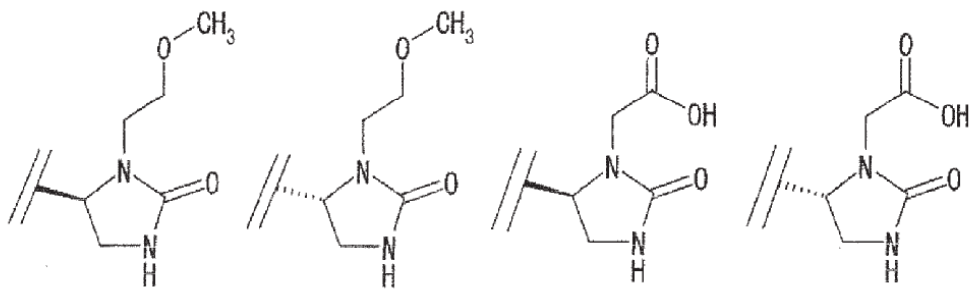
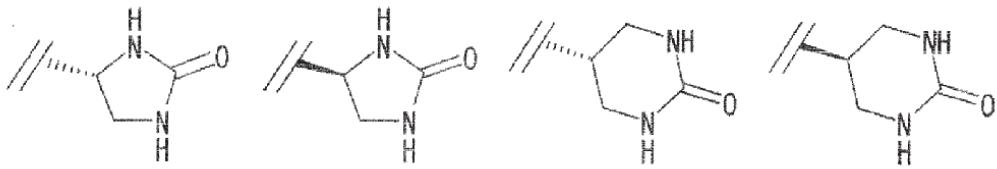
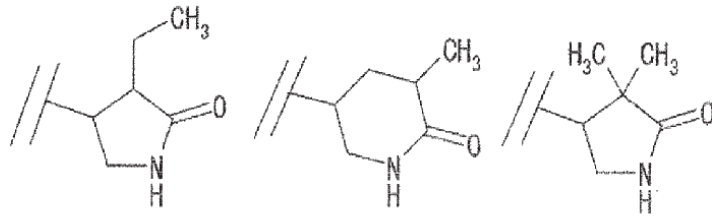
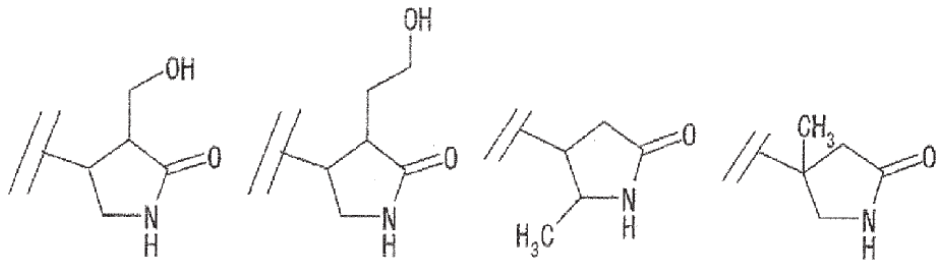


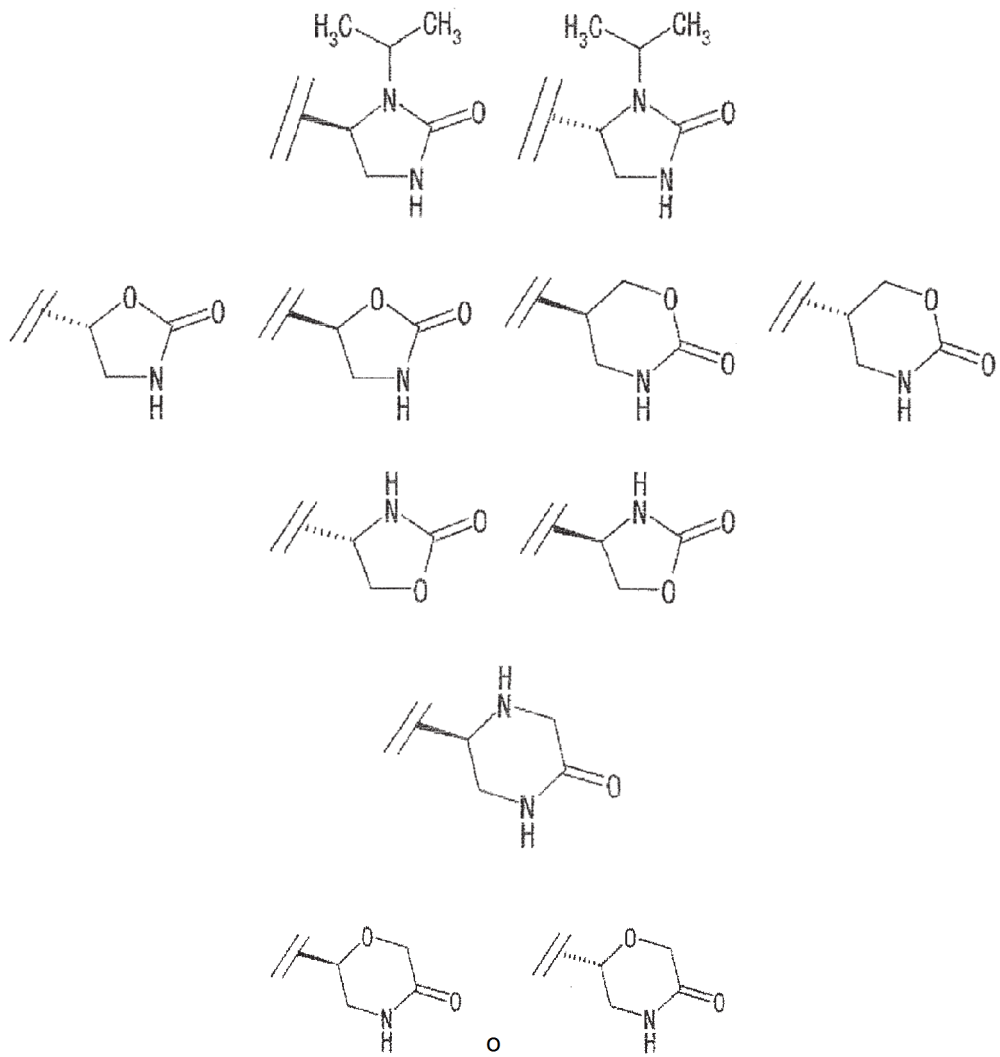


Otros ejemplos preferibles del anillo Cy^a son

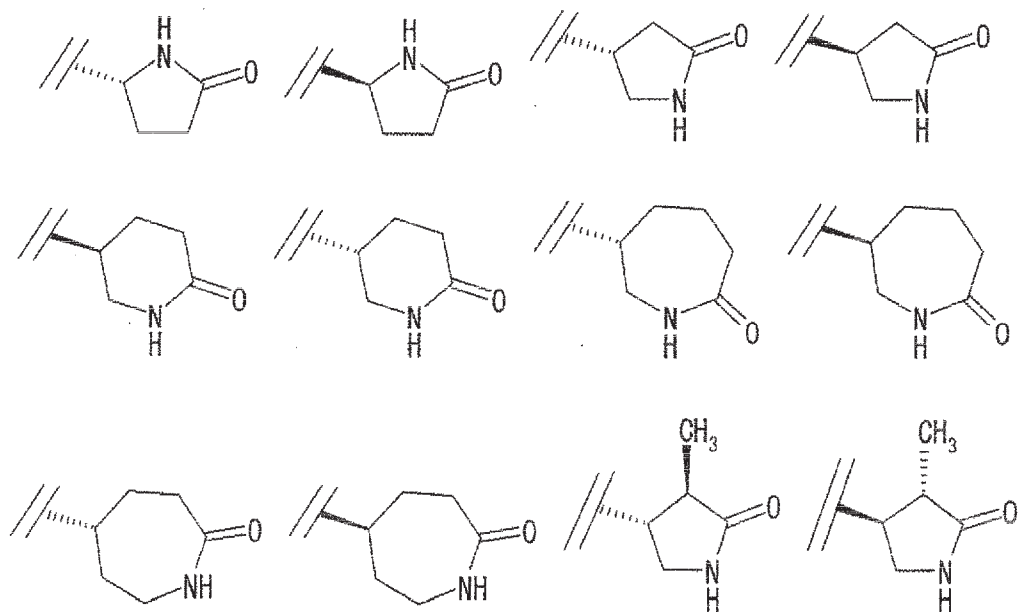
5

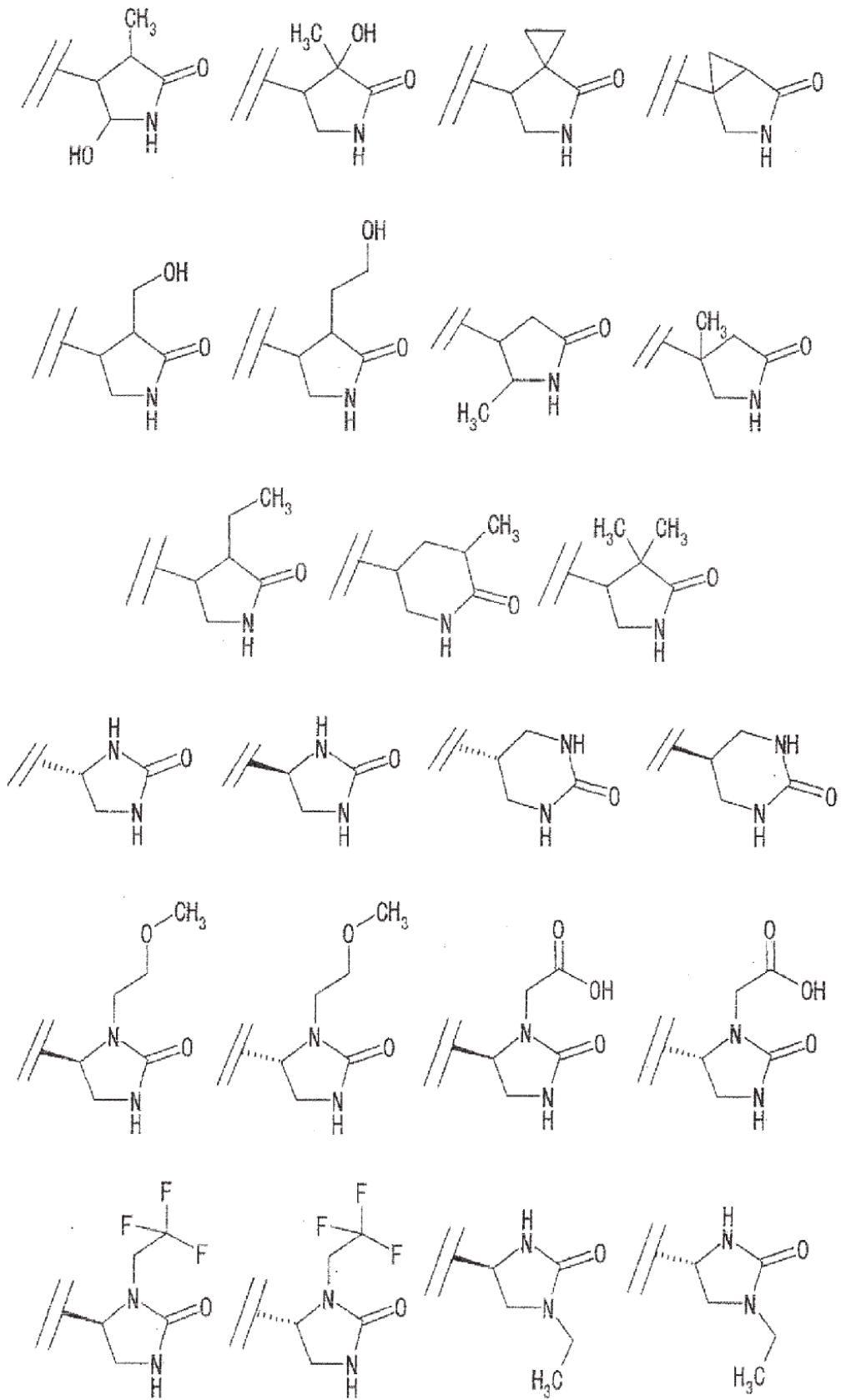


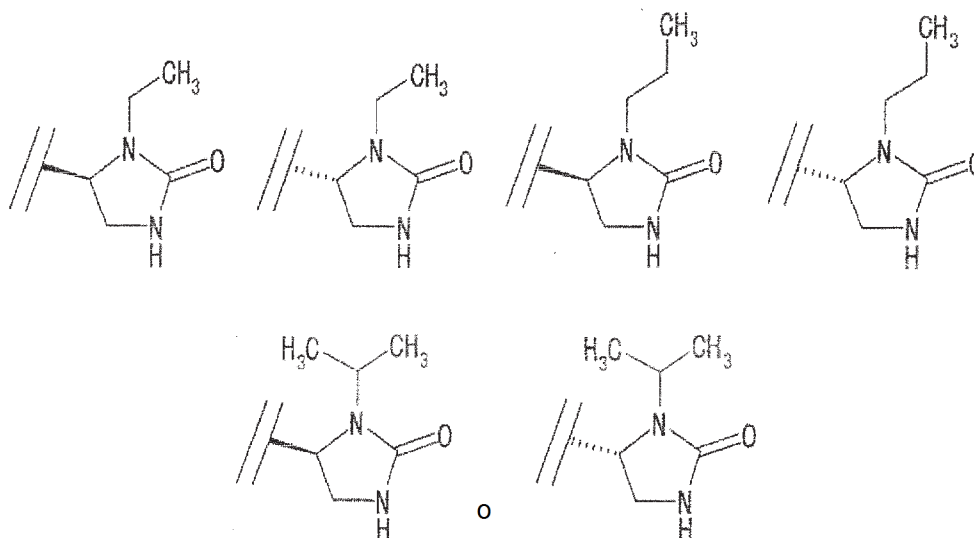




Más ejemplos preferibles del anillo Cy^a son







Un ejemplo preferible de R^{3a} es hidroxilo, metilo, etilo o 2-hidroxietilo.

Un ejemplo más preferible de R^{3a} es metilo.

5

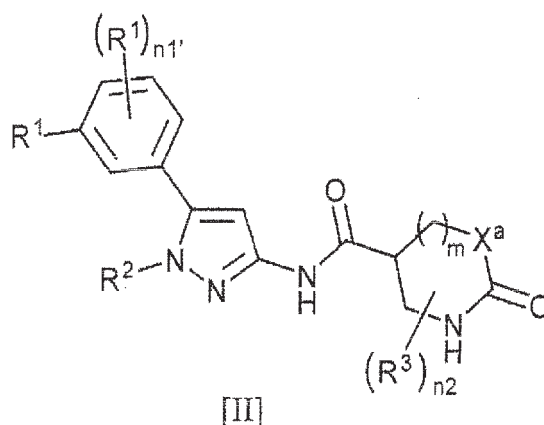
Un ejemplo preferible de R^{3b} es hidroxilo, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, un grupo ciclopropilo que se forma combinando dos grupos metilo unidos en el mismo carbono con el carbono al que están unidos, o un grupo ciclopropilo que se forma uniendo dos grupos metilo junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos.

10 Un ejemplo más preferible de R^{3b} es metilo.

Un ejemplo preferible de R^{4b} es un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, carboximetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 2-metoxietilo.

15 Un ejemplo más preferible de R^{4b} es un átomo de hidrógeno.

Una determinada realización preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto de la fórmula general [I] en la que el anillo Cy es fenilo, n1 es 1, 2, 3 o 4 y X^b es NH, y el compuesto se representa mediante la fórmula general [II]:

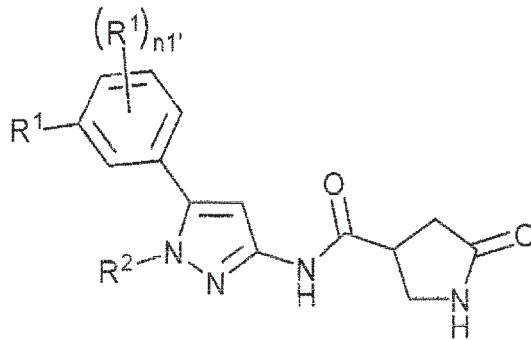


20

en la que n1' es 0, 1, 2 o 3, y cada uno de los otros símbolos es igual a los definidos anteriormente.

Otra realización preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto de la fórmula general [I] en la que el anillo Cy es fenilo, n1 es 1, 2, 3 o 4, n2 es 0, m es 1, X^a es un enlace y X^b es NH, y el compuesto se representa mediante la fórmula general [III]:

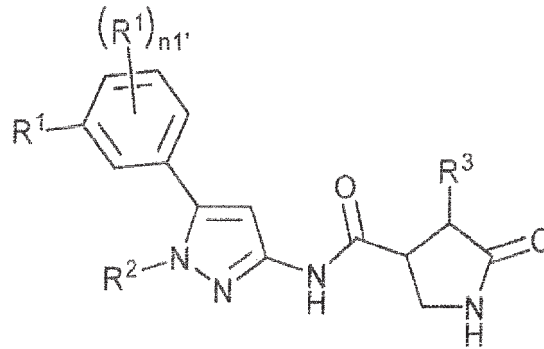
25



[III]

en la que $n1'$ es 0, 1, 2 o 3, y cada uno de los otros símbolos es igual a los definidos anteriormente.

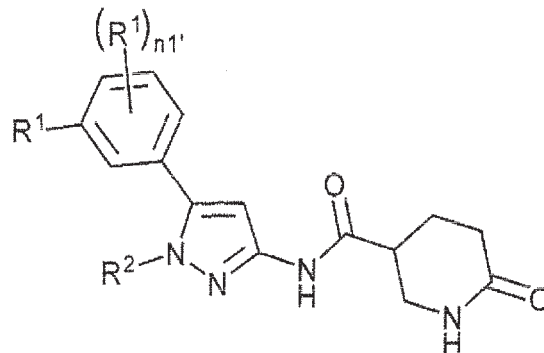
- 5 Otra realización preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto de la fórmula general [I] en la que el anillo Cy es fenilo, $n1$ es 1, 2, 3 o 4, $n2$ es 1, m es 1, X^a es un enlace y X^b es NH, y el compuesto se representa mediante la fórmula general [IV]:



[IV]

en donde, $n1'$ es 0, 1, 2 o 3, y cada uno de los otros símbolos es igual a los definidos anteriormente.

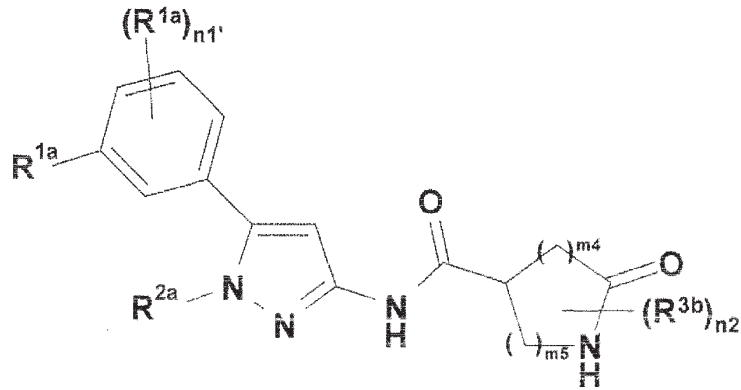
- 10 Otra realización preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto de la fórmula general [I] en la que el anillo Cy es fenilo, $n1$ es 1, 2, 3 o 4, $n2$ es 0, m es 2, X^a es un enlace y X^b es NH, y el compuesto se representa mediante la fórmula general [V]:



[V]

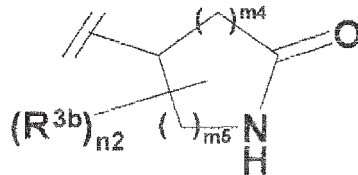
en la que $n1'$ es 0, 1, 2 o 3, y cada uno de los otros símbolos es igual a los definidos anteriormente.

- 15 Una determinada realización preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto representado por la Fórmula general [VI]:



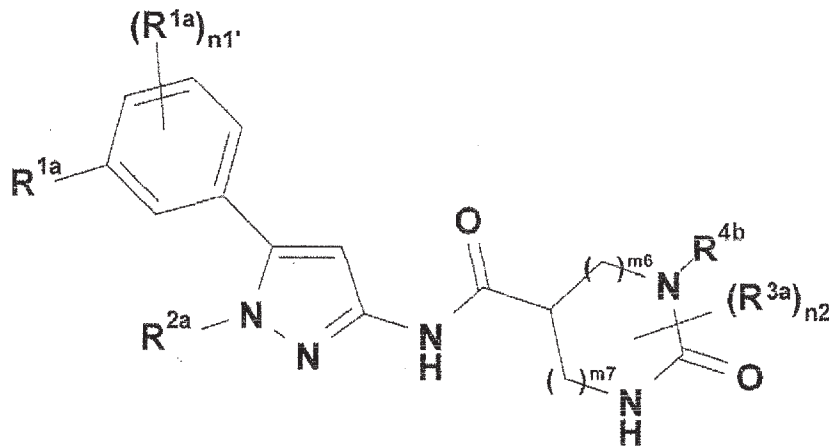
[VI]

en donde, $n1'$ es 0, 1, 2 o 3, y los otros símbolos son iguales a como se ha definido anteriormente, y el compuesto es el de la Fórmula general [Ib], en la que el anillo Cy es fenilo y el anillo Cy^a se representa mediante la Fórmula:



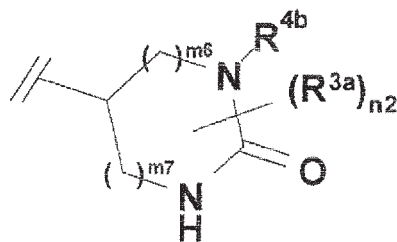
5

Otra realización preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto representado por la Fórmula general [VII]:



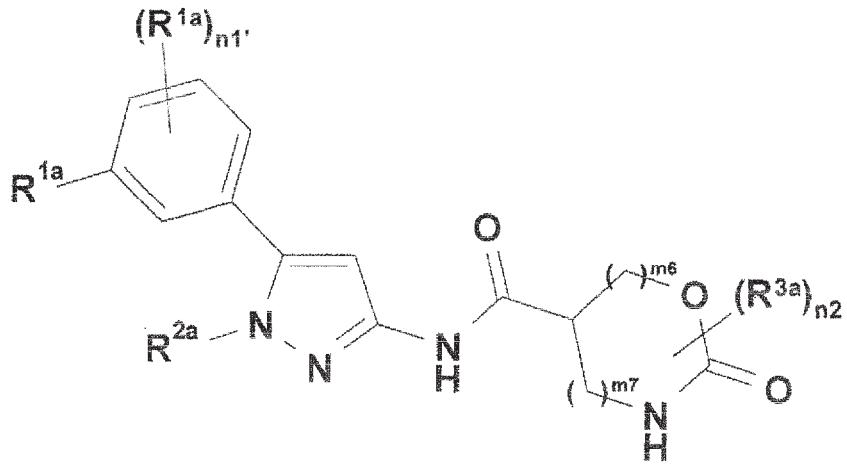
[VII]

10 en donde, $n1'$ es 0, 1, 2 o 3, y los otros símbolos son iguales a como se ha definido anteriormente, y el compuesto es el de la Fórmula general [Ib], en la que el anillo Cy es fenilo y el anillo Cy^a se representa mediante la Fórmula:



15 Otra realización preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto representado por la Fórmula

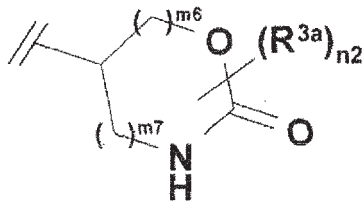
general [VIII]:



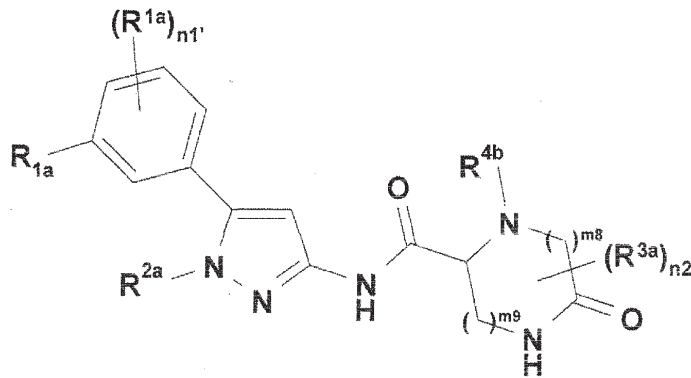
[VIII]

en donde, $n1'$ es 0, 1, 2 o 3, y los otros símbolos son iguales a como se ha definido anteriormente, y el compuesto es el de la Fórmula general [Ib], en la que el anillo Cy es fenilo y el anillo Cy^a se representa mediante la Fórmula:

5



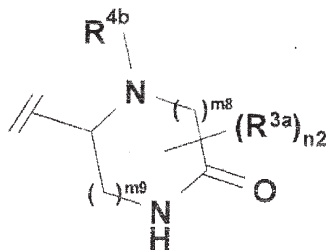
Otra realización preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto representado por la Fórmula general [IX]:



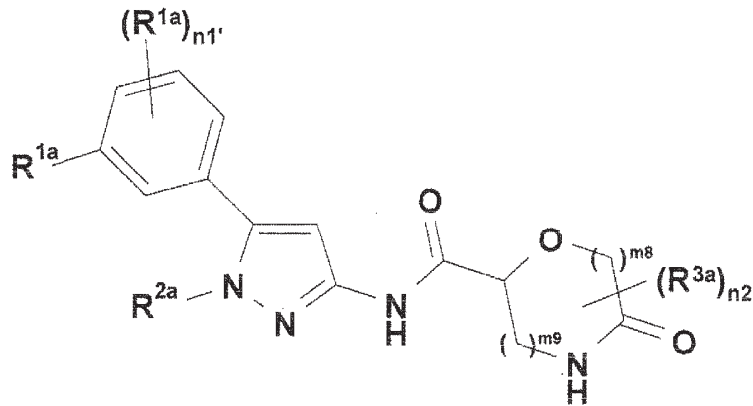
[IX]

10

en donde, $n1'$ es 0, 1, 2 o 3, y los otros símbolos son iguales a como se ha definido anteriormente, y el compuesto es el de la Fórmula general [Ib], en la que el anillo Cy es fenilo y el anillo Cy^a se representa mediante la Fórmula:

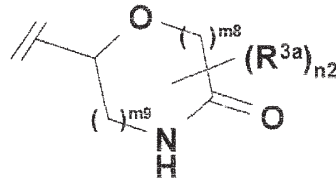


Otra realización preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto representado por la Fórmula general [X]:

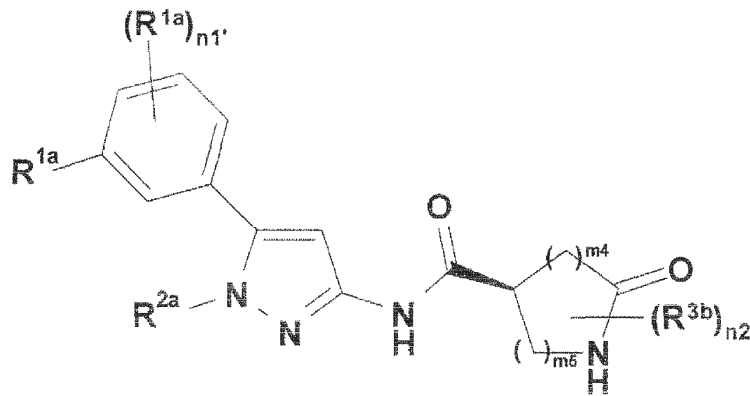


[X]

5 en donde, n_1' es 0, 1, 2 o 3, y los otros símbolos son iguales a como se ha definido anteriormente, y el compuesto es el de la Fórmula general [Ib], en la que el anillo Cy es fenilo y el anillo Cy^a se representa mediante la Fórmula:

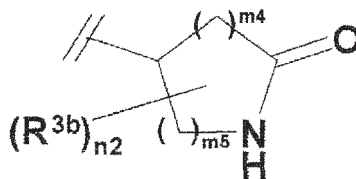


10 Otra realización preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto representado por la Fórmula general [XI]:



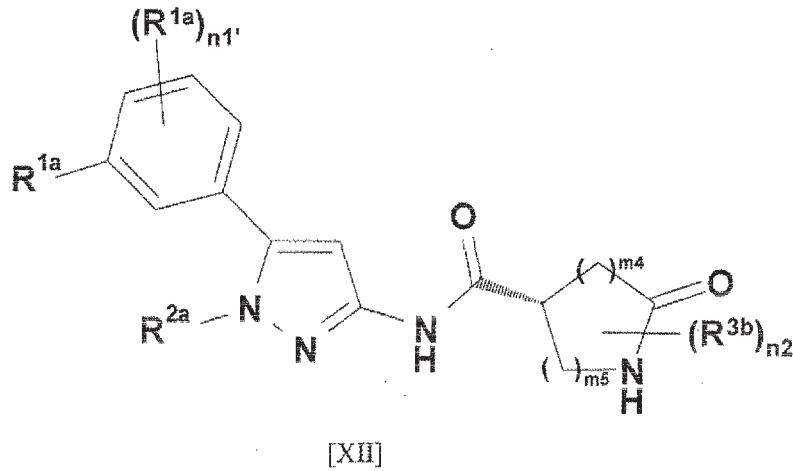
[XI]

en donde, n_1' es 0, 1, 2 o 3, y los otros símbolos son iguales a como se ha definido anteriormente, y el compuesto es el de la Fórmula general [Ib], en la que el anillo Cy es fenilo y el anillo Cy^a se representa mediante la Fórmula:

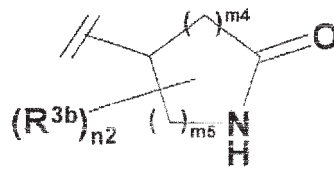


15

Otra realización preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto representado por la Fórmula general [XII]:

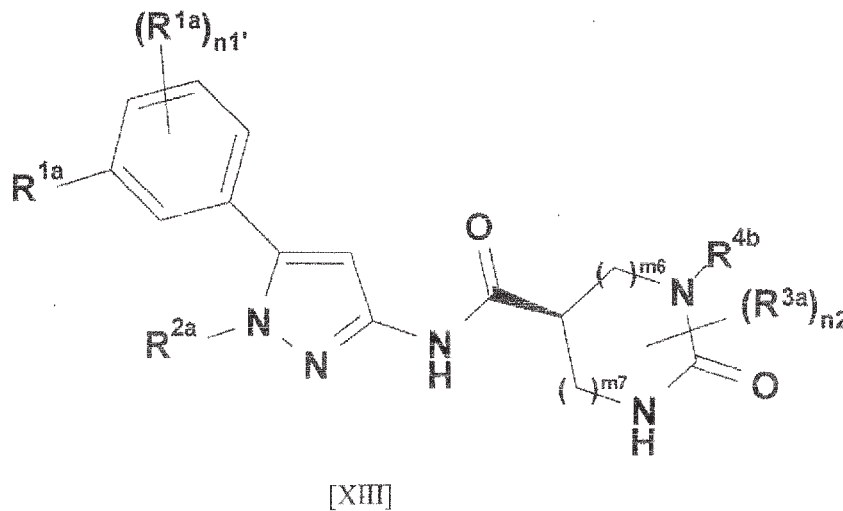


en donde, $n1'$ es 0, 1, 2 o 3, y los otros símbolos son iguales a como se ha definido anteriormente, y el compuesto es el de la Fórmula general [Ib], en la que el anillo Cy es fenilo y el anillo Cy^a se representa mediante la Fórmula:

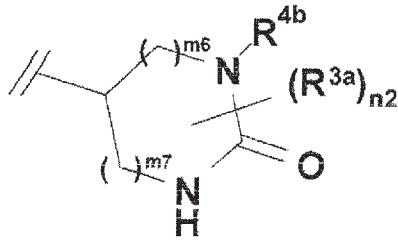


5

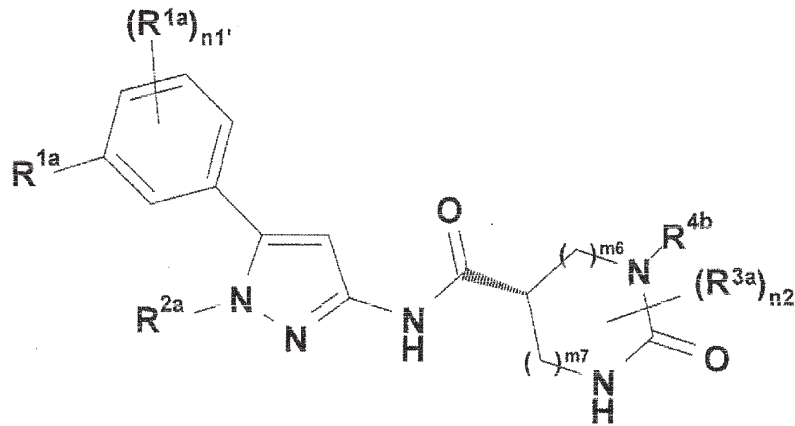
Otra realización preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto representado por la Fórmula general [XIII]:



10 en donde, $n1'$ es 0, 1, 2 o 3, y los otros símbolos son iguales a como se ha definido anteriormente, y el compuesto es el de la Fórmula general [Ib], en la que el anillo Cy es fenilo y el anillo Cy^a se representa mediante la Fórmula:

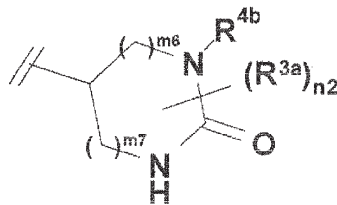


Otra realización preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto representado por la Fórmula general [XIV]:

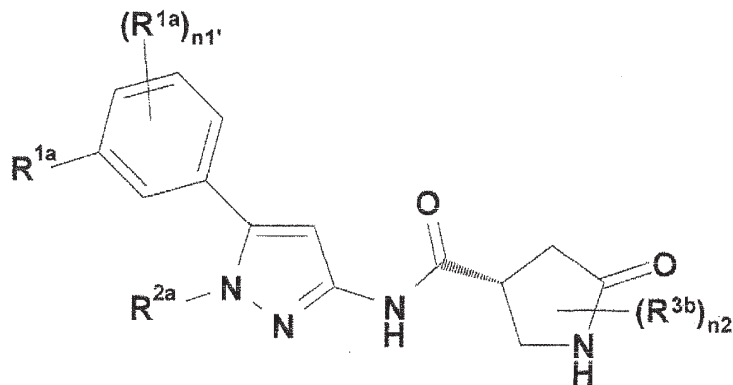


[XIV]

5 en donde, $n1'$ es 0, 1, 2 o 3, y los otros símbolos son iguales a como se ha definido anteriormente, y el compuesto es el de la Fórmula general [Ib], en la que el anillo Cy es fenilo y el anillo Cy^a se representa mediante la Fórmula:



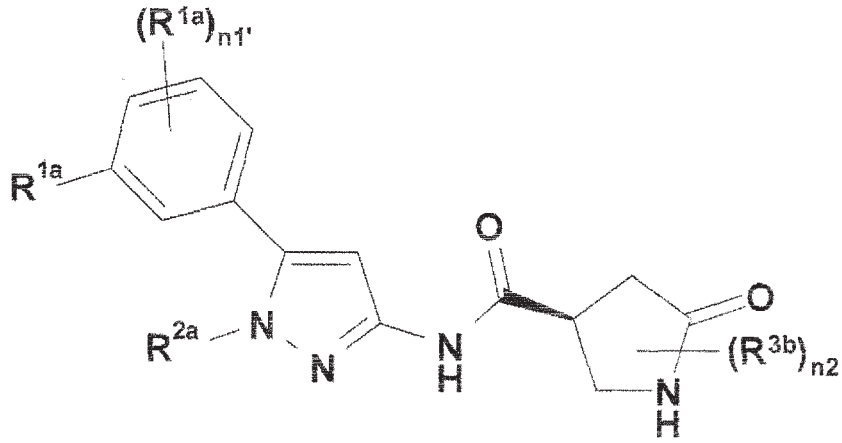
10 Una determinada realización preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto representado por la Fórmula general [XV]:



[XV]

en donde, $n1'$ es 0, 1, 2 o 3, y los otros símbolos son iguales a como se ha definido anteriormente.

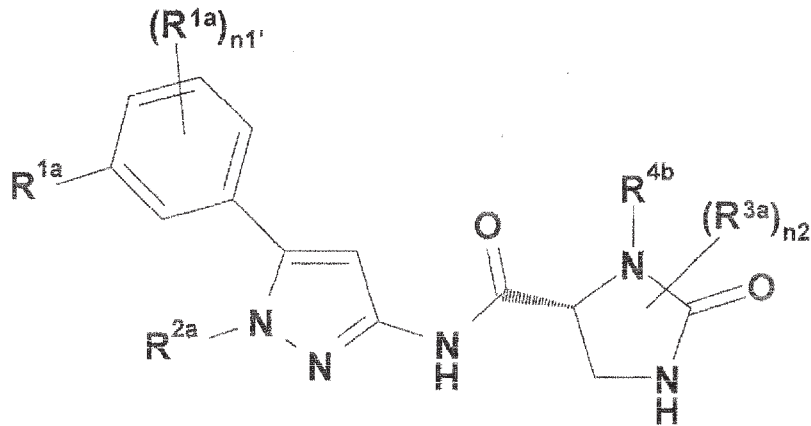
Una determinada realización preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto representado por la Fórmula general [XVI]:



[XVI]

en donde, $n1'$ es 0, 1, 2 o 3, y los otros símbolos son iguales a como se ha definido anteriormente.

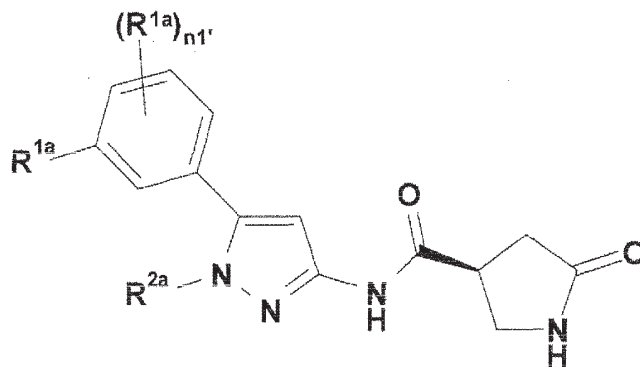
5 Otra realización preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto representado por la Fórmula general [XVII]:



[XVII]

en donde, $n1'$ es 0, 1, 2 o 3, y los otros símbolos son iguales a como se ha definido anteriormente.

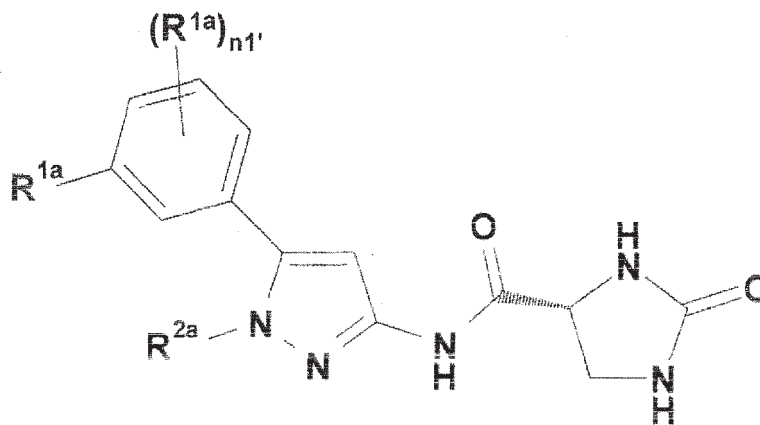
10 Una determinada realización preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto representado por la Fórmula general [XVIII]:



[XVIII]

en donde, n_1' es 0, 1, 2 o 3, y los otros símbolos son iguales a como se ha definido anteriormente.

Otra realización preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto representado por la Fórmula general [XIX]:



[XIX]

5 en donde, n_1' es 0, 1, 2 o 3, y los otros símbolos son iguales a como se ha definido anteriormente.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto de la presente invención puede ser cualquier sal no venenosa de un compuesto de la presente invención e incluye cualquier clase de sales, por ejemplo, una sal con un ácido inorgánico, una sal con un ácido orgánico, una sal con una base inorgánica, una sal con una base orgánica y una sal con un aminoácido.

10 Como la sal con un ácido inorgánico, se incluyen sal con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, por ejemplo.

15 Como la sal con un ácido orgánico, por ejemplo, se incluyen sal con ácido oxálico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

20 Como la sal con una base inorgánica, por ejemplo, se incluyen sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio y sal de amonio.

25 Como la sal con una base orgánica, por ejemplo, se incluyen sales con trietilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, tris(hidroximetil)trietilamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, guanidina, piridina, picolina, colina, cinconina y meglumina.

Como la sal con aminoácido, por ejemplo, se incluyen sales con lisina, arginina, ácido aspártico y ácido glutámico.

30 De acuerdo con métodos conocidos, cada sal puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la presente invención con una base inorgánica, una base orgánica, un ácido inorgánico, un ácido orgánico o un aminoácido.

35 Existen diversos "isómeros" en el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, existe el isómero E y el isómero Z como isómeros estereoquímicos geométricos. Cuando existen átomos de carbono asimétricos, existen el enantiómero y el diastereoisómero como estereoisómeros basados en compuestos de la presente invención. Cuando existen asimetrías axiales, existen los estereoisómeros basados en estas. Por un caso, un compuesto de la presente invención puede existir como un tautómero. Por lo tanto, todos estos isómeros y mezclas de los mismos se incluyen en el ámbito de la presente invención.

40 Los compuestos representados por las fórmulas generales [I] y [Ib] o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden estar en forma de un "solvato" de los mismos. El "solvato" significa los compuestos representados por las fórmulas generales [I] y [Ib] o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos a los que están coordinadas moléculas de disolvente. Se prefiere el solvato que es farmacéuticamente aceptable. El solvato incluye, por ejemplo, solvato de hidrato, etanolato, dimetilsulfóxido de los compuestos representados por las fórmulas generales [I] y [Ib] o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Específicamente, se menciona hemihidrato, monohidrato, dihidrato o mono etanolato del compuesto representado las fórmulas generales [I] y [Ib], o monohidrato de sal sódica del compuesto representado por las fórmulas generales [I] y [Ib], o 2/3-etanolato de diclorhidrato de los mismos. El solvato puede obtenerse de acuerdo con métodos conocidos.

Un compuesto de la presente invención puede marcarse con isótopos (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{14}C , ^{35}S).

Como un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la presente invención, se prefiere un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo sustancialmente purificado. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la presente invención por encima del 80 % o más de pureza es más preferible.

En la presente invención, los profármacos de los compuestos representados por las fórmulas generales [I] y [Ib] también pueden servir como medicamentos útiles. El "profármaco" significa un derivado del compuesto de la presente invención que tiene un grupo descomponible química o metabólicamente, y tras su administración al cuerpo vivo, el derivado recupera el compuesto original y ejerce la acción original del fármaco después de su descomposición, mediante, por ejemplo, hidrólisis, solvólisis o descomposición en condiciones fisiológicas. En los derivados, también se incluyen un complejo y una sal que no se forman por un enlace covalente. El profármaco se usa para la mejora de la absorción en la administración oral, o para el direccionamiento a una posición específica, por ejemplo. Como un sitio de modificación para formar un profármaco, se incluyen grupos funcionales con alta reactividad, tales como un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo y un grupo amino en el compuesto de la presente invención.

Un grupo modificador para un grupo hidroxilo incluye, de manera específica, grupo acetilo, grupo propionilo, grupo isobutirilo, grupo pivaloilo, grupo palmitoilo, grupo benzoilo, grupo 4-metilbenzoilo, grupo dimetilcarbamoilo, grupo dimetilaminometilcarbonilo, grupo sulfo, grupo alanilo, grupo fumarilo, etc. También se incluyen un grupo 3-carboxibenzoilo y un grupo 2-carboxietilcarbonilo que están en forma de sal de sodio.

Un grupo modificador para un grupo carboxilo incluye, de manera específica, un grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo iso-butilo, grupo *tert*-butilo, grupo pivaloilo, grupo carboximetilo, grupo dimetilaminometilo, grupo 1-(acetiloxi)etilo, grupo 1-(etoxicarboniloxi)etilo, grupo 1-(isopropiloxycarboniloxi)etilo, grupo 1-(ciclohexiloxycarboniloxi)etilo, grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, grupo bencilo, grupo fenilo, grupo *o*-tolilo, grupo morfolinoetilo, grupo *N,N*-dietilcarbamoilmetilo, grupo ftalidilo, etc.

Un grupo modificador para un grupo amino incluye, de manera específica, grupo *tert*-butilo, grupo docosanoilo, grupo pivaloilmetiloxi, grupo alanilo, grupo hexilcarbamoilo, grupo pentilcarbamoilo, grupo 3-metil-1-(acetilamino)propilcarbonilo, grupo 1-sulfo-1-(3-etoxi-4-hidroxifenil)metilo, grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxycarbonilo, grupo tetrahidrofuranoilo y grupo pirrolidilmetilo, etc.,

Como un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la presente invención tiene una actividad inhibidora de SGLT1, es útil para el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades o dolencias de las cuales puede esperarse que sean mejoradas por la regulación de la actividad de SGLT1, por ejemplo, diabetes, obesidad, complicación diabética (por ejemplo, retinopatía, nefropatía y neuropatía, que son conocidas como microangiopatía, así como enfermedades cerebrovasculares, cardiopatía isquémica y arteriosclerosis obliterans del miembro inferior que se conocen como), cardiomiopatía hipertrofica, insuficiencia cardiaca isquémica, cáncer y estreñimiento. La diabetes es preferentemente diabetes mellitus de tipo II.

"La inhibición de SGLT1" significa inhibir la función de SGLT1 y hacer desaparecer o disminuir la actividad, y, por ejemplo, significa inhibir la función de SGLT1 basándose en las condiciones de los ejemplos de los exámenes mencionados a continuación. Una "inhibición preferible de SGLT1" es una "inhibición del SGLT1 humano. Un "inhibidor de SGLT1" preferible es un "inhibidor de SGLT1 humano".

"Tratamiento" significa aliviar o curar los síntomas o la enfermedad, y/o sus síntomas acompañantes.

"Prevención" significa un método de retrasar o prevenir el inicio de los síntomas o la enfermedad, y/o sus síntomas acompañantes, un método para impedir que un paciente adquiera los síntomas o la enfermedad, o un método de reducir el riesgo de un paciente de adquirir los síntomas o la enfermedad.

La composición farmacéutica de la presente invención se fabrica mediante la mezcla adecuada de un compuesto o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la presente invención con al menos una o más clases de vehículos farmacéuticamente aceptables, etc., en cantidades adecuadas de acuerdo con los métodos conocidos en el campo técnico de la preparación medicinal. Las cantidades contenidas de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la presente invención en la composición farmacéutica cambian dependiendo de las formas farmacéuticas, la dosis, etc., pero son del 0,1 al 100% del peso de la composición farmacéutica completa, por ejemplo.

Las "composiciones farmacéuticas" incluyen preparaciones orales tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, trociscos, jarabes, emulsiones, y suspensiones, y preparaciones parenterales tales como preparaciones externas, supositorios, inyecciones, soluciones oftálmicas, agentes intranasales y agentes pulmonares.

Los "vehículos farmacéuticamente aceptables" incluyen diversas sustancias transportadoras orgánicas o inorgánicas

convencionales, por ejemplo, se usan si es necesario, sustancias en preparaciones sólidas tales como excipientes, disgregantes, aglutinantes, agentes deslizantes y lubricantes, y sustancias en preparaciones líquidas tales como disolventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes de isotonicidad, tampones y agentes calmantes. Aditivos tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, y edulcorantes,

5 Los "excipientes" incluyen, por ejemplo, lactosa, azúcar blanda blanca, D-manitol, D-sorbitol, almidón de maíz, dextrina, celulosa microcristalina, celulosa cristalina, carmelosa, carmelosa cálcica, carboximetilalmidón de sodio, hidroxipropilcelulosa y acacia de baja sustitución.

10 Los "disgregantes" incluyen, por ejemplo, carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa de sodio, carboximetilalmidón de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa y celulosa cristalina.

15 Los "aglutinantes" incluyen, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, celulosa cristalina, azúcar blanda blanca, dextrina, almidón, gelatina, carmelosa de sodio y acacia. los "agentes deslizantes" incluyen, por ejemplo, ácido silícico anhidro ligero y estearato de magnesio.

Los "lubricantes" incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

20 Los "disolventes" incluyen, por ejemplo, agua purificada, etanol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz y aceite de oliva.

25 Los "agentes solubilizantes" incluyen, por ejemplo, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trietanolamina, carbonato sódico y citrato de sodio.

Los "agentes de suspensión" incluyen, por ejemplo, cloruro de benzalconio, carmelosa, hidroxipropilcelulosa, propilenglicol, povidona, metilcelulosa y monoestearato de glicerilo.

30 Los "agentes isotonzantes" incluyen, por ejemplo, glucosa, D-sorbitol, cloruro sódico y D-manitol.

Los "tampones" incluyen, por ejemplo, hidrogenofosfato de disodio, acetato de sodio, carbonato sódico y citrato de sodio.

35 Los "agentes calmantes" incluyen, por ejemplo, alcohol bencilico.

Los "conservantes" incluyen, por ejemplo, parahidroxibenzoato de etilo, clorobutanol, alcohol bencilico, deshidroacetato de sodio, y ácido sórbico.

40 Los "antioxidantes" incluyen, por ejemplo, sulfito de sodio y ácido ascórbico.

Los "colorantes" incluyen, por ejemplo, colorantes alimentarios (por ejemplo, Rojo alimentario n.º 2 o n.º 3, Amarillo alimentario n.º 4 o n.º 5) y beta-caroteno.

45 Los "edulcorantes" incluyen, por ejemplo, sacarina sódica, glicirrinato dipotásico y aspartame.

50 La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse a mamíferos diferentes que el ser humano (por ejemplo, ratones, ratas, hámsteres, cobayas, conejos, gatos, perros, cerdos, vacas, caballos, ovejas, monos) y seres humanos, en administración oral o parenteral (por ejemplo, tópica, en el recto, intravenosa) en una cantidad terapéuticamente eficaz. Aunque la "cantidad terapéuticamente eficaz" cambie dependiendo de los pacientes, las enfermedades, los síntomas, las formas farmacéuticas, las vías de administración, por ejemplo, la dosis en el caso de administración oral al paciente adulto (peso aproximada de 60 kg) que padece de diabetes (diabetes mellitus de tipo II, etc.) varía normalmente desde aproximadamente 1 mg a 1 g por día de utilización, como principio activo de la técnica, compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la presente invención. Dicha cantidad puede administrarse al paciente de una vez, o en varias veces al día.

55 La composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la presente invención como principio activo o un activador, y los kits (kit de administración, tratamiento y/o prevención), envases (bienes envasados, etc.) y el conjunto de medicamentos (y/o, recipiente) que contiene el prospecto acerca de la composición farmacéutica que indica que la composición farmacéutica puede usarse o debe usarse para el tratamiento y/o la prevención son también de utilidad. Dicho kit, el envase, y el conjunto de medicamentos pueden proporcionarse con uno o más recipientes rellenos con uno o más principios activos y otros medicamentos, o el medicamento (o el componente) para las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas. Como ejemplos de dicho kit, se incluyen un envase, y un conjunto de medicamentos, el kit para el comercio está dirigido adecuadamente al tratamiento y/o la prevención de una enfermedad objetivo y el envase para el comercio. Como
60
65 prospecto comprendido en dicho kit, se han incluido un envase, y unas notas establecidas para los medicamentos por la organización gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéutico o

biológicos, y notas que muestran la homologación de la organización gubernamental acerca de la fabricación, uso o venta del producto relevante para la medicación a un ser humano. En el kit anteriormente mencionado, pueden estar incluidos el envase y el conjunto de medicamentos, el producto envasado, y puede estar incluida la estructura constituida adoptando una etapa de medicación adecuada (etapa), y puede estar incluida la estructura constituida que podría lograr el tratamiento y/o la prevención en los medicamentos más preferibles incluyendo el tratamiento y/o la prevención en una enfermedad objetivo.

Se puede utilizar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la presente invención por el método general llevado a cabo actualmente en el campo medicinal en combinación (de ahora en adelante "tratamiento combinado") con uno o múltiples fármacos diferentes (de ahora en adelante, un "fármaco simultáneo").

Un momento para la administración de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la presente invención y un fármaco simultáneo no está limitado. Pueden administrarse al paciente como un fármaco combinado, o pueden administrarse al paciente de forma simultánea o en un intervalo constante. Se puede usar un kit farmacéutico que se caracteriza por consistir en una composición farmacéutica de la presente invención y un fármaco simultáneo. La dosis de un fármaco simultáneo debe cumplir con la dosis en el uso clínico, y esta puede seleccionarse de forma adecuada dependiendo de los pacientes, las enfermedades, los síntomas, las formas farmacéuticas, las vías de administración, el momento de administración, la combinación. El método de administración de un fármaco simultáneo no está limitado en particular y un compuesto o una sal del mismo en la presente invención y un fármaco simultáneo deben administrarse juntos.

El fármaco simultáneo incluye, por ejemplo,

- (1) un agente terapéutico y/o profiláctico de la dislipidemia,
- (2) un agente terapéutico y/o profiláctico de la obesidad,
- (3) un agente terapéutico y/o profiláctico de la diabetes,
- (4) un agente terapéutico y/o profiláctico de las complicaciones diabéticas, y
- (5) un agente terapéutico y/o profiláctico de la hipertensión,

y uno cualquiera o múltiples de estos agentes y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la presente invención se pueden usar en combinación.

Como ejemplo, a continuación se explica un método para preparar compuestos funcionales de la presente invención, y el método para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del en la presente invención no está destinado a limitarse al mismo.

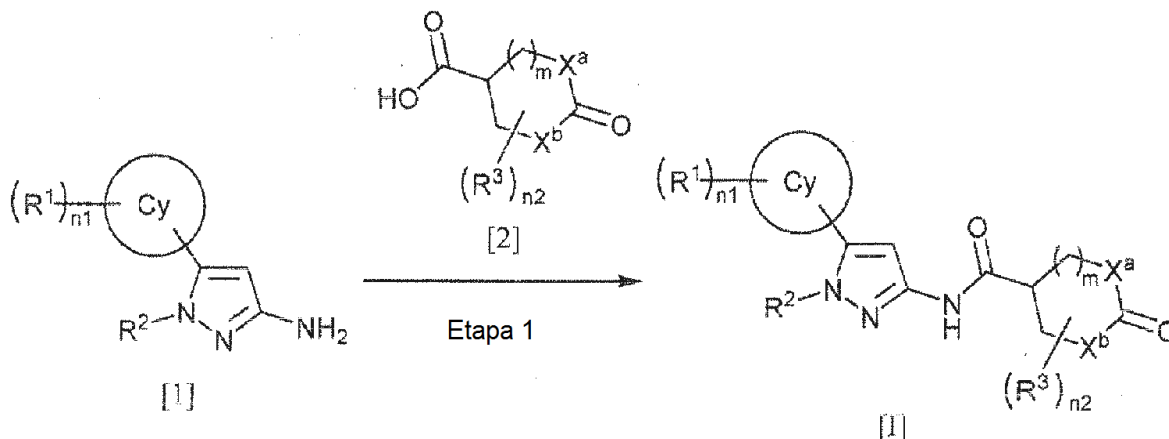
A menos que se especifique de otro modo, pueden realizarse métodos de preparación eficaces mediante una elaboración tal como; introducir cualquiera de los grupos protectores en cualquiera de los grupos funcionales, si es necesario, y después desprotegiendo en una etapa posterior; en cada etapa, tratando cualquiera de los grupos funcionales en forma de sus precursores, y convirtiendo los mismos en los grupos funcionales correspondientes en una etapa adecuada; intercambiando el orden de cada etapa y método de preparación; opcionalmente usando reactivos distintos a los ilustrados más adelante para acelerar el avance de la reacción, etc.

En cada etapa, puede realizarse el postratamiento de la reacción de la manera convencional, y puede realizarse opcionalmente el aislamiento y purificación mediante selección de, o combinación de los procedimientos convencionales, tales como cristalización, recristalización, destilación, separación de líquidos, cromatografía en columna sobre gel de sílice y HPLC preparativa, si es necesario. Una reacción puede llevarse a la etapa secuencial sin aislamiento o purificación dependiendo de la situación.

[Método de Preparación 1]

Un método para preparar un compuesto de la fórmula general [1] se ilustra como "Método de Preparación 1-1" y "Método de Preparación 1-2" a continuación. Método de Preparación 1-1

5



en el que cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

10 (Etapa 1)

El Compuesto [1] puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto [1] o una sal del mismo con el Compuesto [2] en un disolvente en presencia de un agente de condensación y un aditivo.

15 Un agente de condensación adecuado es dicitohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC·HCl), diisopropilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de O-(7-anzabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), difenilfosforilazida, etc.

20 Un aditivo preferible es 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), N-hidroxisuccinimida (HOSu). Opcionalmente, puede añadirse como aditivo 4-dimetilaminopiridina, etc., etc.

Un disolvente preferido es un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo; un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; un disolvente polar tal como piridina, acetonitrilo y N,N-dimetilformamida; o un disolvente mixto de los mismos.

25

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 °C a 100 °C, preferiblemente de aproximadamente 0 °C a 40 °C.

30 Cuando se usa una sal del Compuesto [1], la reacción puede realizarse en presencia de una base tal como una base orgánica, tal como trietilamina; o una sal de metal alcalino, tal como carbonato sódico.

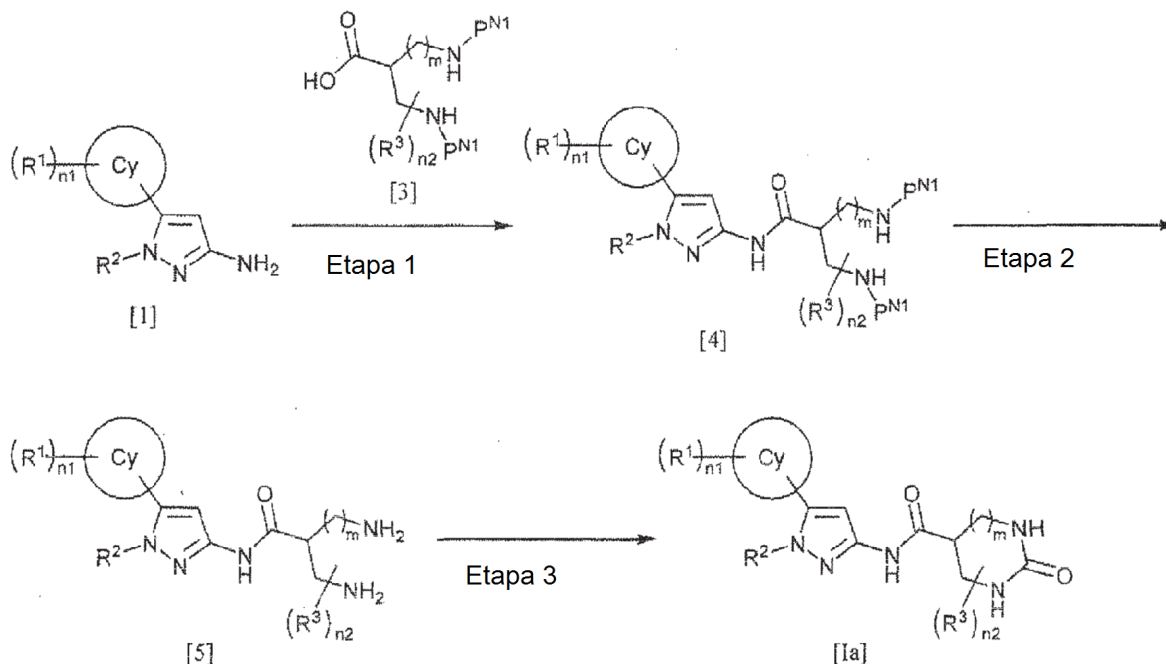
Como alternativa, El Compuesto [1] puede obtenerse convirtiendo preliminarmente el Compuesto [2] en un cloruro de ácido del mismo, etc., y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con el Compuesto [1] en presencia de una base.

35

El Compuesto [2] puede estar disponible en el mercado, o puede obtenerse usando el Método de Preparación 3 posterior o un método convencional,

40

Método de Preparación 1-2



en donde, PN¹ es un grupo protector de un grupo amino; un PN¹ preferibles de un grupo *terc*-butoxicarbonilo; y cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

(Etapa 1)

El Compuesto [4] puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto [1] o una sal del mismo con el Compuesto [3] en un disolvente, en presencia de un agente de condensación y un aditivo.

Un agente de condensación preferible es dicitohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC·HCl), diisopropilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATH), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), difenilfosforil azida, etc.

Un aditivo preferible es 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), etc. Opcionalmente, 4-dimetilaminopiridina, etc. puede añadirse como aditivo, etc.

Un disolvente preferible es un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo; un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; un disolvente polar tal como piridina, acetonitrilo y N,N-dimetilformamida; o un disolvente mixto de los mismos.

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 °C a 100 °C, preferiblemente de aproximadamente 0 °C a 40 °C.

Cuando se usa una sal del Compuesto [1], la reacción puede realizarse en presencia de una base tal como una base orgánica, tal como trietilamina; o una sal de metal alcalino tal como carbonato sódico.

Como alternativa, El Compuesto [4] puede obtenerse convirtiendo preliminarmente el Compuesto [3] en un cloruro de ácido del mismo, etc., y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con el Compuesto [1] en presencia de una base.

El Compuesto [3] puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional.

(Etapa 2)

El Compuesto [5] o una sal del mismo puede obtenerse retirando PN¹ del Compuesto [4] en una reacción de desprotección convencional. La reacción de desprotección puede realizarse usando condiciones adecuadas para cada una de las clases de PN¹. Por ejemplo, cuando PN¹ es un grupo *terc*-butoxicarbonilo. El Compuesto [5] o una sal del mismo puede obtenerse tratando el Compuesto [4] en un disolvente en condiciones ácidas a temperatura ambiente. El Compuesto [5] puede aislarse como una sal o como una forma libre después de neutralización.

Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente alcohólico, tal como etanol; un disolvente de éter, tal como 1,4-dioxano; un disolvente de éster, tal como acetato de etilo; un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo; o un disolvente mixto de los mismos.

- 5 Un ácido preferible usado en la reacción es ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético.

(Etapa 3)

- 10 El Compuesto [la] puede obtenerse transformando el grupo diamino del Compuesto [5] o una sal del mismo en un grupo urea.

Los reactivos usados en la reacción incluyen, por ejemplo, carbonato de dietilo, pirocarbonato de dietilo, 1,1'-carbonildiimidazol (GDI), cloroformiato, etc., preferiblemente 1,1'-carbonildiimidazol (CDI).

- 15 Un disolvente preferible es un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo; un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno; un disolvente polar tal como piridina, acetonitrilo y N,N-dimetilformamida; o un disolvente mixto de los mismos.

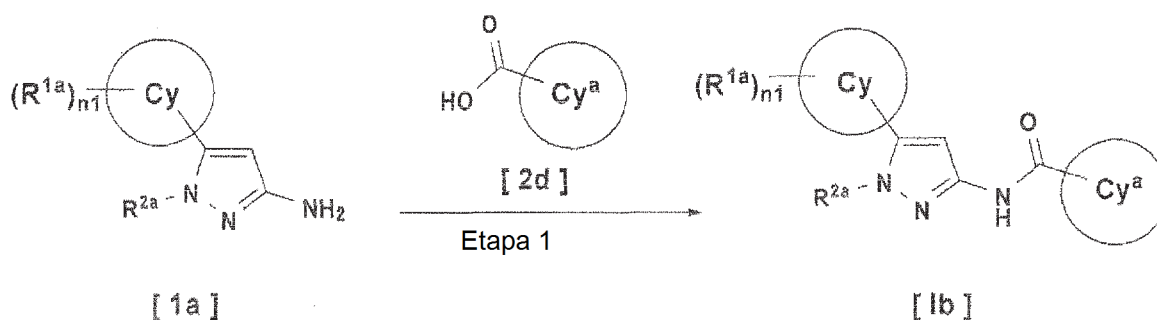
- 20 La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 °C a 100 °C, preferiblemente de aproximadamente 0 °C a 40 °C.

Cuando se usa una sal del Compuesto [5], la reacción puede realizarse en presencia de una base, tal como una base orgánica, tal como trietilamina; o una sal de metal alcalino, tal como carbonato sódico.

- 25 Cuando el Compuesto [I] o el Compuesto [la] tiene un enantiómero o un isómero geométrico del mismo, la reacción puede realizarse usando un compuesto ópticamente activo disponible en el mercado o un solo compuesto diastereomérico o dicho compuesto obtenido por un método convencional. Como alternativa, el compuesto ópticamente activo o el diastereómero individual del Compuesto [I] o el Compuesto [la] puede obtenerse separando y purificando adecuadamente durante el proceso de preparación. El compuesto que se somete a separación y purificación incluye el Compuesto [I] o el Compuesto [la], etc. Un método para separación y purificación incluye, por ejemplo, cromatografía en columna o HPLC preparativa.

- 30 Un método para preparar el compuesto representado por la Fórmula general [Ib] se ilustra en el siguiente Método de Preparación 1-3.

35 Método de Preparación 1-3



- 40 en donde, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

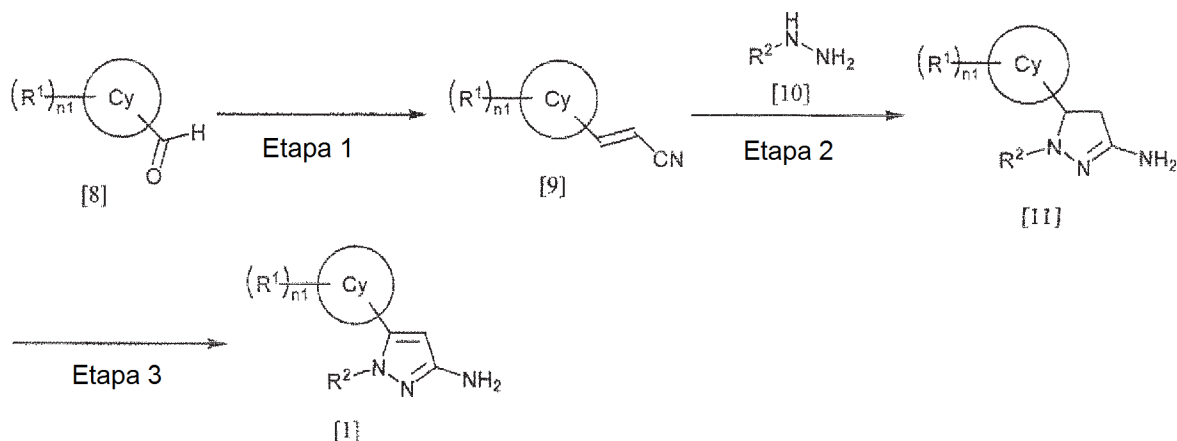
(Etapa 1)

- 45 De forma análoga al Método de Preparación 1-1, Etapa 1, puede obtenerse el Compuesto [Ib] o una sal del mismo. El Compuesto [2d] o una sal del mismo puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse mediante el siguiente Método de Preparación 3 o un método convencional.

- 50 Cuando el Compuesto [Ib] tiene un enantiómero o un isómero geométrico del mismo, la reacción puede realizarse usando un compuesto ópticamente activo disponible en el mercado o un solo compuesto diastereomérico o dicho compuesto obtenido por un método convencional. Como alternativa, el compuesto ópticamente activo o un diastereómero individual del Compuesto [Ib] puede obtenerse separando y purificando durante el proceso de preparación. El compuesto que se somete a separación y purificación incluye el Compuesto [Ib], etc. Un método para separación y purificación incluye, por ejemplo, cromatografía en columna, HPLC preparativa.

[Método de Preparación 2]

Un método para preparar el Compuesto [1] se ilustra como Método de Preparación 2-1 a 2-3" a continuación.

5 Método de Preparación 2-1

en donde, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

(Etapa 1)

10

El Compuesto [9] puede obtenerse sometiendo el Compuesto [8] a una reacción de Wittig o una reacción de Homer-Wadsworth-Emmons en un disolvente, en presencia de una base.

15

Un reactivo preferible usado en la Reacción de Wittig es cloruro de (cianometil)trifenilfosfonio, y un reactivo preferible usado en la reacción de Homer-Wadsworth-Emmons es cianometilfosfonato de dietilo.

20

La base incluye, por ejemplo, una base orgánica, tal como trietilamina; o una base de metal alcalino, tal como hidruro sódico, *tert*-butóxido potásico, carbonato sódico y hexametildisilazida de litio (LiHMDS), preferiblemente *tert*-butóxido potásico.

25

Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno; un disolvente polar, tal como N,N-dimetilformamida; o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente -78 °C a 100 °C, preferiblemente de aproximadamente 0 °C a 40 °C. El Compuesto [8] puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional.

(Etapa 2)

30

El Compuesto [11] o una sal del mismo puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto [9] con el Compuesto [10] o una sal del mismo en un disolvente en presencia de una base.

35

La base usada en la reacción incluye, por ejemplo, una base orgánica, tal como trietilamina; una base de metal alcalino, tal como hidruro sódico, etóxido sódico, *tert*-butóxido potásico, carbonato sódico o hexametildisilazida de litio (LiHMDS), preferiblemente etóxido sódico.

40

Un disolvente preferido es un disolvente alcohólico, tal como etanol; un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno; un disolvente polar, tal como N,N-dimetilformamida; o un disolvente mixto de los mismos.

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 °C a 150 °C, preferiblemente de aproximadamente 20 °C a 100 °C.

45

El Compuesto [10] o una sal del mismo puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional.

(Etapa 3)

El Compuesto [1] o una sal del mismo puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto [11] o una sal del mismo con un agente de oxidación en un disolvente.

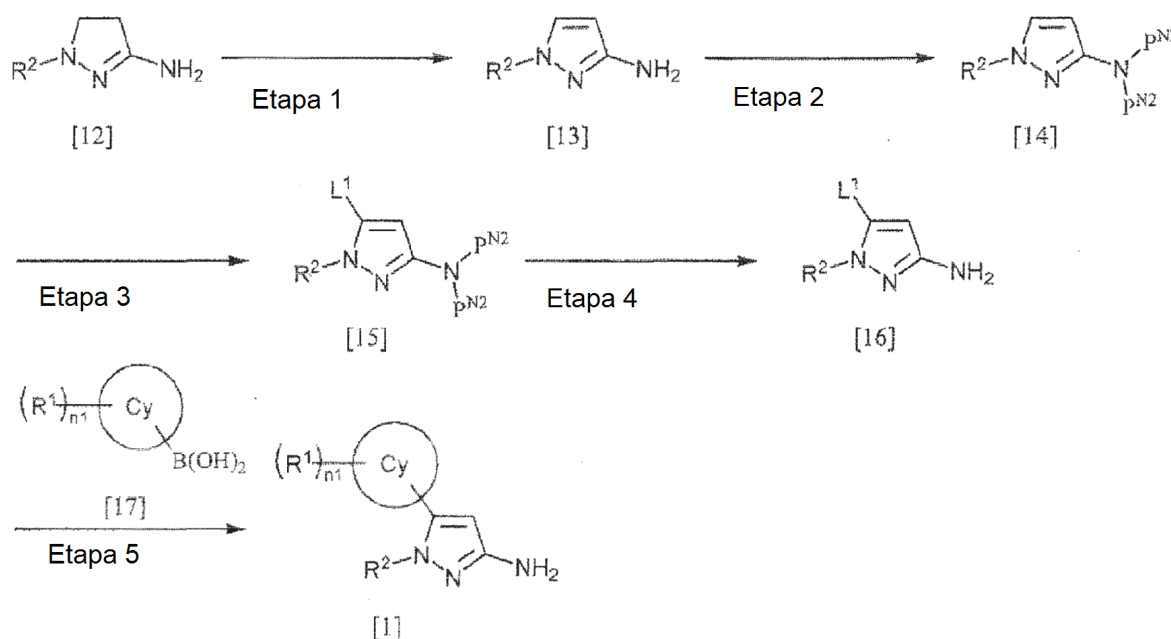
Un agente de oxidación preferible es 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ), p-cloranilo, Oxona (Marca Registrada), dióxido de manganeso, carbón activado, gas de oxígeno, etc.

5 Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de éter, tal como dioxano; un disolvente polar, tal como N,N-dimetilformamida; un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno; un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo; o un disolvente mixto de los mismos.

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 °C a 150 °C, preferiblemente de aproximadamente 20 °C a 150 °C.

10

Método de Preparación 2-2



15 en donde, P^{N2} es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de un grupo amino; preferiblemente, dos P^{N2} se combinan junto con el átomo de hidrógeno al que están unidos para formar 2,5-dimetilpirrol; L¹ es un grupo saliente, preferiblemente un átomo de bromo o un átomo de yodo; cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

20 (Etapa 1)

El Compuesto [13] o una sal del mismo puede obtenerse por el mismo procedimiento que el de la Etapa 3 del Método de Preparación 2-1.

25 El Compuesto [12] o una sal del mismo puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional.

(Etapa 2)

30 El Compuesto [14] puede obtenerse introduciendo P^{N2} en el grupo amino del Compuesto [13] o una sal del mismo por mediante una reacción de protección convencional. La reacción de protección puede realizarse usando condiciones adecuadas para cada una de las clases de P^{N2}. Por ejemplo, cuando dos P^{N2} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman 2,5-dimetilpirrol, el Compuesto [14] puede obtenerse haciendo reaccionar con 2,5-hexanodiona en un disolvente en condiciones ácidas.

35 El ácido usado en la reacción incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico conc., ácido sulfúrico conc., ácido amidosulfúrico, ácido p-toluenosulfónico o ácido acético, preferiblemente ácido acético.

40 Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente alcohólico, tal como etanol; un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno; un disolvente polar, tal como N,N-dimetilformamida; un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como dicloroetano; o un disolvente mixto de los mismos. Como alternativa, un ácido orgánico, tal como ácido acético, puede usarse como disolvente.

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 °C a 150 °C, preferiblemente de aproximadamente 20 °C a 120 °C.

(Etapa 3)

5 El Compuesto [15] puede obtenerse introduciendo L¹ en el Compuesto [14] en un disolvente en presencia de una base. Por ejemplo, cuando L¹ es un átomo de yodo, puede obtenerse el Compuesto [15], mediante yodación en un disolvente en presencia de una base.

10 La base usada en la reacción incluye, por ejemplo, n-butil litio, hexametildisilazida de litio o tetrametilpiperidiuro de litio, preferiblemente n-butillitio.

El agente de yodación incluye, por ejemplo, yodo, monoclورو de yodo, N-yodosuccinimida o 1-cloro-2-yodoetano, preferiblemente yodo.

15 Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno; o un disolvente mixto de los mismos.

20 La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente -100 °C a 40 °C, preferiblemente de aproximadamente -78 °C a 20 °C.

(Etapa 4)

25 El Compuesto [16] o una sal del mismo puede obtenerse retirando P^{N2} del Compuesto [15] mediante una reacción de desprotección convencional. La reacción de desprotección puede realizarse usando condiciones adecuadas para cada clase de P^{N2}. Por ejemplo, cuando dos P^{N2} están junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 2,5-dimetilpirrol, el Compuesto [16] o una sal del mismo puede obtenerse tratando el Compuesto [15] en un disolvente en presencia de hidroxilamina. El Compuesto [16] puede aislarse como una sal o como la forma libre después de neutralización.

30 Un disolvente preferido es un disolvente alcohólico, tal como etanol; agua; o un disolvente mixto de los mismos.

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 40 °C a 150 °C, preferiblemente de aproximadamente 80 °C a 130 °C.

35 (Etapa 5)

40 El Compuesto [1] o una sal del mismo puede obtenerse tratando el Compuesto [16] o una sal del mismo y el Compuesto [17] en una reacción de acoplamiento de Suzuki. Por ejemplo, El Compuesto [1] o una sal del mismo puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto [16] o una sal del mismo con el Compuesto [17] en un disolvente, con calentamiento en presencia de una base y un catalizador de paladio.

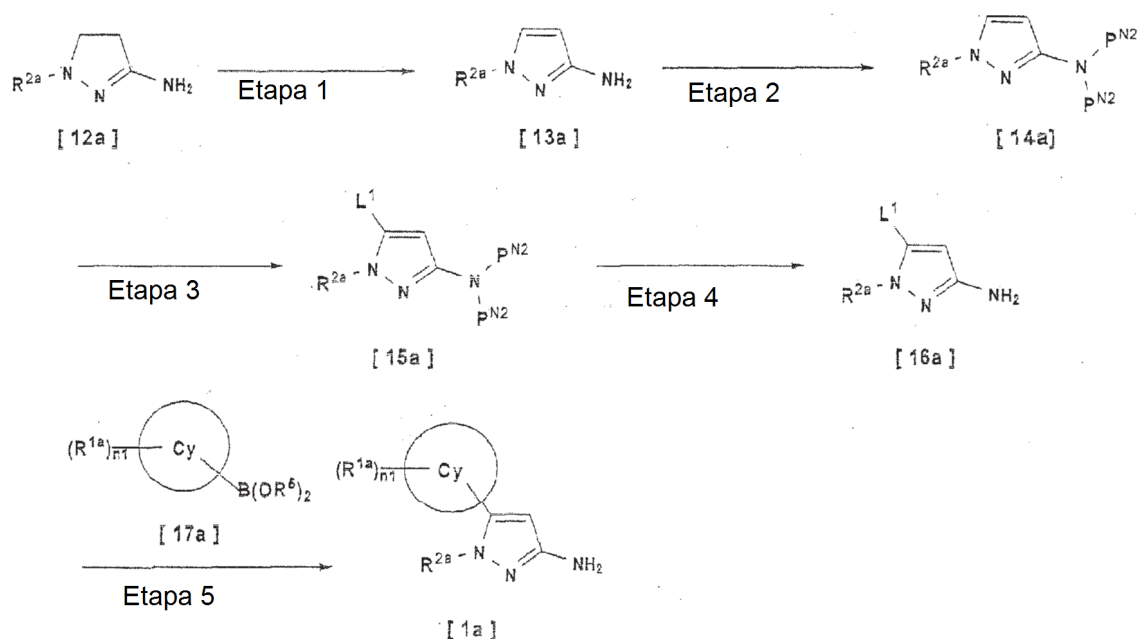
El catalizador de paladio usado la reacción incluye, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio o complejo de difenilfosfina de (bis(difenilfosfina)ferroceno)paladio -cloruro de metileno.

45 La base usada en la reacción incluye fosfato potásico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato potásico y trietilamina, etc.

50 Un disolvente preferible es un disolvente de éter, tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico y 1,2-dimetoxietano; un disolvente alcohólico, tal como metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol; un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno, n-hexano y xileno; un disolvente polar, tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo; o un disolvente mixto de los mismos con agua.

55 El Compuesto [17] puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional. Como alternativa, las reacciones en esta etapa pueden realizarse usando éster del ácido borónico.

Usando el Compuesto [12a] y el Compuesto [17a] respectivamente en lugar del Compuesto [12] y el Compuesto [17], el Compuesto [1a] puede obtenerse de un modo similar al Método de Preparación 2-2.



en donde, el Compuesto [17a] es éster del ácido borónico y cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

5 El Compuesto [12a] o una sal del mismo puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional.

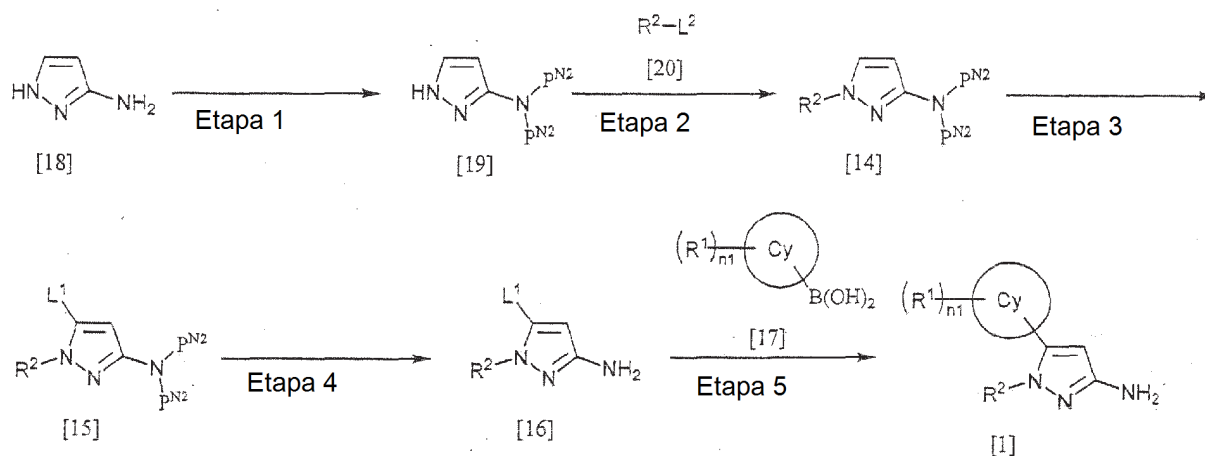
10 El Compuesto [17a] puede estar disponible en el mercado, o puede obtenerse por un método convencional. Las reacciones en esta etapa pueden conseguirse usando ácido borónico.

Un reactivo usado para obtener el Compuesto [17a] incluye los siguientes reactivos.

15 Por ejemplo, cuando el anillo Cy es un grupo arilo C₆₋₁₀ sustituido con un grupo saliente (preferiblemente un átomo de cloro, se incluyen un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo metanosulfonilo o un grupo trifluorometanosulfonilo) además de R^{1a}, un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio, cloruro de paladio y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio; compuestos de fósforo orgánicos tales como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo y 2-diciclohexilfosfina-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo; compuestos de boro, tales como bis(pinacolato)diboro; bases, tales como acetato potásico, carbonato sódico y carbonato potásico.

25 Por ejemplo, cuando el anillo Cy es un grupo arilo C₆₋₁₀ que no tiene ningún sustituyente distinto de R^{1a}, se incluyen reactivos de iridio, tales como di-μ-metoxobis(1,5-ciclo)octadieno)diiridio; compuestos de bipyridina, tales como 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipyridina y 4,4'-dimetoxi-2,2'-bipyridina; compuestos de boro, tales como bis(pinacolato)diboro.

Método de Preparación 2-3



5 en donde P^{N2} es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de grupo amino, preferiblemente, dos P^{N2} se combinan junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 2,5-dimetilpirrol; L^1 es un grupo saliente, preferiblemente un átomo de bromo o un átomo de yodo; L^2 es un grupo saliente, preferiblemente un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo dihidroxiborilo, un grupo p-toluenosulfoniloxi o un grupo metanosulfoniloxi; cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

10 (Etapa 1)

El Compuesto [19] puede obtenerse por el mismo procedimiento que el de la Etapa 2 del Método de Preparación 2-2.

15 (Etapa 2)

El Compuesto [14] puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto [19] con el Compuesto [20] en un disolvente,

20 Por ejemplo, cuando R^2 es un grupo alquilo C_{1-8} o un grupo cicloalquilo C_{3-8} y L^2 es un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo p-toluenosulfoniloxi o un grupo metanosulfoniloxi, el Compuesto [14] puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto [19] con el Compuesto [20] en un disolvente en presencia de una base.

25 La base usada en la reacción incluye, por ejemplo, hidróxido potásico, carbonato potásico, etóxido sódico, *tert*-butóxido potásico, hidruro sódico, preferiblemente hidruro sódico.

30 Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; un disolvente polar, tal como N,N-dimetilformamida; un disolvente alcohólico, tal como etanol; o un disolvente mixto de los mismos.

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 °C a 100 °C, preferiblemente de aproximadamente 0 °C a 80 °C.

35 Por ejemplo, cuando R^2 es un grupo arilo C_{6-10} y L^2 es un átomo de bromo o un átomo de yodo, el Compuesto [14] puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto [19] con el Compuesto [20] en un disolvente en presencia de un reactivo de metal, un ligando y una base.

40 El reactivo de metal usado en la reacción incluye, por ejemplo, yoduro de cobre (I), dióxido de cobre (I), cloruro de cobalto (II), cloruro de manganeso (II) o cloruro de hierro (III), preferiblemente óxido de cobre (I).

El ligando usado en la reacción incluye, por ejemplo, salicilaldoxima, trans-1,2-ciclohexanodiamina, 8-quinolinol, 1,10-fenantrolina, 1-prolina y preferiblemente 8-quinolinol.

45 La base usada en la reacción incluye, por ejemplo, hidróxido potásico, fosfato tripotásico, carbonato potásico, carbonato de cesio o *tert*-butóxido sódico, preferentemente carbonato de cesio.

Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno y xileno; un disolvente polar, tal como acetonitrilo y N,N-dimetilformamida; o un disolvente mixto de los mismos.

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 20 °C a 150 °C, preferiblemente de aproximadamente 80 °C a 130 °C.

5 Por ejemplo, cuando R² es un grupo arilo C₆₋₁₀ y L² es un grupo dihidroxiborilo, el Compuesto [14] puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto [19] con el Compuesto [20] en un disolvente en presencia de un reactivo de cobre y una base al aire a temperatura ambiente.

Un reactivo de cobre preferible usado en la reacción es acetato de cobre (II) y óxido de cobre (I).

10 Una base preferible usada en la reacción es una base orgánica, tal como piridina y trietilamina.

Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente alcohólico, tal como metanol y etanol; un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano y cloroformo; o un disolvente mixto de los mismos.

15 El Compuesto [20] puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional.

(Etapa 3)

20 El Compuesto [15] puede obtenerse por el mismo procedimiento que el de la Etapa 3 del Método de Preparación 2-2.

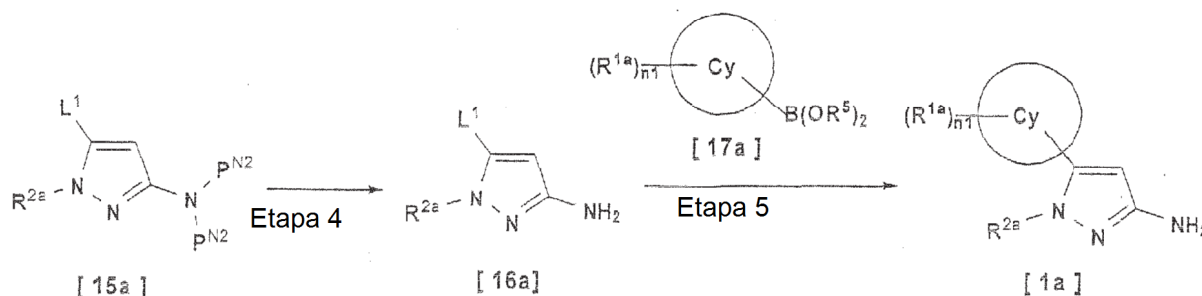
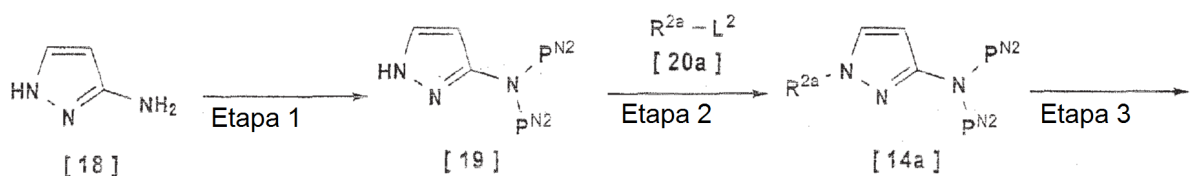
(Etapa 4)

25 El Compuesto [16] o una sal del mismo puede obtenerse por el mismo procedimiento que el de la Etapa 4 del Método de Preparación 2-2.

(Etapa 5)

30 El Compuesto [1] o una sal del mismo puede obtenerse por el mismo procedimiento que el de la Etapa 5 del Método de Preparación 2-2.

Usando el Compuesto [20a] y el Compuesto [17a] respectivamente en lugar del Compuesto [20] y el Compuesto [17], el Compuesto [1a] puede obtenerse de un modo similar al Método de Preparación 2-3.



35

en donde, cada simbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

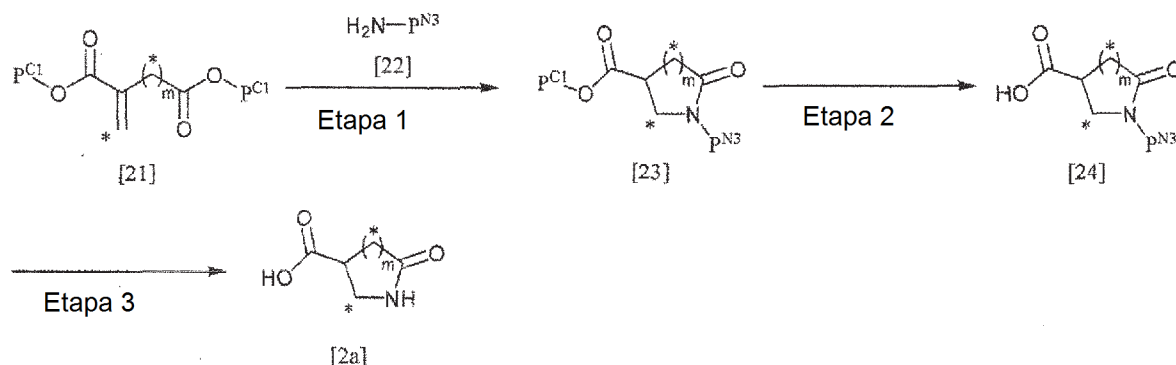
40 El Compuesto [20a] o una sal del mismo puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional.

La reacción en esta etapa puede realizarse usando ácido borónico en lugar del Compuesto [17a].

[Método de Preparación 3]

Un método para preparar el Compuesto [2] se ilustra como los Métodos de Preparación 3-1 a 3-3 posteriores.

5 Método de Preparación 3-1



10 en donde, P^{Cl} es un grupo protector de grupo carboxi, preferiblemente un grupo metilo, grupo etilo, grupo *terc*-butilo o grupo bencilo; P^{N3} es un grupo protector de grupo amino, preferiblemente un grupo 2,4-dimetoxibencilo; los átomos de carbono con * pueden estar opcionalmente sustituidos con R^3 dentro del intervalo químicamente aceptable; cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

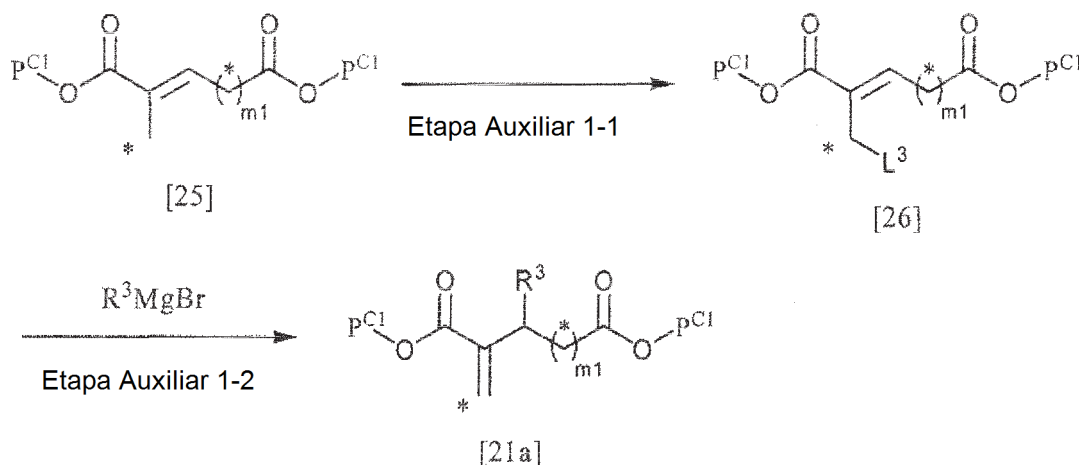
(Etapa 1)

15 El Compuesto [23] puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto [21] con el Compuesto [22] en un disolvente,

Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno; un disolvente alcohólico, tal como metanol y etanol; o un disolvente mixto de los mismos.

20 La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 20 °C a 150 °C, preferiblemente de aproximadamente 80 °C a 130 °C. El Compuesto [21] puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse mediante la Etapa Auxiliar 1 posterior o un método convencional. El Compuesto [22] puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional.

25 Etapa Auxiliar 1



30 en donde, P^{Cl} es un grupo protector de grupo carboxi, preferiblemente un grupo metilo, grupo etilo, grupo *terc*-butilo o grupo bencilo; m_1 es 0, 1, 2 o 3; L^3 es un grupo saliente, preferiblemente, un átomo de bromo; los átomos de carbono con * pueden estar opcionalmente sustituidos con R^3 dentro del intervalo químicamente aceptable; cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

(Etapa Auxiliar 1-1)

35 El Compuesto [26] puede obtenerse introduciendo L^3 en el Compuesto [25]. Por ejemplo, cuando L^3 es un átomo de bromo, El Compuesto [26] puede obtenerse mediante bromación en un disolvente, en presencia de un iniciador de

radicales de reacción.

Un iniciador de radicales de reacción preferible es azobisisobutironitrilo (AIBN).

- 5 Un agente de bromación preferible es N-bromosuccinimida (NBS).

Un disolvente preferible es un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano y tetracloruro de carbono.

- 10 La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 20 °C a 130 °C, preferiblemente de aproximadamente 40 °C a 100 °C. El Compuesto [25] puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional.

(Etapa Auxiliar 1-2)

- 15 El Compuesto [21a] puede obtenerse introduciendo R³ en el Compuesto [26]. Por ejemplo, el Compuesto [21a] puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto [26] con un reactivo de Grignard en un disolvente en presencia de un aditivo.

- 20 Un aditivo preferible es triamida hexametilfosfórica (HMPA).

Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de éter, tal como éter dietílico y tetrahidrofurano; un disolvente polar, tal como N,N-dimetilformamida; o un disolvente mixto de los mismos.

- 25 La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente -78 °C a 40 °C, preferiblemente de aproximadamente -20 °C a 25 °C.

El reactivo de Grignard puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional.

- 30 (Etapa 2)

El Compuesto [24] o una sal del mismo puede obtenerse retirando P^{C1} del Compuesto [23] mediante una reacción de desprotección convencional. La reacción de desprotección puede realizarse usando condiciones adecuadas para cada una de las clases de P^{C1}. Por ejemplo, cuando P^{C1} es un grupo metilo, el Compuesto [24] o una sal del mismo

- 35 puede obtenerse hidrolizando el Compuesto [23] en un disolvente en presencia de una base.

La base incluye, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, preferiblemente hidróxido sódico.

- 40 Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente alcohólico, tal como metanol; un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; agua; o un disolvente mixto de los mismos.

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 °C a 100 °C, preferiblemente de aproximadamente 0 °C a 40 °C.

- 45 (Etapa 3)

El Compuesto [2a] o una sal del mismo puede obtenerse retirando P^{N3} del Compuesto [24] o una sal del mismo mediante una reacción de desprotección convencional. La reacción de desprotección puede realizarse usando condiciones adecuada para cada una de las clases de P^{N3}. Por ejemplo, cuando P^{N3} es un grupo 2,4-dimetoxibencilo, el Compuesto [2a] o una sal del mismo puede obtenerse mediante tratamiento con un ácido en un disolvente en presencia de un aditivo.

- 50

El ácido incluye, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, preferiblemente ácido trifluoroacético.

- 55

El aditivo incluye, por ejemplo, anisol y trietilsilano; preferiblemente anisol.

- 60 Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano; un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno; agua; o un disolvente mixto de los mismos. Como alternativa, puede usarse un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético como disolvente.

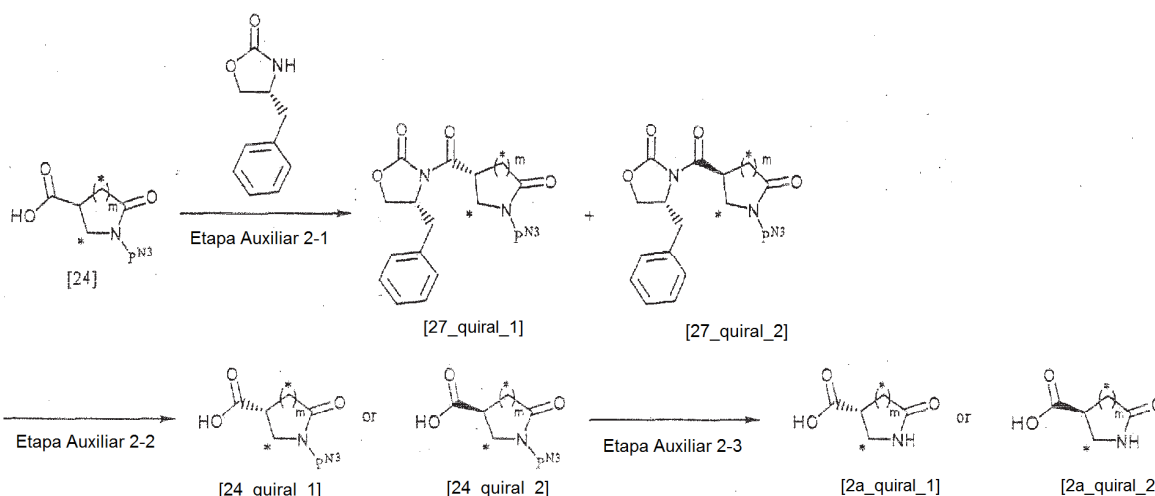
La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 °C a 130 °C, preferiblemente de aproximadamente 25 °C a 80 °C.

- 65 Cuando el Compuesto [2a] tiene isómeros geométricos, puede obtenerse un solo diastereómero separando y

purificando adecuadamente durante el proceso de preparación. El compuesto que se somete a separación y purificación incluye el Compuesto [23], etc. Un método para separación y purificación incluye, por ejemplo, cromatografía en columna o HPLC preparativa. Como alternativa, la separación y purificación puede realizarse después de aumentar la proporción de exceso diastereomérico de una configuración preferible sometiendo al Compuesto [23] a una condición básica.

Los enantiómeros resultantes de un átomo de carbono asimétrico en la posición α de un grupo carboxi del Compuesto [2a] pueden separarse y purificarse en forma de un diastereómero individual introduciendo un auxiliar quiral para dar un compuesto ópticamente activo del mismo. Por ejemplo, Los Compuestos [2a_quiral_1] y [2a_quiral_2] pueden obtenerse usando (R)-4-bencil-2-oxazolidinona como el auxiliar quiral para el Compuesto [24] o una sal del mismo como se muestra en la Etapa Auxiliar 2 posterior.

Etapa Auxiliar 2



en donde, los átomos de carbono con * pueden estar opcionalmente sustituidos con R^3 dentro del intervalo químicamente aceptable; cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

(Etapa Auxiliar 2-1)

El Compuesto [27_quiral_1] y el Compuesto [27_quiral_2] pueden obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto [24] o una sal del mismo con (R)-4-bencil-2-oxazolidinona en un disolvente en presencia de un agente de condensación y un aditivo. En esta fase, el Compuesto [27_quiral_1] y el Compuesto [27_quiral_2] pueden separarse y purificarse por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Un agente de condensación preferible es diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC-HCl), etc.

Un aditivo preferible es 4-dimetilaminopiridina, etc.

Un disolvente preferible es un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo, etc.

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0°C a 100°C , preferiblemente de aproximadamente 0°C a 40°C .

Como alternativa, el Compuesto [27_quiral_1] y el Compuesto [27_quiral_2] pueden obtenerse convirtiendo preliminarmente el Compuesto [24] en un cloruro de ácido del mismo, etc., y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con (R)-4-bencil-2-oxazolidinona en presencia de una base.

(Etapa Auxiliar 2-2)

El Compuesto [24_quiral_1] o una sal del mismo (o el Compuesto [24_quiral_2] o una sal del mismo) puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto [27_quiral_1] (o el Compuesto [27_quiral_2]) en un disolvente en presencia de una base y un peróxido de hidrógeno acuoso.

La base usada en la reacción incluye, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido de litio, preferiblemente hidróxido de

litio.

Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; agua; o un disolvente mixto de los mismos.

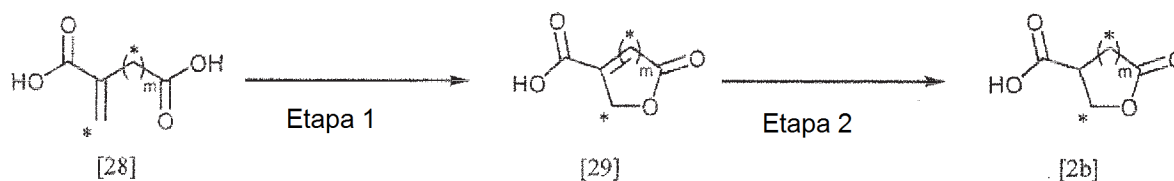
5 La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 °C a 50 °C, preferiblemente de aproximadamente 0 °C a 25 °C.

(Etapa Auxiliar 2-3)

10 El Compuesto [2a_quiral_1] o una sal del mismo (o el Compuesto [2a_quiral_2] o una sal del mismo) puede obtenerse por el mismo procedimiento que la Etapa 3 del Método de Preparación 3-1.

Método de Preparación 3-2

15



20 en donde, los átomos de carbono con * pueden estar opcionalmente sustituidos con R³ dentro del intervalo químicamente aceptable; cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

(Etapa 1)

25 El Compuesto [29] o una sal del mismo puede obtenerse tratando el Compuesto [28] o una sal del mismo con bromo, seguido de una base en un disolvente.

La base incluye, por ejemplo, hidróxido potásico, hidrógeno carbonato sódico, carbonato sódico, trietilamina, preferiblemente hidrogenocarbonato sódico o carbonato sódico.

30 Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, tetracloruro de carbono; agua.

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 °C a 100 °C, preferiblemente de aproximadamente 25 °C a 80 °C.

35 El Compuesto [28] o una sal del mismo puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional.

(Etapa 2)

40 El Compuesto [2b] o una sal del mismo puede obtenerse reduciendo el Compuesto [29] o una sal del mismo mediante una hidrogenación catalítica en un disolvente en presencia de un catalizador de metal en una atmósfera de hidrógeno.

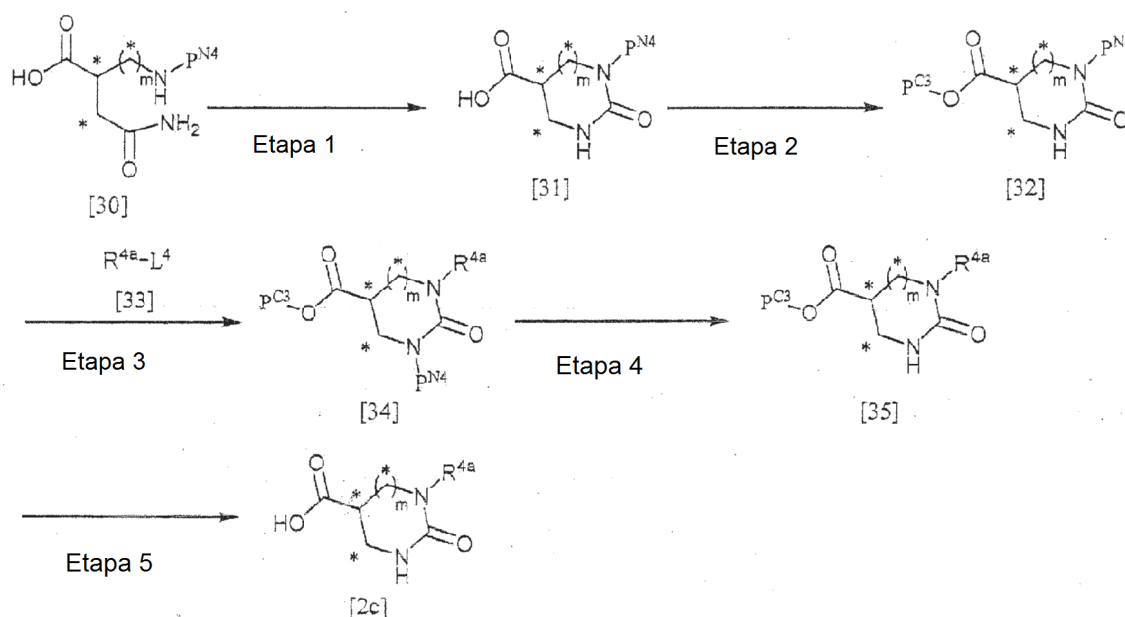
45 El catalizador de metal incluye, por ejemplo, paladio sobre carbono, rodio soportado por alúmina, níquel Raney, catalizador de Adams, preferiblemente paladio sobre carbono.

50 Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente alcohólico, tal como metanol y etanol; un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; un disolvente de éster, tal como acetato de etilo; agua, o un disolvente mixto de los mismos.

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 25 °C a 80 °C, preferiblemente de aproximadamente 25 °C a 50 °C.

55

Método de Preparación 3-3



en donde P^{N4} es un grupo protector de grupo amino, preferiblemente un grupo benciloxicarbonilo; P^{C3} es un grupo protector de grupo carbonilo, preferiblemente un grupo metilo, grupo etilo, un grupo *terc*-butilo o un grupo bencilo; R^{4a} es un grupo alquilo C_{1-6} ; L^4 es un grupo saliente, preferiblemente un átomo de halógeno; los átomos de carbono con * pueden estar opcionalmente sustituidos con R^3 dentro del intervalo químicamente aceptable; cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

10 (Etapa 1)

El Compuesto [31] o una sal del mismo puede obtenerse sometiendo el Compuesto [30] o una sal del mismo a una reacción de reordenamiento de Hofmann en presencia de una base y bromo, seguido de una reacción de ciclación intramolecular en un disolvente.

15 La base incluye, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, preferiblemente hidróxido sódico.

20 Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente alcohólico, tal como metanol y etanol; un disolvente de éter, tal como 1,4-dioxano; agua; o un disolvente mixto de los mismos.

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de aproximadamente $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

25 El Compuesto [30] o una sal del mismo puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional.

(Etapa 2)

30 El Compuesto [32] puede obtenerse introduciendo P^{C3} en el grupo carboxi del Compuesto [31] o una sal del mismo mediante una reacción de protección. La reacción de protección puede hacerse usando condiciones adecuadas para cada una de las clases de P^{C3} . Por ejemplo, P^{C3} es un grupo *terc*-butilo, El Compuesto [32] puede obtenerse convirtiendo preliminarmente el Compuesto [31] en un cloruro de ácido del mismo en un disolvente, etc., y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con alcohol *terc*-butílico en presencia de una base.

35 El reactivo usado en la reacción es, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, oxiclorigo de fósforo, preferiblemente oxiclorigo de fósforo.

40 La base incluye, por ejemplo, una amina orgánica tal como trietilamina y piridina; un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico, carbonato potásico e hidrogenocarbonato sódico, preferiblemente piridina.

Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno; un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo; o un disolvente mixto de los

mismos.

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 °C a 130 °C, preferiblemente de aproximadamente 25 °C a 80 °C.

5 (Etapa 3)

El Compuesto [34] puede obtenerse reordenando P^{N4} del Compuesto [32], seguido de introducción de R^{4a} en el compuesto reordenado en un disolvente, en presencia de una base.

10 Una base preferible es hidruro sódico.

Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; un disolvente polar, tal como N,N-dimetilformamida; o un disolvente mixto de los mismos.

15 La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 °C a 80 °C, preferiblemente de aproximadamente 0 °C a 25 °C. El Compuesto [33] puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional.

20 (Etapa 4)

El Compuesto [35] puede obtenerse retirando P^{N4} del Compuesto [34] mediante una reacción de desprotección convencional. La reacción de desprotección puede hacerse usando condiciones adecuadas para cada una de las clases de P^{N4}. Por ejemplo, cuando P^{N4} es un grupo benciloxicarbonilo, el Compuesto [35] puede obtenerse reduciendo el Compuesto [34] mediante hidrogenación catalítica en un disolvente, en presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de hidrógeno.

25 El catalizador de paladio incluye, por ejemplo, paladio sobre carbono, hidróxido de paladio (II), preferiblemente paladio sobre carbono.

30 Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente alcohólico, tal como metanol; un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; un disolvente de éster, tal como acetato de etilo; o un disolvente mixto de los mismos.

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 25 °C a 80 °C, preferiblemente de aproximadamente 25 °C a 50 °C.

35 (Etapa 5)

El Compuesto [2c] o una sal del mismo puede obtenerse retirando P^{C3} del Compuesto [35] mediante una reacción de desprotección convencional. La reacción de desprotección puede hacerse usando condiciones adecuadas para cada una de las clases de P^{C3}. Por ejemplo, cuando P^{C3} es un grupo *tert*-butilo, el Compuesto [2c] puede obtenerse tratando el Compuesto [35] en un disolvente en una condición ácida.

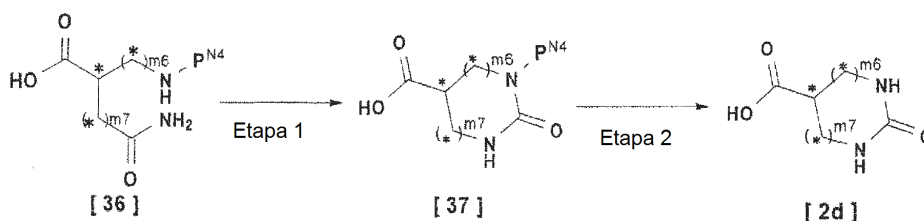
45 El ácido incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, preferiblemente ácido trifluoroacético.

Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de éter, tal como 1,4-dioxano; un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo; un disolvente de éster, tal como acetato de etilo; un disolvente alcohólico, tal como metanol; agua; o un disolvente mixto de los mismos.

50 La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 °C a 80 °C, preferiblemente de aproximadamente 0 °C a 40 °C.

55 Cuando el Compuesto [2c] tiene un enantiómero del mismo, la reacción puede hacerse usando un compuesto ópticamente activo disponible en el mercado o usando un producto obtenido a partir del mismo, mediante un método convencional.

Método de Preparación 3-4



en donde, los átomos de carbono indicados por * en la Fórmula pueden estar opcionalmente sustituidos con R^{3a} dentro del intervalo químicamente aceptable, cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

5 (Etapa 1)

El Compuesto [37] o una sal del mismo puede obtenerse por el mismo procedimiento que el de la Etapa 1 del Método de Preparación 3-3.

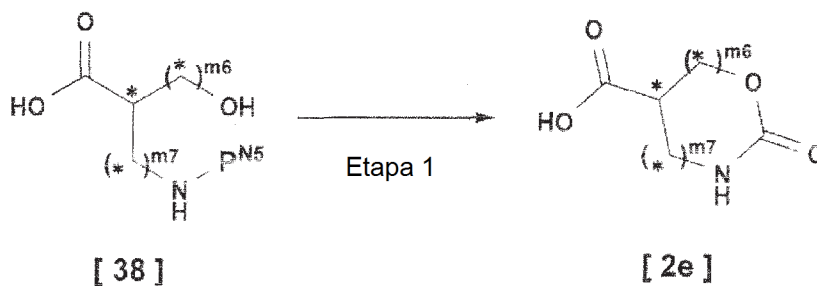
10 El Compuesto [36] o una sal del mismo puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional.

(Etapa 2)

15 El Compuesto [2d] o una sal del mismo puede obtenerse por el mismo procedimiento que el de la Etapa 4 del Método de Preparación 3-3.

20 Cuando el Compuesto [2d] tiene un enantiómero del mismo, la reacción puede realizarse usando un compuesto ópticamente activo disponible en el mercado o usando un producto obtenido a partir del mismo por un método convencional.

Método de Preparación 3-5



25 en donde, PN⁵ es un grupo protector de grupo amino, preferiblemente un grupo benciloxi carbonilo; los átomos de carbono indicados por * pueden estar opcionalmente sustituidos con R^{3a} dentro del intervalo químicamente aceptable; cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

(Etapa 1)

30 El Compuesto [2e] o una sal del mismo puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto [38] o una sal del mismo en presencia de una base en un disolvente.

35 La base incluye, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, preferiblemente hidróxido sódico.

Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente alcohólico tal como metanol y etanol; un disolvente de éter tal como 1,4-dioxano; agua; o un disolvente mixto de los mismos.

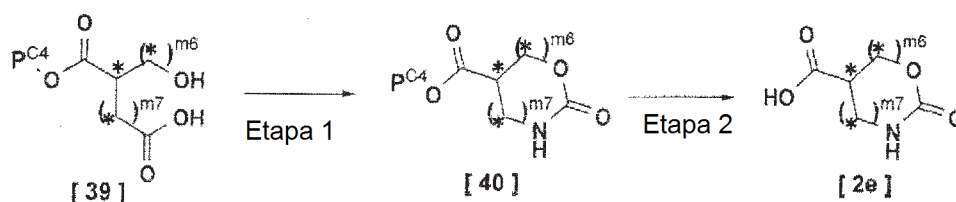
40 La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 a 100 °C, preferiblemente de aproximadamente 25 a 50 °C.

El Compuesto [38] o una sal del mismo puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional.

45 Cuando el Compuesto [2e] tiene un enantiómero del mismo, la reacción puede realizarse usando un compuesto ópticamente activo disponible en el mercado o usando un producto obtenido a partir del mismo por un método convencional.

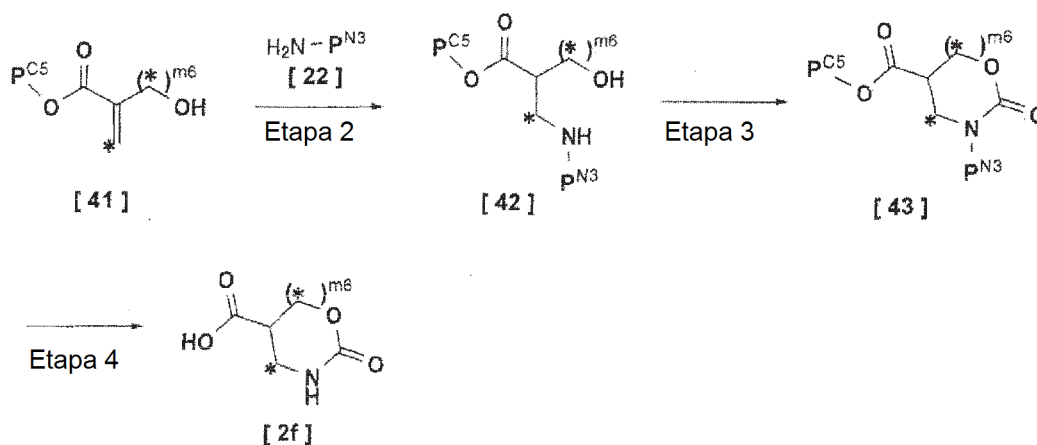
50

Método de Preparación 3-6



- 5 en donde, PC⁴ es un grupo protector de grupo carboxi, preferiblemente un grupo metilo, grupo etilo, un grupo *tert*-butilo o un grupo bencilo; los átomos de carbono indicados por * pueden estar opcionalmente sustituidos con R^{3a} dentro del intervalo químicamente aceptable; cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.
- 10 (Etapa 1)
- El Compuesto [40] puede obtenerse sometiendo el Compuesto [39] o una sal del mismo a una reacción de reordenamiento de Curtius, seguido de una reacción de ciclación intramolecular en un disolvente.
- 15 El reactivo usado para la reacción incluye, por ejemplo, difenilfosforil azida.
- Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno; un disolvente alcohólico, tal como etanol y *tert*-butanol; un disolvente de éter, tal como 1,4-dioxano; o un disolvente mixto de los mismos.
- 20 La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 40 a 140 °C, preferiblemente de aproximadamente 80 a 120 °C.
- El Compuesto [39] o una sal del mismo puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional.
- 25 (Etapa 2)
- El Compuesto [2e] o una sal del mismo puede obtenerse retirando PC⁴ del Compuesto [40] mediante una reacción de desprotección convencional. La reacción de desprotección puede realizarse usando condiciones adecuadas para cada una de las clases de PC⁴, por ejemplo, cuando PC⁴ es un grupo bencilo, el Compuesto [2e] o una sal del mismo puede obtenerse reduciendo el Compuesto [40] mediante una hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio en un disolvente en una atmósfera de hidrógeno.
- 30
- El catalizador de paladio incluye, por ejemplo, paladio sobre carbono, hidróxido de paladio (II), preferiblemente paladio sobre carbono.
- 35
- Un disolvente preferible es un disolvente alcohólico, tal como metanol; un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; un disolvente de éster, tal como acetato de etilo; o un disolvente mixto de los mismos.
- 40 La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 25 a 80 °C, preferiblemente de aproximadamente 25 a 50 °C.
- Cuando el Compuesto [2e] tiene un enantiómero del mismo, la reacción puede realizarse usando un compuesto ópticamente activo disponible en el mercado o usando un producto obtenido a partir del mismo por un método convencional.
- 45

Método de Preparación 3-7



5 en donde, PC^5 es un grupo protector de grupo carboxi, preferiblemente un grupo metilo, grupo etilo, grupo *terc*-butilo o grupo bencilo; los átomos de carbono indicados por * pueden estar opcionalmente sustituidos con R^{3a} dentro del intervalo químicamente aceptable; cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

10 (Etapa 1)

El Compuesto [42] puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto [41] con el Compuesto [22] en un disolvente, El Compuesto [22] en sí mismo puede usarse como disolvente.

15 Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno; un disolvente alcohólico, tal como metanol y etanol; o un disolvente mixto de los mismos.

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 20 a 150 °C, preferiblemente de aproximadamente 80 a 130 °C.

20

El Compuesto [41] puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional.

El Compuesto [22] puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional.

25 (Etapa 2)

El Compuesto [43] puede obtenerse convirtiendo un grupo amino y un grupo hidroxilo del Compuesto [42] en un grupo carbamato en un disolvente.

30 El reactivo usado para la reacción incluye, por ejemplo, carbonato de dietilo, pirocarbonato de dietilo, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), clorofornato, preferiblemente 1,1'-carbonildiimidazol (CDI).

Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo; un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno; un disolvente polar, tal como piridina, acetonitrilo y N,N-dimetilformamida; o un disolvente mixto de los mismos.

35

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 a 100 °C, preferiblemente de aproximadamente 0 a 40 °C.

40 (Etapa 3).

El Compuesto [2f] o una sal del mismo puede obtenerse retirando PN^3 y PC^5 del Compuesto [43] mediante una reacción de desprotección convencional. La reacción de desprotección puede realizarse usando condiciones adecuadas para cada una de las clases de PN^3 y PC^5 , y por ejemplo, cuando PN^3 es un grupo 2,4-dimetoxibencilo y PC^5 es un grupo *terc*-butilo, el Compuesto [2f] o una sal del mismo puede obtenerse mediante tratamiento con un ácido en presencia de un aditivo y un disolvente.

45

El ácido incluye, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, preferiblemente ácido trifluoroacético.

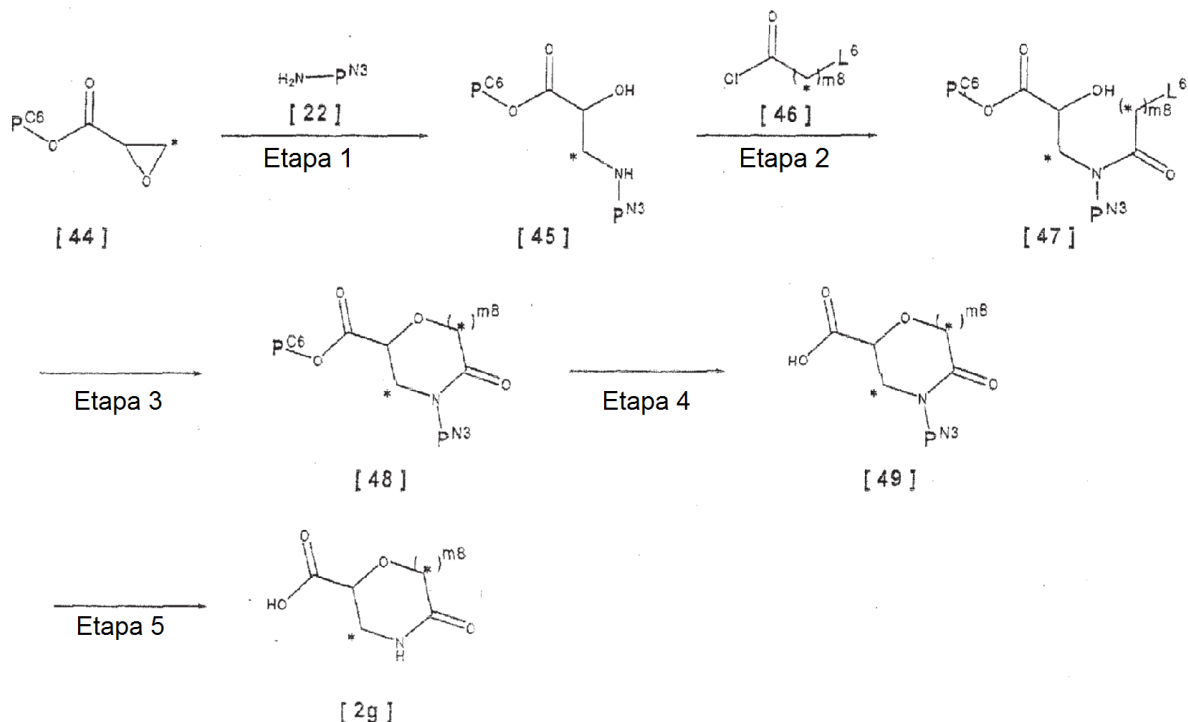
50

El aditivo incluye, por ejemplo, anisol, trietilsilano, preferiblemente anisol.

Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano; un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno; agua; o un disolvente mixto de los mismos. El ácido orgánico en sí mismo, tal como ácido trifluoroacético, puede usarse como disolvente.

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 a 130 °C, preferiblemente de aproximadamente 25 a 80 °C.

10 Método de Preparación 3-8



en donde, PC⁶ es un grupo protector de grupo carboxi, preferiblemente un grupo metilo, grupo etilo, un grupo *terc*-butilo o un grupo bencilo; L⁶ es un grupo saliente, preferiblemente un átomo de cloro o un átomo de bromo; los átomos de carbono indicados por * pueden estar opcionalmente sustituidos con R^{3a} dentro del intervalo químicamente aceptable; cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

(Etapa 1)

El Compuesto [45] puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto [44] con el Compuesto [22] en un disolvente, El Compuesto [22] en sí mismo puede usarse como disolvente.

Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno; un disolvente alcohólico, tal como etanol y *terc*-butanol; un disolvente polar, tal como acetonitrilo y N,N-dimetilformamida; o un disolvente mixto de los mismos.

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 20 a 150 °C, preferiblemente de aproximadamente 80 a 130 °C.

El Compuesto [44] puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional.

(Etapa 2)

El Compuesto [47] puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto [45] con el Compuesto [46] en presencia de una base en un disolvente.

La base incluye, por ejemplo, una amina orgánica tal como trietilamina y piridina; un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico, carbonato potásico e hidrogenocarbonato sódico, preferentemente trietilamina.

ES 2 720 366 T3

Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno; un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo; un disolvente polar, tal como acetonitrilo; o un disolvente mixto de los mismos.

- 5 La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente -20 a 130 °C, preferiblemente de aproximadamente 0 a 80 °C.

El Compuesto [48] puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional.

10 (Etapa 3)

El Compuesto [48] puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto [47] en presencia de una base en un disolvente.

- 15 La base incluye, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio; *tert*-butóxido potásico, hidruro sódico, preferiblemente *tert*-butóxido potásico.

20 El disolvente incluye, por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno; un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; un disolvente alcohólico, tal como *tert*-butanol; un disolvente polar, tal como N,N-dimetilformamida; o un disolvente mixto de los mismos.

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 a 130 °C, preferiblemente de aproximadamente 25 a 80 °C.

25 (Etapa 4)

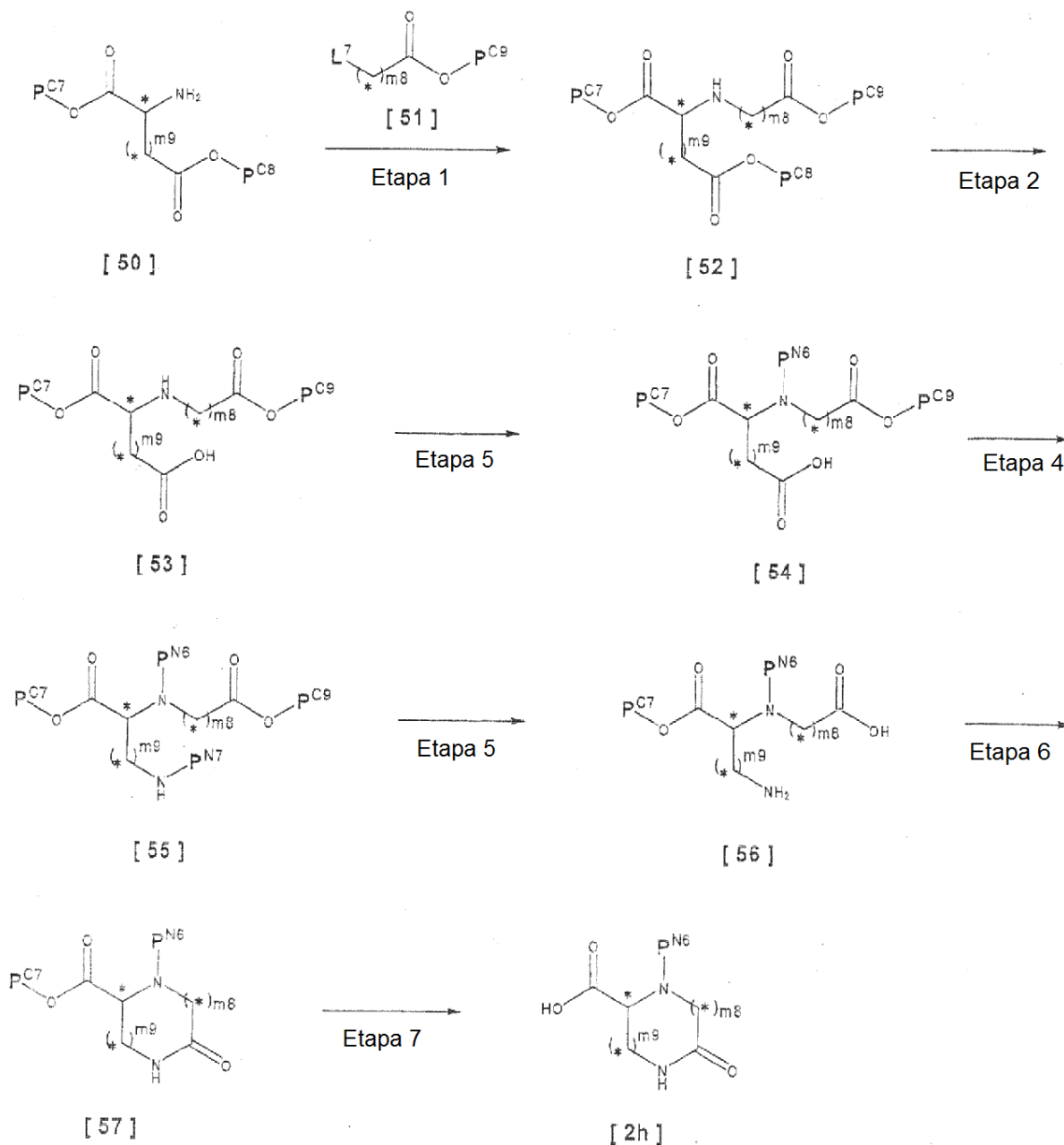
El Compuesto [59] o una sal del mismo puede obtenerse por el mismo procedimiento que el de la Etapa 2 del Método de Preparación 3-1.

30 (Etapa 5)

El Compuesto [2g] o una sal del mismo puede obtenerse por el mismo procedimiento que el de la Etapa 3 del Método de Preparación 3-1.

- 35 Un derivado de enantiómero de un átomo de carbono asimétrico de la posición alfa del grupo carboxi del Compuesto [2g] puede obtenerse por el mismo procedimiento que la Etapa Auxiliar 2 del Método de Preparación 3-1.

Método de Preparación 3-9



5 en donde, P^{C7} es un grupo protector de grupo carboxi, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, grupo *terc*-butilo o grupo bencilo; P^{C8} es un grupo protector de un grupo carboxi, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *terc*-butilo o un grupo bencilo; P^{C9} es un grupo protector de un grupo carboxi, preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, grupo *terc*-butilo o grupo bencilo; P^{N6} es un grupo protector de grupo amino, preferiblemente un grupo *terc*-butoxicarbonilo; P^{N7} es un grupo protector de grupo amino, preferiblemente un grupo benciloxycarbonilo; L⁷ es un grupo saliente, preferiblemente un átomo de cloro o un átomo de bromo: los átomos de
 10 carbono indicados por * pueden estar opcionalmente sustituidos con R^{3a} dentro del intervalo químicamente aceptable; cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

(Etapa 1)

15 El Compuesto [52] o una sal del mismo puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto [50] o una sal del mismo con el Compuesto [51] en presencia de una base en un disolvente.

La base incluye, por ejemplo, una amina orgánica tal como trietilamina y piridina; un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico, carbonato potásico e hidrogenocarbonato sódico, preferiblemente carbonato potásico.

Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno; un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo; un disolvente polar, tal como acetonitrilo; o un disolvente mixto de los mismos.

- 5 La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 a 130 °C, preferiblemente de aproximadamente 25 a 80 °C.

10 El Compuesto [50] o una sal del mismo puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional. El Compuesto [51] puede estar disponible en el mercado o puede obtenerse por un método convencional.

(Etapa 2)

15 El Compuesto [53] o una sal del mismo puede obtenerse retirando P^{C8} del Compuesto [52] o una sal del mismo mediante una reacción de desprotección convencional. La reacción de desprotección puede realizarse usando condiciones adecuadas para cada una de las clases de P^{C8}, por ejemplo, cuando P^{C3} es un grupo *terc*-butilo, El Compuesto [53] o una sal del mismo puede obtenerse por el mismo procedimiento que el de la Etapa 5 del Método de Preparación 3-3.

20 (Etapa 3)

25 El Compuesto [54] o una sal del mismo puede obtenerse introduciendo P^{N6} en un grupo amino del Compuesto [53] o una sal del mismo mediante una reacción de protección convencional. La reacción de protección puede realizarse usando condiciones adecuadas para cada una de las clases de P^{N6}, por ejemplo, cuando P^{N6} es un grupo *terc*-butoxicarbonilo, el Compuesto [54] o una sal del mismo puede obtenerse haciendo reaccionar con dicarbonato de di-*terc*-butilo en presencia de una base en un disolvente.

30 La base incluye, por ejemplo, una amina orgánica, tal como trietilamina y piridina; un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico, carbonato potásico e hidrógeno carbonato sódico, preferentemente trietilamina.

Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno; un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo; un disolvente polar, tal como acetonitrilo; agua; o un disolvente mixto de los mismos.

- 35 La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 a 130 °C, preferiblemente de aproximadamente 25 a 50 °C.

(Etapa 4)

40 El Compuesto [55] puede obtenerse sometiendo el Compuesto [54] o una sal del mismo a una reacción de reordenamiento de Curtius en presencia de un alcohol en un disolvente.

El reactivo usado para la reacción incluye, por ejemplo, difenilfosforilazida.

45 El alcohol usado para la reacción incluye, por ejemplo, alcohol bencílico, *terc*-butanol, preferiblemente alcohol bencílico.

Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente de hidrocarburo, tal como tolueno; un disolvente de éter, tal como 1,4-dioxano; o un disolvente mixto de los mismos.

50 La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 25 ta140 °C, preferiblemente de aproximadamente 80 a 120 °C.

(Etapa 5)

55 El Compuesto [56] o una sal del mismo puede obtenerse retirando P^{N7} y P^{C9} del Compuesto [55] mediante una reacción de desprotección convencional. La reacción de desprotección puede realizarse usando condiciones adecuadas para cada una de las clases de P^{N7} y P^{C9}, por ejemplo, cuando P^{N7} es un grupo benciloxycarbonilo y P^{C9} es un grupo bencilo, el Compuesto [58] o una sal del mismo puede obtenerse reduciendo el Compuesto [57] mediante hidrogenaciones catalíticas en presencia de un catalizador de metal en un disolvente en una atmósfera de hidrógeno.

60

El catalizador de metal incluye, por ejemplo, paladio sobre carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio (II), preferiblemente paladio sobre carbono.

65 Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente alcohólico, tal como metanol y etanol; un disolvente de éter,

tal como tetrahidrofurano, un disolvente de éster, tal como acetato de etilo, agua o un disolvente mixto de los mismos.

5 La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 25 a 80 °C, preferiblemente de aproximadamente 25 a 50 °C.

(Etapa 6)

10 El Compuesto [57] puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto [56] o una sal del mismo en presencia de un agente de condensación y un aditivo en un disolvente.

15 Un agente de condensación preferible es dicitohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC·HCl), diisopropilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilo)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o difenilfosforil azida, etc.

Un aditivo preferible es 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), N-hidroxisuccinimida (HOSu), etc. Puede añadirse opcionalmente 4-dimetilaminopiridina etc. como aditivo.

20 Un disolvente preferible es un disolvente de hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo; un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; un disolvente polar tal como piridina, acetonitrilo y N,N-dimetilformamida; o un disolvente mixto de los mismos.

25 La temperatura de la reacción es habitualmente de aproximadamente 0 a 100 °C, y preferiblemente es de aproximadamente 0 a 40 °C.

Cuando se usa una sal ácida del Compuesto [56], la reacción puede realizarse en presencia de una base, incluyendo una base orgánica, tal como trietilamina; una sal de metal alcalino, tal como carbonato sódico: etc.

30 (Etapa 7)

35 El Compuesto [2h] o una sal del mismo puede obtenerse retirando P^{C7} del Compuesto [57] mediante una reacción de desprotección convencional. La reacción de desprotección puede realizarse usando condiciones adecuadas para cada una de las clases de P^{C7}. Por ejemplo, cuando P^{C7} es un grupo metilo, el Compuesto [2h] o una sal del mismo puede obtenerse hidrolizando el Compuesto [57] en presencia de una base en un disolvente.

La base incluye, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, preferiblemente hidróxido sódico.

40 Un disolvente preferible es, por ejemplo, un disolvente alcohólico, tal como metanol; un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano; agua; o un disolvente mixto de los mismos.

45 La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 a 100 °C, preferiblemente de aproximadamente 0 a 40 °C.

Cuando el Compuesto [2h] tiene un enantiómero del mismo, la reacción puede realizarse usando un compuesto ópticamente activo disponible en el mercado o usando un producto obtenido a partir del mismo, mediante un método convencional.

50 Cuando se usa el Compuesto [2h] o una sal del mismo, el Compuesto [lb] o una sal del mismo puede obtenerse mediante tratamiento por el mismo procedimiento que el Método de Preparación 1-3, seguido de retirada de P^{N6} mediante una reacción de desprotección convencional. La reacción de desprotección puede realizarse usando condiciones adecuadas para cada una de las clases de P^{N6}. Por ejemplo, cuando P^{N6} es un grupo *terc*-butoxicarbonilo, el Compuesto [lb] o una sal del mismo puede obtenerse mediante el mismo procedimiento que la
55 Etapa 2 del Método de Preparación 1-2.

Ejemplos

60 Las preparaciones de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la presente invención se ilustran específicamente mediante Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no pretende limitarse a los mismos.

Las estereoquímicas en las fórmulas químicas estructurales de los compuestos están parcialmente abreviadas en los Ejemplos.

65 Los aparatos de medición y las condiciones usadas en los Ejemplos son como se exponen a continuación.

Condición de análisis de HPLC 1

Preparación para el disolvente A: Se disolvió dihidrato de dihidrogenofosfato sódico (2,34 g) en agua (3000 ml) para ajustarse a pH 2,6 usando ácido fosfórico (1,02 ml).

5 Instrumento de medición: Sistema de HPLC de SHIMADZU CORPORATION, prominencia de cromatografía líquida de alto rendimiento

Columna: DAICEL CHIRALPAK AD-3R 4,6 mmφ x 150 mm

Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil: (disolvente A) 10 mM tampón fosfato (sódico) (pH 2,6), (disolvente B) acetonitrilo

10 Disolvente A: disolvente B = 60:40 constante (flujo de 12 minutos)

Caudal: 0,5 ml/min

Detección: UV (220 nm)

Condición de análisis de HPLC 2

15 Preparación para el disolvente A: Se disolvió dihidrato de dihidrogenofosfato sódico (2,34 g) en agua (3000 ml), y se ajustó a pH 2,6 usando ácido fosfórico (1,02 ml).

Instrumento de medición: Sistema de HPLC de SHIMADZU CORPORATION, prominencia de cromatografía líquida de alto rendimiento

20 Columna: DAICEL CHIRALPAK AD-3R 4,6 mmφ x 150 mm

Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil: (disolvente A) 10 mM tampón fosfato (sódico) (pH 2,6), (disolvente B) acetonitrilo

Disolvente A: Disolvente B = 50:50 constante (flujo de 12 minutos)

Caudal: 0,5 ml/min; Detección: UV (220 nm)

25

Condición de análisis de HPLC 3

Instrumento de medición: Sistema de HPLC de SHIMADZU CORPORATION, prominencia de cromatografía líquida de alto rendimiento

30 Columna: DAICEL CHIRALCEL OD 4,6 mmφ x 250 mm

Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil: (disolvente A) n-hexano, (disolvente B) 2-propanol

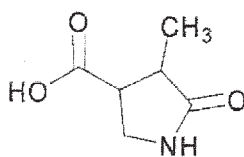
Disolvente A: Disolvente B = 10:90 constante (flujo de 30 minutos)

Caudal: 0,3 ml/min; Detección: UV (254 nm)

35

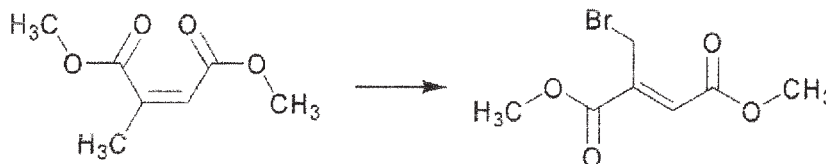
Se usó RMN con 400 MHz.

[Preparación 1]: Síntesis de ácido 4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



40

(1) Éster dimetílico del ácido (Z)-2-bromometil-2-butenodioico



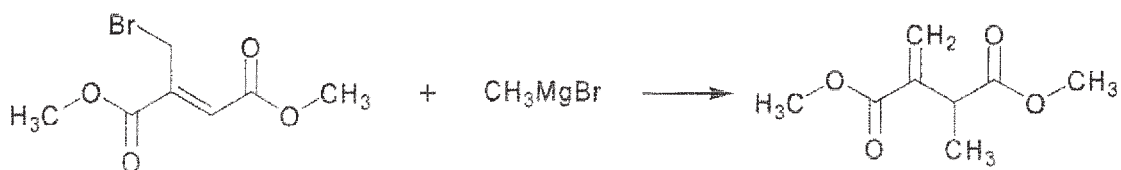
45

A una solución de éster dimetílico del ácido (Z)-2-metil-2-butenodioico (15,3 g) en tetracloruro de carbono (300 ml) se añadieron N-bromosuccinimida (25,8 g) y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (319 mg) y la mezcla se agitó durante 36 horas a reflujo. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, la sustancia insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:

50 n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 18/1) para dar el compuesto del título (19,6 g).

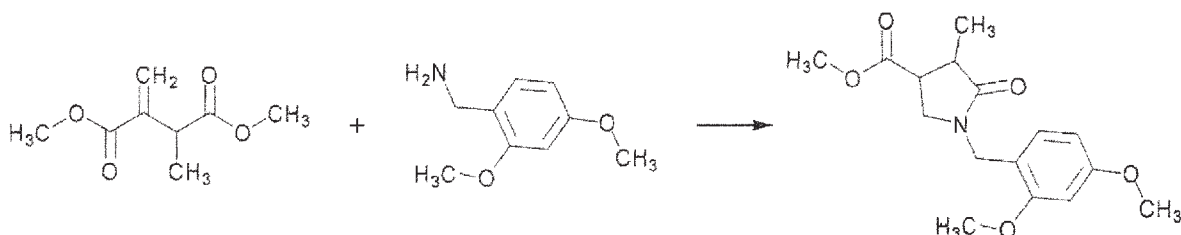
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,83 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 6,84 (s, 1H).

(2) Éster dimetílico del ácido 2-metil-3-metilenosuccínico



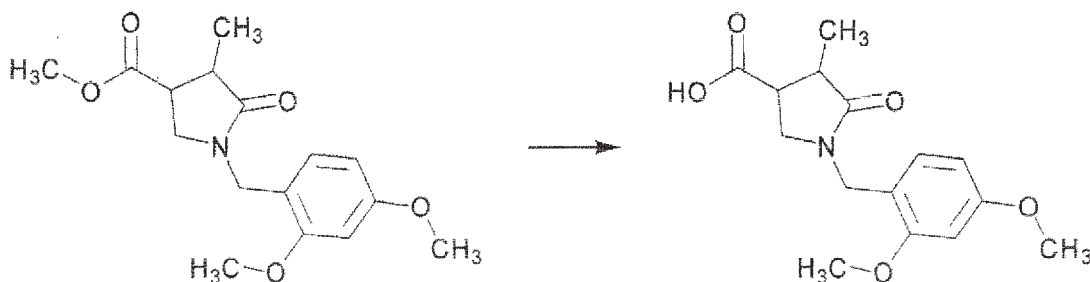
- 5 A una solución de éster dimetílico del ácido (Z)-2-bromometil-2-butenodioico (19,3 g) y triamida del ácido hexametilfosfórico (70 ml) en éter dietílico (200 ml) se añadió gota a gota bromuro de metil magnesio (solución 1,12 M en tetrahidrofurano, 100 ml) durante 1 hora a -20 °C y se agitó durante 1 hora más. A esta mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa 6 M de ácido clorhídrico (18 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml), y después la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con éter dietílico (200 ml). La capa orgánica resultante se lavó dos veces con agua, seguido de una solución acuosa saturada de cloruro sódico una vez, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna del gel de sílice (eluyente: n-hexano/cloroformo = 1/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (9,92 g).
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,38 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 3,62 (c, 1H, J = 7,2 Hz), 3,69 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 5,72 (s, 1H), 6,34 (s, 1H).

(3) Mezcla de éster metílico del ácido (cis)-1-(2,4-dimetiloxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico y éster metílico del ácido (trans)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



- 20 A una solución de éster dimetílico del ácido 2-metil-3-metilenosuccínico (9,81 g) en tolueno (100 ml) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (9,72 g) y la mezcla se agitó durante 3 días a reflujo. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/cloroformo = 1/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (14,2 g). RMN ¹H (CDCl₃) cis δ: 1,13 (d, 3H, J = 7,5 Hz), 2,75-2,86 (m, 1H), 3,22-3,34 (m, 2H), 3,48-3,56 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,80 (s a, 6H), 4,41 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 4,47 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 6,42-6,4S (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 1H). trans δ: 1,30 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 2,66-2,80 (m, 2H), 3,31-3,43 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 4,41 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 4,45 (d, 1H, J = 14,4 Hz), 6,41-6,47 (m, 2H), 7,10 - 7,15 (m, 1H).

(4) Ácido (trans)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

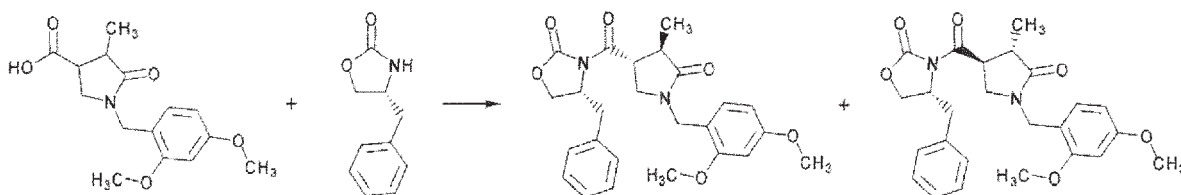


- 35 A una solución de una mezcla de éster metílico del ácido (cis)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico y éster metílico del ácido (trans)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (14,2 g) en metanol (150 ml) se añadió metóxido sódico (solución aproximadamente 5 M en metanol, 28 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se calentó a 55 °C y se agitó durante 3 horas. A esta solución de reacción se añadió metóxido sódico (solución aproximadamente 5 M en metanol, 10 ml) y la mezcla se

agitó a 55 °C durante 2 horas más. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadió agua (50 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida para retirar metanol. Al residuo resultante se añadió una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (105 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título (14,0 g).

RMN ¹H(CDCl₃) δ: 1,32 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 2,69-2,84 (m, 2H), 3,35-3,46 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 4,43 (s, 2H), 6,41-6,47 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 1H).

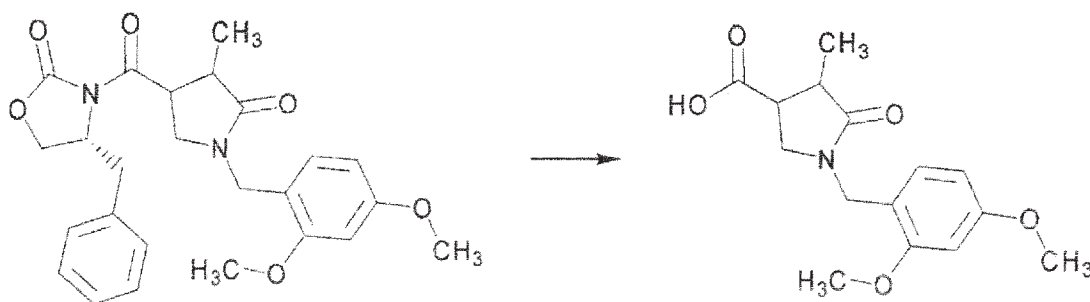
- 10 (5) Compuesto ópticamente activo de (R)-4-bencil-3-[(trans)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carbonil]-2-oxazolidinona



- 15 A una solución del producto en bruto de ácido (trans)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (14,0 g) en cloroformo (60 ml) se añadieron secuencialmente (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (8,15 g), WSC·HCl (9,70 g), 4-dimetilaminopiridina (2,81 g) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Esta solución de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 a 1/3) para dar el compuesto del título (componente de baja polaridad 11,4 g, componente de alta polaridad 10,1 g).

RMN ¹H (CDCl₃) componente de polaridad baja δ: 1,31 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 2,77-2,85 (m, 1H), 2,94-3,03 (m, 1H), 3,19-3,30 (m, 2H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,19-4,23 (m, 2H), 4,41 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 4,49 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 4,63-4,70 (m, 1H), 6,42-6,46 (m, 2H), 7,10-7,21 (m, 3H), 7,27-7,37 (m, 3H).
componente de polaridad alta δ: 1,26 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 2,67-2,75 (m, 1H), 2,97-3,08 (m, 1H), 3,15-3,24 (m, 1H), 3,63-3,93 (m, 8H), 4,17-4,28 (m, 3H), 4,36-4,56 (m, 2H), 4,63-4,73 (m, 1H), 6,39-6,56 (m, 2H), 7,11-7,21 (m, 3H), 7,27-7,39 (m, 3H).

- (6) Compuesto ópticamente activo de ácido (trans)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



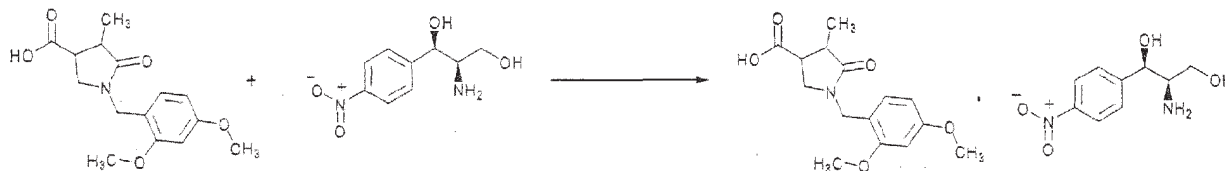
- 30 A una solución de monohidrato de hidróxido de litio (1,26 g) en agua (30 ml) se añadió gota a gota una solución al 30 % en peso de peróxido de hidrógeno (7,0 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A esta solución de reacción se añadió tetrahidrofurano 30 ml y después se le añadió gota a gota una solución del componente de baja polaridad de (R)-4-bencil-3-[(trans)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carbonil]-2-oxazolidinona (11,4 g) en tetrahidrofurano (90 ml), y después la mezcla se agitó durante 1 hora más. A esta solución de reacción se añadió gota a gota una solución de hidrógeno sulfito sódico (7,18 g) en agua (50 ml) y después la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetato de etilo = 1/1 a 1/2, cloroformo/metanol = 5/1) para dar un producto en bruto del compuesto del título (8,11 g). Un análisis del sólido por la condición de análisis de HPLC 1 mostró que un isómero con el tiempo de retención más corto era un producto principal.

- 45 Un isómero con un tiempo de retención más corto (tiempo de retención 5,7 minutos)
Un isómero con un tiempo de retención más largo (tiempo de retención 6,5 minutos)

Como alternativa, el compuesto del título puede prepararse de acuerdo con el siguiente método.

(6)-(1) Sal diastereomérica de un compuesto ópticamente activo de ácido (trans)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico y (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol

5



Se mezclaron ácido (trans)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (1,0 g), (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol (434 mg), acetonitrilo (10 ml) y agua (0,9 ml) y se agitaron a reflujo para disolver. Esta solución mixta se agitó a 50 °C durante 6 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Un sólido precipitado desde esta solución mixta se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo (6 ml) y se secó a presión reducida para dar un sólido 1 del compuesto del título (572 mg). Un análisis del sólido 1 por la condición de análisis de HPLC 1 mostró que un isómero con el tiempo de retención más corto era un producto principal.

10

15

Un isómero con un tiempo de retención más corto (tiempo de retención 5,7 minutos)

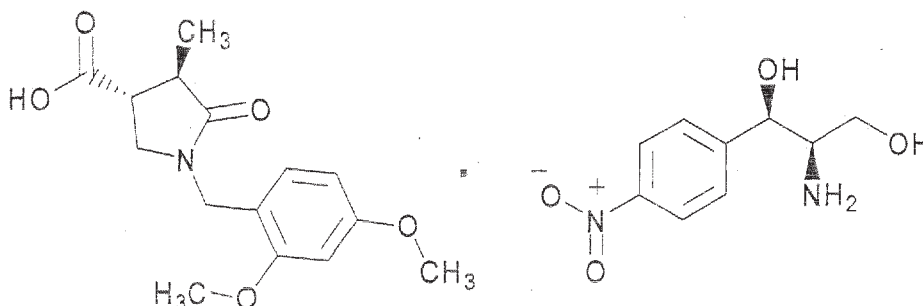
Un isómero con un tiempo de retención más largo (tiempo de retención 6,5 minutos)

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,11 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 2,43-2,53 (m, 1H), 2,55-2,64 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 1H), 3,14-3,22 (m, 2H), 3,27 (dd, 1H, J = 9,3, 9,3 Hz), 3,38 (dd, 1H, J = 11,3, 4,8 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,19 (d, 1H, J = 14,5 Hz), 4,29 (d, 1H, J = 14,5 Hz), 4,73 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 6,46 (dd, 1H, J = 8,1, 2,4 Hz), 6,54 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,61 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,19 (d, 2H, J = 8,5 Hz).

20

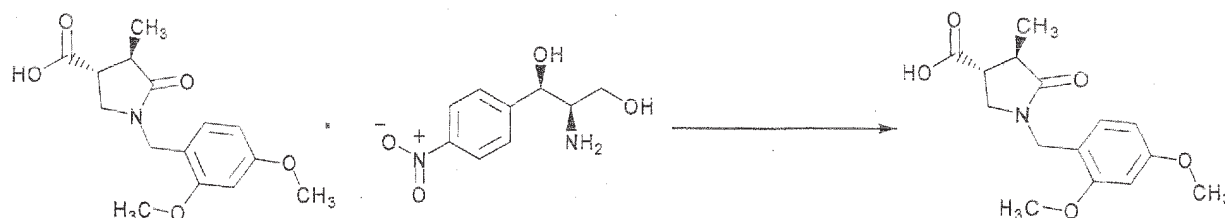
Un análisis estructural del cristal por rayos X del cristal obtenido mediante recristalización del sólido 1 en metil isobutil cetona mostró que este cristal era una sal diastereomérica de ácido (3R,4R)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico y (3R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol.

25



(6)-(2) Ácido (3R,4R)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

30



Una sal diastereomérica de ácido (3R,4R)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico y (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol (10,0 g) se mezcló con acetato de etilo (38 ml), hidrógeno sulfato potásico (2,4 g) y agua (38 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una capa orgánica se separó y una capa acuosa separada se extrajo de nuevo dos veces con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 2-propanol (2,2 ml) y éter diisopropílico (45 ml) y la mezcla se agitó. La sustancia insoluble se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de éter diisopropílico y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (4,3 g). Un análisis de este sólido por la condición de

35

40

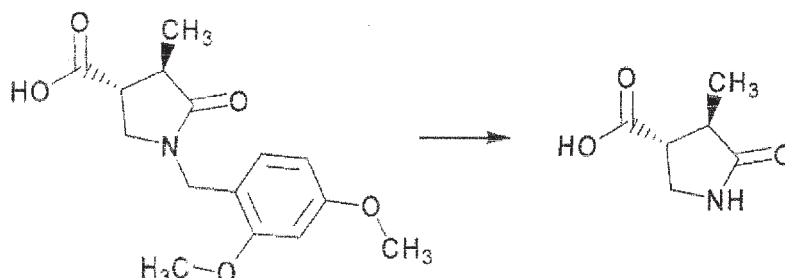
análisis de HPLC 1 mostró que un isómero con el tiempo de retención más corto era un producto principal.

Un isómero con un tiempo de retención más corto (tiempo de retención 5,7 minutos)

Un isómero con un tiempo de retención más largo (tiempo de retención 6,5 minutos)

5

(7) Ácido (3R,4R)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



10

A un producto en bruto de ácido (3R,4R)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (8,11 g) se añadieron anisol (3,76 ml) y ácido trifluoroacético (40 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter diisopropílico y la mezcla se agitó. La sustancia insoluble se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título (2,23 g). Al sólido resultante se añadió etanol (8 ml) y la mezcla se calentó a reflujo para disolver, y después la solución se agitó a temperatura ambiente. Un sólido precipitado desde la solución mixta se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de etanol enfriado y se secó a presión

15

reducida para dar el compuesto del título (1,36 g).

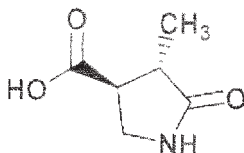
RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,10 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 2,40 (cd, 1H, J = 9,0, 7,3 Hz), 2,83 (ddd, 1H, J = 9,0, 8,6, 7,6 Hz), 3,22 (dd, 1H, J = 10,0, 7,6 Hz), 3,37 (dd, 1H, J = 10,0, 8,6 Hz), 7,66 (s, 1H), 12,58 (s, 1H).

20

También, el componente de alta polaridad de (R)-4-bencil-3-[(trans)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carbonil]-2-oxazolidinona (10,1 g) se sometió a las reacciones similares y postratamiento como se ha descrito anteriormente para dar ácido (3S,4S)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (1,53 g) como el isómero óptico del compuesto del título.

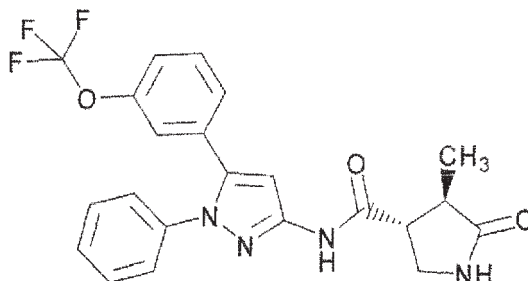
RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,10 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 2,40 (cd, 1H, J = 9,0, 7,3 Hz), 2,83 (ddd, 1H, J = 9,0, 8,6, 7,6 Hz), 3,22 (dd, 1H, J = 10,0, 7,6 Hz), 3,37 (dd, 1H, J = 10,0, 8,6 Hz), 7,66 (s, 1H), 12,58 (s, 1H).

25



[Preparación 2]: Ejemplo 1: Síntesis de ([1-fenil-5-(3-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (3R,4R)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico)

30



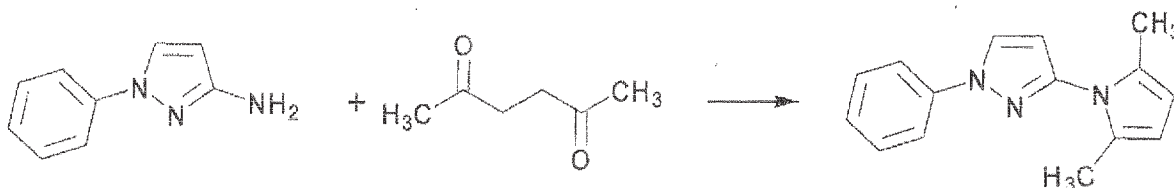
(1) 1-Fenil-1H-pirazol-3-ilamina



- 5 A una solución de 1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilamina (50,0 g) en N,N-dimetilformamida (150 ml) y 1,4-dioxano (500 ml) se añadió 3,4,5,6-tetracloro-1,4-benzoquinona (84,0 g) en refrigeración con hielo durante 20 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (400 ml) en refrigeración con hielo durante 25 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de Celite para retirar la sustancia insoluble y se eluyó con acetato de etilo (250 ml x 3), y después el filtrado se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica resultante se lavó secuencialmente con agua (300 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (300 ml). La capa acuosa separada se extrajo dos veces con acetato de etilo (300 ml). A la capa orgánica combinada se añadieron sulfato sódico anhidro (50 g) y gel de sílice (50 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Esta mezcla se filtró con gel de sílice (100 g) sobre Celite, y se sometió a elusión con acetato de etilo (250 ml x 3). El filtrado se concentró y se añadió éter diisopropílico (500 ml) al residuo resultante, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La sustancia insoluble se recogió por filtración, se lavó dos veces con éter diisopropílico (100 ml), y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (12,2 g).
 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,81 (s a, 2H), 5,85 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,55-7,57 (m, 2H), 7,69 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

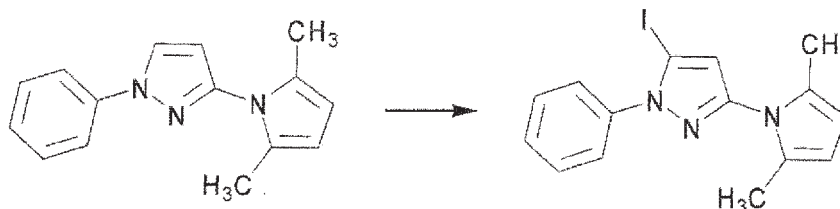
20

(2) 3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-1-fenil-1H-pirazol



- 25 A una solución de 1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (32,7 g) en ácido acético (330 ml) se añadió 2,5-hexanodiona (25 ml), y la mezcla se agitó durante 3 horas a reflujo. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después el ácido acético se concentró a presión reducida, y después, se le añadió tolueno (100 ml) y la mezcla se concentró adicionalmente. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo 100/3 a 20/1) para dar el compuesto del título (41,8 g).
 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,19 (s, 6H), 5,90 (s, 2H), 6,39 (d 1H, J = 2,4 Hz), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,46-7,48 (m, 2H), 7,72-7,73 (m, 2H), 7,98 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

(3) 3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-5-yodo-1-fenil-1H-pirazol

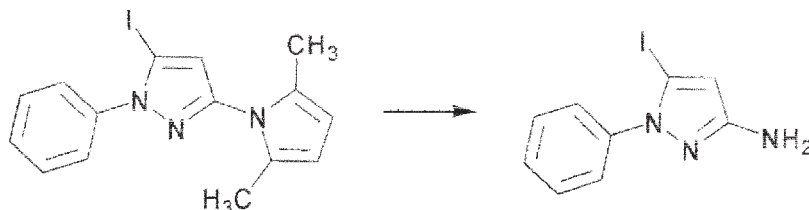


35

- A una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1-fenil-1H-pirazol (14,6 g) en tetrahidrofurano (80 ml) enfriada a -78 °C se añadió n-butilitio (solución 1,6 M en n-hexano, 24 ml) durante 5 minutos, y después la mezcla se agitó durante 1 hora. A esta mezcla se añadió una solución de yodo (15,7 g) en tetrahidrofurano (30 ml) durante 10 minutos y la mezcla se agitó durante 1,5 horas más. A esta mezcla se añadieron secuencialmente agua (5 ml) y una solución acuosa saturada de hidrógeno sulfito sódico (30 ml), y después la mezcla se calentó a 0 °C y se le añadió más agua (150 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Un sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y una pequeña cantidad de metanol y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (13,0 g).
 40

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,19 (s, 6H), 5,88 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,57-7,60 (m, 2H).

(4) 5-Yodo-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina



5

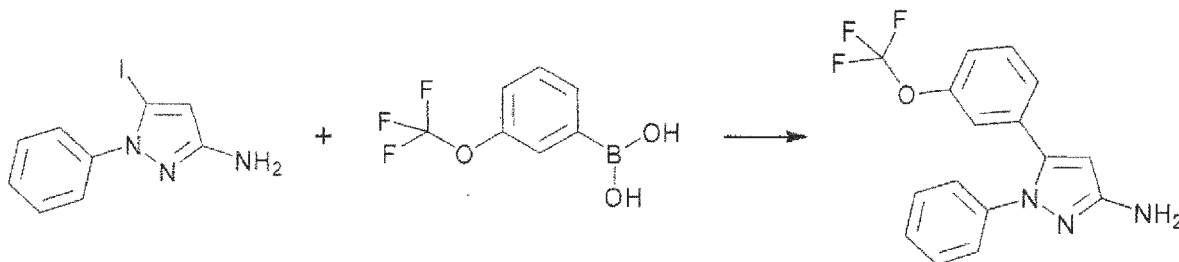
A una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-5-yodo-1-fenil-1H-pirazol (12,2 g) en etanol/agua (2/1, 180 ml) se añadieron secuencialmente cloruro de hidroxilamonio (46,6 g) y trietilamina (9,3 ml), y la mezcla se agitó a 95 °C durante 72 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una solución acuosa 8 M de hidróxido sódico (80 ml) y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Esta capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo - 3/1) para dar el compuesto del título (9,1 g).

10

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,77 (s a, 2H), 6,01 (s, 1H), 7,35-7,51 (m, 5H).

15

(5) 1-Fenil-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)4H-pirazol-3-ilamina



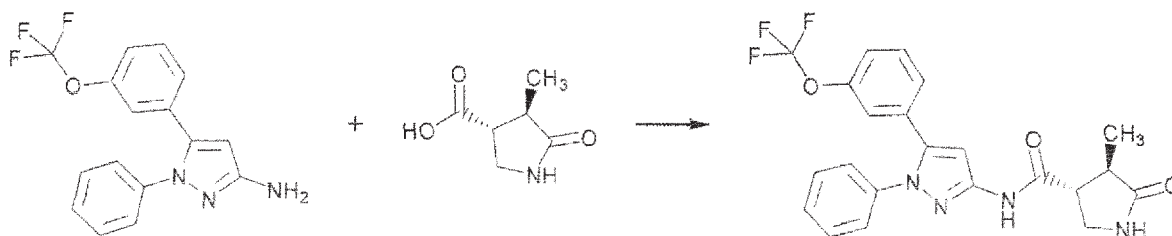
20

A una solución de 5-yodo-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (605 mg) en dimetil éter de etilenglicol (12 ml) se añadieron secuencialmente ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico (481 mg), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (6 ml), triciclohexilfosfina (119 mg), acetato de paladio (48 mg), y la mezcla se agitó durante 2 horas a reflujo. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y después la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (298 mg).

25

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,79 (s a, 2H), 5,95 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,13-7,34 (m, 8H).

(6) [1-Fenil-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (3R,4R)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



30

A una solución de 1-fenil-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-3-ilamina (79 mg) en N,N-dimetilformamida (0,8 ml) se añadieron secuencialmente ácido (3R,4R)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (46 mg) preparado en la Preparación 1, HOBt·H₂O (57 mg) y WSC·HCl (71 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta solución de reacción se añadieron agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar el

35

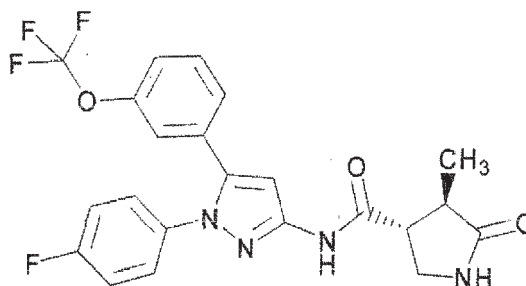
compuesto del título (63 mg).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 2,55 (ddd, 1H, J = 9,3, 8,8, 8,8 Hz), 3,04 (cd, 1H, J = 9,3, 7,3 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 8,8, 8,8 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 8,8, 8,8 Hz), 7,03 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,26 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 7,35-7,45 (m, 5H), 7,52 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,68 (s, 1H), 10,99 (s, 1H).

5 (7) Cristales de [1-fenil-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (3R,4R)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

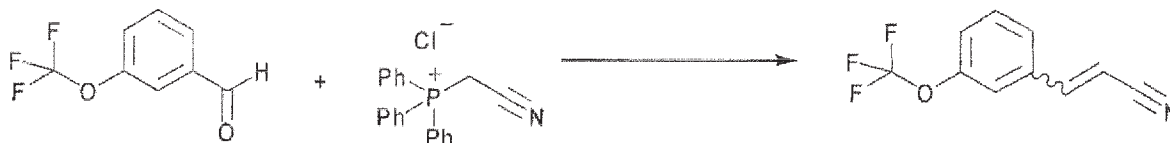
10 El compuesto del título se disolvió en acetato de etilo a 90 °C, y se recristalizó mediante una adición de heptano al mismo a la misma temperatura para dar un cristal del compuesto del título. Adicionalmente, como anteriormente el cristal correspondiente se suspendió en agua a 100 °C para dar otro cristal del compuesto del título.

[Preparación 3]: Ejemplo 2: Síntesis de [1-(4-fluorofenil)-5-{3-(trifluorometoxi)fenil}-1H-pirazol-3-il]amida del ácido ((3R,4R)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



15

(1) Mezcla de (E)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)acrilonitrilo y (Z)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)acrilonitrilo

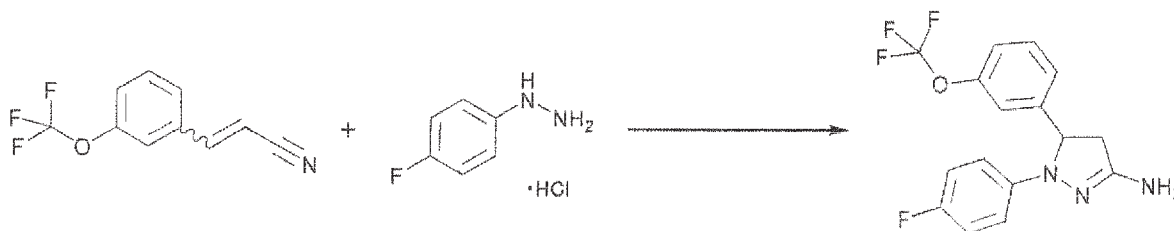


20

A una suspensión de cloruro de (cianometil) trifenilfosfonio (2,89 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió *tert*-butóxido potásico (942 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta solución de reacción se añadió 3-trifluorometoxibenzaldehído (1,33 g) en refrigeración con hielo y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A esta solución de reacción se añadió *n*-hexano (20 ml) y la sustancia insoluble se retiró por filtración y después el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (1,28 g).

25 RMN ¹H (CDCl₃) isómero (E) δ: 5,92 (1H, d, J = 16,8 Hz), 7,27-7,49 (5H, m).
30 isómero (Z) δ: 5,55 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,12 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,35-7,52 (2H, m), 7,60 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,0 Hz).

(2) 1-(4-Fluorofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilamina



35

A una solución de una mezcla de (E)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)acrilonitrilo y (Z)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)acrilonitrilo (1,28 g) en etanol (13 ml) se añadieron secuencialmente clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (979 mg) y etóxido sódico (20 % en peso en etanol, 5,0 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a reflujo. Esta solución de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se

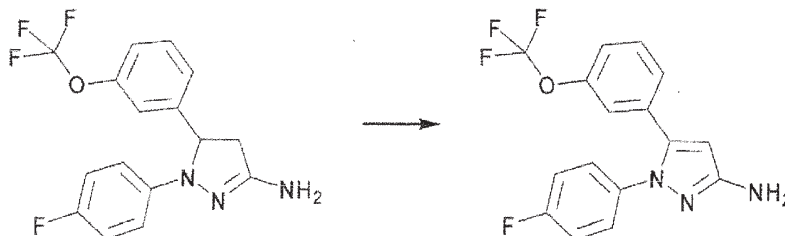
40

concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (1,29 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,79 (dd, 1H, J = 16,3, 8,8 Hz), 3,41 (dd, 1H, J = 16,3, 11,0 Hz), 3,98 (s, 2H), 4,83 (dd, 1H, J = 11,0, 8,8 Hz), 6,72-6,87 (m, 4H), 7,14 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,25 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 7,9, 7,7 Hz).

5

(3) 1-(4-Fluorofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-3-ilamina



10

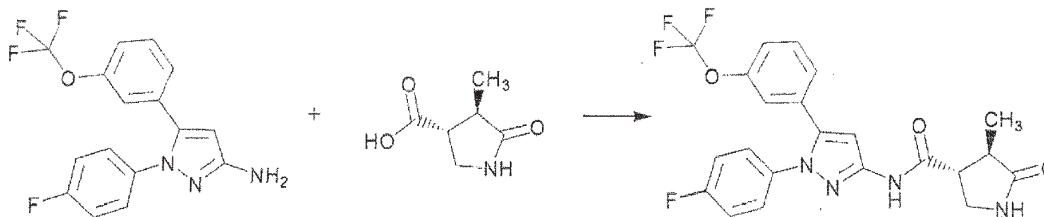
A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilamina (1,29 g) en tolueno (10 ml) se añadió carbón activado (pH de 5 a 8, 0,64 g) y la mezcla se agitó durante 2 horas en una atmósfera de oxígeno en refrigeración a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, el carbón activado se retiró por filtración a través de Celite eluyendo con acetato de etilo. Este filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se le añadió un disolvente mixto de éter diisopropílico/n-hexano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La sustancia insoluble se recogió por filtración, y después se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (652 mg).

15

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,78 (s a, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,97-7,05 (m, 3H), 7,13-7,21 (m, 4H), 7,334 (t, 1H, J = 8,0 Hz).

20

(4) [1-(4-Fluorofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (3R,4R)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



25

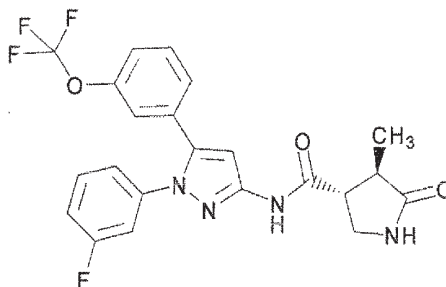
A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-3-ilamina (90 mg) en N,N-dimetilformamida (0,9 ml) se añadieron ácido (3R,4R)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (50 mg) preparado en la Preparación 1, HOBt·H₂O (61 mg) y WSC·HCl (77 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta mezcla se añadieron agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó, mediante cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente; cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (80 mg).

30

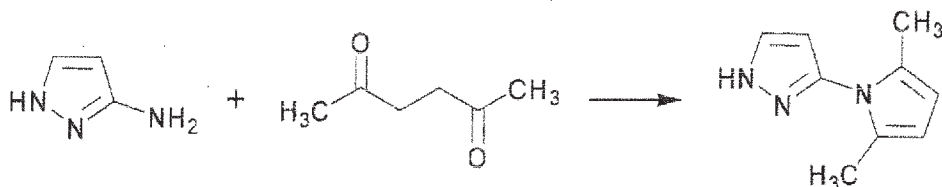
RMN ^1H ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 1,08 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 2,54 (cd, 1H, J = 9,3, 7,1 Hz), 3,04 (ddd, 1H, J = 9,3, 9,2, 8,4 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 9,2, 8,6 Hz), 3,44 (dd, 1H, J = 8,6, 8,4 Hz), 7,03 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,25-7,38 (m, 6H), 7,53 (dd, 1H, J = 8,2, 7,9 Hz), 7,68 (s, 1H), 10,98 (s, 1H).

35

[Preparación 4]: Ejemplo 3: Síntesis de ([1-(3-fluorofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (3R,4R)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico)



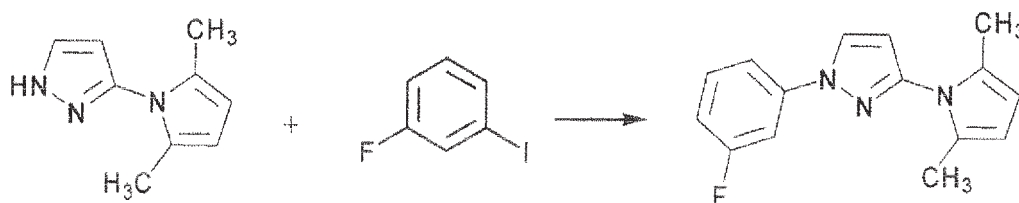
(1) 3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-1H-pirazol



5 A una solución de 3-aminopirazol (100 g) en ácido acético (1000 ml) se añadió 2,5-hexanodiona (148 ml) y la mezcla se agitó durante 2,4 horas a reflujo. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le añadió agua (1000 ml) y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido resultante se lavó con agua (1000 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (183 g).

10 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,00 (s, 6H), 5,74 (s, 2H), 6,27 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 12,90 (s, 1H).

(2) 3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol

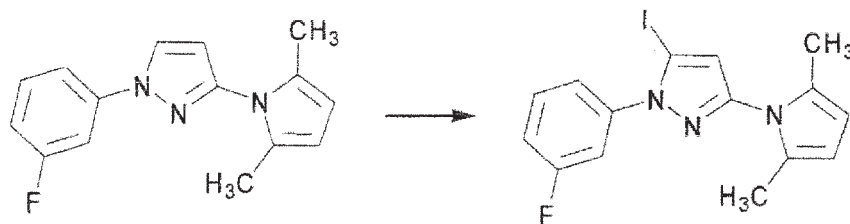


15 A una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1H-pirazol (6,8 g) en N-metil-2-pirrolidona (68 ml) se añadieron secuencialmente carbonato de cesio (27,4 g), 8-quinolinol (1,2 g), óxido de cobre (I) (0,6 g) y 1-fluoro-3-yodobenceno (7,4 ml) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió tolueno (80 ml) y después la mezcla se filtró, a través de Celite. Después de añadir una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (80 ml) al filtrado, la mezcla se extrajo con tolueno. La capa orgánica resultante se lavó

20 secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: m-hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el compuesto del título (10,4 g).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,19 (s, 6H), 5,90 (s, 2H), 6,41 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 6,97-7,02 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,48-7,49 (m, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 2,6 Hz).

(3) 3-(2,5 -Dimetilpirrol-1-il)-1-(3-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol

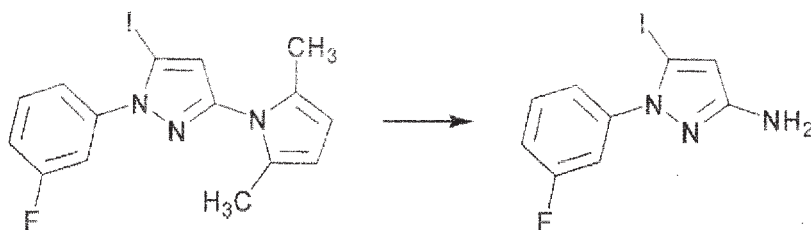


30 A una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol (10,4 g) en tetrahidrofurano (100 ml) enfriada a -78 °C se añadió n-butillitio (solución 1,6 M en n-hexano, 31 ml) durante 10 minutos y después la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de yodo (12,4 g) en tetrahidrofurano (20 ml) durante 10 minutos y la mezcla se agitó durante 30 minutos más. A la mezcla se añadieron secuencialmente una

35 solución acuosa al 20 % en peso de tiosulfato sódico y amoníaco acuoso saturado, y después la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió un disolvente mixto de n-hexano/acetato de etilo (2/1) y la mezcla se agitó. La sustancia insoluble se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (4,5 g).

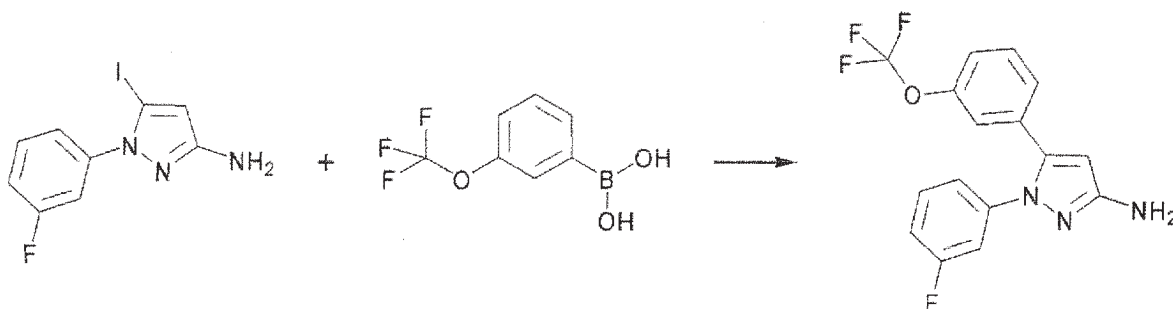
40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,19 (s, 6H), 5,88 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H).

(4) 1-(3-Fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina



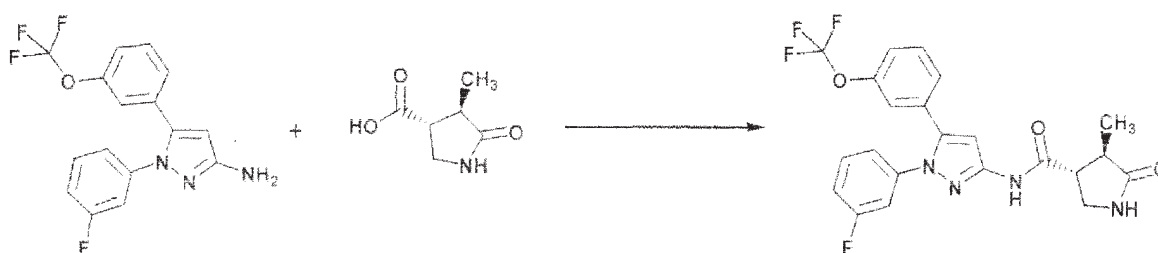
- 5 A una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1-(3-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol (4,5 g) en etanol/agua (2/1, 81 ml) se añadieron secuencialmente cloruro de hidroxilamonio (16,3 g) y trietilamina (3,3 ml) y la mezcla se agitó a 95 °C durante 17 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió, a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una solución acuosa 8 M de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/etil acetato = 2/1) para dar el compuesto del título (3,2 g).
 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,78 (s a, 2H), 6,03 (s, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,32-7,43 (m, 2H).

(5) 1-(3-Fluorofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-3-ilamina



- 15 A una solución de 3-(3-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (263 mg) en dimetil éter de etilenglicol (5 ml) se añadieron secuencialmente ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico (197 mg), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2,5 ml), triciclohexilfosfina (49 mg), acetato de paladio (20 mg) y la mezcla se agitó durante 2 horas a reflujo. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (234 mg).
 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,82 (s a, 2H), 5,96 (s, 1H), 6,92-7,02 (m, 3H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,17-7,38 (m, 4H).

(6) [1-(3-Fluorofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (3R,4R)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

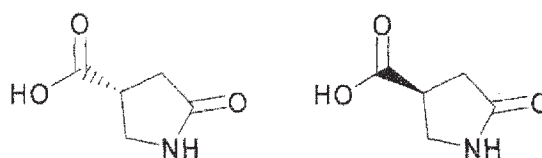


- 30 A una solución de 1-(3-fluorofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-3-ilamina (68 mg) en N,N-dimetilformamida (0,7 ml) se añadieron secuencialmente ácido (3R,4R)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (38 mg) preparado en la Preparación 1, HOBT·H₂O (46 mg) y WSC HCl (58 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta solución de reacción se añadieron agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la
 35 mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de

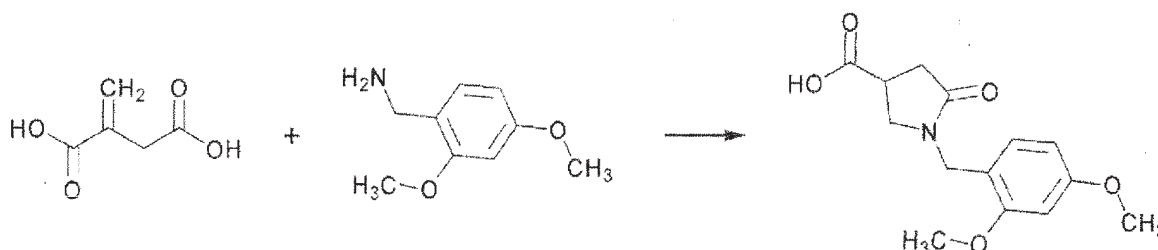
cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (33 mg).

5 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 2,54 (cd, 1H, J = 9,3, 7,3 Hz), 3,04 (ddd, 1H, J = 9,3, 8,9, 8,5 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 8,9, 8,7 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 8,7, 8,5 Hz), 7,04 (s, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 3H), 7,56 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,68 (s, 1H), 11,03 (s, 1H).

[Preparación 5]: Síntesis de ácido (R) y (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



10 (1) Ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

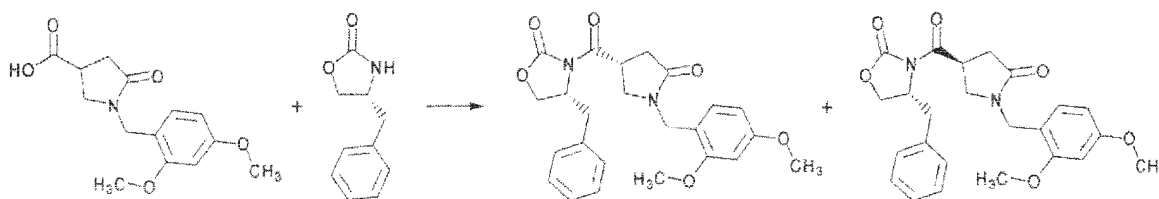


15 A una solución de ácido itacónico (65,3 g) en tolueno (400 ml) se añadió una solución de 2,4-dimetoxibencilamina (84,0 g) en tolueno (100 ml) y la mezcla se agitó durante 15 horas a reflujo. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter dietílico (600 ml) y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y una pequeña cantidad de acetato de etilo y después se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (127 g).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,66-2,82 (m, 2H), 3,20 (dt, 1H, J = 17,3, 7,6 Hz), 3,49-3,53 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 4,40 (d, 1H, J = 14,6 Hz), 4,46 (d, 1H, J = 14,6 Hz), 6,42-6,47 (m, 2H), 7,14 (t, 1H, J = 4,5 Hz).

(2) Compuesto ópticamente activo de (R)-4-bencil-3-[1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carbonil]-2-oxazolidinona

25

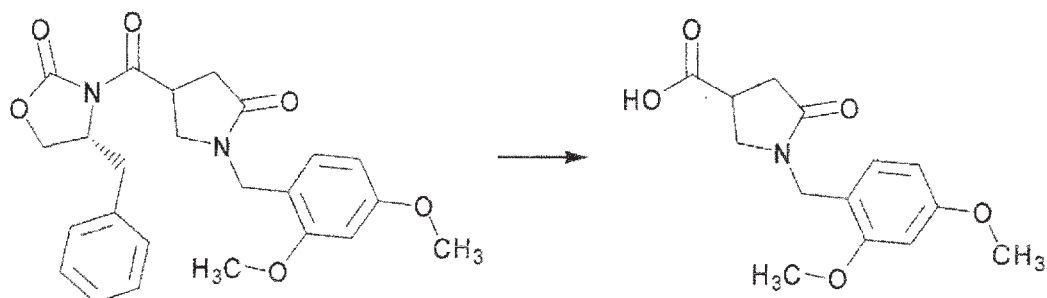


30 A una solución de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (31,7 g) en cloroformo (300 ml) se añadieron secuencialmente (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (20,0 g), WSC·HCl (23,8 g) y 4-dimetilaminopiridina (6,90 g) en refrigeración con hielo, la mezcla se agitó durante 15 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Esta mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 a 1/9) para dar el compuesto del título (componente de baja polaridad 26,4 g, componente de alta polaridad 13,3 g).

35 RMN ¹H (CDCl₃) componente de baja polaridad δ: 2,72-2,83 (m, 3H), 3,27 (dd, 1H, J = 13,4, 3,5 Hz), 3,46-3,57 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,15-4,29 (m, 3H), 4,40-4,48 (m, 2H), 4,61-4,69 (m, 1H), 6,42-6,47 (m, 2H), 7,12-7,21 (m, 3H), 7,27-7,37 (m, 3H). Componente de alta polaridad δ: 2,62-2,72 (m, 2H), 2,86 (dd, 1H, J = 16,9, 5,8 Hz), 3,17 (dd, 1H, J = 13,4, 3,2 Hz), 3,40 (dd, 1H, J = 10,4, 5,1 Hz), 3,66 (dd, 1H, J = 10,4, 8,8 Hz), 3,72 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,16-4,26 (m, 3H), 4,40 (d, 1H, J = 14,6 Hz), 4,50 (d, 1H, J = 14,6 Hz), 4,61-4,69 (m, 1H), 6,40-6,45 (m, 2H), 7,11-7,17 (m, 3H), 7,27-7,34 (m, 3H).

40

(3) Compuesto ópticamente activo de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



- 5 A una solución de monohidrato de hidróxido de litio (3,29 g) en agua (50 ml) se añadió gota a gota una solución acuosa al 30 % en peso de peróxido de hidrógeno (17,5 ml) en refrigeración con un baño de hielo-cloruro sódico y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esta solución de reacción se añadió tetrahidrofurano (30 ml) y después se le añadió gota a gota una solución del componente de baja polaridad de (R)-4-bencil-3-[1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carbonil]-2-oxazolidinona (26,4 g) en tetrahidrofurano (150 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora más.
- 10 A esta solución de reacción se añadió lentamente una solución de hidrógeno sulfato sódico (18,7 g) en agua (60 ml), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente retirando el baño, y después se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetato de etilo = 1/1 a 1/2, cloroformo/metanol = 5/1) para dar el compuesto del título (14,3 g). Un análisis de este sólido por la condición de análisis de HPLC 2 mostró que un
- 15 isómero con el tiempo de retención más corto era un producto principal.

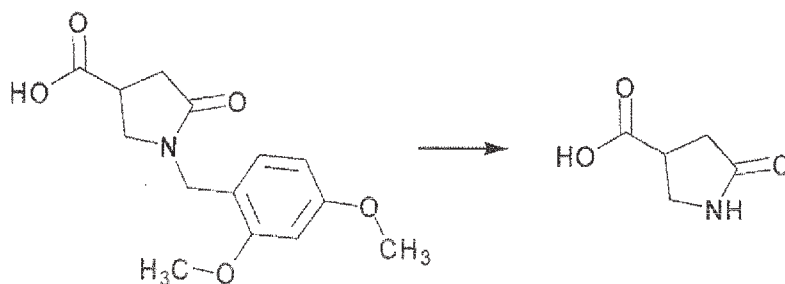
Un isómero con un tiempo de retención más corto (tiempo de retención 4,1 minutos)

Un isómero con un tiempo de retención más largo (tiempo de retención 4,6 minutos)

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,66-2,82 (m, 2H), 3,20 (dt, 1H, J = 17,3, 7,6 Hz), 3,49-3,53 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 4,40 (d, 1H, J = 14,6 Hz), 4,46 (d, 1H, J = 14,6 Hz), 6,42-6,47 (m, 2H), 7,14 (t, 1H, J = 4,5 Hz).

(4) Compuesto ópticamente activo de ácido 5-oxopirrolidin-3-carboxílico

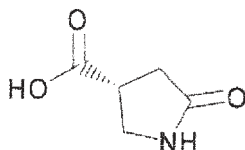
25



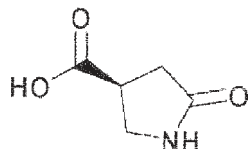
- A un compuesto ópticamente activo de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (14,3 g) se añadieron anisol (8,4 ml) y ácido trifluoroacético (100 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter diisopropílico (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La sustancia insoluble se recogió por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (4,96 g). RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,26-2,40 (m, 2H), 3,18-3,28 (m, 1H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,40-3,47 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 12,58 (s, 1H); [α]_D²⁵ + 37 (c 0,10, CH₃OH).

35

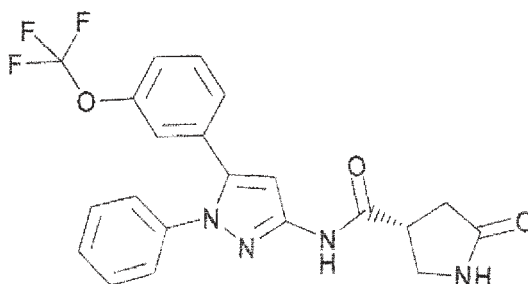
Se mostró que el compuesto resultante era ácido (R)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico comparando una rotación específica del compuesto con las descritas en la bibliografía (Tetrahedron: Asymmetry 12 (2001) 3241-3249).



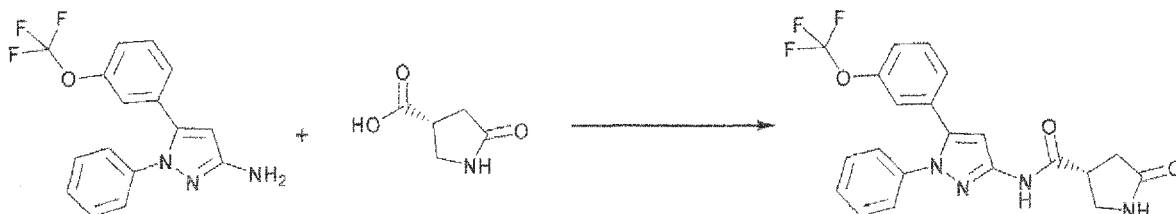
También, el componente de alta polaridad de (R)-4-bencil-3-[1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carbonil]-2-oxazolidinona se sometió a las mismas reacciones y postratamiento como se ha descrito anteriormente para dar ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (2,83 g) como el isómero óptico. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,26-2,40 (m, 2H), 3,18-3,28 (m, 1H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,40-3,47 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 12,58 (s, 1H); [α]_D²⁵ -40 (c 0,10, CH₃OH).



- 5 [Preparación 6]: Ejemplo 4: Síntesis de ([1-fenil-5-(3-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (R)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico)



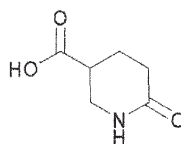
- 10 (1) [1-Fenil-5-(3-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (R)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



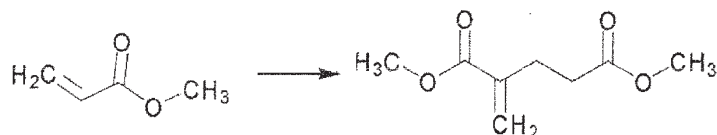
- 15 A una solución de 1-fenil-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-3-ilamina (40 mg) preparada de acuerdo con el mismo procedimiento que la Preparación 2 en N,N-dimetilformamida (0,3 ml) se añadieron secuencialmente ácido (R)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (24 mg) preparado en la Preparación 5, HOBT·H₂O (29 mg) y WSC·HCl (36 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A esta solución de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua, y la mezcla se agitó. La sustancia insoluble se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (45 mg).

- 20 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,35-2,42 (m, 2H), 3,31-3,54 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,32-7,46 (m, 5H), 7,52 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,64 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

[Preparación 7]: Síntesis de compuesto ópticamente activo de ácido 6-oxopiperidin-3-carboxílico



- 25 (1) Éster dimetilico del ácido 2-metilenopentanodioico

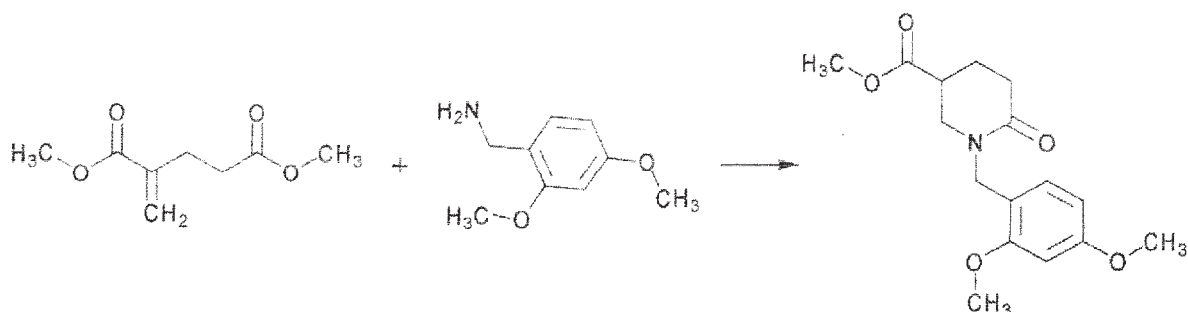


A una solución de 2,8,9-triisopropil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo(3,3,3) indecano (4,62 g) en tetrahidrofurano (180 ml) se añadió gota a gota una solución de acrilato de metilo (40,5 ml) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó durante una noche. Esta solución de reacción se concentró a presión reducida y después se añadieron éter diisopropílico, n-hexano y cloroformo al residuo resultante, y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida. Al sólido precipitado se le añadió éter diisopropílico, la mezcla se agitó y después la sustancia insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1 a

5

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,53 (td, 2H, J = 7,6, 1,3 Hz), 2,65 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,61 (c, 1H, J = 1,3 Hz), 6,20 (d, 1H, J = 1,3 Hz).

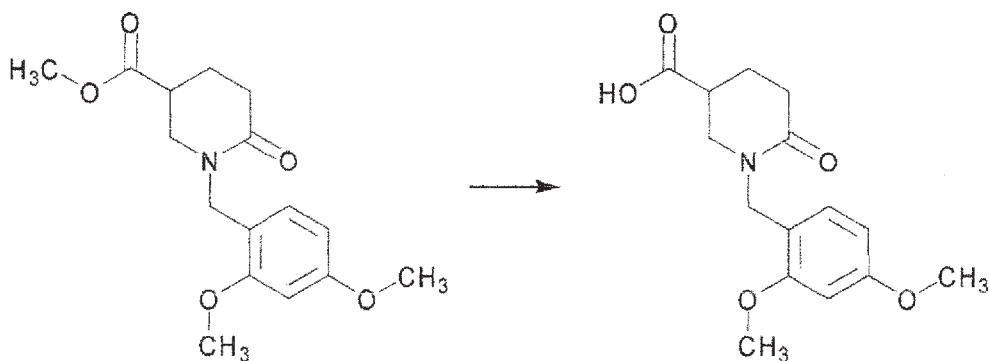
(2) Éster metílico del ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-6-oxopiperidin-3-carboxílico



15 A una solución de éster dimetílico del ácido 2-metilenopentanoico (19,2 g) en tolueno (195 ml) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (16,6 ml) y la mezcla se agitó durante 3 días a reflujo. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se lavó con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título (26,8 g).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,93-2,05 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,52-2,62 (m, 1H), 2,74-2,83 (m, 1H), 3,45 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 3,68 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,54 (d, 1H, J = 14,6 Hz), 4,62 (d, 1H, J = 14,6 Hz), 6,44-6,48 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 1H).

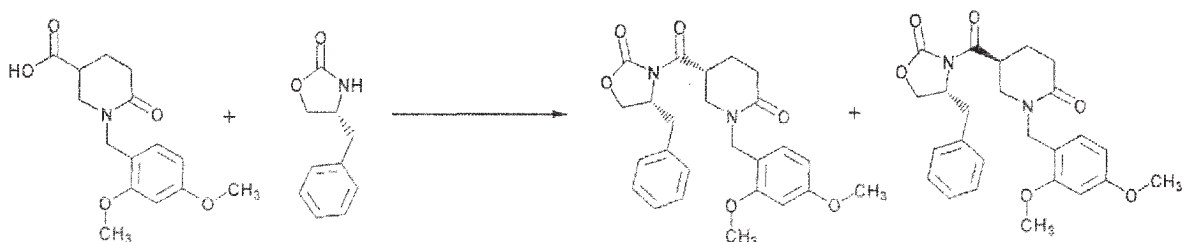
25 (3) Ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-6-oxopiperidin-3-carboxílico



30 A una solución del producto en bruto de éster metílico del ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-6-oxopiperidin-3-carboxílico (26,8 g) en metanol/tetrahidrofurano (1/1, 174 ml) se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (174 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. A esta solución de reacción se añadió una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico (174 ml), la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (15,1 g).

35 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,77-1,90 (m, 1H), 1,95-2,06 (m, 1H), 2,25-2,41 (m, 2H), 2,75-2,86 (m, 1H), 3,31 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 3,74 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,34 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 4,43 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 6,47 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 6,56 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 12,56 (s a, 1H).

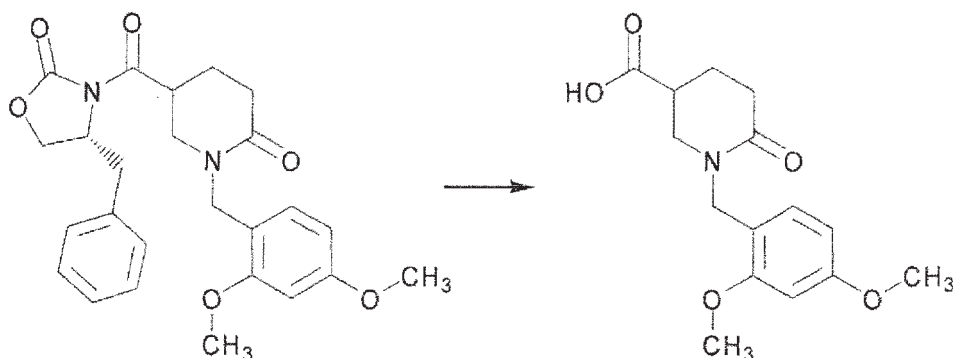
(4) Compuesto ópticamente activo de 5-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-carbonil)-1-(2,4-dimetoxibencil)piperidin-2-ona



A una solución de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-6-oxopiperidin-3-carboxílico (3,39 g) en cloroformo (15 ml) se añadieron secuencialmente (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (2,04 g), WSC·HCl (2,44 g) y 4-dimetilaminopiridina (706 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una noche. Esta mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetato de etilo = 4/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (componente de baja polaridad 3,37 g, componente de alta polaridad 2,72 g).

RMN ¹H (CDCl₃) componente de baja polaridad δ: 1,91-2,02 (m, 1H), 2,14-2,24 (m, 1H), 2,50-2,66 (m, 2H), 2,73-2,81 (m, 1H), 3,18-3,25 (m, 1H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,51-3,60 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,84-3,93 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 2H), 4,53-4,65 (m, 3H), 6,42-6,47 (m, 2H), 7,14-7,38 (m, 6H). componente de alta polaridad RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,92-2,14 (m, 2H), 2,47-2,67 (m, 3H), 3,14-3,23 (m, 1H), 3,44-3,59 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,91-4,01 (m, 1H), 4,14-4,26 (m, 2H), 4,54-4,68 (m, 3H), 6,42-6,49 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 3H), 7,25-7,35 (m, 3H).

(5) Compuesto ópticamente activo de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-6-oxopiperidin-3-carboxílico

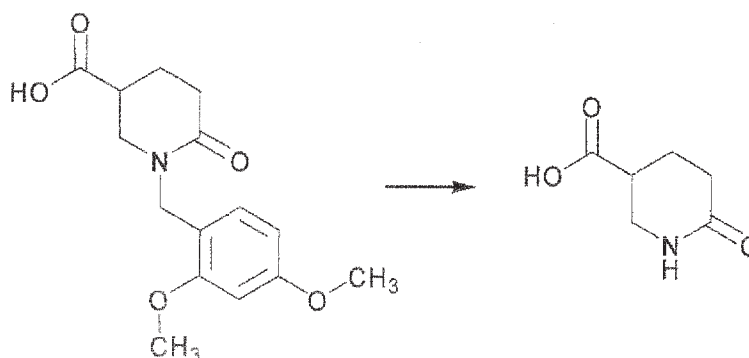


A una solución monohidrato de hidróxido de litio (316 mg) en agua (10 ml) se añadió gota a gota una solución acuosa al 30 % en peso de peróxido de hidrógeno (1,8 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A esta solución de reacción se añadió tetrahidrofurano (10 ml) y después se le añadió gota a gota una solución del componente de baja polaridad de 5-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-carbonyl)-1-(2,4-dimetoxibencil)piperidin-2-ona (3,37 g) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora más. A esta solución de reacción se añadió gota a gota una solución acuosa de hidrógeno sulfito sódico (1,81 g) y después la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Esta solución mixta se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió acetato de etilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La sustancia insoluble se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,36 g). Un análisis de este sólido por la condición de análisis de HPLC 2 mostró que un isómero con el tiempo de retención más corto era un producto principal.

Un isómero con un tiempo de retención más corto (tiempo de retención 4,5 minutos)

Un isómero con un tiempo de retención más largo (tiempo de retención 6,6 minutos)

(6) Compuesto ópticamente activo de ácido 6-oxopiperidin-3-carboxílico



5 A un compuesto ópticamente activo de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-6-oxopiperidin-3-carboxílico (1,36 g) se añadieron anisol (758 μ l) y ácido trifluoroacético (10 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter diisopropílico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La sustancia insoluble se recogió por

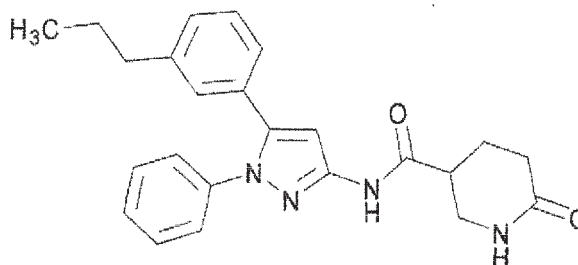
10 filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (628 mg).
 RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 1,75-1,88 (m, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,11-2,24 (m, 2H), 2,66-2,73 (m, 1H), 3,21-3,32 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 12,51 (s a, 1H).

También, el componente de alta polaridad de 5-((R)-4-bencil-2-oxoxazolidinona-3-carbonil)-1-(2,4-dimetoxibencil)piperidin-2-ona se sometió a las mismas reacciones y postratamiento que se han descrito

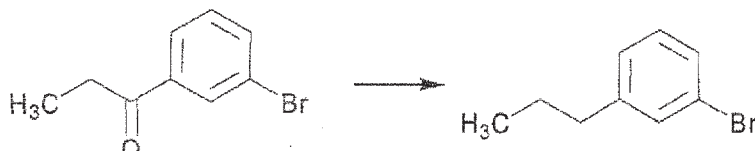
15 anteriormente para dar un isómero óptico del compuesto del título (485 mg).
 RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 1,75-1,88 (m, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,11-2,24 (m, 2H), 2,66-2,73 (m, 1H), 3,21-3,32 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 12,51 (s a, 1H).

[Preparación 8]: Ejemplo 5: Síntesis de compuesto ópticamente activo de ([1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido 6-oxopiperidin-3-carboxílico)

20



(1) 1-Bromo-3-propilbenceno



25

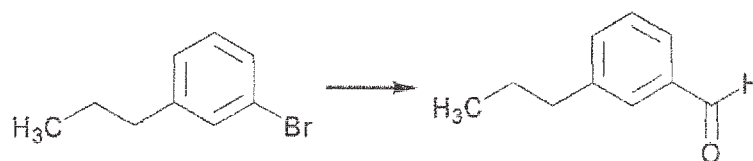
A una solución de 3-bromopropiufenona (25 g) en ácido trifluoroacético (250 ml) se añadió gota a gota trietilsilano (94 ml) en refrigeración con hielo durante 20 minutos y la mezcla se agitó durante 20 minutos más. Esta solución de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura

30

ambiente, se concentró a presión reducida y se concentró de nuevo a presión reducida después de añadirle tolueno. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano) para dar el compuesto del título (16,6 g). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,95 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,64 (ct, 2H, J = 7,7, 7,4 Hz), 2,57 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H).

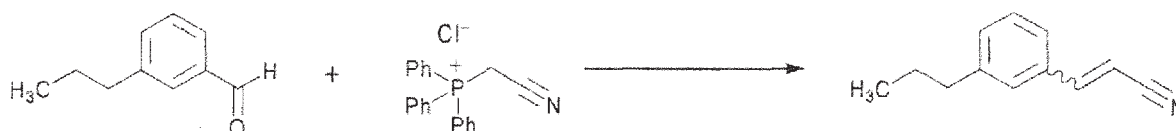
35

(2) 3-Propilbenzaldehído



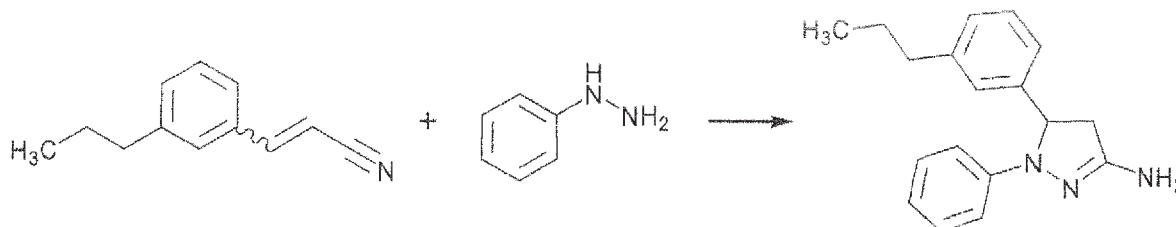
- 5 A una solución de 1-bromo-3-propilbenzene (16,6 g) en tetrahidrofurano (83 ml) enfiada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió gota a gota n-butilitio (solución 2,66 M en n-hexano, 34 ml) durante 9 minutos y después la mezcla se agitó durante 1 hora. A esta solución de reacción se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (7,7 ml) durante 6 minutos y la mezcla se agitó durante 20 minutos más. A esta solución de reacción se añadió gota a gota una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (23 ml) durante 5 minutos y después la mezcla se agitó tras calentar a temperatura ambiente. A esta solución mixta se añadió agua (83 ml), seguido de una solución acuosa 6 M de ácido clorhídrico (12 ml) y después la mezcla se extrajo con n-hexano (80 ml). La capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título (14,0 g).
- 10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,95 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,68 (ct, 2H, J = 7,7, 7,3 Hz), 2,67 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,67-7,72 (m, 2H), 9,98-10,01 (m, 1H).
- 15

(3) Mezcla de (E)-3-(3-propilfenil)acrilonitrilo y (Z)-3-(3-propilfenil)acrilonitrilo



- 20 A una suspensión de cloruro de (cianometil)trifenilfosfonio (34 g) en tetrahidrofurano (110 ml) se añadió en porciones *tert*-butóxido potásico (13 g) en refrigeración con hielo y después la mezcla se agitó durante 1 hora. A esta solución de reacción se añadió gota a gota una solución de un producto en bruto de 3-propil benzaldehído (14,0 g) en tetrahidrofurano (30 ml) durante 7 minutos en refrigeración con hielo y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A esta mezcla se añadió n-hexano (280 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora en refrigeración con hielo y después la sustancia insoluble se retiró por filtración a través de Celite y se eluyó con n-hexano (840 ml). Al residuo resultante de concentrar el filtrado se añadió un disolvente mixto de n-hexano/acetato de etilo (5/1, 120 ml) y la mezcla se agitó. La sustancia insoluble se retiró por filtración a través de Celite y se eluyó con un disolvente mixto de n-hexano/acetato de etilo (10/1). El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 25/1) para dar el compuesto del título (11,4 g).
- 25 RMN ^1H (CDCl_3) isómero (E) δ : 0,95 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,65 (ct, 2H, J = 7,7, 7,5 Hz), 2,60 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 5,87 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 7,22-7,41 (m, 5H). isómero (Z) δ : 0,95 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,67 (ct, 2H, J = 7,7, 7,5 Hz), 2,64 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 5,42 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 7,23-7,42 (m, 2H), 7,58-7,66 (m, 2H).
- 30
- 35

(4) 1-Fenil-5-(3-propilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilamina

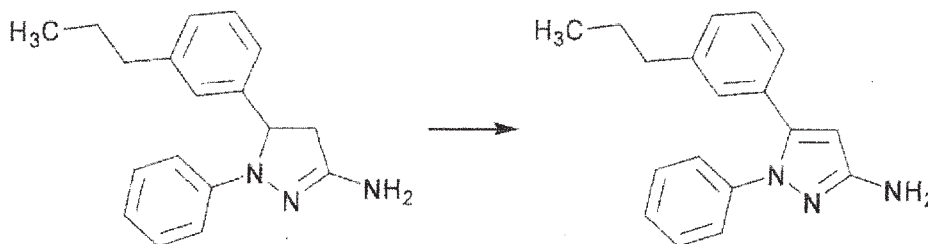


- 40 A una solución de etóxido sódico (20 % en peso en etanol, 31 ml) en etanol (66 ml) se agitó y se añadió gota a gota fenilhidrazina (6,4 ml) a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó durante 40 minutos. A esta solución de reacción se añadió gota a gota una solución de la mezcla de (E)-3-(3-propilfenil)acrilonitrilo y (Z)-3-(3-propilfenil)acrilonitrilo (11,1 g) en etanol (33 ml) y después la mezcla se agitó durante una noche a reflujo. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió agua (30 ml). A continuación, el pH de la solución de reacción se ajustó a 7 añadiendo una solución acuosa 6 M de ácido clorhídrico en refrigeración con hielo. Esta solución mixta se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica resultante se lavó con una solución
- 45

acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió tolueno y la mezcla se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió tolueno y se concentró de nuevo a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título (18,6 g).

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,91 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,61 (ct, 2H, J = 7,7, 7,5 Hz), 2,56 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 16,3, 8,5 Hz), 3,41 (dd, 1H, J = 16,3, 11,3 Hz), 3,96 (s, 2H), 4,90 (dd, 1H, J = 11,3, 8,5 Hz), 6,67-6,72 (m, 1H), 6,80-6,87 (m, 2H), 7,02-7,37 (m, 6H).

10 (5) 1-Fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-ilamina

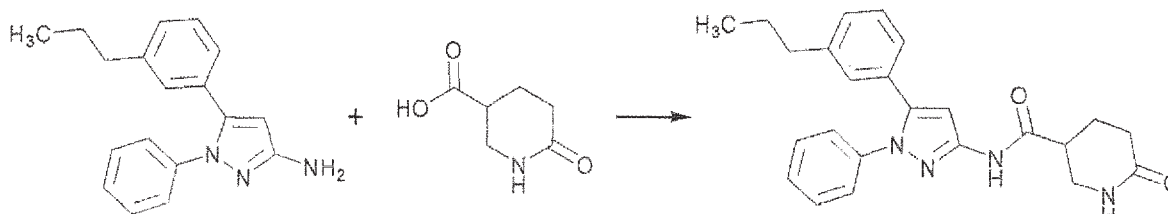


15 A una solución del producto en bruto de 1-fenil-5-(3-propilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilamina (18,6 g) en tolueno (185 ml) se añadió carbón activado (pH 5 a 8, 9,29 g) y la mezcla se agitó durante una noche en una atmósfera de oxígeno a reflujo. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después el carbón activado se retiró por filtración a través de Celite y se eluyó con acetato de etilo. Este filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en tolueno (185 ml) y a la solución se le añadió carbón activado recién preparado (pH de 5 a 8, 9,29 g) y la mezcla se agitó durante una noche en una atmósfera de oxígeno a reflujo. Esta solución de

20 reacción se enfrió a temperatura ambiente y después el carbón activado se retiró por filtración a través de Celite y se eluyó con acetato de etilo. Este filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (8,68 g).

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,82 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,49 (ct, 2H, J = 7,6, 7,3 Hz), 2,47 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 3,75 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H), 7,15-7,30 (m, 6H).

(6) Compuesto ópticamente activo de [1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido 6-oxopiperidin-3-carboxílico

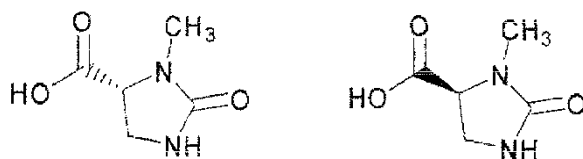


30 A una solución de 1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-ilamina (56 mg) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se añadieron secuencialmente un compuesto ópticamente activo de ácido 6-oxopiperidin-3-carboxílico (43 mg) sintetizado en la Preparación 7 (obtenido a partir del componente de baja polaridad de 5-((R)-4-bencil-2-oxoxazolidin-3-carbonil)-1-(2,4-dimetoxibenril)piperidin-2-ona), HOBt \cdot H $_2$ O (46 mg) y WSC \cdot HCl (58 mg), y la mezcla se agitó a temperatura

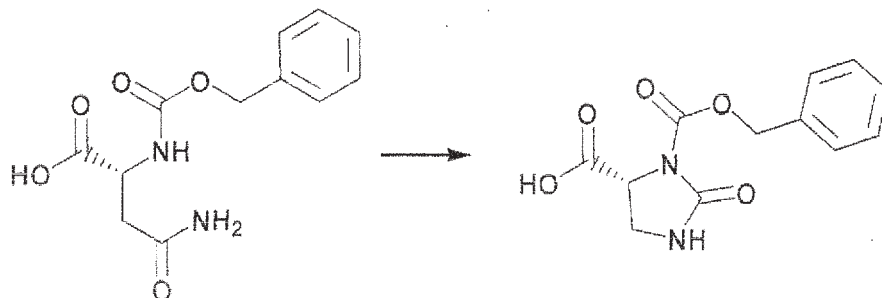
35 ambiente durante una noche. A esta solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (50 mg).

40 RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 1,83-2,03 (m, 2H), 2,12-2,30 (m, 2H), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,84 (tt, 1H, J = 10,7, 3,6 Hz), 3,24-3,31 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,19-7,43 (m, 6H), 7,51 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

[Preparación 9]: Síntesis de ácido (R)-3-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico y ácido (S)-3-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico



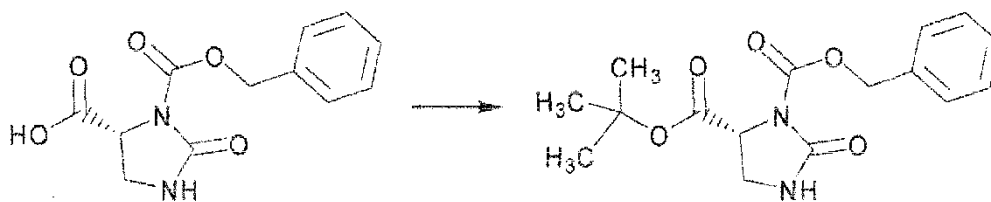
5 (1) 1-Bencil éster del ácido (R)-2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxílico



10 A una solución de hidróxido sódico (743 mg) en agua (15 ml) se añadió gota a gota bromo (318 μ l) en refrigeración con hielo durante 30 minutos. A esta solución de reacción se añadió Z-D-asparagina (1,5 g) y después la mezcla se calentó a 55 °C y se agitó durante 3 horas. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó dos veces con éter dietílico (15 ml). A la capa acuosa resultante se añadió gota a gota una solución acuosa 6 M de ácido clorhídrico hasta que el pH alcanzó 1. Esta solución mixta se dejó en reposo a 4 °C durante una noche. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,1 g).

15 RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 3,22 (dd, 1H, J = 10,0, 3,3 Hz), 3,65 (dd, 1H, J = 10,0, 10,2 Hz), 4,68 (dd, 1H, J = 10,2, 3,3 Hz), 5,16 (d, 1H, J = 14,8 Hz), 5,19 (d, 1H, J = 14,8 Hz), 7,29-7,39 (m, 5H), 7,57 (s, 1H), 13,25 (s a, 1H).

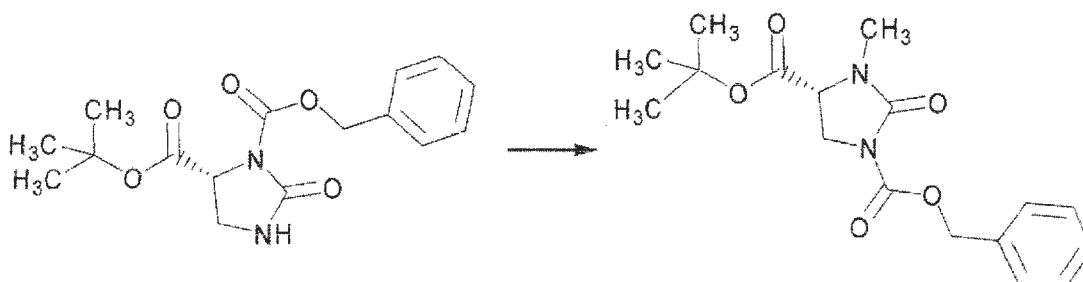
20 (2) 1-Bencil éster 5-*terc*-butil éster del ácido (R)-2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxílico



25 A una solución de 1-bencil éster del ácido (R)-2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxílico (534 mg) en cloroformo (2,6 ml) se añadieron secuencialmente piridina (1,0 ml) y *terc*-butilalcohol (1,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. Esta solución de reacción se enfrió y se le añadió oxicloruro de fósforo (0,23 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Esta solución de reacción se enfrió y se le añadió una solución acuosa al 20 % en peso de acetato sódico (20 ml) y después se añadió adicionalmente cloroformo (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Esta solución mixta se extrajo con cloroformo y la capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa 0,1 M de ácido clorhídrico, agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título (467 mg).

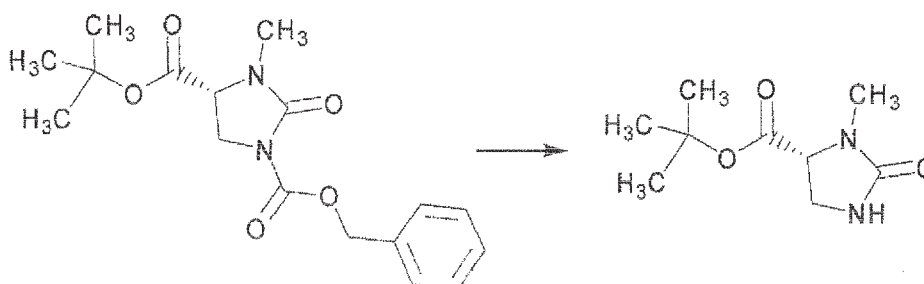
30 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,39 (s, 9H), 3,38 (dd, 1H, J = 9,8, 3,3 Hz), 3,71 (dd, 1H, J = 9,8, 9,8 Hz), 4,62 (dd, 1H, J = 9,8, 3,3 Hz), 5,24 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 5,29 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 6,00 (s a, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H).

35

(3) 1-Bencil éster 4-*tert*-butil éster del ácido (R)-3-metil-2-oxoimidazolidin-1,4-dicarboxílico

- 5 A una solución del producto en bruto de 1-bencil éster 5-*tert*-butil éster del ácido (R)-2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxílico (318 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hidruro sódico (42 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 40 minutos. A esta solución de reacción se añadió yoduro de metilo (309 μ l) y después la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Esta solución de reacción se enfrió y se le añadieron agua y acetato de etilo, y la mezcla se agitó. Esta solución mixta se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (167 mg). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,48 (s, 9H), 2,91 (s, 3H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,96-4,02 (m, 2H), 5,27 (d, 1H, J = 13,1 Hz), 5,30 (d, 1H, J = 13,1 Hz), 7,29-7,45 (m, 5H).

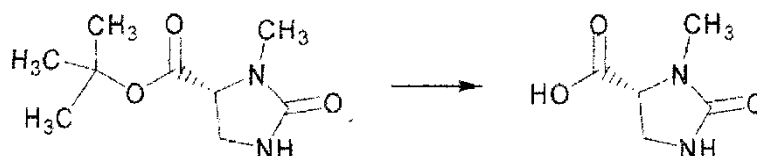
15

(4) *tert*-Butil éster del ácido (R)-3-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico

- 20 A una solución de 1-bencil éster 4-*tert*-butil éster del ácido (R)-3-metil-2-oxoimidazolidin-1,4-dicarboxílico (167 mg) en metanol (1,7 ml) se añadió paladio al 10 % en peso sobre carbono a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 horas en una atmósfera de hidrógeno. En atmósfera de nitrógeno, esta solución de reacción se filtró a través de Celite y se eluyó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (94 mg). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,50 (s, 9H), 2,86 (s, 3H), 3,41-3,46 (m, 1H), 3,62-3,67 (m, 1H), 4,05 (dd, 1H, J = 9,8, 6,1 Hz), 4,38 (s a, 1H).

25

(5) Ácido (R)-3-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico

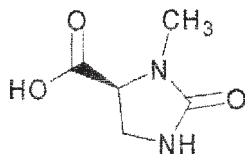


30

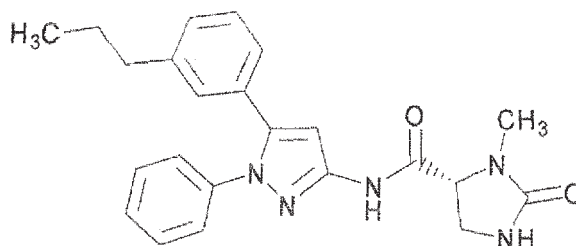
- A una solución de *tert*-butil éster del ácido (R)-3-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico (94 mg) en cloroformo (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. Esta solución de reacción se concentró a presión reducida, se le añadió más tolueno (3 ml) y la mezcla se concentró de nuevo. Al residuo resultante se añadió éter dietílico (0,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. A continuación, se le añadió n-hexano (2 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente. La sustancia insoluble se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (52 mg). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,66 (s, 3H), 3,18 (dd, 1H, J = 9,2, 5,7 Hz), 3,51 (dd, 1H, J = 9,2, 9,9 Hz), 4,12 (dd, 1H, J = 9,9, 5,7 Hz), 6,42 (s a, 1H), 12,99 (s a, 1H).

35

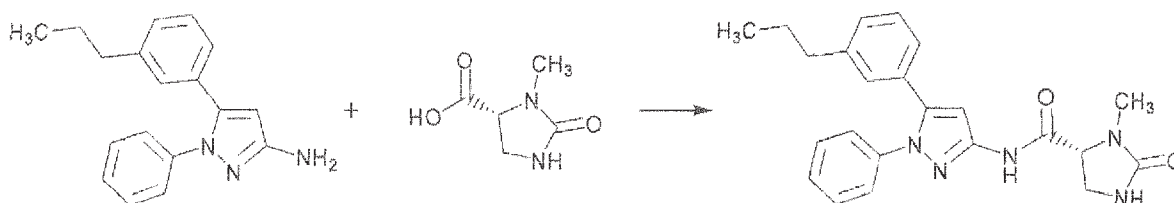
También, se sometió Z-L-asparagina a las mismas reacciones y postratamiento que se han descrito anteriormente para dar ácido (S)- 3-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico (686 mg) como el isómero óptico del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,66 (s, 3H), 3,18 (dd, 1H, J = 9,2, 5,7 Hz), 3,51 (dd, 1H, J = 9,2, 9,9 Hz), 4,12 (dd, 1H, J = 9,9, 5,7 Hz), 6,42 (s a, 1H), 12,99 (s a, 1H).



- 5 [Preparación 10]: Ejemplo 6: Síntesis de ([1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (R)-3-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico)



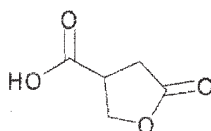
- 10 (1) [1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (R)-3-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico



- 15 A una solución de 1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-ilamina (56 mg) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 8 en N,N-dimetilformamida (0,6 ml) se añadieron secuencialmente ácido (R)-3-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico (38 mg) preparado en la Preparación 9, HOBt·H₂O (46 mg) y WSC·HCl (58 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta solución de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (40 mg).

- 20 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 2,46 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 2,64 (s, 3H), 3,21 (dd, 1H, J = 8,8, 6,3 Hz), 3,54 (dd, 1H, J = 9,4, 8,8 Hz), 4,28 (dd, 1H, J = 9,4, 6,3 Hz), 6,44 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,20-7,44 (m, 6H), 11,02 (s, 1H).

- 25 [Preparación 11]: Síntesis de ácido 5-oxotetrahidrofuran-3-carboxílico



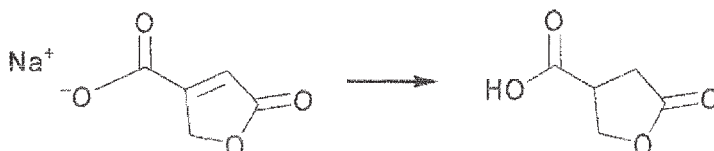
- 30 (1) 5-Oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato sódico



A una solución de ácido itacónico (26,0 g) en agua (35 ml) se añadió gota a gota bromo (10,3 ml) a temperatura ambiente mientras se mantenía una temperatura de la solución de reacción por debajo de 45 °C, y después la mezcla se agitó a 30 °C durante 15 minutos. A esta solución de reacción se añadió en porciones hidrogenocarbonato sódico (33,6 g) y después la mezcla se calentó a 55 °C. A esta solución de reacción se añadió

5 gota a gota una solución de carbonato sódico (10,6 g) en agua (15 ml) y después la mezcla se agitó durante 20 minutos. Esta solución de reacción se enfrió y se agitó durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua fría y etanol, y después se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (16,8 g).
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 4,83 (d, 2H, J = 2,0 Hz), 5,93-5,95 (m, 1H).

10 (2) Ácido 5-oxotetrahidrofurano-3-carboxílico

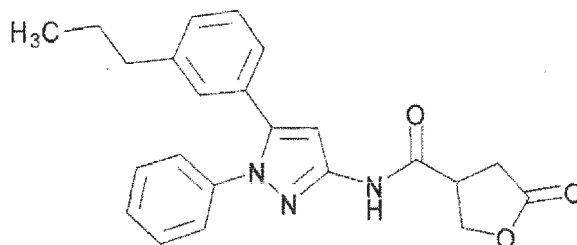


A una solución de 5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato sódico (150 mg) en agua (3 ml) se añadió paladio al 10 % en peso sobre carbono (30 mg) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. En atmósfera de nitrógeno, se añadió una cantidad adecuada de Amberlite IR-120 a la solución de reacción, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo resultante, la mezcla se secó sobre sulfato sódico y después se concentró de nuevo a presión reducida para dar el compuesto del título (83 mg).

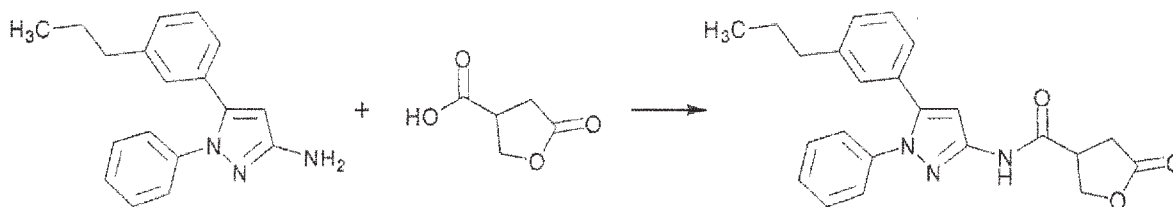
15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,64 (dd, 1H, J = 17,6, 6,2 Hz), 2,75 (dd, 1H, J = 17,6, 9,4 Hz), 3,39-3,49 (m, 1H), 4,34 (dd, 1H, J = 8,8, 5,4 Hz), 4,44 (dd, 1H, J = 8,8, 8,2 Hz), 12,82 (s a, 1H).

[Preparación 12]: Ejemplo 7: Síntesis de ([1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-oxotetrahidrofurano-3-carboxílico)

25



(1) [1-Fenil-5(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-oxotetrahidrofurano-3-carboxílico



30

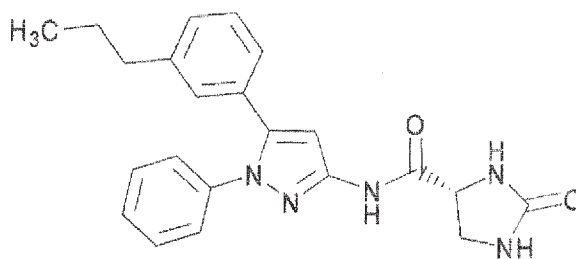
A una solución de 1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-ilamina (109 mg) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 8 en N,N-dimetilformamida/tetrahidrofurano (1/1,2 ml) se añadieron secuencialmente ácido 5-oxotetrahidrofuran-3-carboxílico (82 mg) preparado en la Preparación 9, HOBt·H₂O (96 mg) y WSC·HCl (121 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A esta solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (96 mg). RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,38-1,50 (m, 2H), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,69 (dd, 1H, J = 17,4, 5,9 Hz), 2,81 (dd, 1H, J = 17,4, 9,0 Hz), 3,56-3,65 (m, 1H), 4,34 (dd, 1H, J = 8,8, 5,0 Hz), 4,47-4,55 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,20-7,30 (3H, m), 7,31-7,43 (3H, m), 11,00 (s, 1H).

35

40

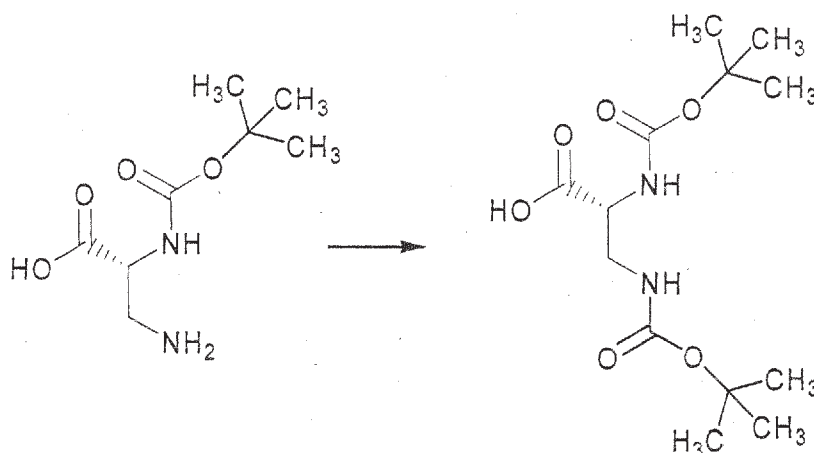
[Preparación 13]: Ejemplo 8: Síntesis de ([1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (R)-2-

oxoimidazolidin-4-carboxílico)



(1) Ácido (R)-2,3-bis-*tert*-butoxicarbonilaminopropiónico

5



A una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (513 mg) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió ácido N-Boc-(R)-2,3-diaminopropiónico (400 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 20 minutos y después se calentó a 50 °C y se agitó durante 20 minutos. La mezcla se enfrió de nuevo a temperatura ambiente y después se le añadió trietilamina (546 μ l) y la mezcla se agitó durante 2 horas. A esta solución de reacción se añadieron agua y una solución acuosa la 10 % en peso de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/etanol = 1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (557 mg).

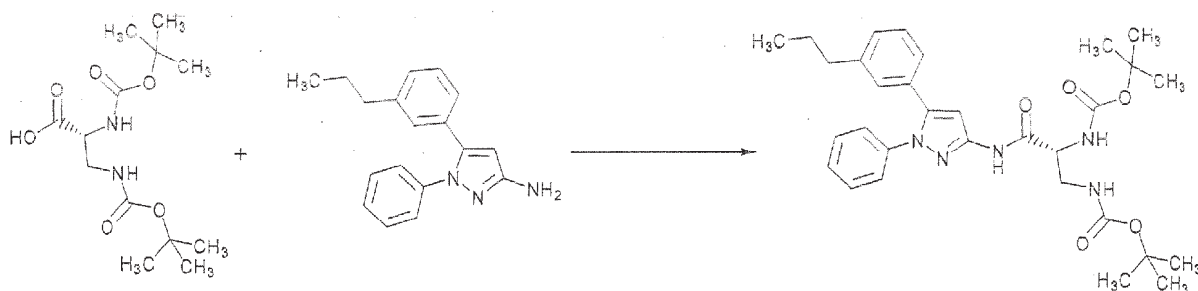
10

15

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 1,37 (s, 9H), 1,38 (s, 9H), 3,23 (dd, 2H, J = 6,2, 6,0 Hz), 3,99 (dt, 1H, J = 8,2, 6,2 Hz), 6,78 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 12,52 (s a, 1H).

(2) Éster *tert*-butílico del ácido {(R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-2-[1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoyl]-etil}carbámico

20



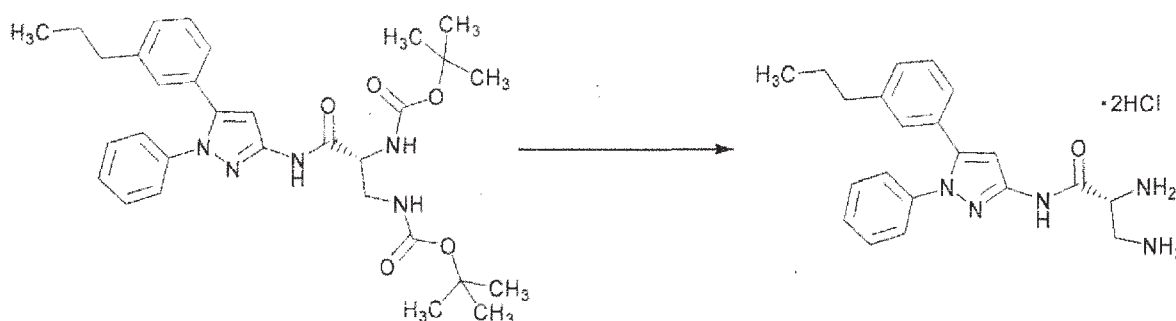
A una solución de 1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-ilamina (177 mg) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 8 en DMF (1,8 ml) se añadieron ácido (R)-2,3-bis-*tert*-butoxicarbonilaminopropiónico (292 mg), HOBt-O (147 mg) y WSC-HCl (184 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta solución de reacción se añadieron agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con una

25

solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (329 mg).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,83 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,45 (s, 9H), 1,48 (s, 9H), 1,50 (ct, 2H, J = 7,3, 7,5 Hz), 2,49 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,61-3,64 (m a, 2H), 4,38-4,41 (m a, 1H), 5,06 (s a, 1H), 5,94 (s a, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,05-7,35 (m, 9H), 8,94 (s a, 1H).

(3) Diclorhidrato de (R)-2,3-diamino-N-[1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



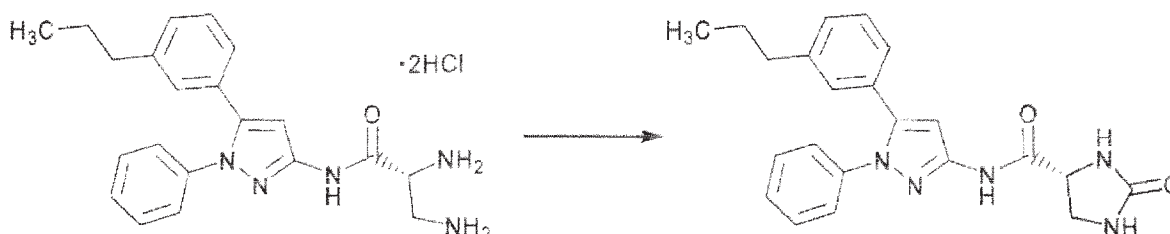
10

A una solución de *tert*-butil éster del ácido [(R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-2-[1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoyl]-etil]carbámico (328 mg) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. Esta solución de reacción se concentró y después se le añadió n-hexano (4 ml) y la mezcla se agitó. La sustancia insoluble se recogió por filtración, se lavó con n-hexano y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (181 mg).

15

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,41-3,46 (m, 2H), 3,57 (s, 1H), 4,38-4,41 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,11-7,31 (m, 9H), 8,56 (s a, 4H).

20 (4) [1-Fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (R)-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico

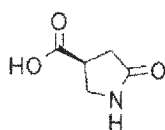


25 A una solución de diclorhidrato de (R)-2,3-diamino-N-[1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (181 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (67 mg) y trietilamina (116 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. A esta solución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (76 mg).

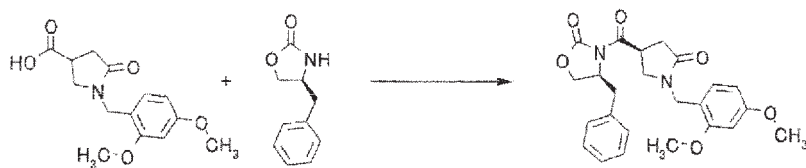
30

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,5, 7,4 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,35 (dd, 1H, J = 9,4, 5,6 Hz), 3,59 (dd, 1H, J = 9,4, 9,4 Hz), 4,32 (dd, 1H, J = 9,4, 5,6 Hz), 6,34 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,06-7,41 (m, 8H), 10,71 (s, 1H).

35 [Preparación 14]: Síntesis de ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



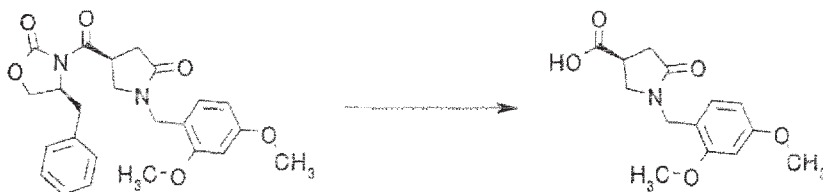
(1) (S)-4-Bencil-3-[(S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carbonil]-2-oxazolidinona



- 5 A una solución de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (20 g) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 5 en cloroformo (200 ml) se añadieron secuencialmente (S)-4-bencil-2-oxazolidinona (15,2 g) y WSC·HCl (16,4 g), 4-(dimetilamino)piridina (4,4 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. Esta solución de reacción se lavó con una solución acuosa al 5 % en peso de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 a 1/3), se sometió a secado azeotrópico con tolueno y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (17,2 g).
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,72-2,83 (m, 3H), 3,27 (dd, 1H, J = 13,4, 3,5 Hz), 3,46-3,57 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,15-4,29 (m, 3H), 4,40-4,48 (m, 2H), 4,61-4,69 (m, 1H), 6,42-6,47 (m, 2H), 7,12-7,21 (m, 3H), 7,27-7,37 (m, 3H).

15

(2) Ácido (S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



- 20 A una solución de monohidrato de hidróxido de litio (2,0 g) en agua (45 ml) se añadió gota a gota una solución acuosa al 30 % en peso de solución de peróxido de hidrógeno (11 ml) en un baño de refrigeración de hielo-cloruro sódico y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esta solución de reacción se añadió tetrahidrofurano (36 ml) y después se le añadió gota a gota una solución de (S)-4-bencil-3-[(S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carbonil]-2-oxazolidinona (17,2 g) en tetrahidrofurano (144 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos más. A esta
- 25 solución de reacción se añadió lentamente una solución acuosa al 10 % en peso de hidrógeno sulfito sódico (131 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora después de retirar el baño, y después se extrajo con acetato de etilo (180 ml). La capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo a cloroformo/metanol = 9/1). Al producto resultante (6,7 g) se añadió éter diisopropílico (13,4 ml), la mezcla se agitó a 70 °C y después se enfrió a 0 °C con agitación. Un sólido se recogió de esta suspensión por filtración, se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (5,5 g). Un análisis de este sólido por la condición de análisis de HPLC 1 mostró que un isómero con el tiempo de retención más largo era un producto principal.

35

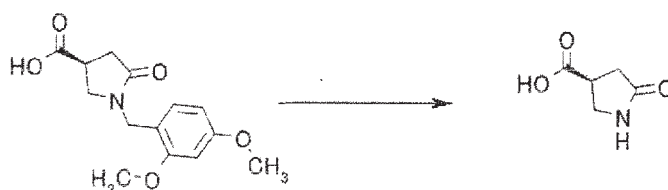
Un isómero con un tiempo de retención más corto (tiempo de retención 4,7 minutos)

Un isómero con un tiempo de retención más largo (tiempo de retención 5,4 minutos)

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,66-2,82 (m, 2H), 3,20 (dt, 1H, J = 17,3, 7,6 Hz), 3,49-3,53 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 4,40 (d, 1H, J = 14,6 Hz), 4,46 (d, 1H, J = 14,6 Hz), 6,42-6,47 (m, 2H), 7,14 (t, 1H, J = 4,5 Hz).

40

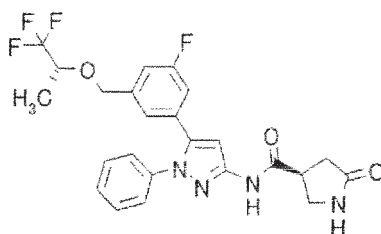
(3) Ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



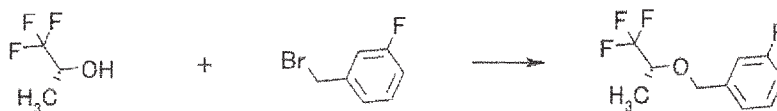
A ácido (S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (5,3 g) se añadieron anisol (3,1 ml) y ácido trifluoroacético (26,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 horas a reflujo. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se secó azeotrópicamente con tolueno. Al residuo resultante se añadió éter diisopropílico (53 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Un sólido se recogió de esta suspensión por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,4 g).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,26-2,40 (m, 2H), 3,18-3,28 (m, 1H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,40-3,47 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 12,58 (s, 1H)

10 [Preparación 15]: Ejemplo 235: Síntesis de ((5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-il)amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico)

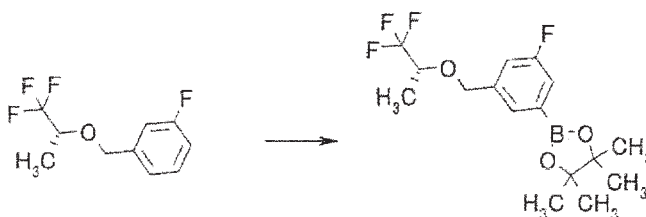


15 (1) 1-Fluoro-3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)benceno



En una atmósfera de argón, una suspensión de hidruro sódico (76 mg, dispersión al 60 % en peso en aceite) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se enfrió a 0 °C, se le añadió una solución de N,N-dimetilformamida (2,0 ml) en (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (219 mg) y la mezcla se agitó durante 25 minutos. Después, se le añadió una solución de 1-bromometil-3-fluorobenceno (297 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) y después la mezcla se agitó durante 2 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el compuesto del título (242 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (d, 3H, J = 6,47 Hz), 3,84 (cc, 1H, J = 6,47, 9,40 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 12,00Hz), 4,76 (d, 1H, J = 12,00 Hz), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H).

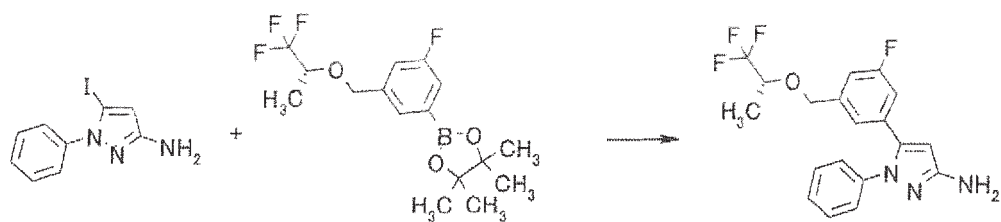
30 (2) 2-[3-Fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



En una atmósfera de argón, a una solución de 1-fluoro-3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)benceno (159 mg) en tetrahidrofurano (3,0 ml) se añadieron secuencialmente bispinacolato diboro (202 mg), 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo (10 mg) y di-μ-metoxobis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (12 mg) a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó durante 16 horas a reflujo. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo, la mezcla se filtró a través de Celite y se extrajo con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 85/15) para dar el compuesto del título (49 mg).

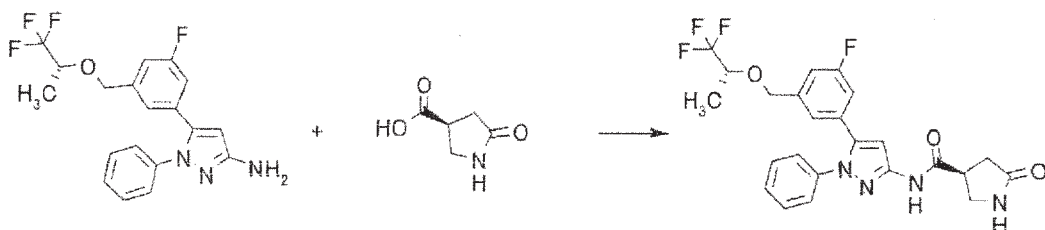
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (m, 15H), 3,83 (cc, 1H, J = 6,47, 9,40 Hz), 4,62 (d, 1H, J = 12,00Hz), 4,75 (d, 1H, J = 12,00 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 9,60 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 9,60 Hz), 7,49 (s, 1H).

(3) 5-[3-Fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina



5 A 2-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (49 mg) se añadieron secuencialmente una solución de 5-yodo-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (36 mg) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 2 en 1,2-dimetoxietano (1,0 ml), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,5 ml), triclorhexilfosfina (7,3 mg) y acetato de paladio (II) (3,0 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo, la mezcla se filtró a través de Celite y se extrajo con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1) para dar el compuesto del título (37 mg).

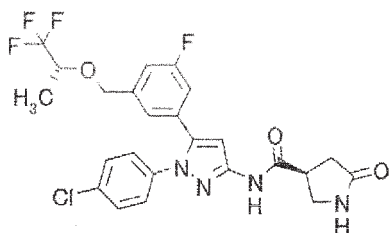
(4) {5-[3-Fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-il}amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



20 A una solución de 5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (37 mg) en N,N-dimetilacetamida (1,0 ml) se añadieron secuencialmente ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (16 mg) preparado en la Preparación 14 y WSC·HCl (23 mg) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 5,2 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua y después el sólido precipitado se recogió por filtración. Este sólido se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1). Al sólido resultante se añadieron agua y una pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Un sólido se recogió de esta suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (20 mg).

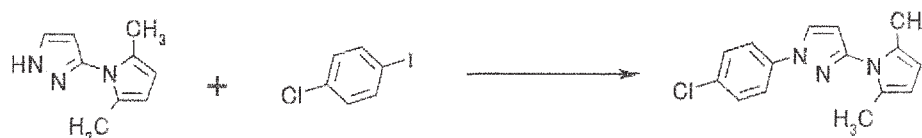
25 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,18 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 2,36-2,38 (m, 2H), 3,32-3,33 (m, 1H), 3,37-3,41 (m, 1H), 3,46-3,49 (m, 1H), 4,10 (cc, 1H, J = 6,5, 9,4 Hz), 4,57 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 6,96-3,98 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 10,88 (s, 1H).

30 [Preparación 16]: Ejemplo 236: Síntesis de ({1-(4-clorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico)



35

(1) 1-(4-Clorofenil)-3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1H-pirazol



- 5 En una atmósfera de argón, a una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1H-pirazol (3,06 g) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 4 en N-metilpirrolidona (31 ml) se añadieron secuencialmente carbonato de cesio (12,37 g), 8-quinolinol (0,55 g), óxido de cobre (I) (0,27 g) y 1-cloro-4-yodobenceno (6,79 g) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadió tolueno (30 ml), la mezcla se filtró a través de Celite y se sometió adicionalmente
- 10 elusión con tolueno. El filtrado se lavó secuencialmente con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, agua, una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 9/1) para dar el compuesto del título (4,98 g).
- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,19 (s, 6H), 5,90 (s, 2H), 6,40 (d, 1H, J = 2,65 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 8,82 Hz), 7,66 (d, 2H, J = 8,82 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 2,65 Hz).

(2) 1-(4-Clorofenil)-3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-5-yodo-1H-pirazol



- 20 En una atmósfera de argón, una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol (4,98 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se enfrió a -78 °C, se le añadió gota a gota n-butilitio (13,7 ml, solución 1,6 M en n-hexano) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esta solución de reacción se añadió gota a gota una solución de yodo (5,58 g) en tetrahidrofurano (10 ml), la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esta solución de reacción se añadieron
- 25 una solución acuosa al 20 % en peso de sulfito sódico y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Al residuo sólido resultante se añadió un disolvente mixto de acetato de etilo /n-hexano=1/2, la mezcla se agitó. Un sólido se recogió de esta suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (4,19 g).
- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,18 (s, 6H), 5,88 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,47 (d, 2H, J = 9,04 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 9,04 Hz).

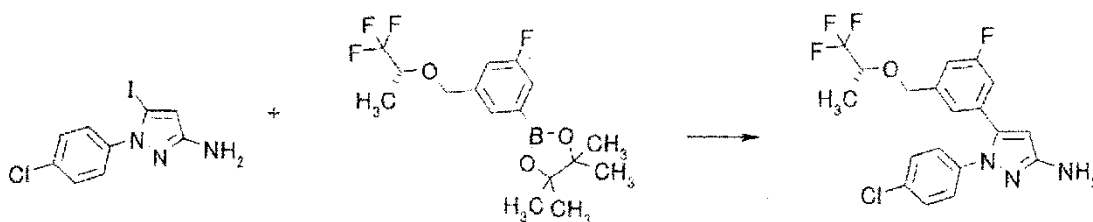
(3) 1-(4-Clorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina



- 35 A una suspensión de 1-(4-clorofenil)-3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-5-yodo-1H-pirazol (4,19 g) en etanol/agua (2/1,72 ml) se añadieron secuencialmente cloruro de hidroxilamonio (14,64 g) y trietilamina (2,9 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 95 °C durante 86 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una solución acuosa 8 M de hidróxido sódico y después la
- 40 mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (1,87 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,77 (s a, 2H), 6,01 (s, 1H), 7,39-7,50 (m, 4H).

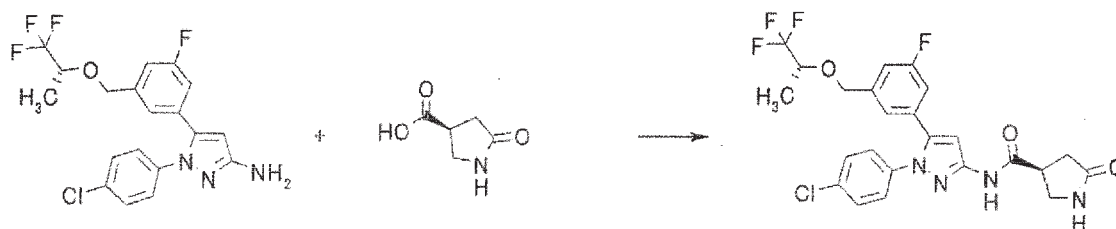
45

(4) 1-(4-Clorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina



5 En una atmósfera de argón, a una solución de 1-(4-clorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (35 mg) en 1,2-dimetoxietano (0,7 ml) se añadieron secuencialmente 2-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (46 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 15, una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,35 ml), triciclohexilfosfina (6,1 mg) y acetato de paladio (II) (2,5 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, se sometió a elusión con acetato de etilo. El filtrado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/ acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título.

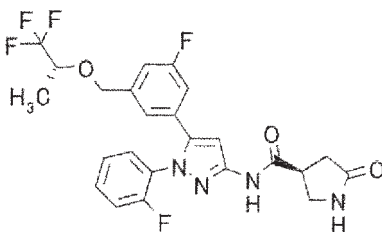
15 (5) {1-(4-Clorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



20 A una solución de 1-(4-clorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (aproximadamente 0,110 mol) preparada en la etapa previa en N,N-dimetilacetamida (0,5 ml) se añadieron secuencialmente ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (17 mg) preparado en la Preparación 14 y WSC·HCl (32 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua y después el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1) para dar el compuesto del título (18 mg).

25 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,48-3,51 (m, 1H), 4,10-4,15 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,27 (dd, 2H, J = 6,6, 2,0 Hz), 7,48 (dd, 2H, J = 6,6, 2,0 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).

30 [Preparación 17]: Ejemplo 237: Síntesis de {1-(2-fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



(1) 3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol



- 5 A una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1H-pirazol (1,00 g) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 4 en N-metilpirrolidona (10 ml) se añadieron secuencialmente 1-fluoro-2-yodobenceno (1,08 ml), óxido de cobre (I) (89 mg), 8-quinolinol (180 mg) y carbonato de cesio (4,04 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadió tolueno y la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó secuencialmente con una solución acuosa 2N de hidróxido sódico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (1,19 g).

(2) 3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-1-(2-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol

15



- En atmósfera de nitrógeno, una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol (1,19 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se enfrió a -78 °C, se le añadió gota a gota n-butililitio (3,5 ml, solución 1,6 M en n-hexano) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esta solución de reacción se añadió gota a gota una solución de yodo (1,42 g) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esta mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de sulfato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió un disolvente mixto de n-hexano/acetato de etilo (=6/1), la mezcla se agitó. Un sólido se recogió de esta suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,23 g).

(3) 1-(2-Fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina

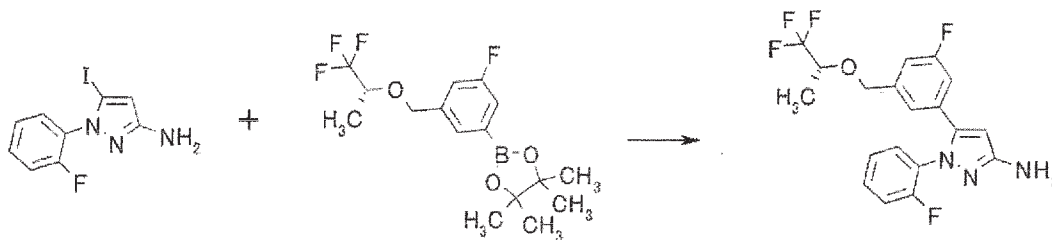
30



- A una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1-(2-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol (1,23 g) en etanol/agua (2/1, 18 ml) se añadieron secuencialmente cloruro de hidroxilammonio (4,47 g) y trietilamina (0,9 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 90 °C durante 24 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una solución acuosa 8 M de hidróxido sódico y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (0,61 g).

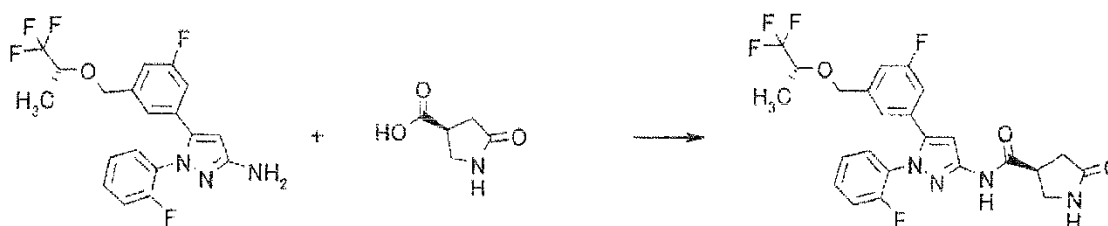
40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,76 (s a, 2H), 6,03 (s, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,38-7,46 (m, 2H).

(4) 1-(2-Fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina



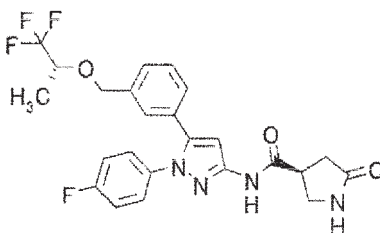
- 5 A una solución de 1-(2-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (38 mg) en 1,4-dioxano (0,4 ml) se añadieron secuencialmente 2-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (52 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 15, acetato de paladio (II) (3 mg), triclorhexilfosfina (7 mg), una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 105 °C durante 4 horas. Después de retirar la capa acuosa de esta mezcla de reacción, la capa orgánica se filtró a través de gel de sílice (5 g) y se sometió a elución con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/ acetato de etilo 1/1) para dar el compuesto del título.

15 (5) {1-(2-Fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

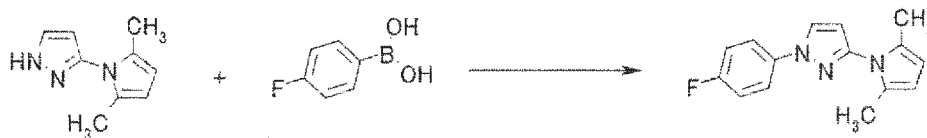


- 20 A una solución de 1-(2-fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (aproximadamente 0,125 mmol) preparada en la etapa previa en dimetilformamida (0,5 ml) se añadieron secuencialmente ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (18 mg) preparado en la Preparación 14 y WSC·HCl (29 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1). Al sólido resultante se añadieron agua y una pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Un sólido se recogió de esta suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (32 mg).
- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,59 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,8 Hz), 3,29-3,40 (m, 1H), 3,60 (dd, 1H, J = 9,2 Hz), 3,67-3,80 (m, 2H), 4,52 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 6,08 (s, 1H), 6,85 (dt, 1H, J = 9,6, 2,0 Hz), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,09-7,17 (m, 2H), 7,22 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,34-7,22 (m, 2H), 8,69 (s, 1H).

[Preparación 18]: Ejemplo 238: Síntesis de {1-(4-fluorofenil)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



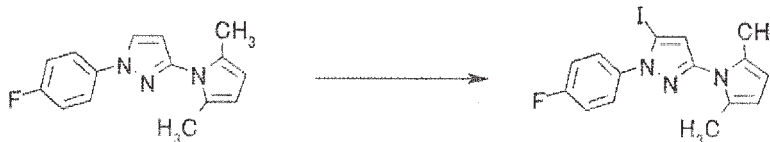
(1) 3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol



- 5 A una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1H-pirazol (500 mg) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 4, ácido 4-fluorofenil borónico (651 mg) y acetato de cobre (II) (563 mg) en cloroformo (5 ml) se añadió piridina (0,50 ml) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 40 horas. Esta solución de reacción se filtró a través de gel de sílice y se sometió a elución con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el compuesto del título (599 mg).
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,19 (s, 6H), 5,90 (s, 2H), 6,39 (d, 1H, J = 2,56 Hz), 7,15-7,17 (m, 2H), 7,67-7,70 (m, 2H), 7,91 (d, 1H, J = 2,56 Hz).

(2) 3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol

15



- 20 En una atmósfera de argón, una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol (599 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) se enfrió a -78 °C, se le añadió gota a gota n-butilitio (1,8 ml, solución 1,6 M en n-hexano) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esta solución de reacción se añadió gota a gota una solución de yodo (715 mg) en tetrahidrofurano (2 ml), la mezcla se agitó durante 30 minutos más. A esta mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de sulfito sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Al residuo sólido resultante se añadió un disolvente mixto de acetato de etilo /n-hexano (=1/5) y la mezcla se agitó. Un sólido se recogió de esta suspensión por filtración, se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (625 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,18 (s, 6H), 5,88 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,18-7,20 (m, 2H), 7,54-7,57 (m, 2H).

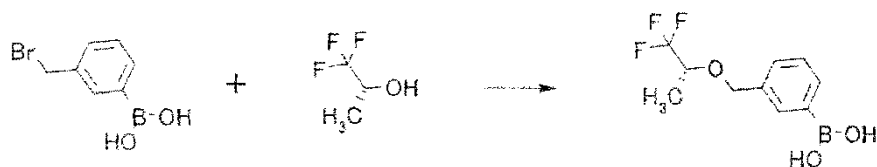
(3) 1-(4-Fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina

30



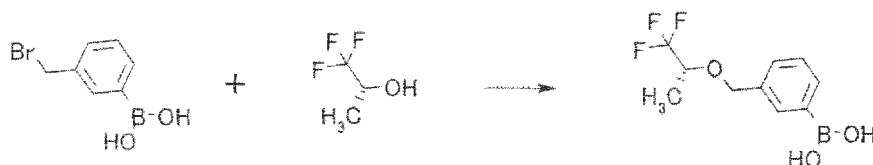
- 35 A una suspensión de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol (625 mg) en etanol/agua (2/1, 12,5 ml) se añadieron secuencialmente cloruro de hidroxilamonio (2,28 g) y trietilamina (0,46 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 95 °C durante 15 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una solución acuosa 8 M de hidróxido sódico y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (318 mg).
- 40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,75 (s a, 2H), 6,00 (s, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 2H).

(4) Ácido (R)-3-[1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi]fenilborónico



Una solución de (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (212 mg) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se enfrió a 0 °C, se le añadieron secuencialmente hidruro sódico (74 mg, dispersión al 60 % en peso en aceite) y ácido 3-(bromometil)fenilborónico (100 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta mezcla de reacción se añadieron agua y una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (147 mg).

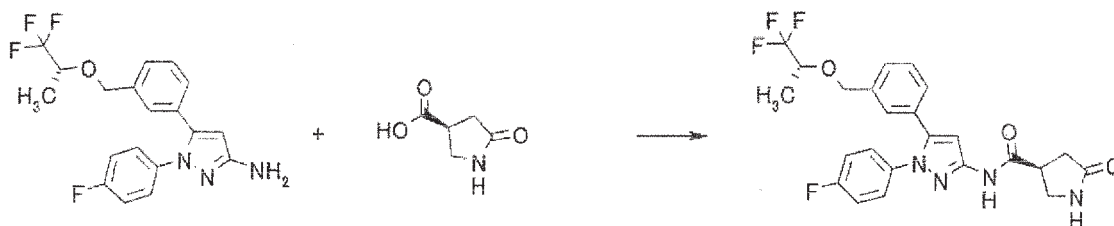
(5) 1-(4-Fluorofenil)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina



A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (70 mg) en 1,2-dimetoxietano (0,7 ml) se añadieron secuencialmente ácido (R)-3-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)fenilo borónico (104 mg), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,35 ml), triciclohexilfosfina (13,0 mg) y acetato de paladio (II) (5,2 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 15 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se sometió a elusión con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (52 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,28 (d, 3H, J = 6,51 Hz), 3,74-3,80 (m, 2H), 3,76-3,78 (m, 1H), 4,56 (d, 1H, J = 11,86 Hz), 4,66 (d, 1H, J = 11,86 Hz), 5,92 (s, 1H), 6,96-6,99 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 4H), 7,29-7,29 (m, 2H).

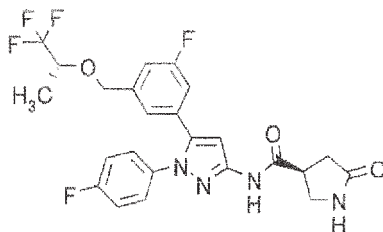
(6) {1-(4-Fluorofenil)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



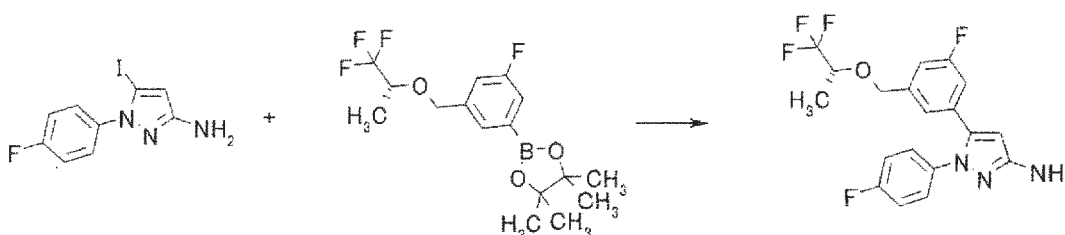
A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (52 mg) en N,N-dimetilacetamida (0,5 ml) se añadieron secuencialmente ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (20 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 5 y WSC·HCl (40 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua y después el sólido precipitado se recogió por filtración. Este sólido se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1). Al sólido resultante se añadieron agua y una pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Un sólido se recogió por filtración de esta suspensión y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (37 mg).

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 2,38-2,39 (m, 2H), 3,33-3,34 (m, 1H), 3,39-3,43 (m, 1H), 3,49-3,51 (m, 1H), 4,09-4,11 (m, 1H), 4,59 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 6,92 (s, 1H), 7,18-7,39 (m, 8H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H).

[Preparación 19]: Ejemplo 239: Síntesis de ({1-(4-fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico)



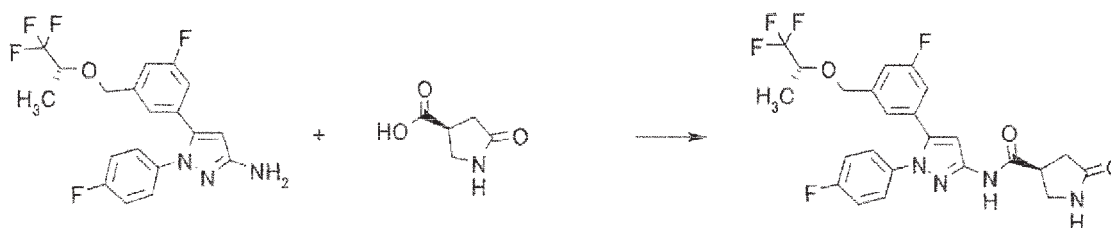
5 (1) 1-(4-Fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina



10 A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (38 mg) preparada en la Preparación 18 en 1,4-dioxano (0,4 ml) se añadieron secuencialmente 2-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (52 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 15, acetato de paladio (II) (3 mg), triciclohexilfosfina (7 mg) y una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 105 °C durante 4 horas. Después de retirar una capa acuosa de la mezcla de reacción, una capa orgánica se filtró a través de gel de sílice (5 g) y se sometió a elusión con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/ acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título.

15 (2) {1-(4-Fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

20

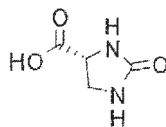


25 A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina preparada en la etapa previa (aproximadamente 0,125 mmol) en dimetilformamida (0,5 ml) se añadieron secuencialmente ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (18 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 14 y WSC·HCl (29 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1). Al sólido resultante se añadieron agua y una pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Un sólido se recogió de esta suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (31 mg).

30

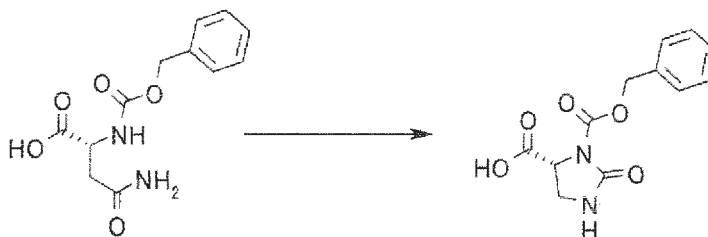
35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,31 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,61 (dd, 1H, J = 16,8, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 16,8, 8,4 Hz), 3,31-3,42 (m, 1H), 3,61 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,67-3,83 (m, 2H), 4,55 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,65 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 6,04 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,98-7,10 (m, 5H), 7,19-7,25 (m, 2H), 8,48 (s, 1H).

[Preparación 20]: Síntesis de ácido (R)-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico



(1) 1-Bencil éster del ácido (R)-2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxílico

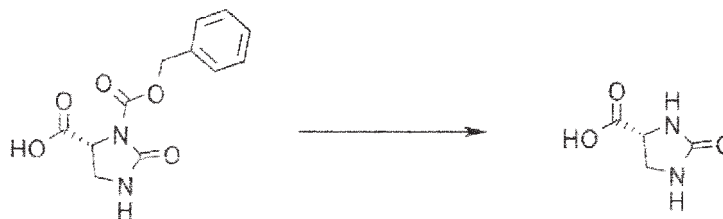
5



En enfriamiento con hielo, a una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (124 ml) se añadió gota a gota bromo (6,60 ml) y después, tras añadir ácido (R)-2-benciloxycarbonilaminosuccinámico (10,0 g), la mezcla se agitó a 55 °C durante 3 horas. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó dos veces con éter dietílico y después se le añadió una solución acuosa 6 M de ácido clorhídrico (21 ml). Esta mezcla de reacción se dejó en reposo a 4 °C durante 3 días y un sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (6,16 g). RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 3,19-3,22 (m, 1H), 3,63 (dd, 1H, J = 10,2, 5,0 Hz), 4,67 (dd, 1H, J = 10,2, 3,3 Hz), 5,14-5,18 (m, 2H), 7,28-7,40 (m, 5H), 7,56 (s, 1H), 13,24 (s a, 1H).

10

15 (2) Ácido (R)-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico



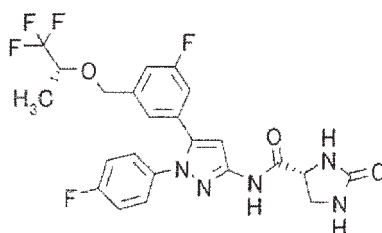
En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 1-bencilo éster del ácido (R)-2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxílico (1,61 g) en metanol/tetrahidrofurano (4/1,20 ml) se añadió paladio al 10 % en peso sobre carbono (161 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 24 horas en una atmósfera de hidrógeno. En atmósfera de nitrógeno, se retiró filtración por paladio sobre carbono en esta solución de reacción a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron éter diisopropílico y n-hexano, y la mezcla se agitó. Un sólido se recogió de esta suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (565 mg). RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 3,27 (ddd, 1H, J = 9,8, 4,8, 0,8 Hz), 3,54 (dd, 1H, J = 9,8, 9,8 Hz), 4,10 (dd, 1H, J = 9,8, 4,8 Hz), 6,24 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 12,83 (s a, 1H).

20

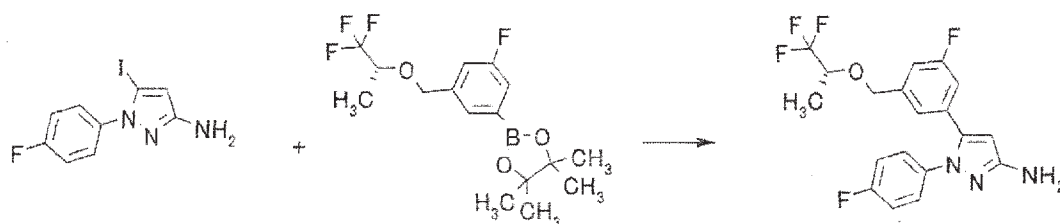
25

[Preparación 21]: Ejemplo 240: Síntesis de ({1-(4-fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}amida del ácido (R)-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico)

30



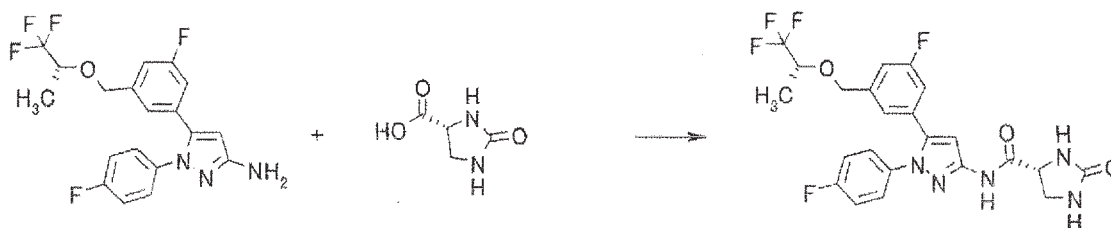
(1) 1-(4-Fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina



5 A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (84 mg) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 18 en 1,4-dioxano (1,0 ml) se añadieron secuencialmente 2-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil- etoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (106 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 15, acetato de paladio (II) (7 mg), triclorhexilfosfina (17 mg) y una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 105 °C durante 2

10 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después de retirar una capa acuosa, una capa orgánica se filtró a través de gel de sílice (5 g) y se sometió a elución con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/ acetato de etilo = 3/2) para dar el compuesto del título.

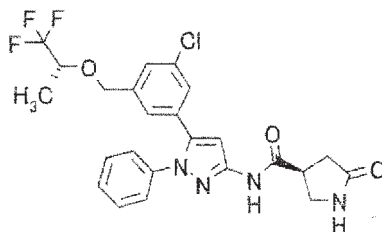
15 (2) {1-(4-Fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}amida del ácido (R)-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico



20 A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol- 3-ilamina (aproximadamente 0,277 mmol) preparada en la etapa previa en cloroformo (1 ml) se añadieron secuencialmente ácido (R)-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico (40 mg) y WSC·HCl (64 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. Esta mezcla de reacción se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1). Al sólido resultante se añadieron agua y una pequeña cantidad de metanol, y la mezcla

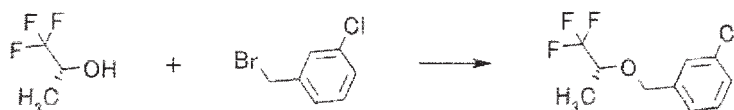
25 se agitó. Un sólido se recogió de esta suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (56 mg). RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 3,35 (dd, 1H, J = 8,6, 6,2 Hz), 3,58 (dd, 1H, J = 9,3, 8,6 Hz), 4,12 (ct, 1H, J = 9,7, 6,0 Hz), 4,31 (dd, 1H, J = 9,3, 6,2 Hz), 4,60 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 6,33 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,23-7,35 (m, 4H), 10,72 (s, 1H).

30 [Preparación 22]: Ejemplo 241: Síntesis de ({5-[3-cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1- metiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-il}amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico)



35

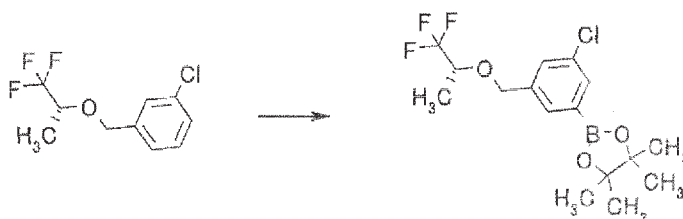
(1) 1-Cloro-3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)benceno



- 5 En una atmósfera de argón, una suspensión de hidruro sódico (77 mg, dispersión al 60 % en peso en aceite) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se enfrió a 0 °C, se le añadió una solución de (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (213 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después, se le añadió una solución de 1-bromometil-3-clorobenceno (311 mg) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo.
- 10 Esta capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 19/1) para dar el compuesto del título (307 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (d, 3H, J = 6,47 Hz), 3,84 (cc, 1H, J = 6,47, 9,40 Hz), 4,62 (d, 1H, J = 12,00Hz), 4,73 (d, 1H, J = 12,00 Hz), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,34 (s, 1H)

15

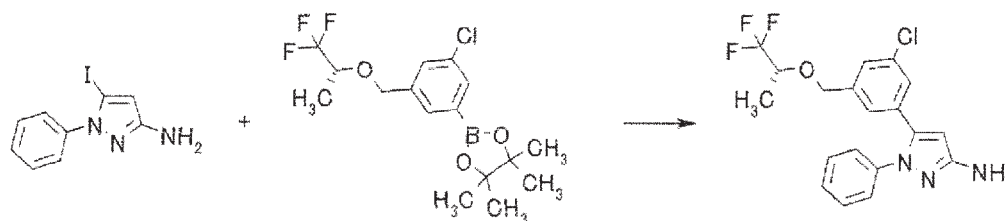
(2) 2-[3-Cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano



- 20 En una atmósfera de argón, a una solución de 1-cloro-3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)benceno (307 mg) en tetrahidrofurano (6,0 ml) se añadieron secuencialmente bispinacolato diboro (362 mg), 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo (18 mg) y di-μ-metoxobis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (22 mg) a temperatura ambiente y después la mezcla se calentó a reflujo durante 13 horas. Después de enfriar esta mezcla de reacción a temperatura ambiente, se le añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo, la mezcla se filtró a través
- 25 de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el compuesto del título (374 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (m, 15H), 3,83 (cc, 1H, J = 6,47, 9,40 Hz), 4,59 (d, 1H, J = 12,00Hz), 4,73 (d, 1H, J = 12,00 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 9,60 Hz), 7,72 (s, 1H).

30

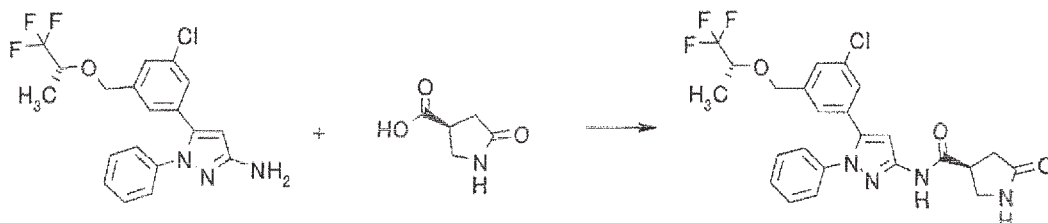
(3) 5-[3-Cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina



- 35 En una atmósfera de argón, a 2-[3-cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (269 mg) se añadieron secuencialmente una solución de 5-yodo-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (181 mg) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 2 en 1,2-dimetoxietano (2,0 ml), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (1,0 ml), triciclohexilfosfina (36 mg) y acetato de paladio (II) (15 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a
- 40 temperatura ambiente, se le añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo, la mezcla se filtró a través de Celite y se sometió a elusión con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó

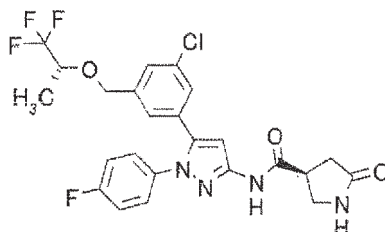
sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/7) para dar el compuesto del título (196 mg).

- 5 (4) {5-[3-Cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-il}amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

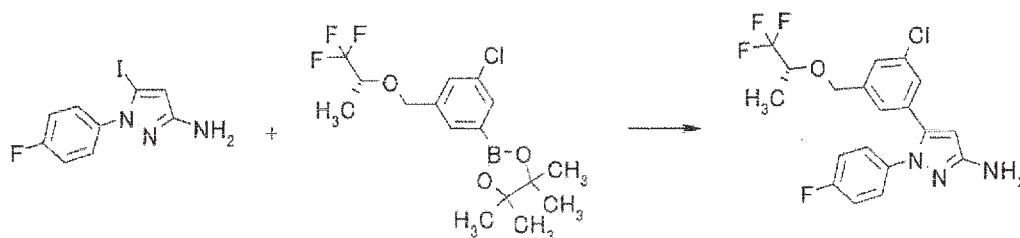


- 10 A una solución de 5-[3-cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (79 mg) en N,N-dimetilacetamida (1,0 ml) se añadieron secuencialmente ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (31 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 14 y WSC·HCl (47 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. A esta mezcla de reacción se añadió agua y después el sólido precipitado se recogió por filtración. Este sólido se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1). Al sólido resultante se añadieron agua y una pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Un sólido se recogió de esta suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (60 mg).
- 15 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,18 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 2,36-2,38 (m, 2H), 3,32-3,33 (m, 1H), 3,37-3,41 (m, 1H), 3,46-3,49 (m, 1H), 4,10 (cc, 1H, J = 6,5, 9,4 Hz), 4,57 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 6,98 (s, 1H), 7,19-7,20 (m, 2H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 10,88 (s, 1H).
- 20

[Preparación 23]: Ejemplo 242: Síntesis de ({5-[3-cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il}amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico)



- 25 (1) 5-[3-Cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-ilamina

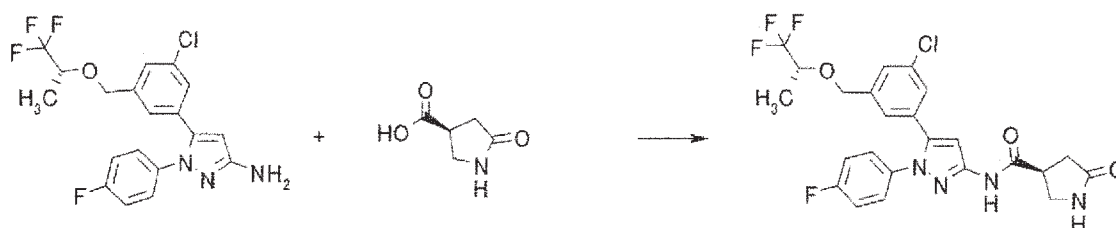


- 30 A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (50 mg) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 18 en 1,2-dimetoxietano (0,5 ml) se añadieron secuencialmente 2-[3-cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (72 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 22, una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,25 ml), triclorohexilfosfina (9,3 mg) y acetato de paladio (II) (3,7 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C
- 35 durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se sometió a elusión con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (79 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (d, 3H, J = 6,47 Hz), 3,75 (cc, 1H, J = 6,47, 9,40 Hz), 3,78 (s a, 2H), 4,50 (d, 1H, J = 12,02 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 12,02 Hz), 5,93 (s, 1H),
- 40

6,99-7,02 (m, 3H), 7,18-7,20 (m, 3H), 7,26-7,28 (m, 1H).

(2) {5-[3-Cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il}amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

5



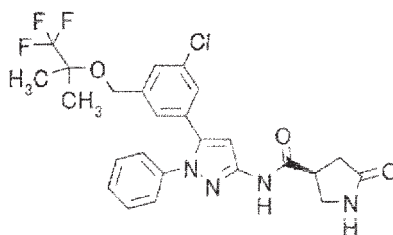
A una solución de 5-[3-cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-ilamina (79 mg) en cloroformo (0,4 ml) se añadieron secuencialmente ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (26 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 14 y WSC·HCl (47 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1). Al sólido resultante se añadieron agua y una pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Un sólido se recogió de esta suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (43 mg). RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,18 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 2,36-2,38 (m, 2H), 3,32-3,33 (m, 1H), 3,37-3,41 (m, 1H), 3,46-3,49 (m, 1H), 4,10 (cc, 1H, J = 6,5, 9,4 Hz), 4,57 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 6,97 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,23-7,32 (m, 5H), 7,37 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 10,86 (s, 1H).

10

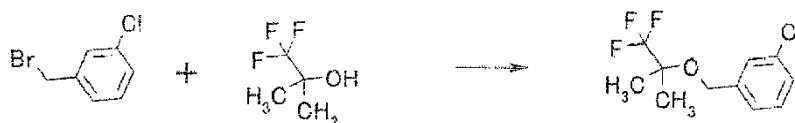
15

[Preparación 24]: Ejemplo 243 Síntesis de ([5-[3-cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico)

20



(1) 1-Cloro-3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoximetil)benzeno



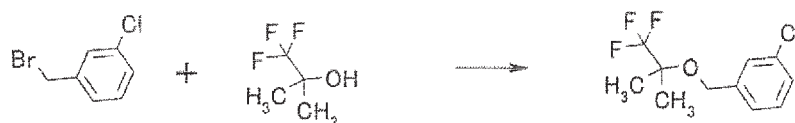
25

A una suspensión enfriada a 0 °C de hidruro sódico (126 mg, dispersión en aceite al 60 % en peso) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió gota a gota 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol (320 μl) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esta mezcla de reacción se añadió gota a gota 1-bromometil-3-clorobenceno (320 μl), y la mezcla se agitó durante 3 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 40/1) para dar el compuesto del título (389 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (s, 6H), 4,50 (s, 2H), 7,15-7,30 (m, 3H), 7,34 (s, 1H).

30

35

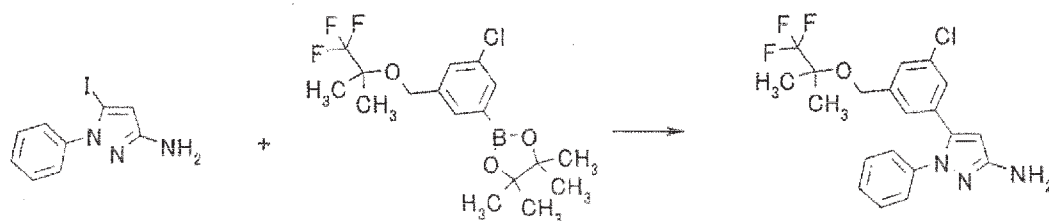
(2) 2-[3-Cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



5 En una atmósfera de argón, a una solución de 1-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoximetil)benzeno (389 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadieron secuencialmente bispinacolato diboro (430 mg), 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo (21 mg), di- μ -metoxobis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (29 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 13 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se

10 secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 100/1 a 20/1) para dar el compuesto del título (481 mg). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,34 (s, 12H), 1,44 (s, 6H), 4,57 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,69 (s, 1H).

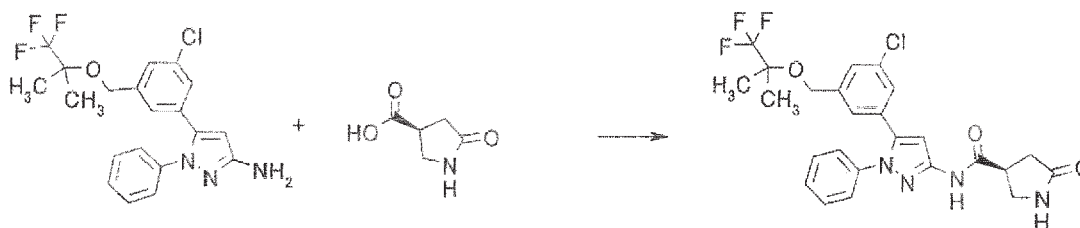
15 (3) 5-[3-Cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina



En una atmósfera de argón, a una solución de 5-yodo-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (40 mg) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 2 en 1,2-dimetoxietano (1,0 ml) se añadieron secuencialmente 2-[3-cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (64 mg), acetato de paladio (II) (3 mg), triciclohexilfosfina (8 mg) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 13 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo 3/2 a 1/1) para dar el compuesto del título (62 mg). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,35 (s, 6H), 3,77 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,93 (s, 1H),

20 7,00 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,20-7,26 (m, 4H), 7,28-7,33 (m, 2H).

(4) {5-[3-Cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-il}amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

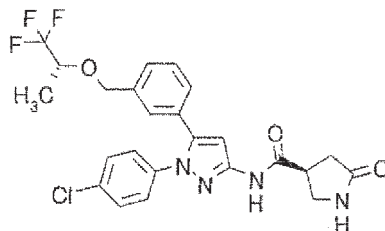


30 En una atmósfera de argón, a una solución de 5-[3-cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (62 mg) en N,N-dimetilacetamida (1 ml) se añadieron secuencialmente ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (26 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 14, WSC-HCl (40 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. A esta mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1). Al sólido resultante se añadieron

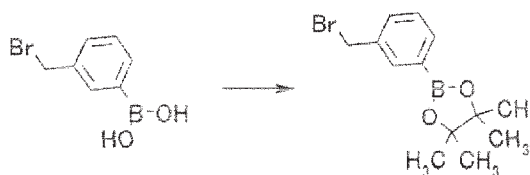
35 agua y una pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Un sólido se recogió de esta suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (35 mg). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,32 (s, 6H), 2,37-2,42 (m, 2H), 3,33-3,53 (m, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,33-7,45 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 10,89 (s, 1H).

40

[Preparación 25]: Ejemplo 244: Síntesis de ({1-(4-clorofenil)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il)amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico)



5 (1) 2-(3-Bromometilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

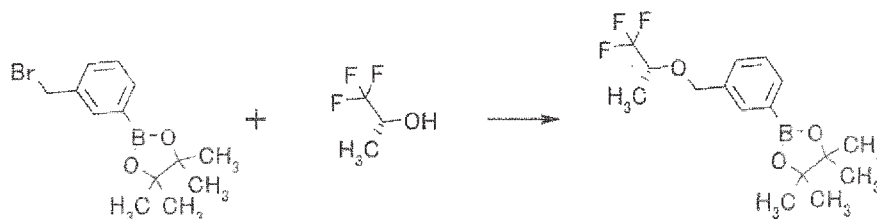


A una solución de ácido 3-(bromometil)fenilo borónico (3,13 g) en acetato de etilo (45 ml) se añadieron secuencialmente pinacol (1,72 g) y sulfato de magnesio anhidro (15 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 8 horas. La sustancia insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (4,43 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,33 (s, 12H), 4,49 (s, 2H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,79-7,82 (m, 1H).

15

(2) 4,4,5,5-Tetrametil-2-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-[1,3,2]dioxaborolano

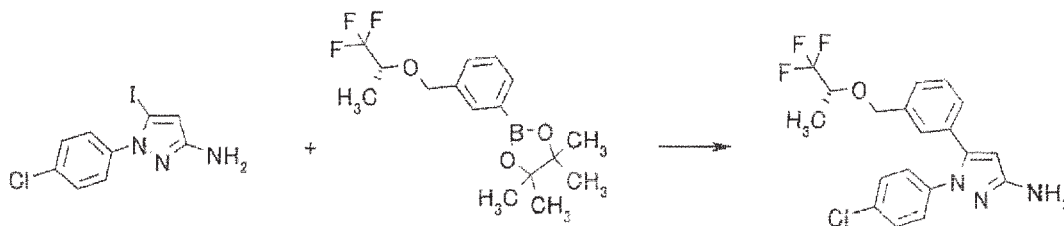


En una atmósfera de corriente de argón, a una solución de (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (3,32 g) en N,N-dimetilformamida (43 ml) se añadió en porciones hidruro sódico (1,16 g, dispersión en aceite al 60 % en peso) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Después, se le añadió 2-(3-bromometilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (4,32 g) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A esta mezcla de reacción se añadieron secuencialmente agua y una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 19/1) para dar el compuesto del título (3,43 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,31 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,35 (s, 12H), 3,77-3,89 (m, 1H), 4,62 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 4,76 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 7,35-7,43 (m, 1H), 7,46-7,54 (m, 1H), 7,71-7,81 (m, 2H).

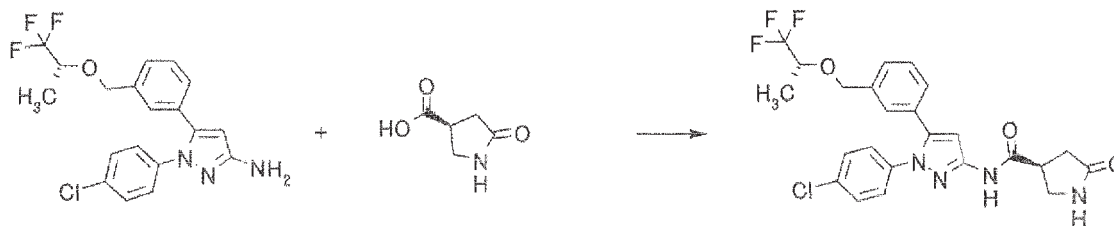
30

(3) 1-(4-Clorofenil)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina



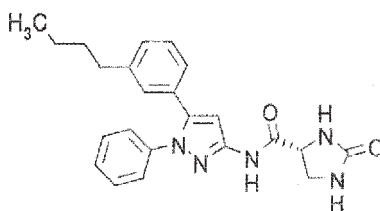
5 A una solución de 11-(4-clorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (40 mg) preparada en la Preparación 16 en 1,4-dioxano (0,4 ml) se añadieron secuencialmente 4,4,5,5-tetrametil-2-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-[1,3,2]dioxaborolano (50 mg), acetato de paladio (II) (3 mg), triciclohexilfosfina (7 mg) y una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 105 °C durante 4 horas. Después de retirar una capa acuosa de la mezcla de reacción, una capa orgánica se filtró a través de gel de sílice (5 g) y se sometió a elusión con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título.

15 (4) {1-(4-Clorofenil)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]- 1H-pirazol-3-il}amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

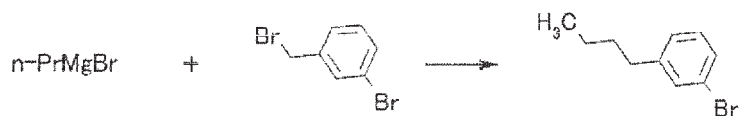


20 A una solución de 1-(4-clorofenil)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (aproximadamente 0,125 mmol) preparada en la etapa previa en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadieron secuencialmente ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 14 (18 mg) y WSC·HCl (29 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1). Al sólido resultante se añadieron agua y una pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Un sólido se recogió de esta suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (33 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 2,61 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,8 Hz), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,61 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,68-3,82 (m, 2H), 4,57 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,68 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,90 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,24 (s a, 1H), 7,28-7,35 (m, 4H), 8,38 (s, 1H).

30 [Preparación 26]: Ejemplo 245: Síntesis de ([5-(3-butilfenil)-1-fenil-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (R)-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico)

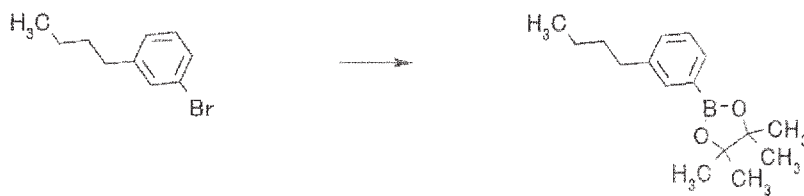


(1) 1-Bromo-3-butilbenceno



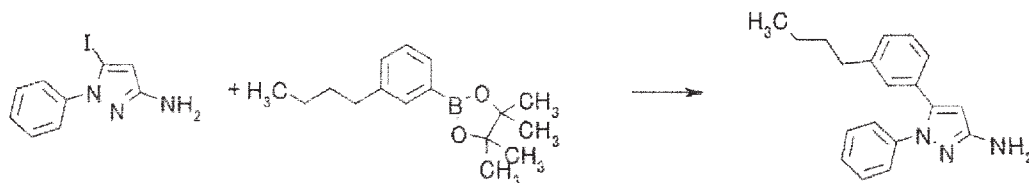
- 5 En una corriente de nitrógeno, a una solución de 1-bromo-3-bromometilbenceno (25 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadieron secuencialmente gota a gota bromuro de n-propilmagnesio (60 ml, solución 2 M en tetrahidrofurano) y tetraclorocuprato de litio (5 ml, solución 0,1 M en tetrahidrofurano) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después, esta mezcla de reacción se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. En enfriamiento con hielo, a esta mezcla de reacción se añadieron secuencialmente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa acuosa resultante se extrajo de nuevo con acetato de etilo (100 ml), la capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Esta capa orgánica se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 100/1) para dar el compuesto del título (8,5 g).
 10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,91 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,31-1,35 (m, 2H), 1,55-1,59 (m, 2H), 2,56 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 7,06-7,13 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H).

(2) 2-(3-Butilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



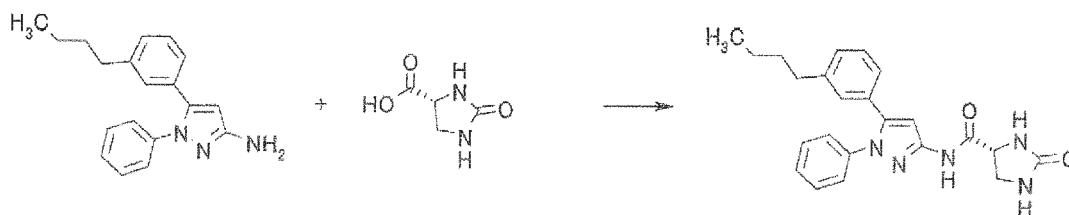
- 20 En una atmósfera de argón, a una solución de 1-bromo-3-butilbenceno (1,44 g) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadieron bispinacolato diboro (1,97 g), aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (287 mg) y acetato potásico (2,07 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la sustancia insoluble se retiró por filtración a través de Celite. El filtrado se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 30/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (1,37 g).
 25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,31-1,41 (m, 14H), 1,59-1,61 (m, 2H), 2,61 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,59-7,65 (m, 2H).

(3) 5-(3-Butilfenil)-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina



- 35 A una solución de 5-yodo-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (1,00 g) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 2 en 1,2-dimetoxietano (20 ml) se añadieron secuencialmente 2-(3-butilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]di-oxaborolano (1,37 g), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (10 ml), triciclohexilfosfina (197 mg) y acetato de paladio (79 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después la sustancia insoluble se retiró por filtración a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 a 2/3) para dar el compuesto del título (880 mg).
 40 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,85 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,17-1,27 (m, 2H), 1,40-1,47 (m, 2H), 2,49 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 3,75 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H), 7,13-7,29 (m, 6H).

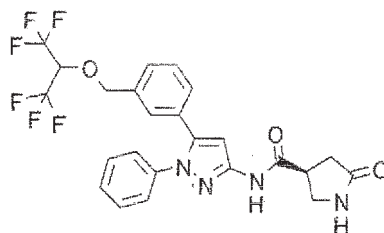
(4) [5-(3-Butilfenil)-1-fenil-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (R)-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico



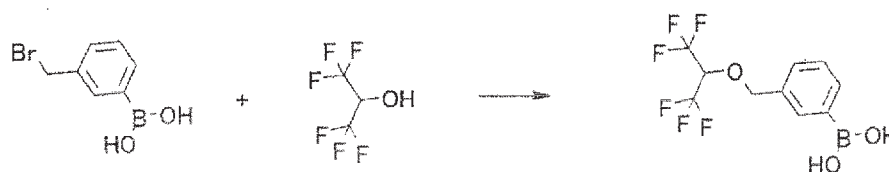
- 5 A una solución de 5-(3-butilfenil)-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (40 mg) en N,N-dimetilformamida (0,4 ml) se añadieron secuencialmente ácido (R)-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico (21 mg) preparado por los mismos procedimientos que la Preparación 20, HATU (63 mg), diisopropiletilamina (29 μ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro
- 10 y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente:n-hexano/acetona = 1/5). Al sólido resultante se añadió éter diisopropílico y la mezcla se agitó. Un sólido se recogió de esta suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (12 mg). RMN 1 H (DMSO- D_6) δ : 0,82 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,15 (ct, 2H, J = 7,4 Hz, 7,4Hz), 1,39 (tt, 2H, J = 7,4 Hz, 7,4Hz), 2,48 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 3,36 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, 5,6Hz), 3,59 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, 9,2Hz), 4,32 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, 5,6Hz), 6,33 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,32-7,43 (m, 3H), 10,70 (s, 1H).
- 15

[Preparación 27]: Ejemplo 246: Síntesis de ((1-fenil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico)

20



(1) Ácido 3-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-iloxi)fenilborónico



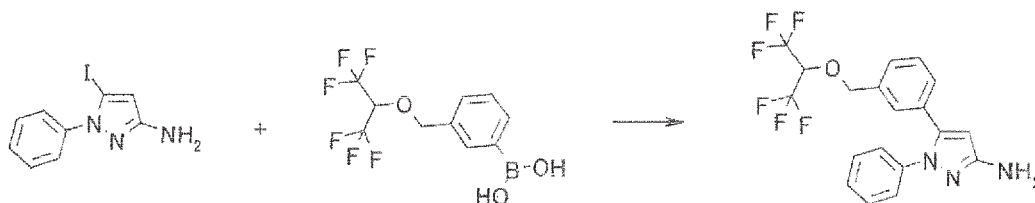
25

Una suspensión de hidruro sódico (149 mg, dispersión al 60 % en peso en aceite) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) se enfrió a 0 °C, se le añadió (R)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (392 mg) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después, se le añadió ácido 3-(bromometil)fenilborónico cid (200 mg) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta mezcla de reacción se añadieron secuencialmente agua y una

30 solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título (1,0 g).

(2) 1-Fenil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina

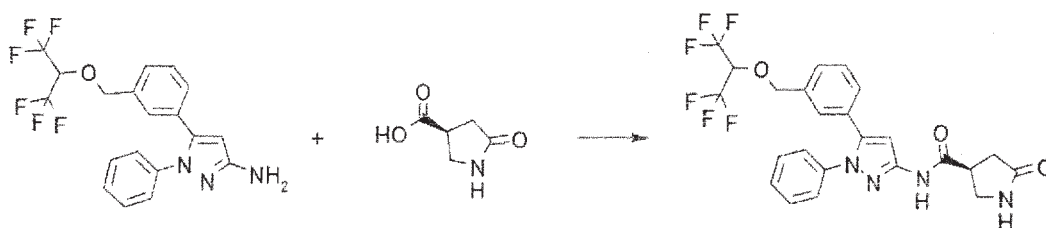
35



A ácido 3-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-iloxi)fenilborónico (1,0 g) se añadieron secuencialmente una solución de 5-yodo-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (180 mg) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 2 en 1,2-dimetoxietano (2,0 ml), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (1,0 ml), triclorohexilfosfina (35 mg) y acetato de paladio (II) (18 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se sometió a elusión con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/7) para dar el compuesto del título (151 mg).

(3) {1-Fenil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

15



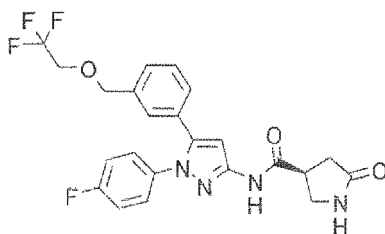
A una solución de 1-fenil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (78 mg) en N,N-dimetilacetamida (1,0 ml) se añadieron secuencialmente ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (29 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 5 y WSC·HCl (44 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. A esta mezcla de reacción se añadió agua y después el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1). Al sólido resultante se añadieron agua y una pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Un sólido se recogió de esta suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (54 mg).

25

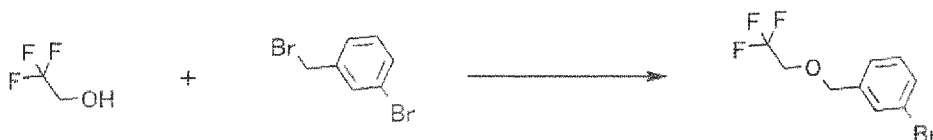
RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,36-2,38 (m, 2H), 3,32-3,33 (m, 1H), 3,37-3,41 (m, 1H), 3,46-3,49 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 5,53-5,59 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,17-7,18 (m, 1H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,34- 7,41 (m, 6H), 7,63 (s, 1H), 10,88 (s, 1H).

[Preparación 28]: Ejemplo 247: Síntesis de ({1-(4-fluorofenil)-5-[3-(2,2,2- trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico)

30



(1) 1-Bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)benzene



35

En atmósfera de nitrógeno, una suspensión de hidruro sódico (352 mg, dispersión al 60 % en peso en aceite) en tetrahidrofurano (10 ml) se enfrió a 0 °C, se le añadió 2,2,2-trifluoroetanol (0,63 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después, se le añadió bromuro de 3-bromobencilo (2,00 g) y después la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 hora. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (2,05 g).

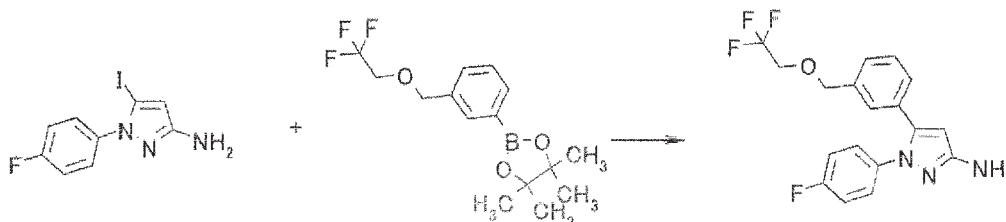
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,84 (c, 2H, J = 8,68 Hz), 4,65 (s, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H).

(2) 4,4,5,5-Tetrametil-2-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-[1,3,2]dioxaborolano



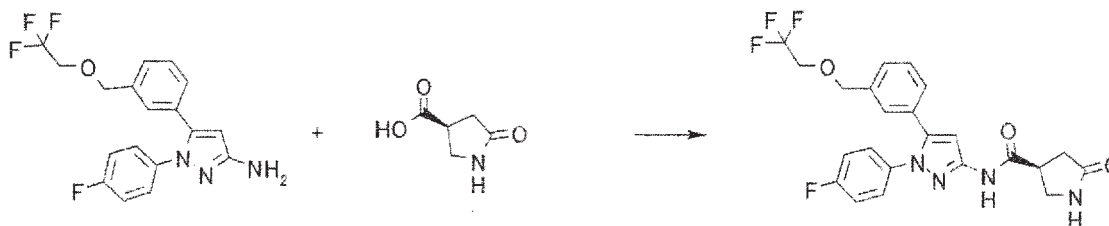
En una atmósfera de argón, a una solución de 1-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)benzenceno (2,05 g) en 1,4-dioxano (21 ml) se añadieron secuencialmente bispinacolato diboro (2,12 g), acetato potásico (2,24 g) y aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) diclorometano (310 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 19 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y después se sometió a elusión con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 30/1) para dar el compuesto del título (1,69 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (s, 12H), 3,81 (c, 2H, J = 8,67 Hz), 4,68 (s, 2H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,47-7,48 (m, 1H), 7,76-7,78 (m, 2H).

(3) 1-(4-Fluorofenil)-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina



En una atmósfera de argón, a una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (70 mg) preparada en la Preparación 18 en 1,2-dimetoxietano (0,7 ml) se añadieron secuencialmente 4,4,5,5-tetrametil-2-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-[1,3,2]dioxaborolano (80 mg), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,35 ml), triclorohexilfosfina (13,0 mg) y acetato de paladio (II) (5,2 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se sometió a elusión con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (43 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,74 (c, 2H, J = 8,61 Hz), 3,77 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 5,93 (s, 1H), 6,97-6,99 (m, 2H), 7,16-7,21 (m, 4H), 7,29-7,31 (m, 2H).

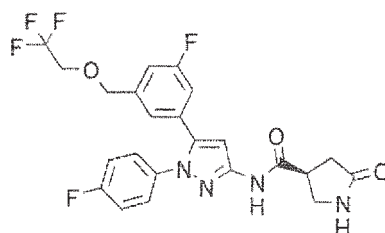
(4) {1-(4-Fluorofenil)-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



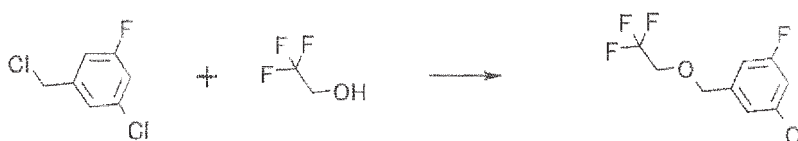
5 A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (43 mg) en N,N-dimetilacetamida (0,4 ml) se añadieron secuencialmente ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (17 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 5 y WSC·HCl (34 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua y después el sólido precipitado se
10 recogió por filtración. Este sólido se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1). Al sólido resultante se añadieron agua y una pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Un sólido se recogió de esta suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (26 mg).

15 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,38-2,40 (m, 2H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,98 (c, 2H, J = 9,3 Hz), 4,61 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,18-7,40 (m, 8H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H).

[Preparación 29]: Ejemplo 248: Síntesis de ({1-(4-fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico)



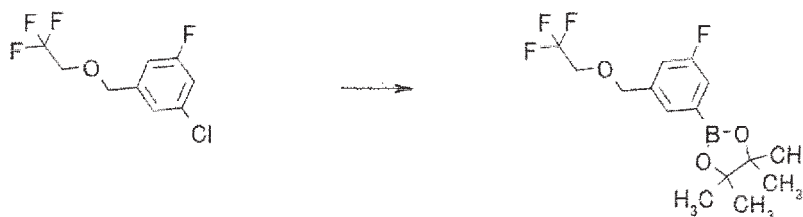
20 (1) 1-Cloro-3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)benceno



25 En una atmósfera de corriente de argón, a una suspensión de hidruro sódico (601 mg, dispersión al 60 % en peso en aceite) en dimetilformamida (13 ml) se añadió gota a gota trifluoroetanol (1,08 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esta solución de reacción se añadió gota a gota una solución de 1-cloro-3-fluoro-5-clorometilbenceno (2,23 g) en dimetilformamida (9 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta
30 mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con un disolvente mixto de n-hexano/ acetato de etilo = 1/1. Esta capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 9/1) para dar el compuesto del título (2,85 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,87 (c, 2H, J = 8,8 Hz), 4,64 (s, 2H), 6,97 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,05 (dt, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,13 (s a, 1H).

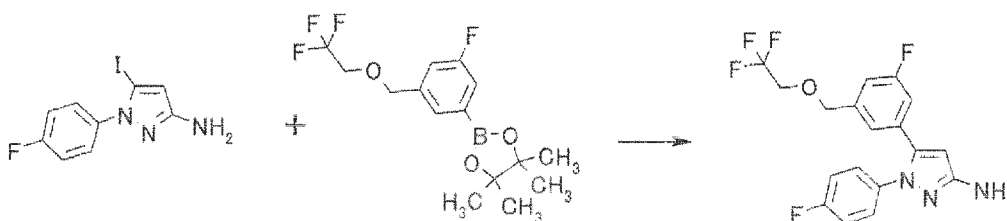
35

(2) 2-[3-Fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



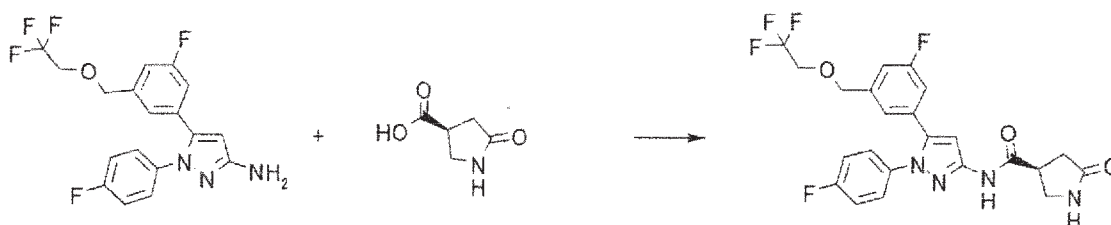
- 5 En una atmósfera de argón, a una solución de 1-cloro-3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)benceno (2,65 g) en 1,4-dioxano (60 ml) se añadieron secuencialmente bispinacolato diboro (3,41 g), acetato potásico (3,33 g), 2-diciclobexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (521 mg) y tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (253 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de Celite y se sometió a elusión con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 19/1). El producto en bruto resultante se suspendió en n-hexano y la sustancia insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,71 g).
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (s, 12H), 3,83 (c, 2H, J = 8,8 Hz), 4,67 (s, 2H), 7,18 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,50 (s a, 1H).
- 15

(3) 1-(4-Clorofenil)-5-[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina



- 20 A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (38 mg) preparada en la Preparación 18 en 1,4-dioxano (0,4 ml) se añadieron secuencialmente 2-[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (50 mg), acetato de paladio (II) (3 mg), triciclohexil fosfina (7 mg) y una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 105 °C durante 4 horas. Después de retirar una capa acuosa de la mezcla de reacción, una capa orgánica se filtró a través de gel de sílice (5 g) y se sometió a elusión con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/ acetato de etilo 1/1) para dar el compuesto del título.
- 25

(4) Síntesis de {1-(4-fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}amida del ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

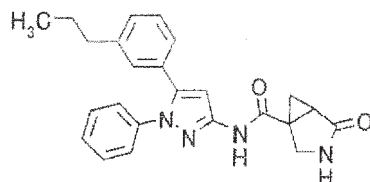


- 35 A una solución de 1-(4-clorofenil)-5-[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (aproximadamente 0,125 mmol) preparada en la etapa previa en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se añadieron secuencialmente ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (18 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 14 y WSC·HCl (29 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice
- 40

(eluyente: cloroformo/metanol = 10/1). Al sólido resultante se añadieron agua y una pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Un sólido se recogió de esta suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (33 mg).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,61 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,8 Hz), 3,32-3,42 (m, 1H), 3,61 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,71 (dd, 1H, J = 9,6, 7,2 Hz), 3,79 (c, 2H, J = 8,8 Hz), 4,59 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,99-7,10 (m, 5H), 7,19-7,24 (m, 2H), 8,48 (s, 1H).

10 [Preparación 30]: Ejemplo 249: Síntesis de ([1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido 4-oxo-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxílico)



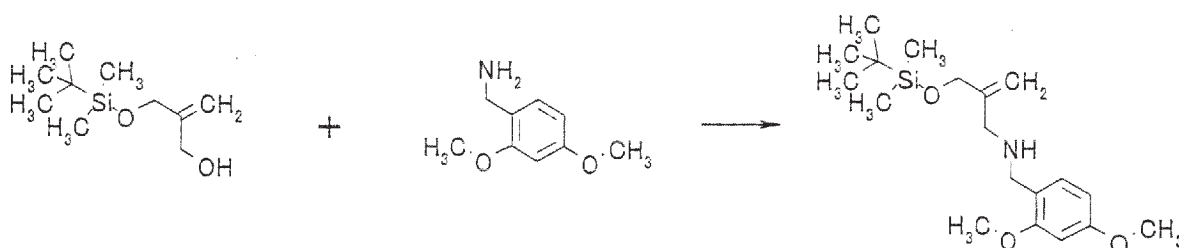
(1) 2-(*tert*-Butildimetilsilaniloximetil)-2-propen-1-ol



15 En una atmósfera de argón, a una suspensión de hidruro sódico (490 mg, dispersión al 60 % en peso en aceite) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron secuencialmente 2-metileno-1,3-propanodiol (1 ml) y *tert*-butildimetilclorosilano (2,22 g) a 0 °C y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título (1,62 g).

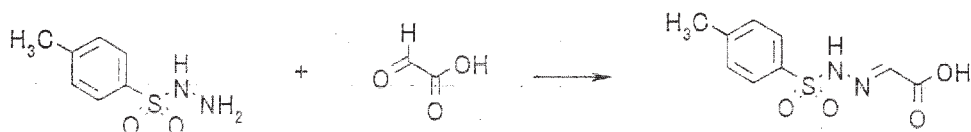
20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,09 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 1,96 (t, 1H, J = 3,09 Hz), 4,18 (d, 2H, J = 3,09 Hz), 4,25 (s, 2H), 5,08 (d, 1H, J = 1,32 Hz), 5,10 (d, 1H, J = 1,32 Hz).

25 (2) [2-(*tert*-Butildimetilsilaniloximetil)alil]-(2,4-dimetoxibencil)amina



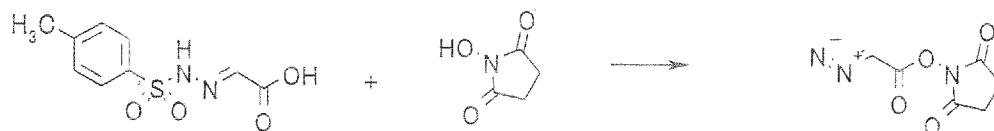
30 A una solución de 2-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-2-propen-1-ol (1,58 g) en cloroformo (16 ml) se añadieron secuencialmente trietilamina (2,2 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,73 ml) a 0 °C y después la mezcla se agitó durante 2 horas. A esta solución de reacción se añadieron secuencialmente trietilamina (1,2 ml) y 2,4-dimetoxibencilamina (1,3 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua y una capa orgánica se separó de la mezcla y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (1,14 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,07 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 3,21 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,80 (s, 6H), 4,18 (s, 2H), 5,02 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 6,41-6,45 (m, 2H), 7,12 (d, 1H, J = 7,91 Hz).

(3) Ácido (E)-2-(2-tosilhidrazono)acético

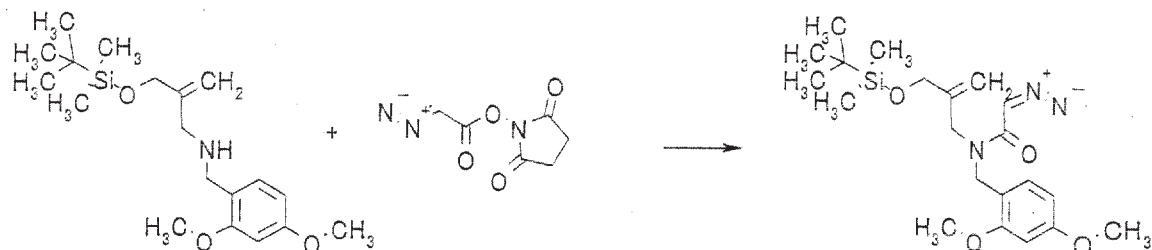


- 5 A monohidrato del ácido glioxílico (644 mg) se añadió agua (7 ml). La suspensión resultante se disolvió en agua calentando a 65 °C, se le añadió una solución de p-toluenohidrazida (1,30 g) en una solución acuosa 2,5 M de ácido clorhídrico (4,2 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido resultante se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,42 g).
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,46 (s, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,38 (d, 2H, J = 8,14 Hz), 7,83 (d, 2H, J = 8,14 Hz), 8,46 (s, 1H).

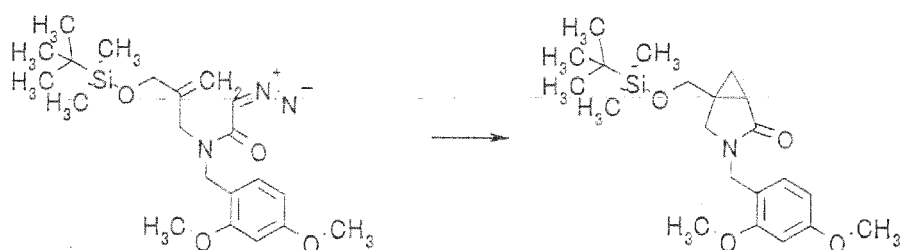
(4) 2,5-Dioxopirrolidin-1-il ester del ácido diazoacético



- 15 En una atmósfera de argón, a una solución de ácido (E)-2-(2-tosilhidrazono)acético (1,42 g) en 1,4-dioxano (14 ml) se añadieron secuencialmente N-hidroxisuccinimida (677 mg) y diciclohexilcarbodiimida (1,21 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 17 horas. Esta mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se eluyó con 1,4-dioxano. Este filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexanoléter dietílico = 1/3) para dar el compuesto del título (579 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,85 (s, 4H), 5,11 (s, 1H).
- 20

(5) N-[2-(*tert*-Butildimetilsilaniloximetil)alil]-2-diazo-N-(2,4-dimetoxibencil)acetamida

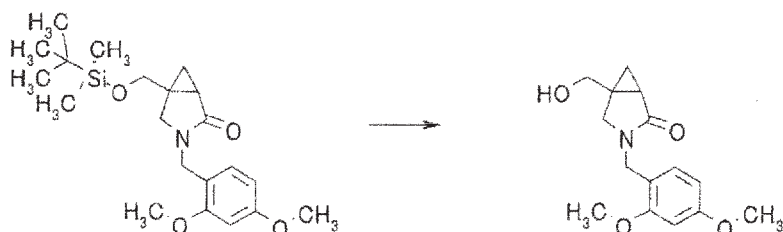
- 25 A una solución de [2-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)alil]-(2,4-dimetoxibencil)amina (384 mg) en cloroformo (3,8 ml) se añadieron secuencialmente trietilamina (0,23 ml) y 2,5-dioxopirrolidin-1-il éster del ácido diazoacético (200 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. Esta mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título (223 mg).
- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,06 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 3,79 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,88-3,91 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 6,43-6,47 (m, 3H).
- 35

(6) 5-(*tert*-Butildimetilsilaniloximetil)-3-(2,4-dimetoxibencil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona

En una atmósfera de argón, a una solución de N-[2-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)alil]-2-diazo-N-(2,4-dimetoxibencil)acetamida (43 mg) en benzotrifluoruro (0,4 ml) se añadió dihidrato de dímero de acetato de rodio (II) (2,4 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 24 horas. Esta mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (14,2 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,01 (s, 6H), 0,72 (dd, 1H, J = 4,42, 3,61 Hz), 0,85 (s, 9H), 1,11 (dd, 1H, J = 8,84, 4,42 Hz), 1,81 (dd, 1H, J = 8,84, 3,61 Hz), 3,16 (d, 1H, J = 10,47 Hz), 3,36 (d, 1H, J = 10,47 Hz), 3,62 (d, 1H, J = 10,70 Hz), 3,70 (d, 1H, J = 10,70 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,25 (d, 1H, J = 14,65 Hz), 4,38 (d, 1H, J = 14,65 Hz), 6,40-6,44 (m, 2H), 7,06-7,09 (m, 1H).

(7) 3-(2,4-Dimetoxibencil)-5-hidroximetil-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona



A una solución de 5-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-3-(2,4-dimetoxibencil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona (14,2 mg) en tetrahidrofurano (0,3 ml) se añadió fluoruro de n-butilamonio (54 µl, solución 1,0 M en tetrahidrofurano) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. Esta mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo a cloroformo/metanol = 9/1) para dar el compuesto del título (9,2 mg).

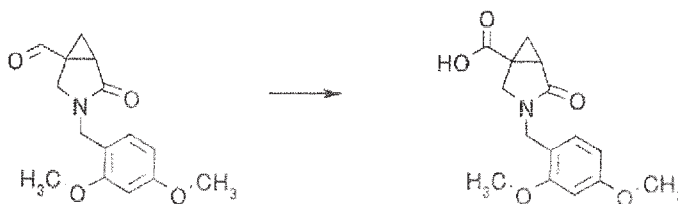
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,77 (dd, 1H, J = 4,84, 3,43 Hz), 1,12 (dd, 1H, J = 8,87, 4,84 Hz), 1,85 (dd, 1H, J = 8,87, 3,43 Hz), 3,23 (d, 1H, J = 10,07 Hz), 3,45 (d, 1H, J = 10,07 Hz), 3,66 (d, 1H, J = 11,69 Hz), 3,70 (d, 1H, J = 11,69 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,21 (d, 1H, J = 14,51 Hz), 4,43 (d, 1H, J = 14,51 Hz), 6,41-6,44 (m, 2H), 7,07-7,10 (m, 1H).

(8) 3-(2,4-Dimetoxibencil)-4-oxo-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carbaldehído



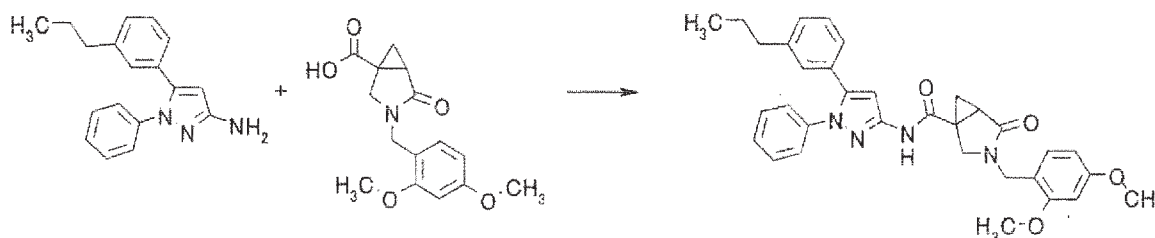
En una atmósfera de argón, a una solución de 3-(2,4-dimetoxibencil)-5-hidroximetil-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-2-ona (9,2 mg) en dimetilsulfóxido/cloroformo (2/1, 135 ml) se añadieron secuencialmente trietilamina (23 µl) complejo de trióxido de azufre-piridina (10,6 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título (10,8 mg).

(9) Ácido 3-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxílico



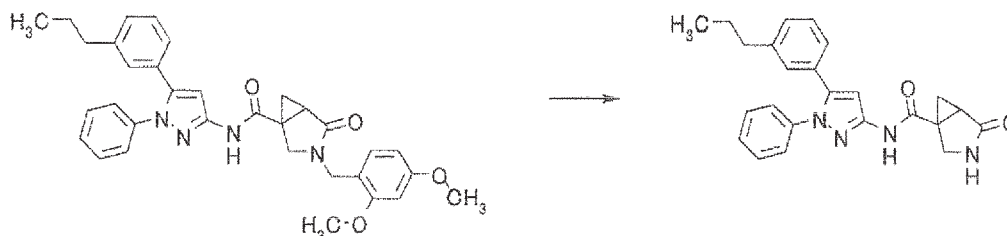
- 5 En una atmósfera de argón, a una solución de 3-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carbaldehído (10,8 mg) en *tert*-butanol/tetrahidrofurano/agua (4/3/1,0,5 ml) se añadió dihidrato de dihidrogenofosfato sódico (20,2 mg) a temperatura ambiente. Esta mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se le añadieron secuencialmente 2-metil-2-buteno (18 μ l) y clorito sódico (9,0 mg) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y después se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1) para dar el compuesto del título (3,7 mg).
 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 0,69-0,71 (m, 1H), 1,68-1,71 (m, 1H), 2,25-2,28 (m, 1H), 3,11 (d, 1H, J = 11,28 Hz), 3,49 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,75 (d, 1H, J = 11,28 Hz), 3,98 (d, 1H, J = 13,30 Hz), 4,42 (d, 1H, J = 13,30 Hz), 6,33-6,38 (m, 2H), 6,95-6,98 (m, 1H).

(10) [1-Fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido 3-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxílico



- 20 A una solución de 1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-ilamina (3,5 mg) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 2-2 en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) se añadieron secuencialmente ácido 3-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxílico (3,7 mg) y WSC·HCl (3,6 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 14 horas. A esta mezcla de reacción se añadieron diisopropiletilamina (3,3 μ l) y HATU (7,3 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas más. A esta mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (6,3 mg).
 25

(11) [1-Fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido 4-oxo-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxílico

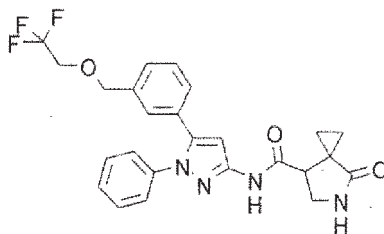


- 35 A [1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido 3-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxílico (6,3 mg) se añadieron secuencialmente anisol (2 μ l) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Esta mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1) para dar el compuesto del título (0,3 mg).
 40 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 0,83-0,88 (m, 4H), 1,22-1,28 (m, 3H), 1,95 (dd, 1H, J = 9,3, 4,8 Hz), 2,49 (t, 2H, J = 8,5 Hz), 3,60

(d, 1H, J = 10,1 Hz), 4,01 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 5,14 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,04-7,34 (m, 9H), 7,83 (s, 1H).

[Preparación 31]: Ejemplo 250: Síntesis de ({1-fenil-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}amida del ácido 4-oxo-5-azabiepiro[2,4]heptano-7-carboxílico)

5



(1) Éster metílico del ácido 1-acetilciclopropanocarboxílico



10

A una solución de acetoacetato de metilo (3 ml) en acetona (30 ml) se añadieron secuencialmente carbonato potásico (11,54 g) y 1,2-dibromoetano (2,4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 65 °C durante 17 horas. Esta mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto del título (2,17 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,48 (s, 4H), 2,47 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

15

(2) Éster metílico del ácido 1-(1-trifluorometanosulfonyloxivinil)ciclopropanocarboxílico



20

En una atmósfera de argón, a una solución de diisopropilamina (2,37 ml) en tetrahidrofurano (11 ml) se añadió n-butililitio (10,4 ml, solución 1,6 M en n-hexano) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. A -78 °C, se le añadió una solución de éster metílico del ácido 1-acetilciclopropano carboxílico (2,17 g) en tetrahidrofurano (11 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. Después, se le añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonyl)imida (6,00 g) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas, y después se agitó a 0 °C durante 1 hora más. A esta mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (4,36 g).

25

30

(3) Éster metílico del ácido 1-(1-metoxicarbonilvinil)ciclopropanocarboxílico



35

A una solución de éster metílico del ácido 1-(1-trifluorometanosulfonyloxivinil)ciclopropanocarboxílico (4,36 g) preparado en la etapa previa en N,N-dimetilformamida/metanol (1/2, 66 ml) se añadieron secuencialmente trietilamina (6,4 ml) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,07 g) a temperatura ambiente, y el aire en el recipiente de reacción se reemplazó por monóxido de carbono a presión normal. Esta solución de reacción se agitó a 50 °C durante 18 horas y después se enfrió a temperatura ambiente, y el monóxido de carbono en el recipiente de reacción se reemplazó por nitrógeno. A esta mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, la mezcla se filtró a través de Celite y se sometió a elusión con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro

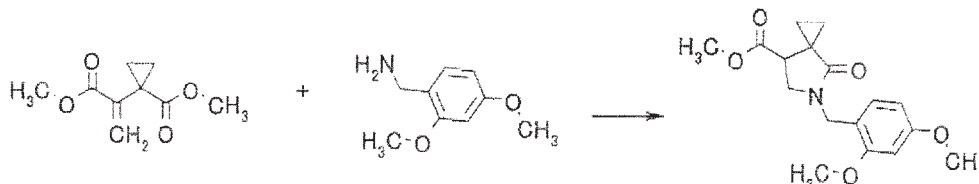
40

y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 8/1) para dar el compuesto del título (720 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,03 (dd, 2H, J = 7,33, 4,07 Hz), 1,51 (dd, 2H, J = 7,33, 4,07 Hz), 3,65 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,64 (d, 1H, J = 0,93 Hz), 6,31 (d, 1H, J = 0,93 Hz).

5

(4) Éster metílico del ácido 5-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-5-azaespiro[2,4]heptano-7-carboxílico

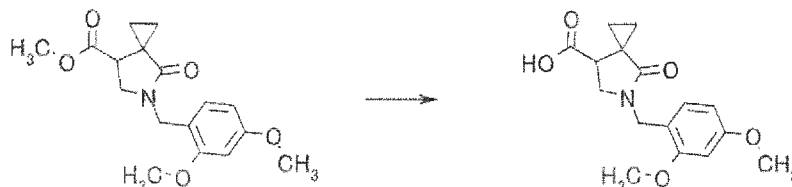


10 A una solución de éster metílico del ácido 1-(1-metoxicarbonilvinil)ciclopropanocarboxílico (720 mg) en tolueno (3,6 ml) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (587 μl) a temperatura ambiente, y después la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 20 horas. Esta mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (567 mg).

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,81-0,84 (m, 2H), 1,09-1,12 (m, 1H), 1,22-1,28 (m, 1H), 3,10 (dd, 1H, J = 8,84, 5,23 Hz), 3,48 (dd, 1H, J = 10,00, 8,84 Hz), 3,66 (dd, 1H, J = 10,00, 5,23 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,45 (d, 1H, J = 14,77 Hz), 4,51 (d, 1H, J = 14,77 Hz), 6,45-6,47 (m, 2H), 7,16-7,18 (m, 1H).

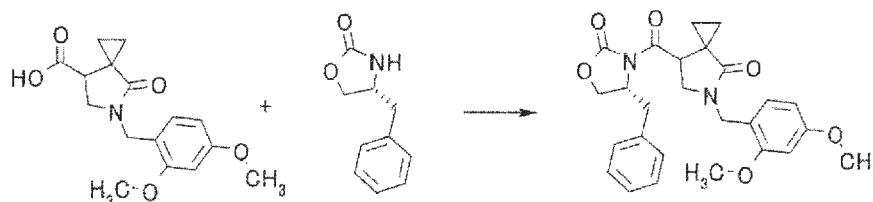
(5) Ácido 5-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-5-azaespiro[2,4]heptano-7-carboxílico

20



A una solución de éster metílico del ácido 5-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-5-azaespiro[2,4]heptano-7-carboxílico (2,02 g) en tetrahidrofurano/metanol (1/1, 12 ml) se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (12 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. A esta solución de reacción se añadió una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (6 ml) y la mezcla se agitó y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, la solución se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. Al sólido resultante se añadió éter diisopropílico (8 ml) y la mezcla se agitó. Un sólido se recogió de esta suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,59 g). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,83-0,88 (m, 1H), 0,95-1,00 (m, 1H), 1,12-1,18 (m, 1H), 1,21-1,28 (m, 1H), 3,10 (dd, 1H, J = 8,61, 5,12 Hz), 3,49 (dd, 1H, J = 10,23, 8,61 Hz), 3,64 (dd, 1H, J = 10,23, 5,12 Hz), 3,78 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,43 (d, 1H, J = 14,65 Hz), 4,50 (d, 1H, J = 14,65 Hz), 6,42-6,45 (m, 2H), 7,13-7,16 (m, 1H).

35 (6) Compuesto ópticamente activo de 7-((R)-4-Bencil-2-oxooxazolidin-3-carbonil)-5-(2,4-dimetoxibencil)-5-azaespiro[2,4]heptano-4-ona

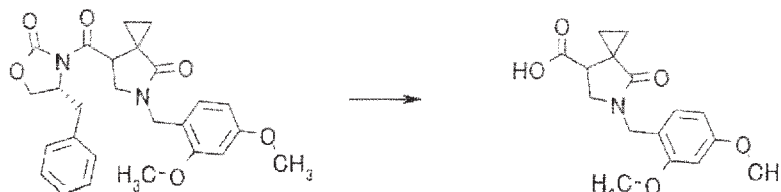


40 A una solución de ácido 5-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-5-azaespiro[2,4]heptano-7-carboxílico (1,59 g) en cloroformo (16 ml) se añadieron secuencialmente (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (1,11 g), WSC-HCl (1,20 g) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (318 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 horas. A esta mezcla de reacción se

añadió agua y la capa orgánica se separó de la solución y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para separar un componente de baja polaridad como el compuesto del título (1,39 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,77-0,82 (m, 1H), 1,11-1,17 (m, 2H), 1,26-1,30 (m, 1H), 2,67 (dd, 1H, J = 13,23, 10,37 Hz), 3,38 (dd, 1H, J = 13,23, 3,42 Hz), 3,49-3,55 (m, 1H), 3,65 (dd, 1H, J = 10,37, 3,42 Hz), 3,81 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,17-4,19 (m, 2H), 4,34-4,36 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, J = 15,00 Hz), 4,57 (d, 1H, J = 15,00 Hz), 4,64-4,68 (m, 1H), 6,45-6,50 (m, 2H), 7,21-7,24 (m, 3H), 7,29-7,37 (m, 3H).

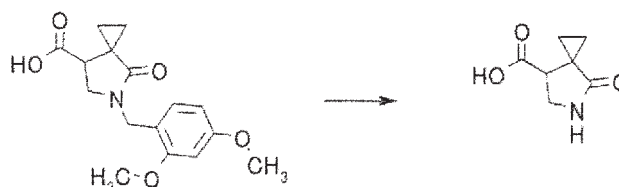
(7) Compuesto ópticamente activo de ácido 5-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-5-azaespiro[2,4]heptano-7-carboxílico



A una solución de monohidrato de hidróxido de litio (142 mg) en agua (5 ml) se añadió una solución acuosa al 30 % en peso de peróxido de hidrógeno (0,8 ml) a -5 °C y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esta mezcla de reacción se añadieron secuencialmente tetrahidrofurano (5 ml) y una solución de un compuesto ópticamente activo de 7-((R)4-bencil-2-oxooxazolidin-3-carbonil)-5-(2,4-dimetoxibencil)-5-azaespiro[2,4]heptano-4-ona (1,39 g) en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora más. A esta mezcla de reacción se añadió una solución de hidrogenosulfato sódico (815 mg) en agua (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: únicamente acetato de etilo). Al sólido resultante se añadió éter diisopropílico/acetato de etilo/n-hexano (10/1/5, 10 ml) y la mezcla se agitó. Un sólido se recogió de esta suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (372 mg).

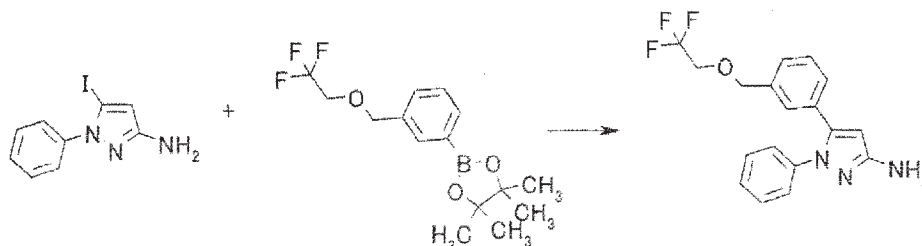
RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 0,83-0,89 (m, 3H), 0,94-0,97 (m, 1H), 3,07-3,11 (m, 1H), 3,42-3,51 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,28 (d, 1H, J = 14,89 Hz), 4,34 (d, 1H, J = 14,89 Hz), 6,49 (dd, 1H, J = 8,37, 2,33 Hz), 6,57 (d, 1H, J = 2,33 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,37 Hz), 12,56 (s a, 1H).

(8) Compuesto ópticamente activo de ácido 4-oxo-5-azaespiro[2,4]heptano-7-carboxílico



A un compuesto ópticamente activo de ácido 5-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-5-azaespiro[2,4]heptano-7-carboxílico (372 mg) se añadieron secuencialmente anisól (159 µl) y ácido trifluoroacético (5,6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. Esta mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se le añadió éter diisopropílico (10 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (144 mg). RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 0,77-0,82 (m, 3H), 0,86-0,91 (m, 1H), 3,12 (t, 1H, J = 6,75 Hz), 3,48 (d, 2H, J = 6,75 Hz), 7,70 (s a, 1H), 12,51 (s a, 1H).

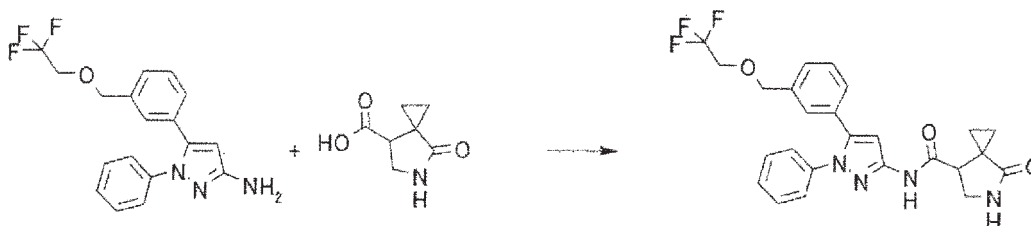
(9) 1-Fenil-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina



5 A una solución de 5-yodo-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (221 mg) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 2 en 1,2-dimetoxietano (2,2 ml) se añadieron secuencialmente 4,4,5,5-tetrametil-2-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-[1,3,2]dioxaborolano (269 mg) preparado en la Preparación 28, una solución acuosa 12 M de carbonato sódico (1,1 ml), triclorhexilfosfina (43,4 mg) y acetato de paladio (II) (17,4 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. A esta mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a temperatura ambiente y después la mezcla se filtró a través de Celite y se sometió a elución con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (258 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,66 (c, 2H, J = 8,7 Hz), 3,77 (s a, 2H), 4,57 (s, 2H), 5,92 (s, 1H), 7,12-7,33 (m, 9H).

10 (10) Compuesto ópticamente activo de {1-fenil-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida del ácido 4-oxo-5-aza biespiro[2,4]heptano-7-carboxílico

15



20 A una solución de 1-fenil-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (19,5 mg) en N,N-dimetilacetamida (0,2 ml) se añadieron secuencialmente un compuesto ópticamente activo de ácido 4-oxo-5-azaespiro[2,4]heptano-7-carboxílico (10,5 mg) y WSC·HCl (16,1 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua y después el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (15,4 mg).

25 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 0,66-0,71 (m, 1H), 0,79-0,92 (m, 1H), 0,88-0,99 (m, 2H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,50-3,54 (m, 1H), 3,56-3,60 (m, 1H), 3,97 (c, 2H, J = 9,30 Hz), 4,61 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,31-7,41 (m, 5H), 7,72 (s, 1H), 10,73 (s, 1H).

25

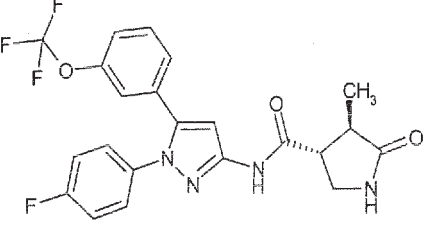
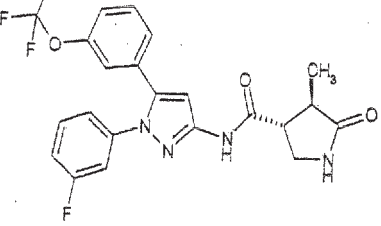
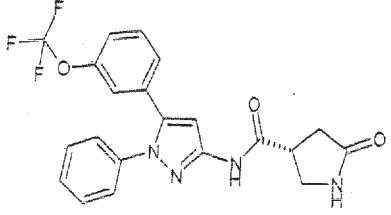
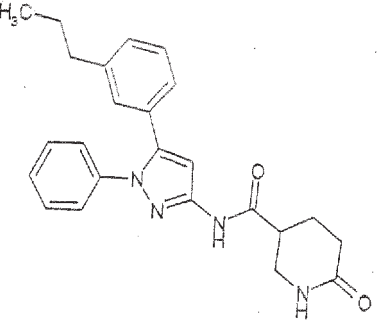
Los compuestos de los Ejemplos 9 a 234 y 251 a 605 se prepararon de acuerdo con los mismos procedimientos que las Preparaciones descritas anteriormente. Los compuestos de los Ejemplos 9 a 234 se muestran en la siguiente Tabla 1 junto con Compuestos de los Ejemplos 1 - 8. Los compuestos de los Ejemplos 251 a 605 se muestran en la siguiente Tabla 2 junto con Compuestos de los Ejemplos 235 - 250.

30

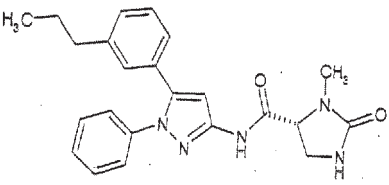
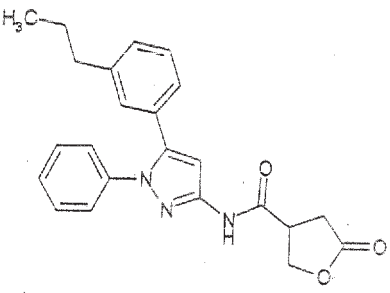
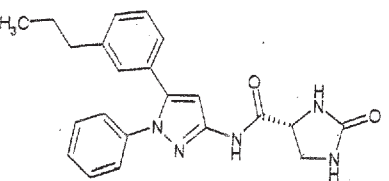
[Tabla 1]

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|----------------------|---|----------|----------|---------------|
| 1 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 2,55 (cd, 1H, J = 9,2, 7,3 Hz), 3,04 (ddd, 1H, J = 9,2, 8,7, 8,5 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 9,2, 8,7 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 9,2, 8,5 Hz), 7,03 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 5H), 7,52 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,68 (s, 1H), 10,99 (s, 1H). | 445 | 443 | forma (3R,4R) |

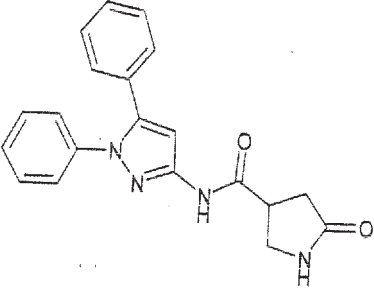
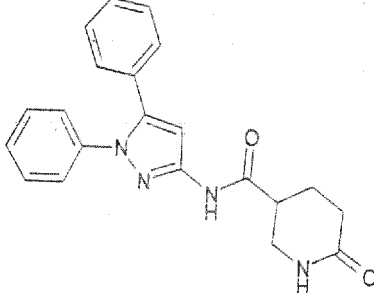
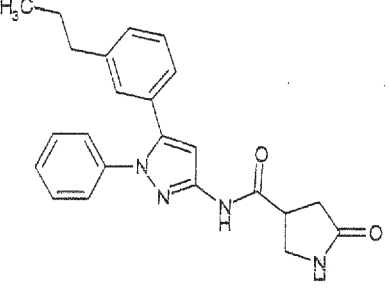
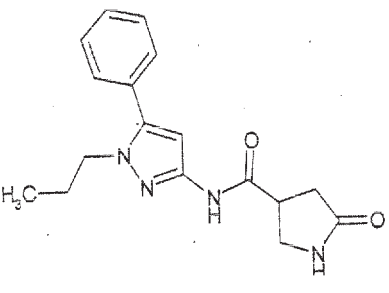
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|---|
| 2 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 2,54 (cd, 1H, J = 9,3, 7,1 Hz), 3,04 (ddd, 1H, J = 9,3, 9,2, 8,4 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 9,2, 8,6 Hz), 3,44 (dd, 1H, J = 8,6, 8,4 Hz), 7,03 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,25-7,38 (m, 6H), 7,53 (dd, 1H, J = 8,2, 7,9 Hz), 7,68 (s, 1H), 10,98 (s, 1H). | 463 | 461 | forma (3R,4R) |
| 3 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 2,54 (cd, 1H, J = 9,3, 7,3 Hz), 3,04 (ddd, 1H, J = 9,3, 8,9, 8,5 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 8,9, 8,7 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 8,7, 8,5 Hz), 7,04 (s, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 3H), 7,56 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,68 (s, 1H), 11,03 (s, 1H). | 463 | 461 | forma (3R,4R) |
| 4 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,35-2,42 (m, 2H), 3,31-3,54 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,32-7,46 (m, 5H), 7,52 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,64 (s, 1H), 10,90 (s, 1H). | 431 | 429 | forma R |
| 5 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 1,83-2,03 (m, 2H), 2,12-2,30 (m, 2H), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,84 (tt, 1H, J = 10,7, 3,6 Hz), 3,24-3,31 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,19-7,43 (m, 6H), 7,51 (s, 1H), 10,83 (s, 1H). | 403 | 401 | Sustancia ópticamente activa, isómero óptico del Ejemplo 96 |

(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|-------------|
| 6 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 2,46 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 2,64 (s, 3H), 3,21 (dd, 1H, J = 8,8, 6,3 Hz), 3,54 (dd, 1H, J = 9,4, 8,8 Hz), 4,28 (dd, 1H, J = 9,4, 6,3 Hz), 6,44 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,20-7,44 (m, 6H), 11,02 (s, 1H). | 404 | 402 | forma R |
| 7 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,38-1,50 (m, 2H), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,69 (dd, 1H, J = 17,4, 5,9 Hz), 2,81 (dd, 1H, J = -17,4, 9,0 Hz), 3,56-3,65 (m, 1H), 4,34 (dd, 1H, J = 8,8, 5,0 Hz), 4,47-4,55 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,00 (s, 1M), 7,07 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,20-7,30 (3H, m), 7,31-7,43 (3H, m), 11,00 (s, 1H). | 390 | 388 | Racemato |
| 8 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,35 (dd, 1H, J = 8,8, 6,2 Hz), 3,59 (dd, 1H, J = 9,4, 8,8 Hz), 4,32 (dd, 1H, J = 9,4, 6,2 Hz), 6,34 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,15-7,43 (m, 7H), 10,71 (s, 1H). | 390 | 388 | forma R |

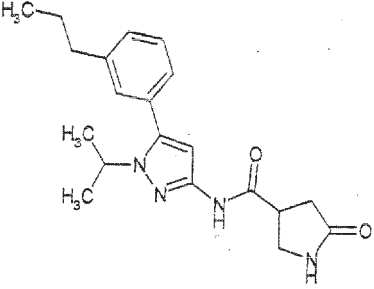
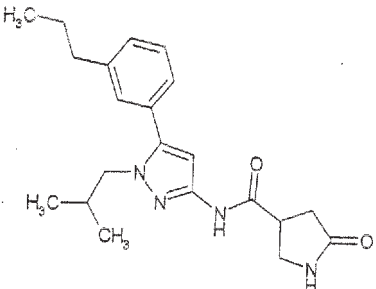
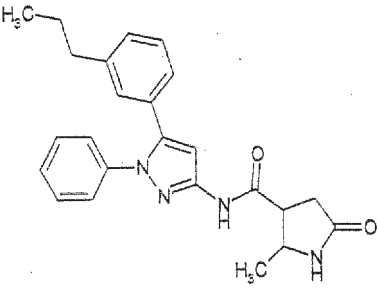
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|-------------|
| 9 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,36-2,42 (m, 2H), 3,30-3,36 (m, 1H), 3,37-3,47 (m, 1H), 3,47-3,54 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,20- 7,26 (m, 4H), 7,31- 7,42 (m, 6H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 347 | 345 | Racemato |
| 10 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,83-2,03 (m, 2H), 2,12-2,29 (m, 2H), 2,79-2,90 (m, 1H), 3,25-3,37 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,20- 7,26 (m, 4H), 7,31- 7,42 (m, 6H), 7,50 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 361 | 359 | Racemato |
| 11 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,3, 7,5 Hz), 2,37-2,42 (m, 2H), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,30-3,37 (m, 1H), 3,38-3,47 (m, 1H), 3,47-3,54 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 389 | 387 | Racemato |
| 12 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,73 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,70 (ct, 2H, J = 7,1, 7,5 Hz), 2,33-2,38 (m, 2H), 3,27-3,33 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,44-3,50 (m, 1H), 3,95 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 6,59 (s, 1H), 7,43-7,54 (m, 5H), 7,60 (s, 1H), 10,65 (s, 1H). | 313 | 311 | Racemato |

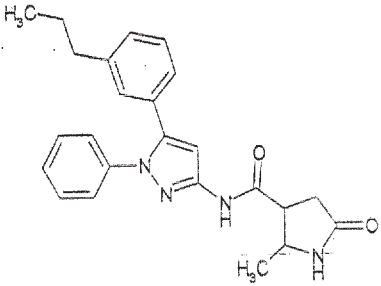
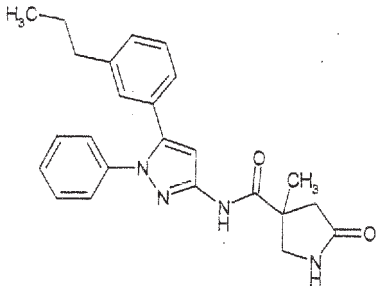
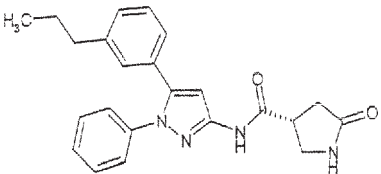
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|----------------------|---|----------|----------|-------------|
| 13 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,06-1,20 (m, 6H), 1,62-1,71 (m, 2H), 2,33-2,38 (m, 2H), 3,27-3,33 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,44-3,50 (m, 1H), 3,99 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 6,58 (s, 1H), 7,43-7,53 (m, 5H), 7,60 (s, 1H), 10,65 (s, 1H). | 355 | 353 | Racemato |
| 14 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,07-1,20 (m, 6H), 1,62 (ct, 2H, J = 7,1, 7,7 Hz), 1,64-1,70 (m, 2H), 2,32-2,38 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3,27-3,33 (m, 1H), 3,33-3,43 (m, 1H), 3,44-3,50 (m, 1H), 3,98 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 6,57 (s, 1H), 7,23-7,29 (m, 3H), 7,40 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,60 (s, 1H), 10,64 (s, 1H). | 397 | 395 | Racemato |
| 15 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,73 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,63 (ct, 2H, J = 7,5, 7,5 Hz), 1,70 (ct, 2H, J = 7,3, 7,5 Hz), 2,34-2,38 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,27-3,33 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,44-3,50 (m, 1H), 3,95 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 6,57 (s, 1H), 7,23-7,29 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,60 (s, 1H), 10,64 (s, 1H). | 355 | 353 | Racemato |
| 16 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,35 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 2,29-2,42 (m, 2H), 3,27-3,33 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,44-3,50 (m, 1H), 4,46 (sep, 1H, J = 6,4Hz), 6,55 (s, 1H), 7,40-7,54 (m, 5H), 7,60 (s, 1H), 10,71 (s, 1H). | 313 | 311 | Racemato |

(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|--|
| 17 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,91 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,34 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 1,63 (ct, 2H, J = 7,5, 7,7 Hz), 2,30-2,41 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3,27-3,33 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,44-3,50 (m, 1H), 4,46 (sep, 1H, J = 6,4 Hz), 6,53 (s, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,60 (s, 1H), 10,70 (s, 1H). | 355 | 353 | Racemato |
| 18 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,71 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,62 (ct, 2H, J = 7,4, 7,4 Hz), 1,94-2,08 (m, 1H), 2,28-2,42 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,23-3,51 (m, 3H), 3,82 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 6,58 (s, 1H), 7,22-7,30 (m, 3H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 10,64 (s, 1H) | 369 | 367 | Racemato |
| 19 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,83 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,11 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,50 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 2,45-2,63 (m, 3H), 2,68-2,81 (m, 2H), 3,96-4,06 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,02-7,08 (m, 3H), 7,12 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,28-7,38 (m, 3H), 9,55 (s, 1H). | 403 | 401 | Diastereómero individual (Racemato) isómero cis-trans del Ejemplo 20 |

(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|--|
| 20 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,83 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,09 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,44-1,56 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 2,32 (dd, 1H, J = 17,0, 8,8 Hz), 2,49 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,95 (dd, 1H, J = 17,0, 8,7 Hz), 3,21 (c, 1H, J = 8,6 Hz), 3,83-3,92 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,02-7,07 (m, 3H), 7,12 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,17-7,26 (m, 3H), 7,29-7,37 (m, 3H), 9,32 (s, 1H). | 403 | 401 | Diastereómero individual (Racemato) isómero cis-trans del Ejemplo 19 |
| 21 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,38-1,49 (m, 5H), 2,15 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,74 (d, 1H, J = 16,5 Hz), 3,14 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 3,65 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 6,90 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,07 (dt, 1H, J = 7,7, 1,4 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,21-7,30 (m, 3H), 7,31-7,43 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 10,58 (s, 1H). | 403 | 401 | Racemato |
| 22 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,38-1,50 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 2,36-2,49 (m, 4H), 3,33-3,54 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,19-7,43 (m, 6H), 7,64 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 389 | 387 | forma R |

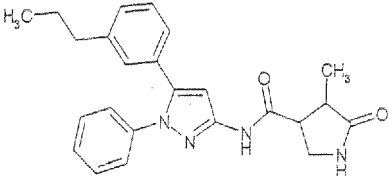
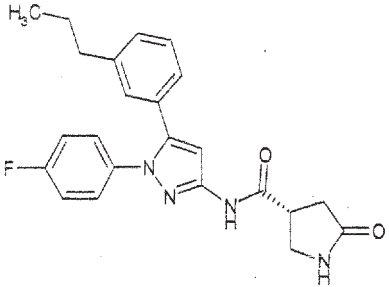
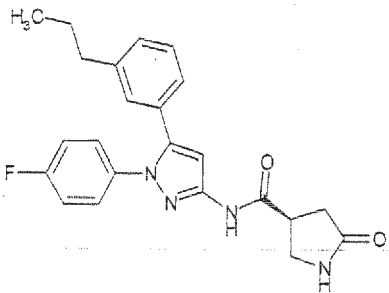
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|----------------------|---|----------|----------|-------------|
| 23 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,38-1,50 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 2,36-2,49 (m, 4H), 3,33-3,54 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,19-7,43 (m, 6H), 7,64 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 389 | 387 | forma S |
| 24 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,90 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,29 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,62 (ct, 2H, J = 7,3, 7,3 Hz), 2,31-2,39 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,24-3,52 (m, 3H), 4,01 (c, 2H, J = 7,1 Hz), 6,57 (s, 1H), 7,23-7,30 (m, 3H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 10,64 (s, 1H) | 341 | 339 | Racemato |
| 25 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (s, 9H), 2,35-2,42 (m, 2H), 3,32-3,55 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,28-7,44 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 403 | 401 | forma R |
| 26 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (s, 9H), 2,35-2,42 (m, 2H), 3,32-3,55 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,28-7,44 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 403 | 401 | forma S |
| 27 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,35-2,43 (m, 2H), 3,32-3,54 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,34-7,75 (m, 8H), 10,91 (s, 1H). | 415 | 413 | forma R |

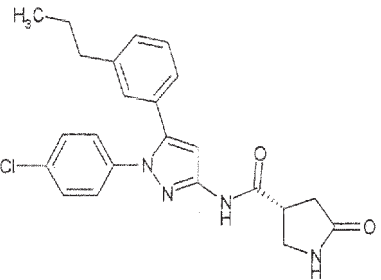
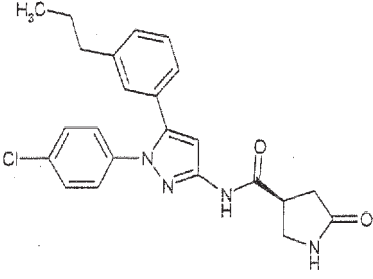
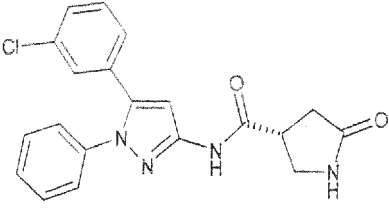
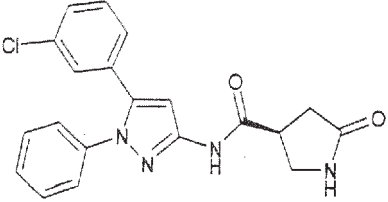
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|----------------------|--|----------|----------|-------------|
| 28 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,35-2,43 (m, 2H), 3,32-3,54 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,23- 7,29 (m, 2H), 7,34- 7,75 (m, 8H), 10,91 (s, 1H). | 415 | 413 | forma S |
| 29 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,35-2,42 (m, 2H), 3,31-3,54 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,32-7,46 (m, 5H), 7,52 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,64 (s, 1H), 10,90 (s, 1H). | 431 | 429 | forma S |
| 30 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,24 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 2,35-2,42 (m, 2H), 3,34-3,54 (m, 3H), 3,91 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 6,72- 6,80 (m, 2H), 6,88- 6,93 (m, 2H), 7,22- 7,28 (m, 3H), 7,31- 7,44 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 391 | 389 | forma R |
| 31 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,24 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 2,35-2,42 (m, 2H), 3,34-3,54 (m, 3H), 3,91 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 6,72- 6,80 (m, 2H), 6,88- 6,93 (m, 2H), 7,22- 7,28 (m, 3H), 7,31- 7,44 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 391 | 389 | forma S |
| 32 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,90 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,03-1,27 (m, 3H), 1,54-1,69 (m, 3H), 1,71-1,89 (m, 6H), 2,28-2,37 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, J = 7,42 Hz), 3,22- 3,53 (m, 3H), 3,94- 4,08 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 10,68 (s, 1H) | 395 | 393 | Racemato |

(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|------------------------|
| 33 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,08 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,38-1,50 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,52-2,58 (m, 1H), 3,03 (ddd, 1H, J = 9,2, 8,8, 8,7 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 9,2, 8,8 Hz), 3,44 (dd, 1H, J = 9,2, 8,7 Hz), 6,92 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,20-7,43 (m, 6H), 7,67 (s, 1H), 10,94 (s, 1H). | 403 | 401 | forma trans (Racemato) |
| 34 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,46 (ct, 2H, J = 7,3, 7,5 Hz), 2,37-2,41 (m, 2H), 2,47 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,37-3,46 (m, 1H), 3,47-3,53 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,22-7,30 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 407 | 405 | forma R |
| 35 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,46 (ct, 2H, J = 7,3, 7,3 Hz), 2,37-2,41 (m, 2H), 2,47 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,30-3,36 (m, 1H), 3,37-3,46 (m, 1H), 3,47-3,53 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,21-7,30 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 407 | 405 | forma S |

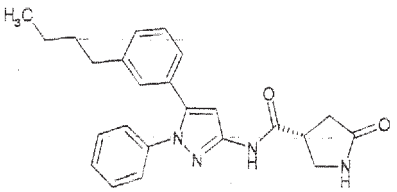
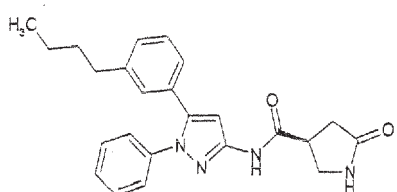
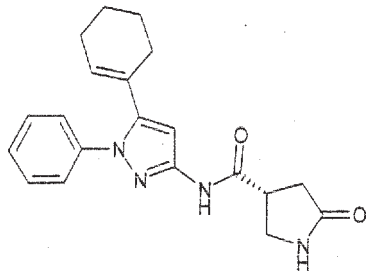
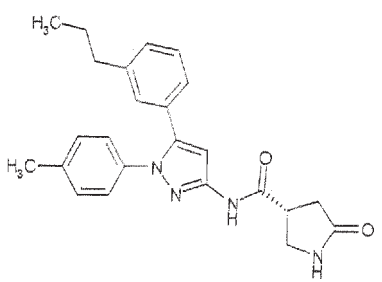
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|-------------|
| 36 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,47 (ct, 2H, J = 7,3, 7,3 Hz), 2,36-2,41 (m, 2H), 2,48 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,28-3,37 (m, 1H), 3,37-3,47 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,24 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 7,7, 8,1 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,64 (s, 1H), 10,88 (s, 1H). | 423 | 421 | forma R |
| 37 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,47 (ct, 2H, J = 7,3, 7,3 Hz), 2,37-2,41 (m, 2H), 2,48 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,31-3,36 (m, 1H), 3,38-3,46 (m, 1H), 3,47-3,53 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,24 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 7,7, 8,1 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,64 (s, 1H), 10,88 (s, 1H). | 423 | 421 | forma S |
| 38 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,35-2,42 (m, 2H), 3,32-3,54 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,34-7,46 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 381 | 379 | forma R |
| 39 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,35-2,42 (m, 2H), 3,32-3,54 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,34-7,46 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 381 | 379 | forma S |

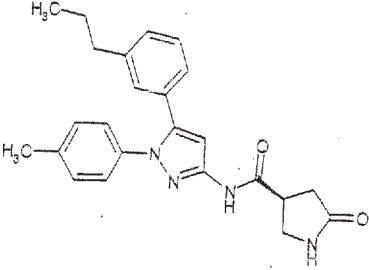
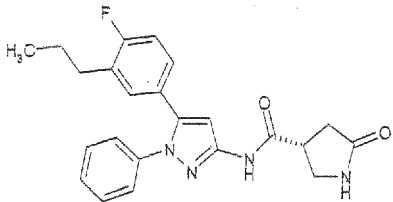
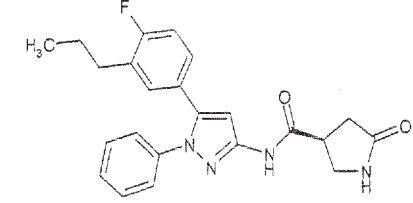
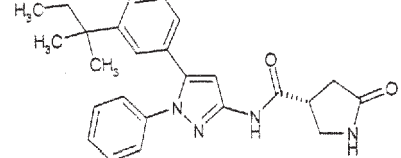
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|----------------------|--|----------|----------|-------------|
| 40 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,09-1,37 (m, 5H), 1,55-1,83 (m, 5H), 2,31-2,40 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,27-3,50 (m, 3H), 6,59 (s, 1H), 7,40- 7,56 (m, 5H), 7,62 (s, 1H), 10,67 (s, 1H). | 353 | 351 | forma R |
| 41 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,09-1,37 (m, 5H), 1,55-1,83 (m, 5H), 2,31-2,40 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,27-3,50 (m, 3H), 6,59 (s, 1H), 7,40- 7,56 (m, 5H), 7,62 (s, 1H), 10,67 (s, 1H). | 353 | 351 | forma S |
| 42 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,88 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,55-1,67 (m, 2H), 2,29-2,37 (m, 2H), 2,60 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,24- 3,51 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 10,57 (s, 1H) | 369 | 367 | Racemato |
| 43 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,05 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 2,36-2,41 (m, 2H), 2,52 (c, 2H, J = 7,5 Hz), 3,32- 3,54 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,01-7,07 (m, 2H), 7,16-7,29 (m, 4H), 7,31-7,43 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 375 | 373 | forma R |
| 44 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,05 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 2,36-2,41 (m, 2H), 2,52 (c, 2H, J = 7,5 Hz), 3,32- 3,54 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,01-7,07 (m, 2H), 7,16-7,29 (m, 4H), 7,31-7,43 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 375 | 373 | forma S |

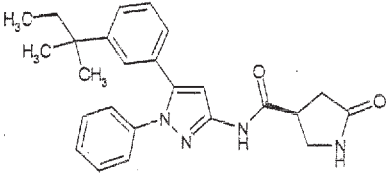
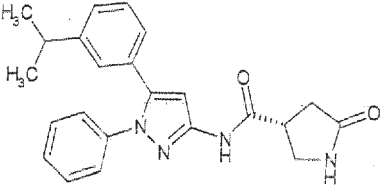
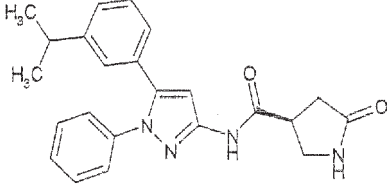
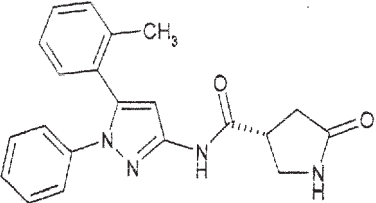
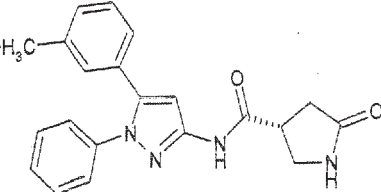
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|-------------|
| 45 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,82 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,15 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 1,39 (tt, 2H, J = 7,6, 7,5 Hz), 2,36-2,49 (m, 4H), 3,31-3,54 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,20-7,42 (m, 6H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 403 | 401 | forma R |
| 46 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,82 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,15 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 1,39 (tt, 2H, J = 7,6, 7,5 Hz), 2,36-2,49 (m, 4H), 3,31-3,54 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,20-7,42 (m, 6H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 403 | 401 | forma S |
| 47 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,49-1,61 (m, 4H), 1,92-2,10 (m, 4H), 2,33-2,38 (m, 2H), 3,25-3,51 (m, 3H), 5,75-5,81 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,33-7,51 (m, 5H), 7,62 (s, 1H), 10,74 (s, 1H). | 351 | 349 | forma R |
| 48 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,45 (ct, 2H, J = 7,3, 7,3 Hz), 2,31 (s, 3H), 2,36-2,41 (m, 2H), 2,47 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,37-3,46 (m, 1H), 3,47-3,53 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,10 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,19 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 7,7, 8,1 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,83 (s, 1H). | 403 | 401 | forma R |

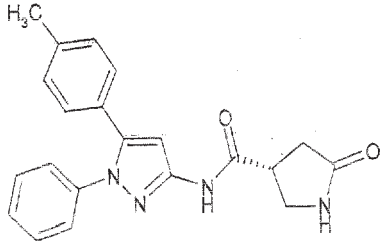
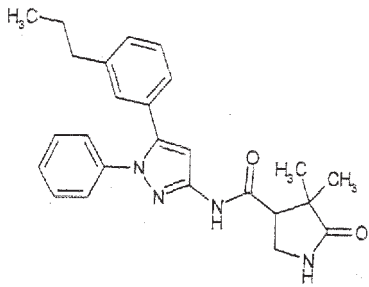
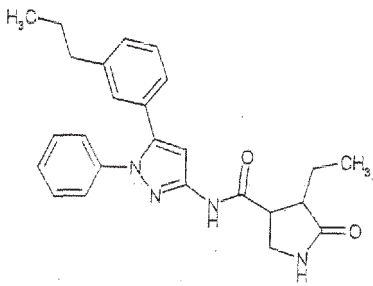
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|-------------|
| 49 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,45 (ct, 2H, J = 7,3, 7,3 Hz), 2,31 (s, 3H), 2,36-2,41 (m, 2H), 2,47 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,37-3,46 (m, 1H), 3,47-3,53 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,10 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,19 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 7,7, 7,3 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,83 (s, 1H). | 403 | 401 | forma S |
| 50 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,43 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 2,35-2,41 (m, 2H), 2,50 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,33-3,53 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,08-7,44 (m, 8H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 407 | 405 | forma R |
| 51 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,43 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 2,35-2,41 (m, 2H), 2,50 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,33-3,53 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,08-7,44 (m, 8H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 407 | 405 | forma S |
| 52 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,46 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,05 (s, 6H), 1,41 (c, 2H, J = 7,4 Hz), 2,34-2,43 (m, 2H), 3,32-3,55 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,19-7,44 (m, 8H), 7,63 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 417 | 415 | forma R |

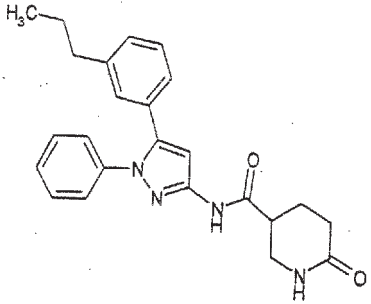
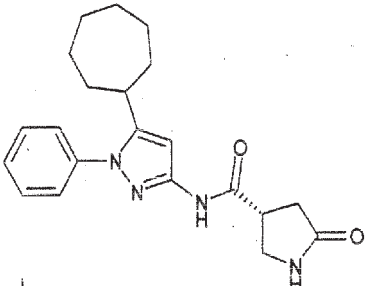
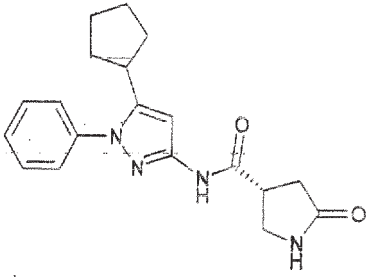
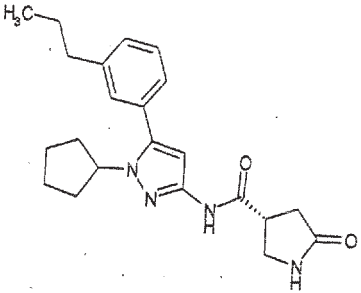
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|-------------|
| 53 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,46 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,05 (s, 6H), 1,41 (c, 2H, J = 7,4 Hz), 2,34-2,43 (m, 2H), 3,32-3,55 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,19-7,44 (m, 8H), 7,63 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 417 | 415 | forma S |
| 54 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,04 (d, 6H, J = 7,1 Hz), 2,36-2,42 (m, 2H), 2,77-2,79 (m, 1H), 3,32-3,54 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,18-7,44 (m, 7H), 7,63 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 389 | 387 | forma R |
| 55 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,04 (d, 6H, J = 7,1 Hz), 2,36-2,42 (m, 2H), 2,77-2,79 (m, 1H), 3,32-3,54 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,18-7,44 (m, 7H), 7,63 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 389 | 387 | forma S |
| 56 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,95 (s, 3H), 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,47-3,52 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,13-7,15 (m, 2H), 7,22-7,35 (m, 7H), 7,63 (s, 1H), 10,90 (s, 1H). | 361 | 359 | forma R |
| 57 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,25 (s, 3H), 2,38-2,39 (m, 2H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,39-3,46 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,94 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,13 (s, 1H), 7,16-7,24 (m, 4H), 7,32-7,41 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 361 | 359 | forma R |

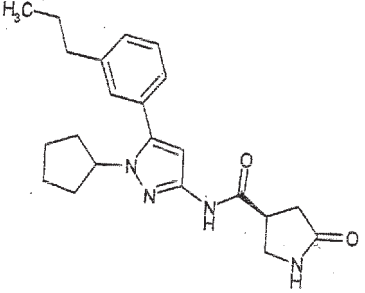
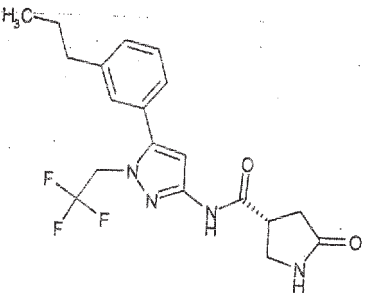
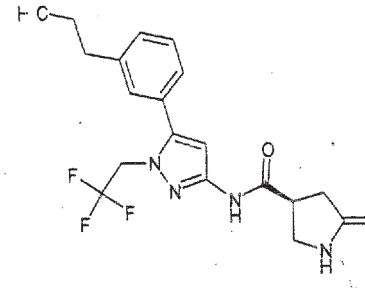
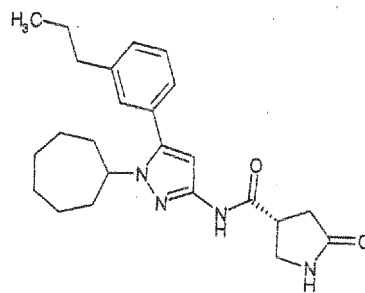
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|------------------------|
| 58 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,30 (s, 3H), 2,38-2,39 (m, 2H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,39-3,46 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,11 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,22-7,23 (m, 2H), 7,31-7,41 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 361 | 359 | forma R |
| 59 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,95 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,39-1,50 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,13 (dd, 1H, J = 7,3, 6,8 Hz), 3,29-3,35 (m, 1H), 3,43 (dd, 1H, J = 9,6, 6,8 Hz), 6,91 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,31-7,43 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 10,79 (s, 1H). | 417 | 415 | Racemato |
| 60 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,42-1,46 (m, 3H), 1,63-1,76 (m, 1H), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,52-2,57 (m, 1H), 3,11-3,22 (m, 2H), 3,39-3,48 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,31-7,43 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 10,98 (s, 1H). | 417 | 415 | forma trans (Racemato) |

(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|-------------|
| 61 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 1,83-2,03 (m, 2H), 2,12-2,30 (m, 2H), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,84 (tt, 1H, J = 10,7, 3,6 Hz), 3,24-3,31 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,19-7,43 (m, 6H), 7,51 (s, 1H), 10,83 (s, 1H). | 403 | 401 | Racemato |
| 62 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,25-1,87 (m, 12H), 2,31-2,38 (m, 2H), 2,81-2,90 (m, 1H), 3,26-3,50 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 7,38-7,56 (m, 5H), 7,62 (s, 1H), 10,67 (s, 1H). | 367 | 365 | forma R |
| 63 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,44-1,59 (m, 4H), 1,63-1,76 (m, 2H), 1,81-1,96 (m, 2H), 2,31-2,38 (m, 2H), 2,99-3,11 (m, 1H), 3,26-3,51 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 7,40-7,55 (m, 5H), 7,62 (s, 1H), 10,68 (s, 1H). | 339 | | forma R |
| 64 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,90 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,48-1,68 (m, 4H), 1,74-2,03 (m, 6H), 2,27-2,43 (2H, m), 2,62 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,25-3,50 (3H, m), 4,61 (1H, quin., J = 7,4 Hz), 6,53 (1H, s), 7,20-7,30 (3H, m), 7,38-7,44 (1H, m), 7,61 (1H, s), 10,66 (1H, s) | 381 | 379 | forma R |

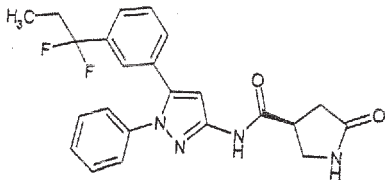
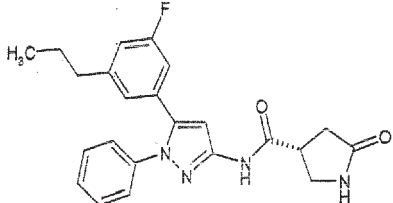
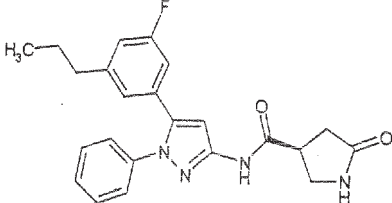
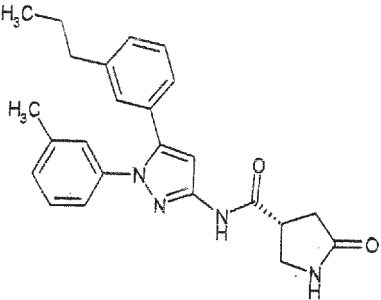
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|-------------|
| 65 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,90 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,48-1,68 (m, 4H), 1,74-2,03 (m, 6H), 2,27-2,41 (2H, m), 2,62 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,25-3,50 (3H, m), 4,61 (1H, quin., J = 7,5 Hz), 6,53 (1H, s), 7,20- 7,30 (3H, m), 7,37-7,44 (1H, m), 7,60 (1H, s), 10,66 (1H, s) | 381 | 3,79 | forma S |
| 66 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,62 (2H, ct, J = 7,5, 7,6 Hz), 2,37 (2H, d, J = 8,4 Hz), 2,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,27-3,53 (3H, m), 4,88 (2H, c, J = 8,8 Hz), 6,73 (1H, s), 7,25-7,34 (3H, m), 7,40-7,46 (1H, m), 7,62 (1H, s), 10,83 (1H, s) | 395 | 393 | forma R |
| 67 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,62 (2H, ct, J = 7,5, 7,6 Hz), 2,37 (2H, d, J = 8,2 Hz), 2,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,28-3,52 (3H, m), 4,88 (2H, c, J = 8,8 Hz), 6,73 (1H, s), 7,25-7,34 (3H, m), 7,40-7,46 (1H, m), 7,62 (1H, s), 10,83 (1H, s) | 395 | 393 | forma S |
| 68 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,28-1,42 (2H, m), 1,46-1,80 (8H, m), 1,82-2,06 (4H, m), 2,28-2,42 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,26-3,52 (3H, m), 4,19-4,29 (1H, m), 6,53 (1H, s), 7,18-7,24 (2H, m), 7,26- 7,32 (1H, m), 7,39-7,45 (1H, m), 7,60 (1H, s), 10,68 (1H, s) | 409 | 407 | forma R |

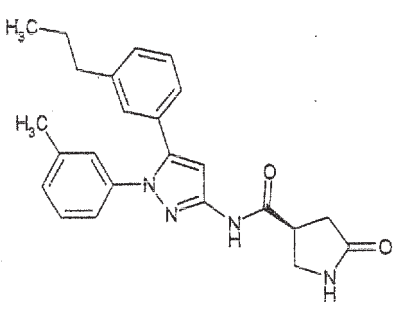
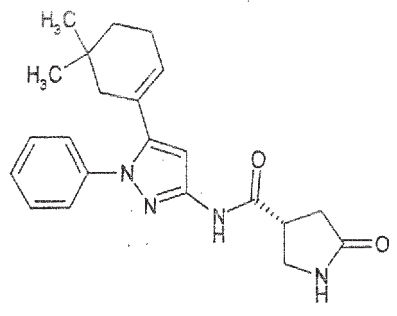
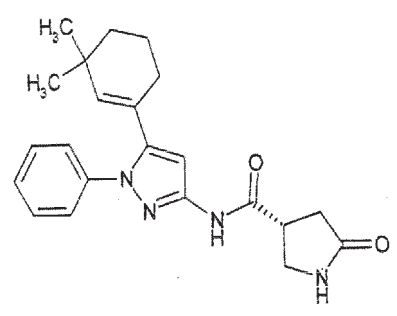
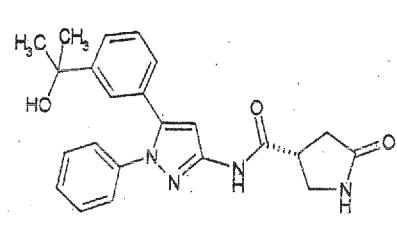
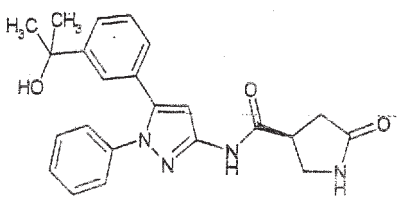
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|----------------------|--|----------|----------|-------------|
| 69 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,28-1,42 (2H, m), 1,46-1,80 (8H, m), 1,82-2,06 (4H, m), 2,28-2,42 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,26-3,52 (3H, m), 4,19-4,29 (1H, m), 6,53 (1H, s), 7,18-7,24 (2H, m), 7,26-7,32 (1H, m), 7,39-7,45 (1H, m), 7,60 (1H, s), 10,68 (1H, s) | 409 | 407 | forma S |
| 70 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,74 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,64 (sep t, 1H, J = 6,6, 7,1 Hz), 2,34 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 2,39-2,41 (m, 2H), 3,34-3,36 (m, 2H), 3,39-3,44 (m, 1H), 3,47-3,51 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,10-7,40 (m, 8H), 7,63 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 403 | 401 | forma R |
| 71 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,74 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 1,64 (sep t, 1H, J = 6,6, 7,1 Hz), 2,34 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 2,39-2,41 (m, 2H), 3,34-3,36 (m, 2H), 3,39-3,44 (m, 1H), 3,47-3,51 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,10-7,40 (m, 8H), 7,63 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 403 | 401 | forma S |
| 72 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,76 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 2,06 (ct, 2H, J = 16,5, 7,6 Hz), 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,39-3,48 (m, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,22-7,25 (m, 3H), 7,34-7,52 (m, 6H), 7,64 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 425 | 423 | forma R |

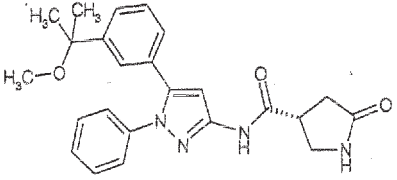
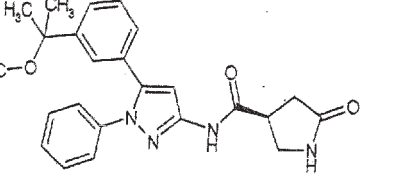
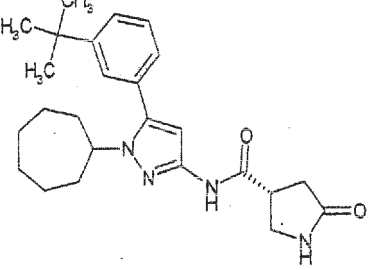
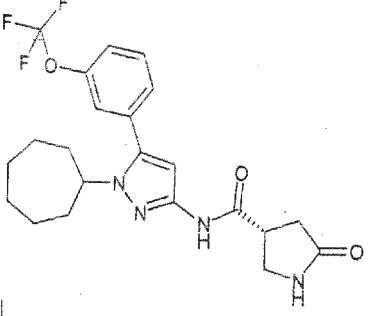
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|-------------|
| 73 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,76 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 2,06 (ct, 2H, J = 16,5, 7,6 Hz), 2,38- 2,40 (m, 2H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,39- 3,48 (m, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,22-7,25 (m, 3H), 7,34-7,52 (m, 6H), 7,64 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 425 | 423 | forma S |
| 74 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,76 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,7, 7,4 Hz), 2,38-2,40 (m, 2H), 2,46 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 3,34-3,36 (m, 1H), 3,39-3,46 (m, 1H), 3,48-3,53 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 6,96 (s, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 7,24-7,25 (m, 2H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 10,88 (s, 1H). | 407 | 405 | forma R |
| 75 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,76 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,7, 7,4 Hz), 2,38-2,40 (m, 2H), 2,46 (d, 2H, J = 7,7 Hz), 3,34-3,36 (m, 1H), 3,39-3,46 (m, 1H), 3,48-3,53 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 6,96 (s, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 7,24-7,25 (m, 2H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 10,88 (s, 1H). | 407 | 405 | forma S |
| 76 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,76 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,43 (2H, ct, J = 7,4, 7,4 Hz), 2,24 (3H, s), 2,35-2,41 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,28-3,53 (3H, m), 6,88 (1H, s), 6,93-7,02 (2H, m), 7,04-7,10 (2H, m), 7,12-7,19 (2H, m), 7,21-7,30 (2H, m), 7,64 (1H, s), 10,84 (1H, s) | 403 | 401 | forma R |

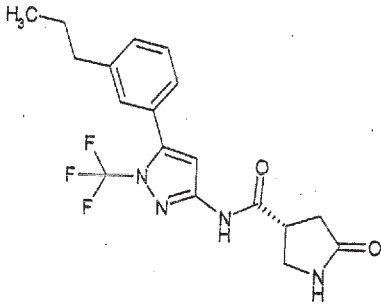
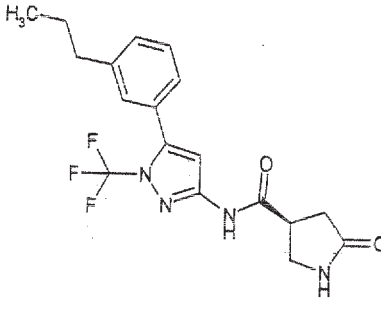
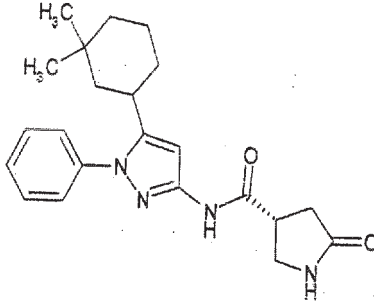
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|-------------|
| 77 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,76 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,43 (2H, ct, J = 7,4, 7,4 Hz), 2,24 (3H, s), 2,35-2,41 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,4Hz), 3,28-3,53 (3H, m), 6,88 (1H, s), 6,93-7,02 (2H, m), 7,04-7,10 (2H, m), 7,12-7,19 (2H, m), 7,21-7,30 (2H, m), 7,64 (1H, s), 10,84 (1H, s) | 403 | 401 | forma S |
| 78 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,82 (s, 6H), 1,29 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,75-1,80 (m, 2H), 2,02-2,10 (m, 2H), 2,32-2,39 (m, 2H), 3,27-3,51 (m, 3H), 5,71-5,77 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,33-7,50 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,75 (s, 1H). | 379 | 377 | forma R |
| 79 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,86 (s, 6H), 1,34-1,42 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,31-2,39 (m, 2H), 3,27-3,51 (m, 3H), 5,34 (1H, s), 6,64 (s, 1H), 7,32-7,51 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,75 (s, 1H). | 379 | 377 | forma R |
| 80 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,27 (s, 6H), 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,38-3,46 (m, 1H), 3,48-3,53 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,21-7,46 (m, 8H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 405 | 403 | forma R |
| 81 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,27 (s, 6H), 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,38-3,46 (m, 1H), 3,48-3,53 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,21-7,46 (m, 8H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 405 | 403 | forma S |

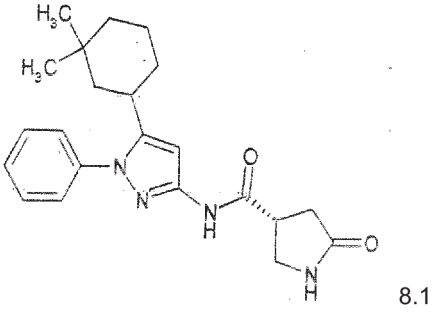
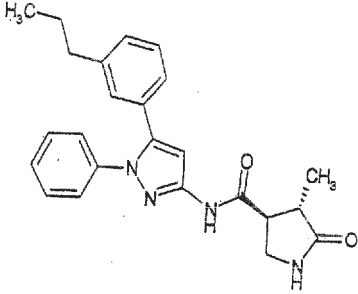
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|-------------|
| 82 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,27 (s, 6H), 2,38-2,40 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,34-3,35 (m, 1H), 3,41-3,44 (m, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,33-7,42 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 419 | 417 | forma R |
| 83 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,27 (s, 6H), 2,38-2,40 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,34-3,35 (m, 1H), 3,41-3,44 (m, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,33-7,42 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 419 | 417 | forma S |
| 84 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,28-1,42 (11H, m), 1,46-1,56 (4H, m), 1,65-1,80 (2H, m), 1,82-2,06 (4H, m), 2,28-2,41 (2H, m), 3,25-3,50 (3H, m), 4,18-4,29 (1H, m), 6,53 (1H, s), 7,21 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,36 (1H, s), 7,43 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,61 (1H, s), 10,70 (1H, s) | 423 | 421 | forma R |
| 85 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,28-1,42 (2H, m), 1,45-1,60 (4H, m), 1,65-1,79 (2H, m), 1,83-2,04 (4H, m), 2,28-2,41 (2H, m), 3,25-3,50 (3H, m), 4,15-4,25 (1H, m), 6,61 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,43-7,52 (1H, m), 7,68-7,71 (2H, m), 10,74 (1H, m) | 451 | 449 | forma R |

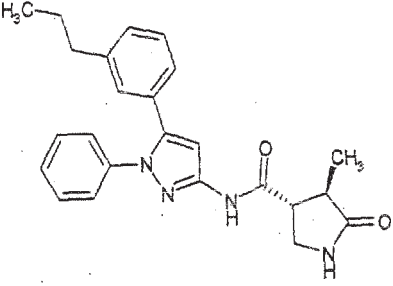
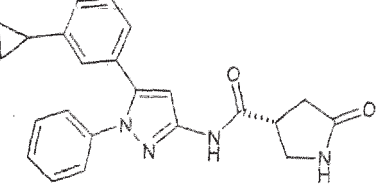
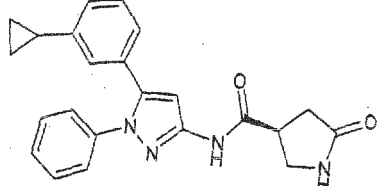
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|--|
| 86 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,61 (ct, 2H, J = 7,3, 7,5 Hz), 2,37-2,40 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,37-3,45 (m, 1H), 3,47-3,53 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,31 (s, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 7,7, 7,9 Hz), 7,65 (s, 1H), 11,17 (s, 1H). | 381 | 379 | forma R |
| 87 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,61 (ct, 2H, J = 7,3, 7,5 Hz), 2,36-2,41 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,37-3,45 (m, 1H), 3,47-3,53 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,31 (s, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 8,1, 8,1 Hz), 7,65 (s, 1H), 11,18 (s, 1H). | 381 | 379 | forma S |
| 38 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,75 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 1,08-1,47 (m, 6H), 1,49-1,60 (m, 1H), 1,74-1,83 (m, 1H), 2,33 (dd, 1H, J = 16,5, 8,9 Hz), 2,38 (dd, 1H, J = 16,5, 7,7 Hz), 2,87 (tt, 1H, J = 12,1, 3,2 Hz), 3,30 (dd, 1H, J = 8,5, 6,0 Hz), 3,32-3,42 (m, 1H), 3,47 (dd, 1H, J = 8,5, 8,5 Hz), 6,58 (s, 1H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 10,68 (s, 1H). | 381 | 379 | Sustancia ópticamente activa, Diastereómero del Ejemplo 89, Tiempo de retención en condición 2 de análisis de HPLC (17,02 minutos) |

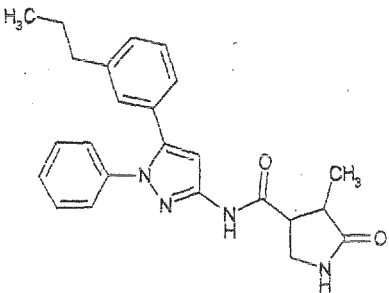
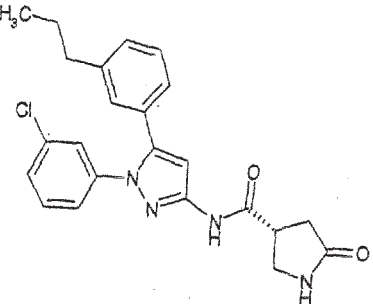
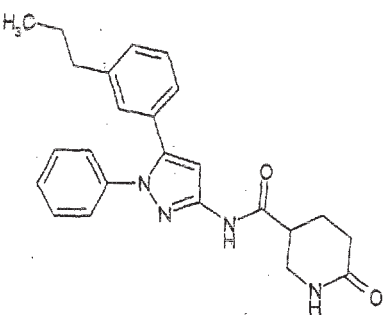
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|--|
| 89 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,75 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 1,08-1,48 (m, 6H), 1,50-1,59 (m, 1H), 1,73-1,83 (m, 1H), 2,33 (dd, 1H, J = 16,5, 8,9 Hz), 2,38 (dd, 1H, J = 16,5, 8,1 Hz), 2,87 (tt, 1H, J = 12,1, 3,0 Hz), 3,30 (dd, 1H, J = 8,7, 6,2 Hz), 3,32-3,43 (m, 1H), 3,47 (dd, 1H, J = 8,7, 8,3 Hz), 6,58 (s, 1H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 10,68 (s, 1H). | 381 | 379 | Sustancia ópticamente activa, Diastereómero del Ejemplo 88, Tiempo de retención en condición 2 de análisis de HPLC (20,77 minutos) |
| 90 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,08 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,5, 7,5 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,54 (cd, 1H, J = 8,9, 6,9 Hz), 3,04 (ddd, 1H, J = 8,9, 8,9, 8,9 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 8,9, 8,9 Hz), 3,44 (dd, 1H, J = 8,9, 8,9 Hz), 6,92 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H, J = 1,6, 1,6 Hz), 7,07 (ddd, 1H, J = 7,7, 1,6, 1,6 Hz), 7,17 (ddd, 1H, J = 7,7, 1,6, 1,6 Hz), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 10,94 (s, 1H). | 403 | 401 | forma (3S, 4S) |

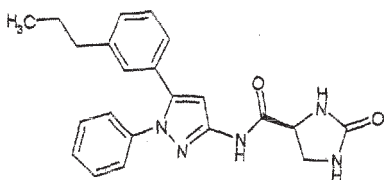
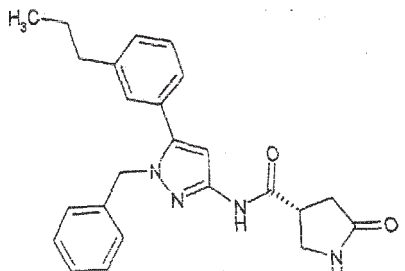
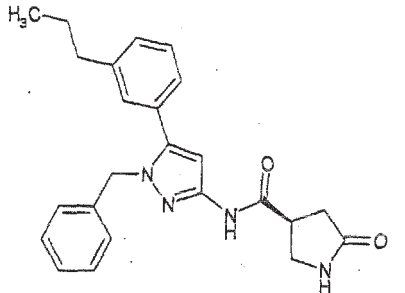
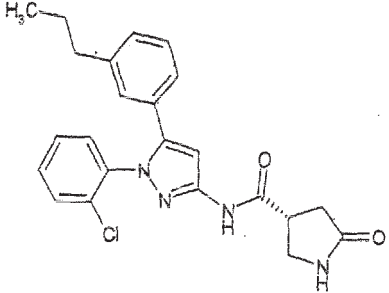
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|---------------|
| 91 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,08 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,5, 7,5 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,54 (cd, 1H, J = 8,9, 6,9 Hz), 3,04 (ddd, 1H, J = 8,9, 8,9, 8,9 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 8,9, 8,9 Hz), 3,44 (dd, 1H, J = 8-9, 8,9 Hz), 6,92 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H, J = 1,6, 1,6 Hz), 7,07 (ddd, 1H, J = 7,7, 1,6, 1,6 Hz), 7,17 (ddd, 1H, J = 7,7, 1,6, 1,6 Hz), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 10,94 (s, 1H). | 403 | 401 | forma (3R,4R) |
| 92 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,46-0,48 (m, 2H), 0,85-0,90 (m, 2H), 1,81-1,87 (m, 1H), 2,38-2,39 (m, 2H), 3,35-3,38 (m, 1H), 3,41-3,45 (m, 1H), 3,49-3,51 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,21-7,22 (m, 3H), 7,37-7,41 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 387 | 385 | forma R |
| 93 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,46-0,48 (m, 2H), 0,85-0,90 (m, 2H), 1,81-1,87 (m, 1H), 2,38-2,39 (m, 2H), 3,35-3,38 (m, 1H), 3,41-3,45 (m, 1H), 3,49-3,51 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,21-7,22 (m, 3H), 7,37-7,41 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 387 | 385 | forma S |

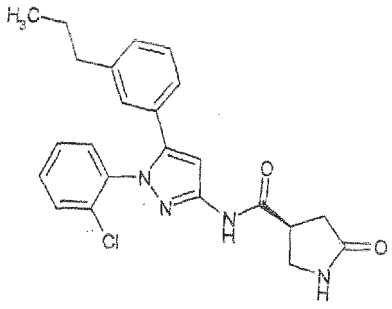
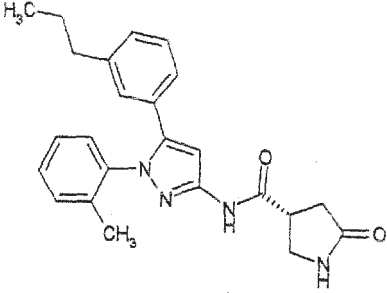
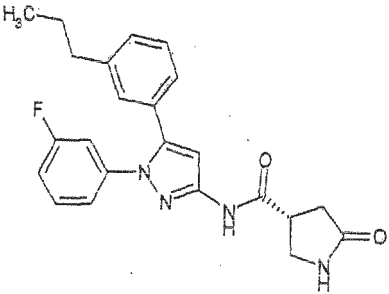
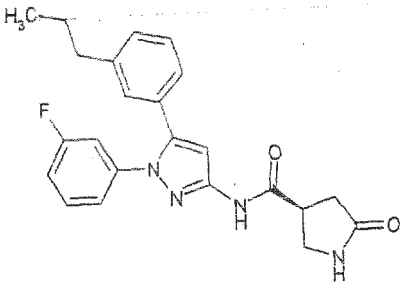
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|--|
| 94 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,98 (d, 3H, J = 7,4 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,59-2,68 (1H), 3,28-3,35 (m, 1H), 3,41-3,50 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,20-7,43 (6H, m), 7,63 (s, 1H), 10,81 (s, 1H). | (m, 403) | 401 | forma cis (Racemato) |
| 95 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (2H, ct, J = 7,4, 7,4 Hz), 2,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 2,45-2,52 (2H, m), 3,29-3,53 (3H, m), 6,91 (1H, s), 7,03 (1H, s), 7,09-7,24 (3H, m), 7,27-7,35 (2H, s), 7,36-7,43 (2H, m), 7,65 (1H, s), 10,90 (1H, s) | 423 | 421 | forma R |
| 96 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 1,83-2,03 (m, 2H), 2,12-2,30 (m, 2H), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,84 (tt, 1H, J = 10,7, 3,6 Hz), 3,24-3,31 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,19-7,43 (m, 6H), 7,51 (s, 1H), 10,83 (s, 1H). | 403 | 401 | Sustancia ópticamente activa, isómero óptico del Ejemplo 5 |

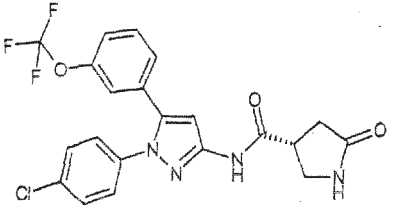
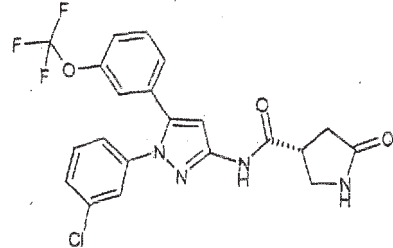
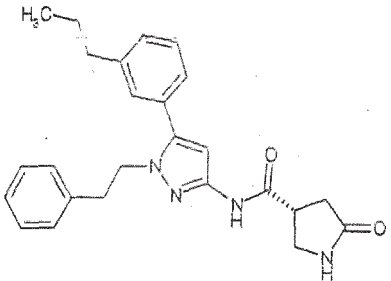
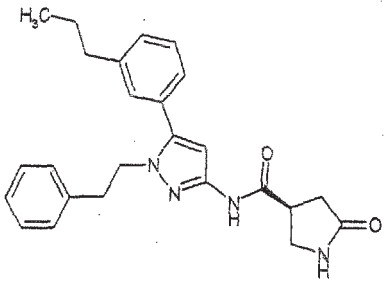
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|-------------|
| 97 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,35 (dd, 1H, J = 8,8, 6,2 Hz), 3,59 (dd, 1H, J = 9,4, 8,8 Hz), 4,32 (dd, 1H, J = 9,4, 6,2 Hz), 6,34 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,15-7,43 (m, 7H), 10,71 (s, 1H). | 390 | 388 | forma S |
| 98 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,86 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,56 (ct, 2H, J = 7,3, 7,5 Hz), 2,30-2,41 (m, 2H), 2,56 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,27-3,34 (m, 1H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,44-3,49 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,99-7,04 (m, 2H), 7,21-7,32 (m, 6H), 7,37 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,62 (s, 1H), 10,71 (s, 1H). | 403 | 401 | |
| 99 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,86 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,56 (ct, 2H, J = 7,3, 7,5 Hz), 2,30-2,41 (m, 2H), 2,56 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,27-3,34 (m, 1H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,44-3,49 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,99-7,04 (m, 2H), 7,21-7,32 (m, 6H), 7,37 (dd, 1H, J = 7,9, 7,7 Hz), 7,62 (s, 1H), 10,71 (s, 1H). | 403 | 401 | |
| 100 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,71 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,39 (2H, ct, J = 7,4, 7,5 Hz), 2,36-2,46 (4H, m), 3,31-3,54 (3H, m), 6,93-6,99 (2H, m), 7,04 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,11 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,43-7,62 (4H, m), 7,65 (1H, s), 10,82 (1H, s) | 423 | 421 | |

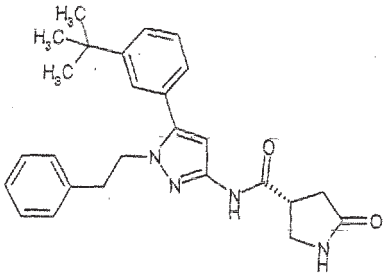
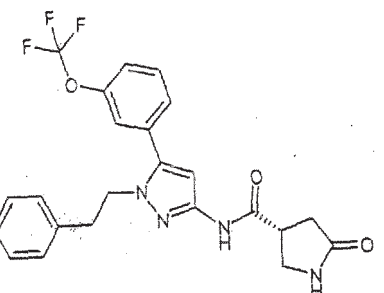
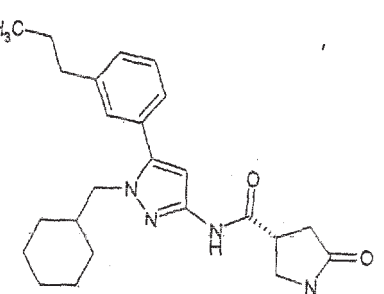
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|-------------|
| 101 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,71 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,39 (2H, ct, J = 7,4, 7,5 Hz), 2,36-2,46 (4H, m), 3,31-3,54 (3H, m), 6,93-6,99 (2H, m), 7,04 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,11 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,43-7,62 (4H, m), 7,65 (1H, s), 10,82 (1H, s) | 423 | 421 | forma S |
| 102 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,71 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,38 (2H, ct, J = 7,2, 7,5 Hz), 1,89 (3H, s), 2,36-2,45 (4H, m), 3,31-3,54 (3H, m), 6,91-6,97 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,65 (1H, s), 10,77 (1H, s) | 403 | 401 | forma R |
| 103 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (2H, ct, J = 7,1, 7,4 Hz), 2,39 (2H, d, J = 8,4 Hz), 2,45-2,53 (3H, m), 3,30-3,55 (3H, m), 6,91 (1H, s), 7,00-7,15 (4H, m), 7,16-7,24 (2H, m), 7,31 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,38-7,46 (1H, m), 7,65 (1H, s), 10,90 (1H, s) | 407 | 405 | forma R |
| 104 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,46 (2H, ct, J = 7,1, 7,4 Hz), 2,39 (2H, d, J = 8,4 Hz), 2,45-2,53 (3H, m), 3,30-3,55 (3H, m), 6,91 (1H, s), 7,00-7,15 (4H, m), 7,16-7,24 (2H, m), 7,31 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,38-7,46 (1H, m), 7,65 (1H, s), 10,90 (1H, s) | 407 | 405 | forma S |

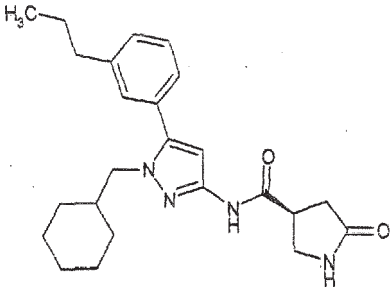
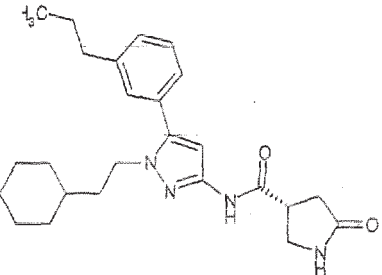
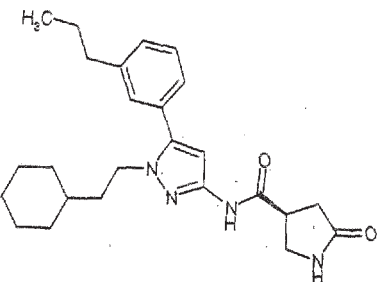
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|-------------|
| 105 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,36-2,42 (m, 2H), 3,30-3,54 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,27 (dt, 2H, J = 9,3, 2,6 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,49 (dt, 2H, J = 9,3, 2,6 Hz), 7,55 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,65 (s, 1H), 10,94 (s, 1H). | 465 | 463 | forma R |
| 106 |  | RMN ¹ H. (DMSO-D ₆) δ: 2,35-2,43 (m, 2H), 3,33-3,54 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,34-7,47 (m, 5H), 7,56 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,65 (s, 1H), 10,94 (s, 1H). | 465 | 463 | forma R |
| 107 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,88 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,55 (ct, 2H, J = 6,9, 7,3 Hz), 2,34-2,40 (m, 2H), 2,51 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,06 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 3,29- 3,34 (m, 1H), 3,36- 3,44 (m, 1H), 3,46- 3,52 (m, 1H), 4,15 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 6,53 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,00 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,17-7,26 (m, 4H), 7,31 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,74 (s, 1H). | 417 | 415 | forma R |
| 108 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,88 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,55 (ct, 2H, J = 6,9, 7,3 Hz), 2,34-2,40 (m, 2H), 2,51 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,06 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 3,29- 3,34 (m, 1H), 3,36- 3,44 (m, 1H), 3,46- 3,52 (m, 1H), 4,15 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 6,53 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,00 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,17-7,26 (m, 4H), 7,31 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,74 (s, 1H). | 417 | 415 | forma S |

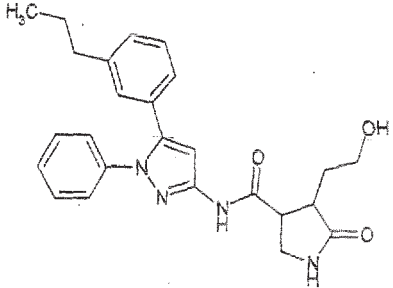
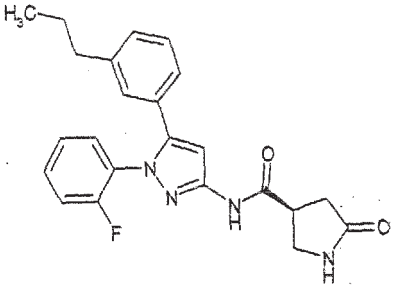
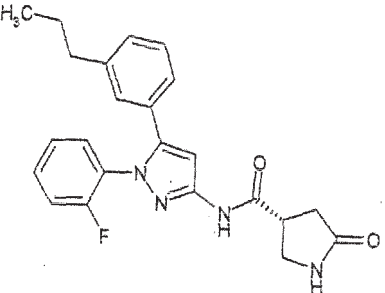
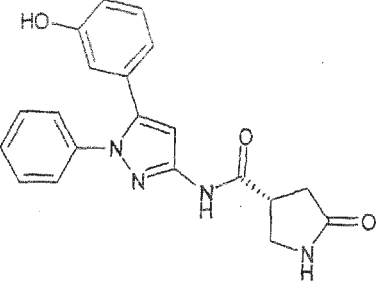
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|-------------|
| 109 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,26 (s, 9H), 2,35-2,39 (m, 2H), 3,06 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 3,29-3,34 (m, 1H), 3,36-3,45 (m, 1H), 3,46-3,52 (m, 1H), 4,17 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 6,54 (s, 1H), 6,94-6,99 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,14-7,24 (m, 4H), 7,34 (dd, 1H, J = 7,7, 8,1 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,74 (s, 1H). | 431 | 429 | forma R |
| 110 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 235-2,40 (m, 2H), 3,03 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,29-3,35 (m, 1H), 3,36-3,45 (m, 1H), 3,46-3,52 (m, 1H), 4,19 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 6,59 (s, 1H), 6,90-6,95 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,14-7,23 (m, 4H), 7,40 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 7,7, 8,1 Hz), 7,64 (s, 1H), 10,79 (s, 1H). | 459 | 457 | forma R |
| 111 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,67-0,81 (m, 2H), 0,89 (t, 3H J = 7,3 Hz), 0,99-1,14 (m, 3H), 1,37-1,46 (m, 2H), 1,48-1,67 (m, 3H), 1,62 (ct, 2H, J = 7,3, 7,3 Hz), 1,69-1,80 (m, 1H), 2,30-2,41 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,27-3,35 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,44-3,50 (m, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 6,57 (s, 1H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,40 (dd, 1H, J = 8,1, 7,7 Hz), 7,62 (s, 1H), 10,65 (s, 1H). | 409 | 407 | forma R |

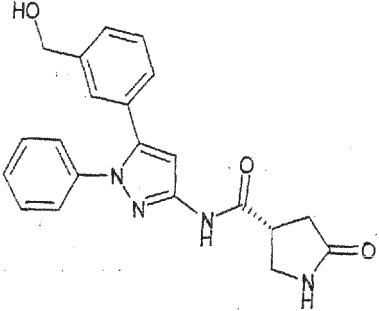
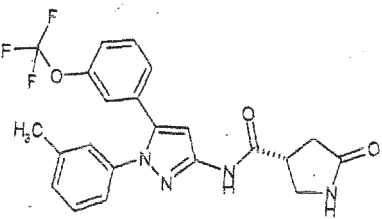
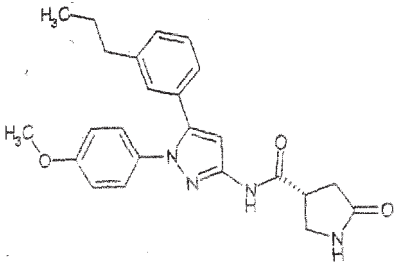
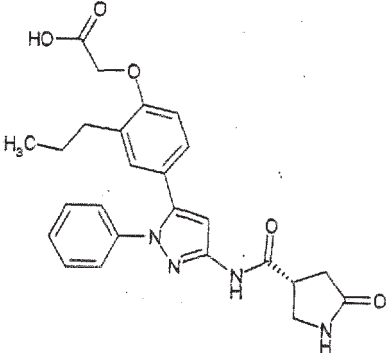
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|-------------|
| 112 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,67-0,80 (m, 2H), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,99-1,13 (m, 3H), 1,37-1,46 (m, 2H), 1,48-1,67 (m, 3H), 1,62 (ct, 2H, J = 7,3, 7,5 Hz), 1,69-1,79 (m, 1H), 2,30-2,41 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,27-3,35 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,43-3,50 (m, 1H), 3,84 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 6,57 (s, 1H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,40 (dd, 1H, J = 7,7, 8,1 Hz), 7,62 (s, 1H), 10,65 (s, 1H). | 409 | 407 | forma S |
| 113 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,71-0,83 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,97-1,13 (m, 4H), 1,41-1,48 (m, 2H), 1,49-1,67 (m, 5H), 1,63 (ct, 2H, J = 7,3, 7,5 Hz), 2,30-2,41 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,26-3,34 (m, 1H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,44-3,50 (m, 1H), 4,01 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 6,56 (s, 1H), 7,23-7,30 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H, J = 7,7, 8,1 Hz), 7,62 (s, 1H), 10,66 (s, 1H). | 423 | 421 | forma R |
| 114 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,71-0,84 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,99-1,11 (m, 4H), 1,41-1,49 (m, 2H), 1,50-1,68 (m, 5H), 1,63 (ct, 2H, J = 7,3, 7,7 Hz), 2,30-2,41 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3,26-3,35 (m, 1H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,44-3,50 (m, 1H), 4,01 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 6,56 (s, 1H), 7,23-7,30 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H, J = 7,7, 8,1 Hz), 7,62 (s, 1H), 10,66 (s, 1H). | 423 | 421 | forma S |

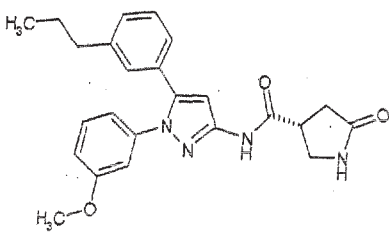
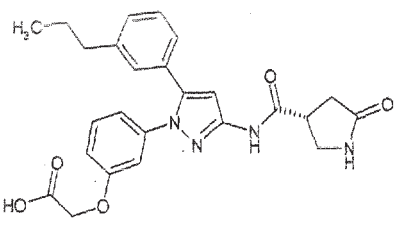
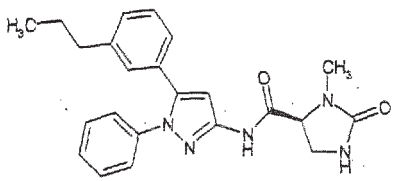
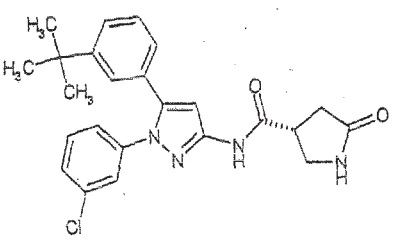
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|------------------------|
| 115 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ : 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,38-1,59 (m, 1H), 1,80-1,93 (m, 1H), 2,46 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 2,58-2,70 (m, 1H), 3,12-3,24 (m, 2H), 3,41-3,53 (m, 3H), 4,57 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 6,92 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,20-7,43 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). | 433 | 431 | forma trans (Racemato) |
| 116 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ : 0,73 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,41 (2H, ct, J = 7,3, 7,4 Hz), 2,36-2,47 (4H, m), 3,30-3,55 (3H, m), 6,93-7,01 (2H, m), 7,06 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,28-7,37 (2H, m), 7,45-7,57 (2H, m), 7,65 (1H, s), 10,84 (1H, s) | 407 | 405 | forma S |
| 117 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ : 0,74 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,41 (2H, ct, J = 7,3, 7,4 Hz), 2,35-2,48 (4H, m), 3,30-3,55 (3H, m), 6,93-7,01 (2H, m), 7,06 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,28-7,37 (2H, m), 7,45-7,58 (2H, m), 7,65 (1H, s), 10,84 (1H, s) | 407 | 405 | forma R |
| 118 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ : 2,31-2,41 (m, 2H), 3,30-3,53 (m, 3H), 6,60-6,66 (m, 2H), 6,72-6,77 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,14 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,29-7,44 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 363 | 361 | forma R |

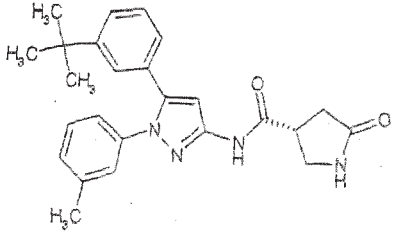
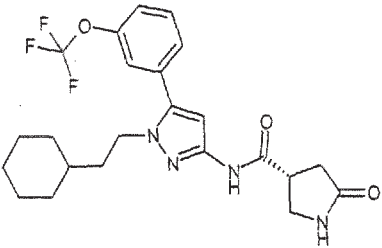
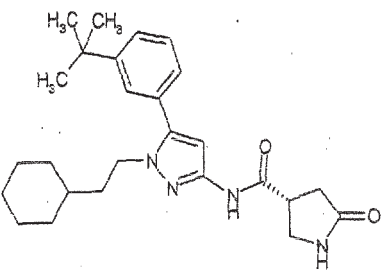
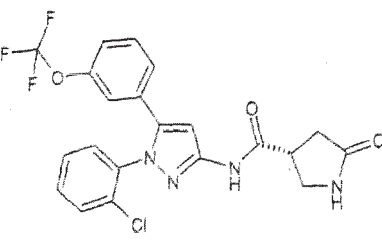
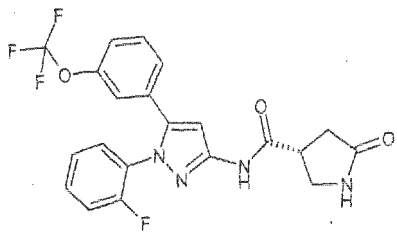
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|-------------|
| 119 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,36-2,42 (m, 2H), 3,33-3,54 (m, 3H), 4,45 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 5,21 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 6,90 (s, 1H), 6,99 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 7,20-7,44 (m, 8H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 377 | 375 | forma R |
| 120 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,26 (s, 3H), 2,36- 2,41 (m, 2H), 3,33- 3,54 (m, 3H), 6,97- 7,03 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,29 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,34- 7,40 (m, 2H), 7,53 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,65 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 445 | 443 | forma R |
| 121 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (2H, ct, J = 7,3, 7,6 Hz), 2,36-2,41 (2H, m), 2,42-2,50 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3-29-3,54 (3H, m), 3,76 (3H, s), 6,86 (1H, s), 6,91- 6,98 (2H, m), 7,00 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,12- 7,19 (3H, m), 7,25 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,64 (1H, s), 10,8 (1H, m) | 419 | 417 | forma R |
| 122 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,76 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,41 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 2,31-2,46 (m, 4H), 3,36-3,54 (m, 3H), 4,64 (s, 2H), 6,77- 6,92 (m, 3H), 7,06 (dd, 1H, J = 8,6, 2,2 Hz), 7,20-7,44 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 10,82 (s, 1H). | 463 | 461 | forma R |

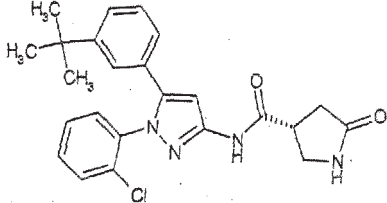
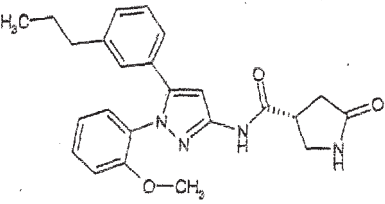
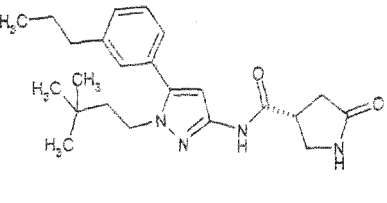
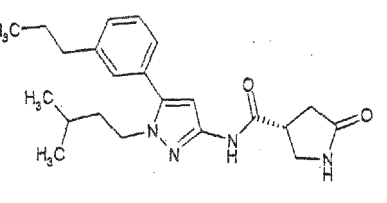
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|-------------|
| 123 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,35-1,55 (2H, m), 2,35-2,55 (4H, m), 3,25-3,6 (3H, m), 3,65 (3H, s), 6,7-6,83 (2H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 7,03 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,22-7,38 (2H, m), 7,64 (1H, s), 10,87 (1H, s) | 419 | 417 | forma R |
| 124 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,79 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,47, J = 7,3, 7,4 Hz), 2,36-2,42 (2H, m), 2,45-2,52 (2H, m), 2,99-3,55 (3H, m), 4,59 (2H, s), 6,75 (1H, dd, J = 8,0, 1,1 Hz), 6,80 (1H, t, J = 2,2Hz), 6,86-6,92 (2H, m), 7,03 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,23-7,32 (2H, m), 7,64 (1H, s), 10,88 (1H, s), 13,01 (1H, s) | 463 | 461 | forma R |
| 125 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 2,46 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 2,64 (s, 3H), 3,21 (dd, 1H, J = 8,8, 6,3 Hz), 3,54 (dd, 1H, J = 9,4, 8,8 Hz), 4,28 (dd, 1H, J = 9,4, 6,3 Hz), 6,44 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,20-7,44 (m, 6H), 11,02 (s, 1H). | 404 | 402 | forma S |
| 126 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,13 (9H, s), 2,39 (2H, d, J = 7,9 Hz), 3,30-3,55 (3H, m), 6,94 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,17-7,26 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,33-7,48 (4H, m), 7,65 (1H, s), 10,90 (1H, s) | 437 | 435 | forma R |

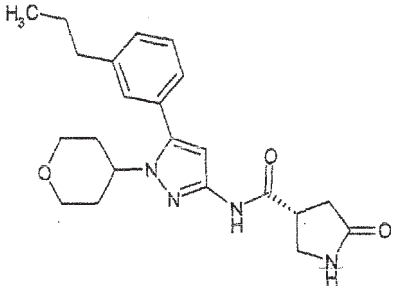
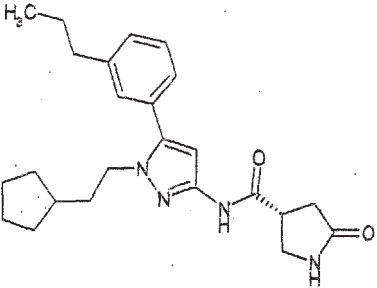
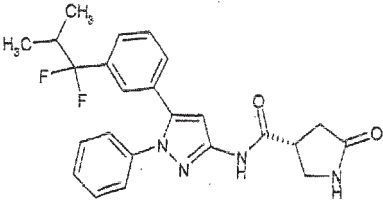
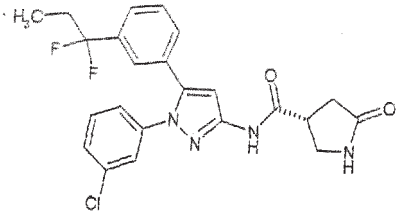
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|-------------|
| 127 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,10 (9H, s), 2,25 (3H, s), 2,36-2,42 (2H, m), 3,3-3,55 (3H, m), 6,91 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,04-7,10 (2H, m), 7,14-7,23 (2H, m), 7,24-7,41 (3H, m), 7,65 (1H, s), 10,84 (1H, s) | 417 | 415 | forma R |
| 128 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,69-0,85 (m, 2H), 0,94-1,14 (m, 4H), 1,38-1,61 (m, 7H), 2,31-2,40 (m, 2H), 3,26-3,51 (m, 3H), 4,04 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 6,66 (s, 1H), 7,45-7,69 (m, 5H), 10,71 (s, 1H). | 465 | 463 | forma R |
| 129 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,69-0,84 (m, 2H), 0,95-1,13 (m, 4H), 1,32 (s, 9H), 1,40-1,64 (m, 7H), 2,32-2,39 (m, 2H), 3,26-3,51 (m, 3H), 4,01 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 6,57 (s, 1H), 7,25 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,38-7,52 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 10,67 (s, 1H). | 437 | 435 | forma R |
| 130 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,40 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 2,40 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,34 (dd, 1H, J = 8,5, 8,6 Hz), 3,42 (dddd, 1H, J = 8,4, 8,5, 8,5, 8,6 Hz), 3,51 (dd, 1H, J = 8,5, 8,5 Hz), 7,01 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,47-7,56 (m, 3H), 7,60-7,66 (m, 3H), 10,88 (s, 1H). | 465 | 463 | forma R |
| 131 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,40 (2H, d, J = 7,9 Hz), 3,30-3,55 (3H, m), 7,07 (2H, s), 7,29-7,40 (4H, m), 7,47-7,56 (2H, m), 7,60 (1H, dt, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,65 (1H, s), 10,90 (1H, s) | 449 | 447 | forma R |

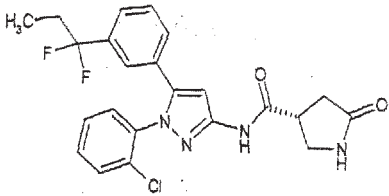
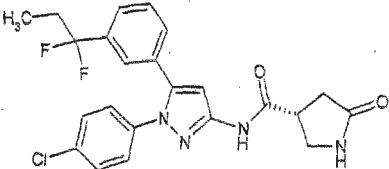
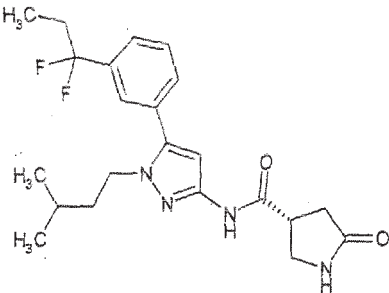
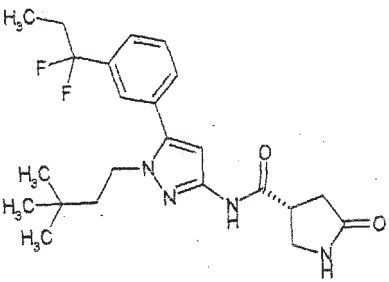
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|-------------|
| 132 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,06 (9H, s), 2,36-2,43 (2H, m), 3,30-3,55 (3H, m), 6,96-7,03 (2H, m), 7,16-7,23 (1H, m), 7,25-7,36 (2H, m), 7,43-7,58 (3H, m), 7,59-7,69 (2H, m), 10,82 (1H, s) | 437 | 435 | forma R |
| 133 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,72 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,38 (2H, ct, J = 7,2, 7,4 Hz), 2,30-2,45 (4H, m), 3,29-3,53 (6H, m), 6,85 (1H, s), 6,93 (1H, s), 6,96-7,11 (4H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,40 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,63 (1H, s), 10,72 (1H, s) | 419 | 417 | forma R |
| 134 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,82 (s, 9H), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,57-1,69 (m, 4H), 2,32-2,39 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,26-3,40 (m, 2H), 3,47 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 3,96-4,05 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,24-7,31 (m, 3H), 7,41 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,62 (s, 1H), 10,66 (s, 1H). | 397 | 395 | forma R |
| 135 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,75 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,36-1,43 (m, 1H), 1,52-1,69 (m, 4H), 2,32-2,39 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 3,26-3,50 (m, 3H), 4,01 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 6,57 (s, 1H), 7,24-7,30 (m, 3H), 7,41 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,62 (s, 1H), 10,65 (s, 1H). | 383 | 381 | forma R |

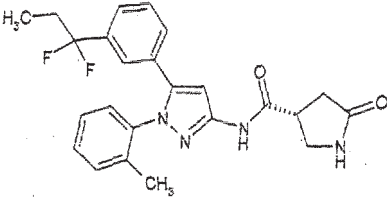
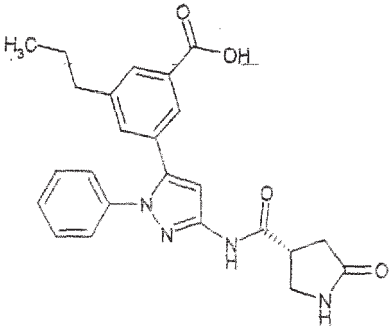
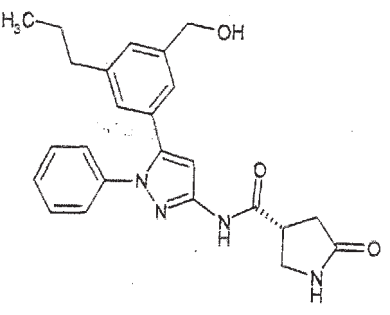
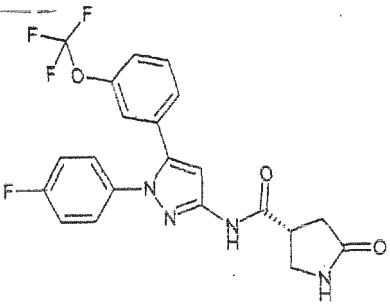
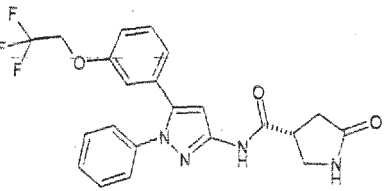
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|-------------|
| 136 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,91 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,63 (ct, 2H, J = 7,5, 7,7 Hz), 1,75-1,82 (m, 2H), 2,00-2,12 (m, 2H), 2,30-2,41 (m, 2H), 2,63 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3,25-3,34 (m, 3H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,44-3,50 (m, 1H), 3,88-3,95 (m, 2H), 4,24-4,33 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 7,7, 8,1 Hz), 7,62 (s, 1H), 10,72 (s, 1H). | 397 | 395 | forma R |
| 137 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,87-0,98 (m, 2H), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,32-1,43 (m, 2H), 1,43-1,72 (m, 7H), 1,62 (ct, 2H, J = 7,3, 7,5 Hz), 2,30-2,41 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,27-3,33 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 1H), 3,44-3,50 (m, 1H), 4,00 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 6,57 (s, 1H), 7,23-7,30 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H, J = 7,7, 8,1 Hz), 7,62 (s, 1H), 10,65 (s, 1H). | 409 | 407 | forma R |
| 138 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (d, 6H, J = 6,7 Hz), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,36-2,42 (m, 2H), 3,32-3,54 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,24 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,32-7,55 (m, 6H), 7,64 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 439 | 437 | forma R |
| 139 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 2,10 (ct, 2H, J = 16,5, 7,3 Hz), 2,36-2,42 (m, 2H), 3,32-3,55 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,39-7,58 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). | 459 | 457 | forma R |

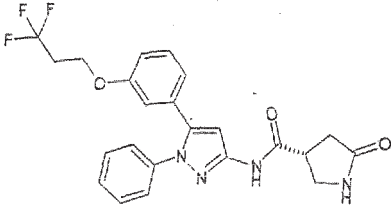
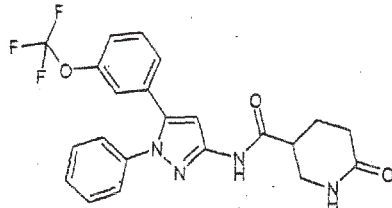
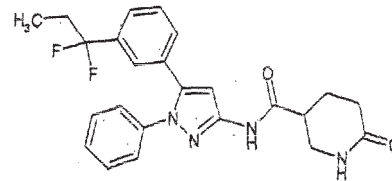
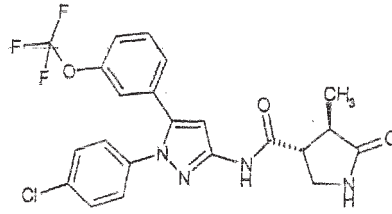
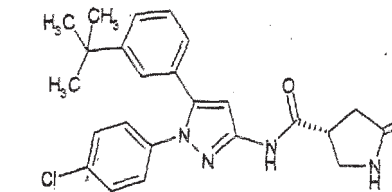
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|-------------|
| 140 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,69 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 2,02 (ct, 2H, J = 16,0, 7,4 Hz), 2,38- 2,41 (m, 2H), 3,33-337 (m, 1H), 3,38- 3,46 (m, 1H), 3,49-1,54 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,41-7,65 (m, 8H), 10,86 (s, 1H). | 459 | 457 | forma R |
| 141 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 2,10 (ct, 2H, J = 16,2, 7,4 Hz), 2,38- 2,40 (m, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,39- 3,44 (m, 1H), 3,49-3,52 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,24- 7,28 (m, 3H), 7,42- 7,54 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). | 459 | 457 | forma R |
| 142 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,74 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,39 (sep t, 1H, J = 6,4, 7,0 Hz), 1,57 (dt, 2H, J = 7,0, 7,5 Hz), 2,27 (ct, 2H, J = 16,5, 7,5 Hz), 2,33-2,41 (m, 2H), 3,27-3,33 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,44-3,50 (m, 1H), 4,02 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 6,65 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,58-7,67 (m, 4H), 10,70 (s, 1H). | 419 | 417 | forma R |
| 143 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,82 (s, 9H), 0,92 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,58-1,66 (m, 2H), 2,27 (ct, 2H, J = 16,5, 7,5 Hz), 2,33- 2,39 (m, 2H), 3,27- 3,34 (m, 1H), 3,34- 3,42 (m, 1H), 3,44- 3,51 (m, 1H), 3,97- 4,05 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,58-7,67 (m, 4H), 10,70 (s, 1H). | 433 | 431 | forma R |

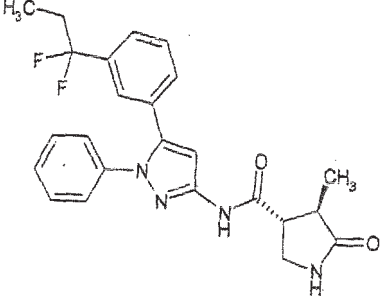
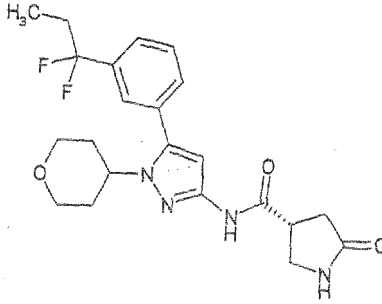
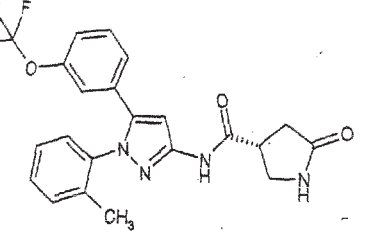
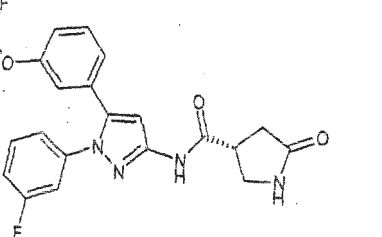
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|-------------|
| 144 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,69 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,89 (3H, s), 1,92-2,08 (2H, m), 2,36-2,43 (2H, m), 3,3-3,55 (3H, m), 7,05 (1H, s), 7,13 (1H, s), 7,25-7,50 (7H, m), 7,65 (1H, s), 10,81 (1H, s) | 439 | 437 | forma R |
| 145 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,76 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 2,36-2,43 (m, 2H), 2,44-2,49 (m, 2H), 3,35-3,54 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,23 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,30-7,44 (m, 3H), 7,59-7,72 (m, 3H), 10,87 (s, 1H). | 433 | 431 | forma R |
| 146 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,74 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,40 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 2,35-2,45 (m, 4H), 3,33-3,54 (m, 3H), 4,43 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 5,17 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 6,76 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,12 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 7,31-7,43 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 419 | 417 | forma R |
| 147 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,35-2,42 (m, 2H), 3,33-3,54 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,24-7,40 (m, 6H), 7,53 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,64 (s, 1H), 10,90 (s, 1H). | 449 | 447 | forma R |
| 148 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39 (2H, d, J = 8,6 Hz), 3,30-3,55 (3H, m), 4,73 (2H, c, J = 8,9 Hz), 6,80 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,97 (1H, s), 6,98-7,08 (2H, m), 7,20-7,45 (6H, m), 7,64 (1H, s), 10,87 (1H, s) | 445 | 443 | forma R |

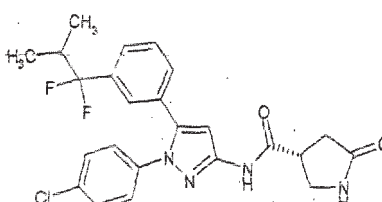
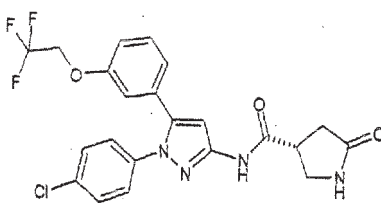
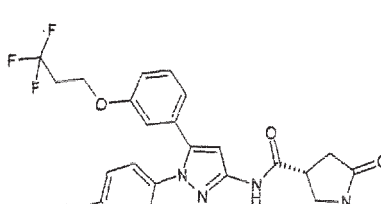
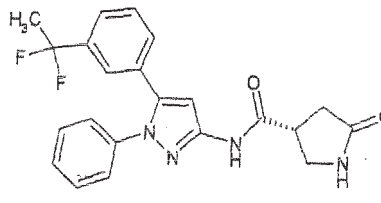
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|--|
| 149 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39 (2H, d, J = 8,4 Hz), 2,61-2,76 (2H, m), 3,30-3,55 (3H, m), 4,11 (2H, t, J = 5,7 Hz), 6,77-6,84 (2H, m), 6,91-6,98 (2H, m), 7,21-7,44 (6H, m), 7,64 (1H, s), 10,86 (1H, s) | 459 | 457 | forma R |
| 150 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,84-1,98 (m, 2H), 2,14-2,29 (m, 2H), 2,81-2,88 (m, 1H), 3,27-3,33 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,24-7,26 (m, 2H), 7,34-7,54 (m, 7H), 10,88 (s, 1H). | 445 | 443 | Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5) |
| 151 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,76 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,88-2,28 (m, 6H), 2,82-2,87 (m, 1H), 3,30-3,32 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,22-7,25 (m, 3H), 7,34-7,52 (m, 7H), 10,87 (s, 1H). | 439 | 437 | Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5) |
| 152 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,54 (cd, 1H, J = 9,6, 7,2 Hz), 3,04 (ddd, 1H, J = 8,6, 9,0, 9,6 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 9,0, 8,4 Hz), 3,44 (dd, 1H, J = 8,6, 8,4 Hz), 7,03 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,48-7,56 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 11,02 (s, 1H). | 479 | 477 | forma (3R,4R) |
| 153 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,13 (s, 9H), 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,39-3,45 (m, 1H), 3,49-3,51 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,25 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 7,4, 8,1 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,48 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,64 (s, 1H), 10,88 (s, 1H). | 437 | 435 | forma R |

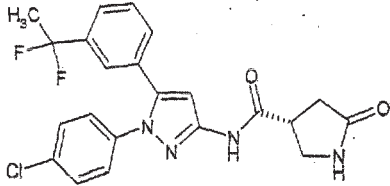
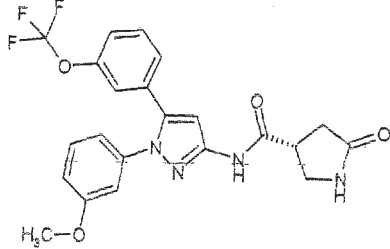
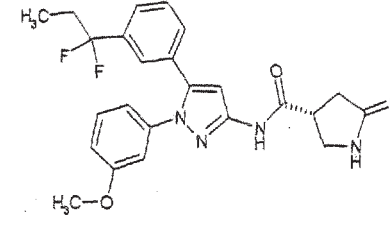
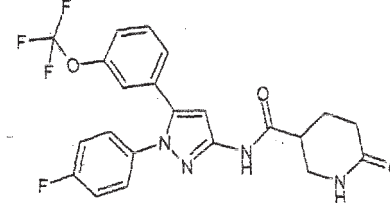
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|---------------|
| 154 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,76 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,09 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 2,06 (ct, 2H, J = 16,5, 7,5 Hz), 2,55 (cd, 1H, J = 9,7, 7,3 Hz), 3,04 (ddd, 1H, J = 8,5, 9,1, 9,7 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 8,5, 9,1 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 8,5, 8,5 Hz), 7,02 (s, 1H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,34-7,45 (m, 4H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 10,98 (s, 1H). | 439 | 437 | forma (3R,4R) |
| 155 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,94 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,75-1,85 (m, 2H), 2,00-2,13 (m, 2H), 2,28 (ct, 2H, J = 16,5, 7,5 Hz), 2,33-2,39 (m, 2H), 3,26-3,34 (m, 3H), 3,35-3,44 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,88-3,95 (m, 2H), 4,21-4,31 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,57-7,68 (m, 4H), 10,76 (s, 1H). | 433 | 431 | forma R |
| 156 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,91 (3H, s), 2,36-2,43 (2H, m), 3,30-3,55 (3H, m), 6,97 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,25-7,43 (6H, m), 7,47 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,64 (1H, s), 10,82 (1H, s) | 445 | 443 | forma R |
| 157 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,40 (m, 2H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,38-3,45 (m, 1H), 3,49-3,53 (1H), 7,02 (s, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,38-7,48 (m, 3H), 7,56 (dd, 1H, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,65 (s, 1H), 10,94 (s, 1H). | 449 | 447 | forma R |

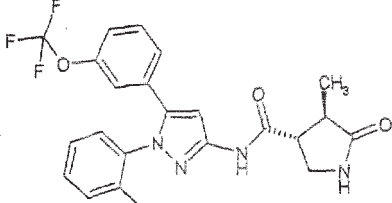
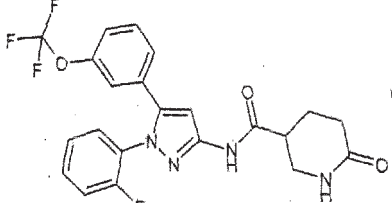
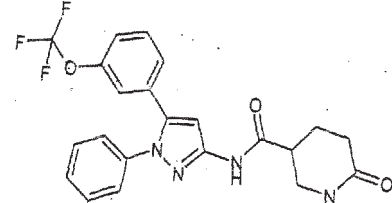
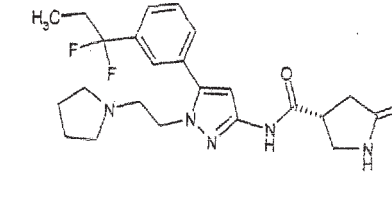
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|-------------|
| 158 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,80 (d, 6H, J = 7,0 Hz), 2,23-2,40 (m, 3H), 3,34-3,36 (m, 1H), 3,39-3,45 (m, 1H), 3,48-3,53 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,26 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,46-7,56 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). | 473 | 471 | forma R |
| 159 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,39-3,46 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 4,76 (c, 2H, J = 8,8 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,98 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 1,25 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 7,4, 8,0 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,64 (s, 1H), 10,90 (s, 1H). | 479 | 477 | forma R |
| 160 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,37-2,40 (m, 2H), 2,71 (ct, 2H, J = 5,9, 11,0 Hz), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,38-3,46 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 4,15 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,84 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,26 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 7,9, 8,4 Hz), 7,47 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,64 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 493 | 491 | forma R |
| 161 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,84 (t, 3H, J = 18,8 Hz), 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,39-3,46 (m, 1H), 3,47-3,53 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,33-7,54 (m, 7H), 7,64 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 411 | 409 | forma R |

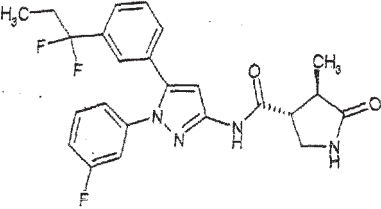
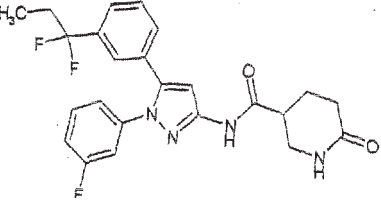
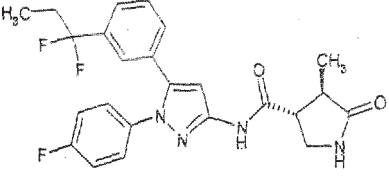
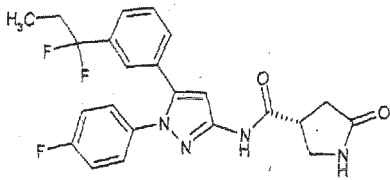
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|--|
| 162 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,89 (t, 3H, J = 19,0 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 3,33 (dd, 1H, J = 8,6, 8,6 Hz), 3,42 (ddt, 1H, J = 8,1, 8,6, 8,6 Hz), 3,51 (dd, 1H, J = 8,6, 8,6 Hz), 7,01 (s, 1H), 7,27 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,49 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,50 (dd, 1H, J = 7,4, 7,7 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,64 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). | 445 | 443 | forma R |
| 163 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,30-3,55 (3H, m), 3,67 (3H, s), 6,76 (1H, dd, J = 7,6, 1,4 Hz), 6,83 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,1, 2,2 Hz), 6,99 (1H, s), 7,13 (1H, s), 7,30 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,34-7,41 (2H, m), 7,54 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,64 (1H, s), 10,92 (1H, s) | 461 | 459 | forma R |
| 164 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,08 (2H, m), 2,39 (2H, d, J = 8,4 Hz), 3,30-3,55 (3H, m), 3,66 (3H, s), 6,76 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 6,81 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 6,98 (1H, s), 7,24-7,32 (2H, m), 7,41-7,56 (3H, m), 7,64 (1H, s), 10,91 (1H, s) | 455 | 453 | forma R |
| 165 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,86-1,99 (m, 2H), 2,13-2,28 (m, 2H), 2,80-2,88 (m, 1H), 3,28-3,31 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,25-7,37 (m, 6H), 7,51-7,54 (m, 2H), 10,87 (s, 1H). | 463 | 461 | Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5) |

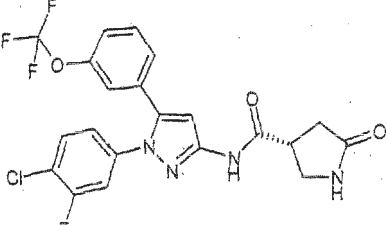
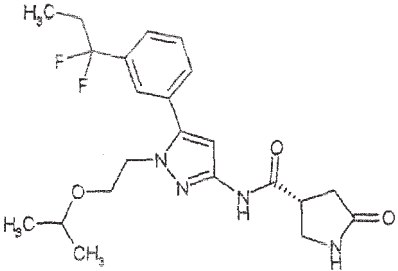
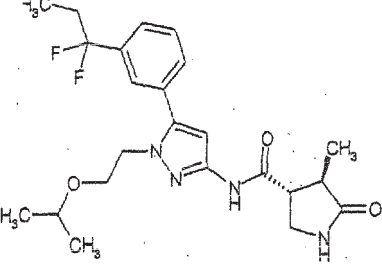
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|--|
| 166 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 2,55 (cd, 1H, J = 9,3, 7,0 Hz), 3,03 (ddd, 1H, J = 9,1, 9,2, 9,3 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 9,2, 8,8 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 9,1, 8,8 Hz), 7,08 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,31-7,37 (m, 4H), 7,49-7,62 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 10,99 (s, 1H). | 463 | 461 | forma (3R,4R) |
| 167 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,87-1,99 (m, 2H), 2,19-2,24 (m, 2H), 2,83-2,85 (m, 1H), 3,27-3,32 (m, 2H), 7,06-7,07 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 4H), 7,50-7,59 (m, 4H), 10,88 (s, 1H). | 463 | 461 | Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5) |
| 168 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,88-1,98 (m, 2H), 2,13-2,33 (m, 2H), 2,83-2,86 (m, 1H), 3,28-3,32 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H), 7,14-7,26 (m, 3H), 7,39-7,58 (m, 5H), 10,92 (s, 1H). | 463 | 461 | Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5) |
| 169 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,55-1,57 (m, 4H), 2,23-2,36 (m, 8H), 2,77 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,28-3,32 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 3,47-3,49 (m, 1H), 4,07 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 6,65 (s, 1H), 7,61-7,66 (m, 5H), 10,71 (s, 1H). | 446 | 444 | forma R |

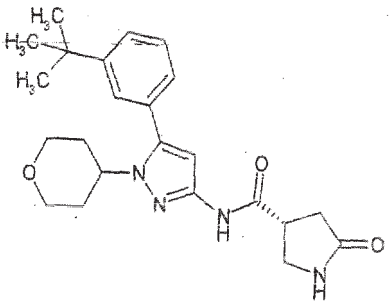
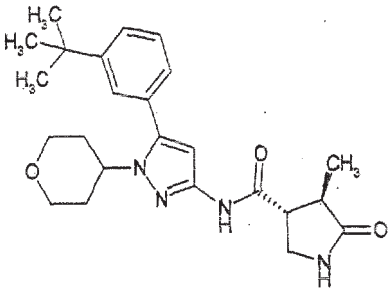
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|--|
| 170 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,09 (d, 3H, J = 73 Hz), 2,10 (ct, 2H, J = 16,4, 7,4 Hz), 2,54 (cd, 2H, J = 9,3, 7,3 Hz), 3,04 (ddd, 1H, J = 8,7, 8,8, 9,3 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 8,7, 8,8 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 8,7, 8,7 Hz), 7,03-7,28 (m, 5H), 7,41-7,53 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 11,01 (s, 1H). | 457 | 455 | forma (3R,4R) |
| 171 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,90-2,23 (m, 6H), 2,83-2,86 (m, 1H), 3,28-3,31 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,04-7,24 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,41-7,56 (m, 5H), 10,90 (s, 1H). | 457 | 455 | Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5) |
| 172 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,08 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 2,09 (ct, 2H, J = 16,5, 7,4 Hz), 2,54 (cd, 1H, J = 9,3, 7,4 Hz), 3,04 (ddd, 1H, J = 9,3, 8,8, 8,4 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 8,8, 8,6 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 8,6, 8,4 Hz), 7,02 (s, 1H), 7,24-7,32 (m, 5H), 7,41-7,53 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 10,97 (s, 1H). | 457 | 455 | forma (3R,4R) |
| 173 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 2,09 (ct, 2H, J = 16,5, 7,5 Hz), 2,38-2,40 (m, 2H), 3,34-3,35 (m, 1H), 3,38-3,46 (m, 1H), 3,50-3,52 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,23-7,32 (m, 5H), 7,42-7,54 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 443 | 441 | forma R |

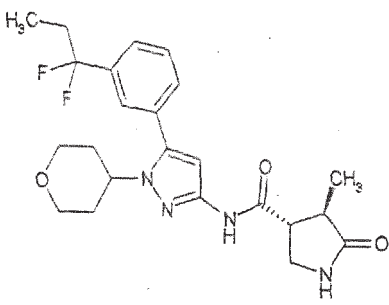
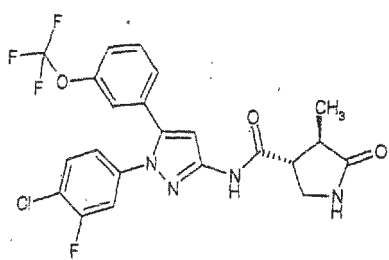
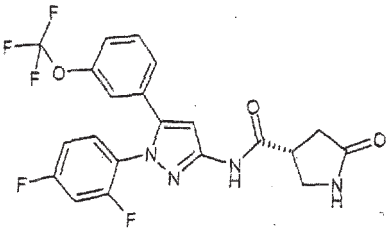
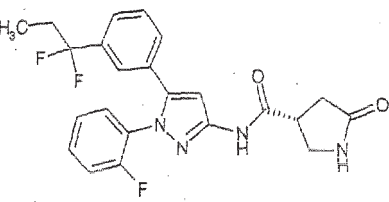
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|---------------|
| 174 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,31-2,33 (m, 2H), 3,23-3,28 (m, 1H), 3,36-3,38 (m, 1H), 3,43-3,45 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, J = 8,4, 8,4 Hz), 10,71 (s, 1H). | 483 | 481 | forma R |
| 175 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,99 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 2,26 (ct, 2H, J = 16,5, 7,5 Hz), 2,34-2,39 (m, 2H), 3,28-3,33 (m, 1H), 3,34-3,51 (m, 3H), 3,75 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 4,07 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 6,65 (s, 1H), 7,57-7,64 (m, 3H), 7,68 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,77 (s, 1H), 10,72 (s, 1H). | 435 | 433 | forma R |
| 176 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,99 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,07 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 2,26 (ct, 2H, J = 16,5, 7,5 Hz), 2,51 (cd, 1H, J = 6,9, 9,7 Hz), 3,01 (ddd, 1H, J = 8,3, 8,9, 9,7 Hz), 3,20 (dd, 1H, J = 8,9, 8,9 Hz), 3,42 (dd, 1H, J = 8,3, 8,3 Hz), 3,44 (sep, 1H, J = 6,0 Hz), 3,75 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 4,08 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 6,68 (s, 1H), 7,57-7,71 (m, 4H), 7,77 (s, 1H), 10,80 (s, 1H). | 449 | 447 | forma (3R,4R) |

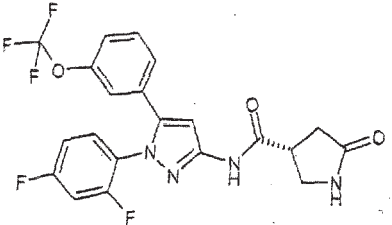
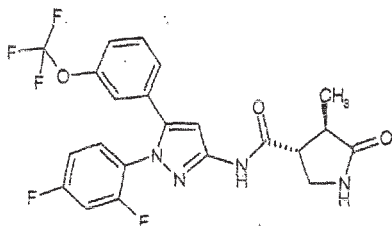
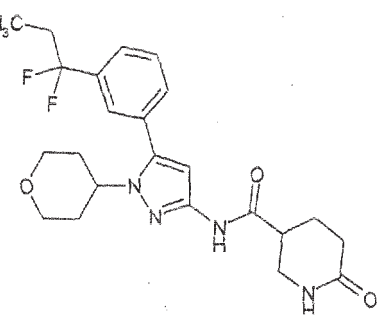
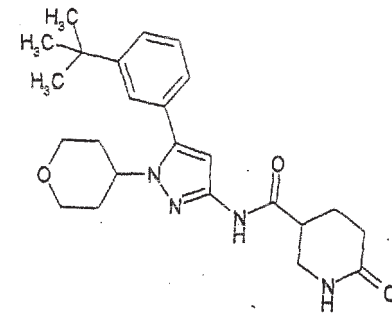
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|---------------|
| 177 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,32 (s, 9H), 1,76-1,85 (m, 2H), 2,03-2,15 (m, 2H), 2,30-2,41 (m, 2H), 3,26-3,35 (m, 3H), 3,35-3,44 (m, 1H), 3,44-3,51 (m, 1H), 3,89-3,96 (m, 2H), 4,24-4,34 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,26 (ddd, 1H, J = 7,7, 1,3, 1,0 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 1,6, 1,3 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,51 (ddd, 1H, J = 7,7, 1,6, 1,0 Hz), 7,62 (s, 1H), 10,72 (s, 1H). | 411 | 409 | forma R |
| 178 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,06 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,33 (s, 9H), 1,76-1,85 (m, 2H), 2,02-2,16 (m, 2H), 2,52 (cd, 1H, J = 9,7, 6,9 Hz), 3,01 (ddd, 1H, J = 8,5, 9,1, 9,7 Hz), 3,18 (dd, 1H, J = 9,1, 9,1 Hz), 3,26-3,35 (m, 2H), 3,41 (dd, 1H, J = 8,5, 8,5 Hz), 3,88-3,97 (m, 2H), 4,24-4,35 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,27 (ddd, 1H, J = 7,7, 1,6, 1,0 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 1,6, 1,6 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,51 (ddd, 1H, J = 7,7, 1,6, 1,0 Hz), 7,65 (s, 1H), 10,81 (s, 1H). | 425 | 423 | forma (3R,4R) |

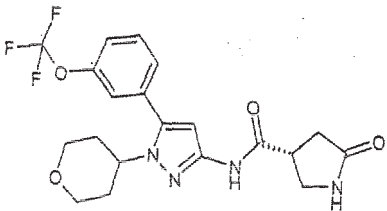
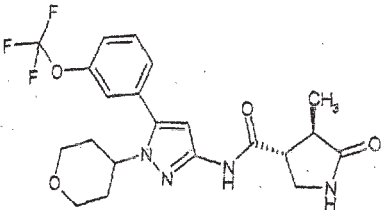
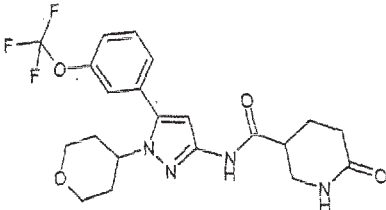
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|---------------|
| 179 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,94 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,06 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 1,75-1,85 (m, 2H), 2,01-2,14 (m, 2H), 2,28 (ct, 2H, J = 16,5, 7,5 Hz), 2,52 (cd, 1H, J = 9,7, 7,3 Hz), 3,02 (ddd, 1H, J = 8,5, 8,9, 9,7 Hz), 3,18 (dd, 1H, J = 8,9, 8,9 Hz), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,42 (dd, 1H, J = 8,5, 8,5 Hz), 3,87-3,97 (m, 2H), 4,21-4,32 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,58-7,69 (m, 4H), 10,85 (s, 1H). | 447 | 445 | forma (3R,4R) |
| 180 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,03 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 2,46 (cd, 1H, J = 9,3, 7,0 Hz), 2,97 (ddd, 1H, J = 9,7, 9,3, 8,7 Hz), 3,15 (dd, 1H, J = 8,3, 8,7 Hz), 3,38 (dd, 1H, J = 8,3, 9,7 Hz), 6,59 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,40 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, J = 8,8, 8,1 Hz), 10,79 (s, 1H). | 497 | 495 | forma (3R,4R) |
| 181 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 - (t, 3H J = 7,4 Hz), 2,10 (ct, 2H, J = 16,4, 7,4 Hz), 2,38- 2,40 (m, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,39- 3,47 (m, 1H), 3,50-3,52 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,04-7,24 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,41-7,54 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). | 443 | 441 | forma R |
| 182 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,71 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 2,02 (ct, 2H, J = 15,7, 7,4 Hz), 2,37- 2,39 (m, 2H), 3,33-3,34 (m, 1H), 3,37- 3,45 (m, 1H), 3,48-3,50 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,42-7,63 (m, 6H), 10,86 (s, 1H). | 443 | 441 | forma R |

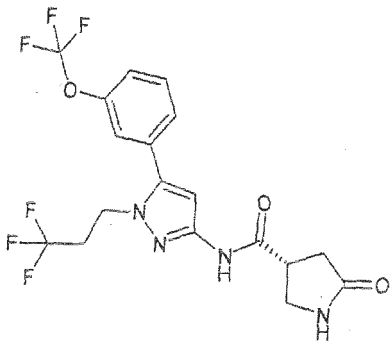
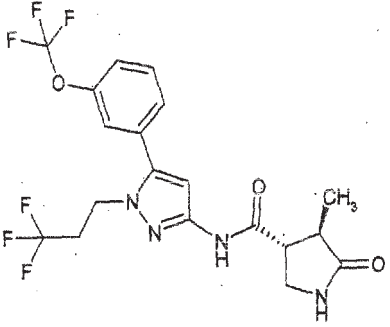
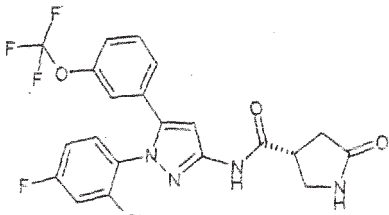
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|--|
| 183 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,37-2,39 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,47-3,51 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,41- 7,43 (m, 1H), 7,51- 7,53 (m, 1H), 7,60- 7,63 (m, 3H), 7,69 (dd, 1H, J = 8,1, 8,1 Hz), 7,79-7,82 (m, 1H), 8,12-8,13 (m, 1H), 10,91 (s, 1H). | 467 | 465 | forma R |
| 184 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,54 (cd, 1H, J = 9,3, 7,2 Hz), 3,03 (ddd, 1H, J = 8,5, 9,0, 9,3 Hz), 3,22 (dd, 1H, J = 8,5, 9,0 Hz), 3,44 (dd, 1H, J = 8,5, 9,0 Hz), 6,86 (s, 1H), 7,41- 7,43 (m, 1H), 7,51- 7,53 (m, 1H), 7,60- 7,61 (m, 2H), 7,65- 7,71 (m, 2H), 7,78- 7,83 (m, 1H), 8,12- 8,15 (m, 1H), 10,99 (s, 1H). | 481 | 479 | forma (3R,4R) |
| 185 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,94 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,75-1,99 (m, 4H), 2,01-2,35 (m, 4H), 2,28 (ct, 2H, J = 16,5, 7,5 Hz), 2,76-2,86 (m, 1H), 3,23-3,35 (m, 4H), 3,87-3,96 (m, 2H), 4,21-4,31 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,57-7,68 (m, 3H), 10,74 (s, 1H). | 447 | 445 | Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5) |
| 186 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,32 (s, 9H), 1,75- 1,99 (m, 4H), 2,02- 2,28 (m, 4H), 2,76- 2,85 (m, 1H), 3,22- 3,36 (m, 4H), 3,89- 3,97 (m, 2H), 4,24- 4,33 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,26 (ddd, 1H, J = 7,7, 1,3, 1,4 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 1,5, 1,4 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,51 (ddd, 1H, J = 7,7, 1,5, 1,3 Hz), 10,71 (s, 1H). | 425 | 423 | Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5) |

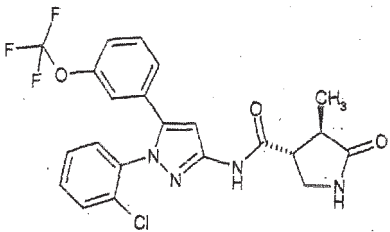
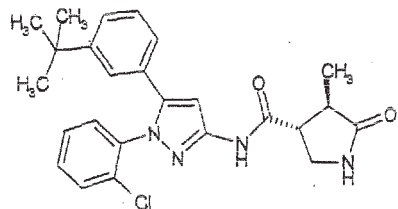
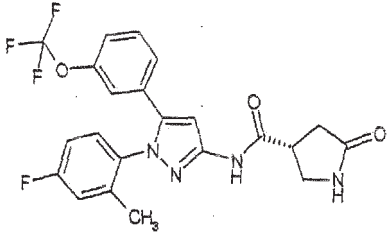
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|--|
| 187 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,79-1,82 (m, 2H), 2,01-2,10 (m, 2H), 2,35 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 2,36 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 3,30- 3,49 (m, 3H), 3,90- 3,93 (m, 2H), 4,25- 4,30 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 8,0, 8,0 Hz), 10,77 (s, 1H). | 439 | 437 | forma R |
| 188 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,06 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 1,78-1,84 (m, 2H), 2,01-2,10 (m, 2H), 2,53 (cd, 1H, J = 9,3, 7,1 Hz), 3,01 (ddd, 1H, J = 8,6, 9,3, 9,4 Hz), 3,18 (dd, 1H, J = 9,4, 8,5 Hz), 3,28-3,34 (m, 2H), 3,41 (dd, 1H, J = 8,6, 8,5 Hz), 3,90-3,93 (m, 2H), 4,25-4,30 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,46- 7,53 (m, 3H), 7,65- 7,69 (m, 2H), 10,85 (s, 1H). | 453 | 451 | forma (3R,4R) |
| 189 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,79-2,27 (m, 8H), 2,79-2,83 (m, 1H), 3,23-3,36 (m, 4H), 3,90-3,93 (m, 2H), 4,26-4,29 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,45- 7,52 (m, 4H), 7,66 (dd, 1H, J = 7,9, 7,9 Hz), 10,75 (s, 1H). | 453 | 451 | Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5) |

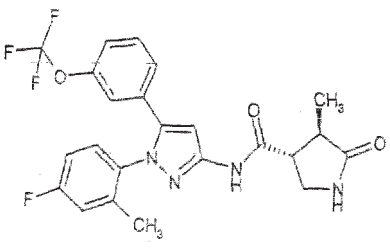
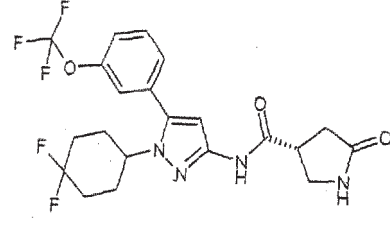
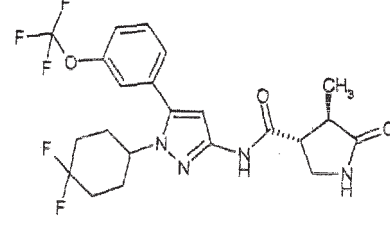
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|---------------|
| 190 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,36 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 2,82 (ct, 2H, J = 6,9, 11,3 Hz), 3,30 (dd, 1H, J = 8,5, 5,6 Hz), 3,39 (ddt, 1H, J = 8,5, 5,6, 8,5 Hz), 3,48 (dd, 1H, J = 8,5, 8,5 Hz), 4,25 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 6,70 (s, 1H), 7,50 (ddd, 1H, J = 7,5, 1,3, 1,3 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 1,3, 1,3 Hz), 7,54 (ddd, 1H, J = 7,5, 1,3, 1,3 Hz), 7,63 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 7,5, 7,5 Hz), 10,76 (s, 1H). | 451 | 449 | forma R |
| 191 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,06 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 2,52 (cd, 1H, J = 9,7, 7,3 Hz), 2,83 (ct, 2H, J = 6,9, 11,3 Hz), 3,01 (ddd, 1H, J = 8,3, 8,9, 9,7 Hz), 3,20 (dd, 1H, J = 8,9, 8,9 Hz), 3,42 (dd, 1H, J = 8,3, 8,3 Hz), 4,25 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 6,72 (s, 1H), 7,51 (ddd, 1H, J = 7,7, 1,3, 1,3 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 13, 1,3 Hz), 7,54 (ddd, 1H, J = 7,7, 1,3, 1,3 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz), 10,84 (s, 1H). | 465 | 463 | forma (3R,4R) |
| 192 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,37 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 2,38 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 3,32 (dd, 1H, J = 6,5, 8,5 Hz), 3,41 (dddd, 1H, J = 6,5, 7,7, 8,5, 8,6 Hz), 3,49 (dd, 1H, J = 8,5, 8,5 Hz), 6,80 (s, 1H), 7,47-7,57 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 7,66-7,71 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 10,82 (s, 1H). | 483 | 481 | forma R |

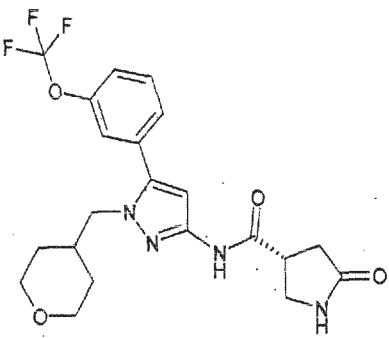
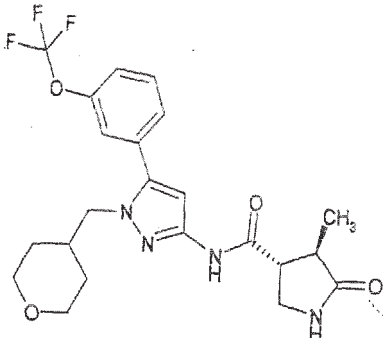
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|---------------|
| 193 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,56 (cd, 1H, J = 9,3, 7,2 Hz), 3,03 (ddd, 1H, J = 9,0, 9,3, 9,3 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 8,4, 9,0 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 8,4, 9,3 Hz), 7,02 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,47-7,56 (m, 3H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 10,96 (s, 1H). | 479 | 477 | forma (3R,4R) |
| 194 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,06 (s, 9H), 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,56 (cd, 1H, J = 9,3, 7,2 Hz), 3,03 (ddd, 1H, J = 9,0, 9,2, 9,3 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 8,5, 9,2 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 8,5, 9,0 Hz), 7,01 (s, 1H), 7,01-7,02 (m, 1H), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,45-7,56 (m, 3H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 10,90 (s, 1H). | 451 | 449 | forma (3R,4R) |
| 195 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,91 (s, 3H), 2,39 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 2,39 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 3,34 (dd, 1H, J = 8,5, 6,5 Hz), 3,42 (dddd, 1H, J = 6,5, 8,3, 8,5, 8,6 Hz), 3,50 (dd, 1H, J = 8,5, 8,5 Hz), 7,00 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,14 (td, 1H, J = 8,5, 2,9 Hz), 7,24 (dd, 1H, J = 9,7, 2,9 Hz), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H, J = 8,7, 5,5 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 8,7, 8,0 Hz), 7,64 (s, 1H), 10,83 (s, 1H). | 463 | 461 | forma R |

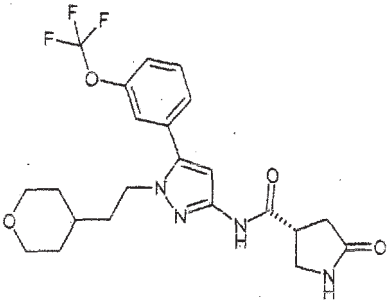
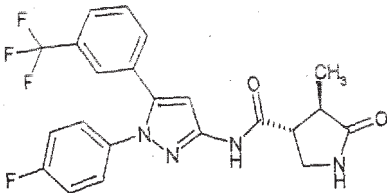
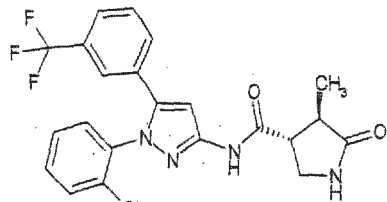
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|---------------|
| 196 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,91 (s, 3H), 2,55 (cd, 1H, J = 9,2, 7,2 Hz), 3,03 (ddd, 1H, J = 8,5, 9,1,9,2 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 8,7, 9,1 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 8,5, 8,7 Hz), -7,01 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,15 (dt, 1H, J = 2,8, 8,0 Hz), 7,24 (dd, 1H, J = 9,7, 2,8 Hz), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H, J = 8,0, 9,7 Hz), 7,49 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,68 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). | 477 | 475 | forma (3R,4R) |
| 197 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,93-2,13 (m, 8H), 2,34-2,36 (m, 2H), 3,27-3,49 (m, 3H), 4,29-4,33 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 7,9, 7,9 Hz), 10,77 (s, 1H). | 473 | 471 | forma R |
| 198 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,05 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,92-2,13 (m, 8H), 2,53 (cd, 1H, J = 9,3, 7,2 Hz), 3,00 (ddd, 1H, J = 8,6, 9,0, 9,3 Hz), 3,18 (dd, 1H, J = 8,6, 9,0 Hz), 3,41 (dd, 1H, J = 8,4, 8,6 Hz), 4,28-4,33 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,67-7,69 (m, 1H), 10,86 (s, 1H). | 487 | 485 | forma (3R,4R) |

(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|---------------|
| 199 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,96-1,10 (m, 2H), 1,27-1,35 (m, 2H), 1,90-2,03 (m, 1H), 2,36 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 3,11-3,20 (m, 2H), 3,30 (dd, 1H, J = 8,3, 5,6 Hz), 3,38 (ddt, 1H, J = 8,5, 5,6, 8,3 Hz), 3,47 (dd, 1H, J = 8,3, 8,3 Hz), 3,69-3,77 (m, 2H), 3,92 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 6,67 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H, J = 1,2, 1,2 Hz), 7,48 (ddd, 1H, J = 8,9, 1,2, 1,2 Hz), 7,52 (ddd, 1H, J = 7,7, 1,2, 1,2 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H, J = 8,9, 7,7 Hz), 10,71 (s, 1H). | 453 | 451 | forma R |
| 200 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,98-1,10 (m, 2H), 1,06 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,27-1,36 (m, 2H), 1,90-2,03 (m, 1H), 2,51 (cd, 1H, J = 9,7, 6,9 Hz), 3,00 (ddd, 1H, J = 8,5, 9,1, 9,7 Hz), 3,11-3,20 (m, 2H), 3,19 (dd, 1H, J = 9,1, 9,1 Hz), 3,41 (dd, 1H, J = 8,5, 8,5 Hz), 3,70-3,77 (m, 2H), 3,92 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 6,70 (s, 1H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,52 (ddd, 1H, J = 7,7, 1,3, 1,3 Hz), 7,66 (dd, 1H, J = 8,9, 7,7 Hz), 7,66 (s, 1H), 10,80 (s, 1H). | 467 | 465 | forma (3R,4R) |

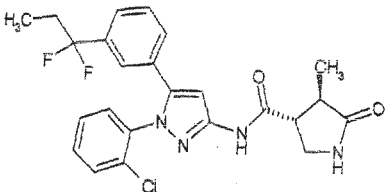
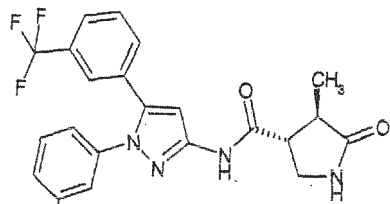
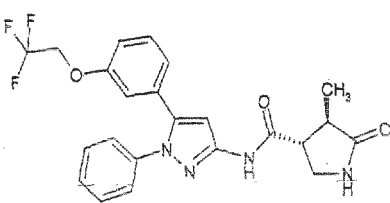
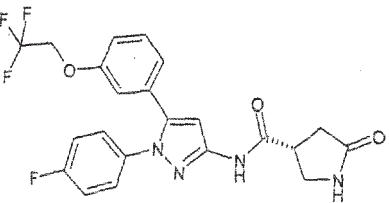
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|---------------|
| 201 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,98-1,11 (m, 2H), 1,20-1,35 (m, 3H), 1,61 (dt, 2H, J = 7,1,6,7 Hz), 2,36 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 3,07-3,18 (m, 2H), 3,30 (dd, 1H, J = 8,7, 5,6 Hz), 3,38 (ddt, 1H, J = 8,5, 5,6, 8,7 Hz), 3,47 (dd, 1H, J = 8,7, 8,7 Hz), 3,67-3,75 (m, 2H), 4,06 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 6,67 (s, 1H), 7,48 (ddd, 1H, J = 7,3, 1,2, 1,2 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 1,2, 1,2 Hz), 7,53 (ddd, 1H, J = 7,9, 1,2, 1,2 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H, J = 7,9, 7,3 Hz), 10,71 (s, 1H). | 467 | 465 | forma R |
| 202 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 2,54-2,57 (m, 1H), 3,04 (ddd, 1H, J = 18,1,8,4, 4,2 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 9,0,4,5 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 8,5, 4,2 Hz), 7,07 (s, 1H), 7,26-7,34 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 7,7, 3,8 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 10,99 (s, 1H). | 447 | 445 | forma (3R,4R) |
| 203 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,54-2,60 (m, 1H), 3,04 (ddd, 1H, J = 18,1,8,6, 4,3 Hz), 3,24 (dd, 1H, J = 8,8, 4,4 Hz), 3,46 (dd, 1H, J = 8,7, 4,4 Hz), 7,15 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,49- 7,68 (m, 8H), 10,97 (s, 1H). | 463 | 461 | forma (3R,4R) |

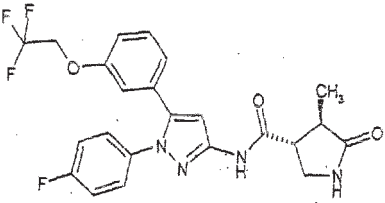
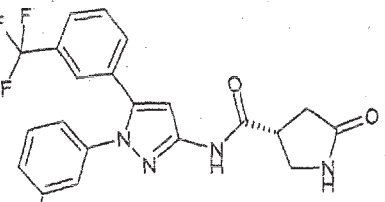
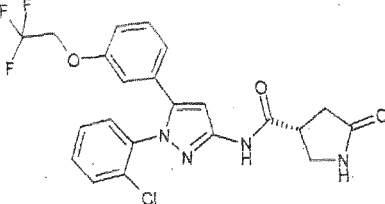
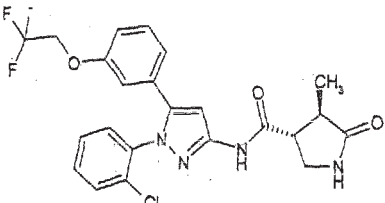
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|----------------------|--|----------|----------|---------------|
| 204 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,34-3,35 (m, 1H), 3,43-3,48 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,26-7,34 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,60-7,64 (m, 2H), 7,73 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 10,91 (s, 1H). | 433 | 431 | forma R |
| 205 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39-2,40 (m, 2H), 3,35-3,53 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,48-7,69 (m, 8H), 10,89 (s, 1H). | 449 | 447 | forma R |
| 206 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,53 (m, 3H), 4,77 (c, 2H, J = 8,8 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,98 (s, 1H), 7,02-7,15 (m, 4H), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 10,91 (s, 1H). | 463 | 461 | forma R |
| 207 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 2,57 (cd, 1H, J = 9,3, 7,0 Hz), 3,04 (ddd, 1H, J = 9,3, 9,3, 9,3 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 8,5, 9,3 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 8,5, 9,3 Hz), 7,07 (s, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,67-7,73 (m, 2H), 11,00 (s, 1H). | 429 | 427 | forma (3R,4R) |

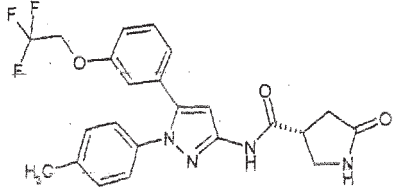
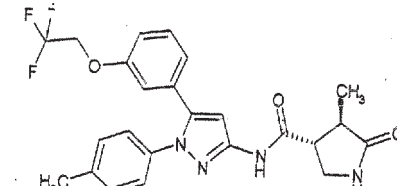
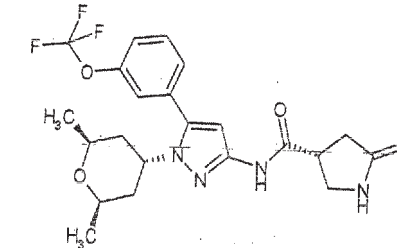
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|---------------|
| 208 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,69 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,02 (ct, 2H, J = 16,2, 7,4 Hz), 2,56 (cd, 1H, J = 9,3, 7,2 Hz), 3,03 (ddd, 1H, J = 8,5, 9,1, 9,3 Hz), 3,24 (dd, 1H, J = 8,8, 9,1 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 8,5, 8,8 Hz), 7,09 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,41-7,54 (m, 5H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 10,94 (s, 1H). | 473 | 471 | forma (3R,4R) |
| 209 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,56 (cd, 1H, J = 9,3, 7,2 Hz), 3,05 (ddd, 1H, J = 8,6, 9,2, 9,3 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 9,0, 9,2 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 8,6, 9,0 Hz), 7,04-7,06 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,18-7,27 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,56-7,65 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 11,03 (s, 1H). | 447 | 445 | forma (3R,4R) |
| 210 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,55 (cd, 1H, J = 9,3, 7,2 Hz), 3,04 (ddd, 1H, J = 8,6, 9,2, 9,3 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 8,6, 8,7 Hz), 3,44 (dd, 1H, J = 8,7, 9,2 Hz), 4,73 (c, 2H, J = 8,8 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,99 (s, 1H), 7,01-7,07 (m, 2H), 7,22-7,31 (m, 3H), 7,33-7,43 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 10,95 (s, 1H). | 459 | 457 | forma (3R,4R) |
| 211 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,75 (c, 2H, J = 8,8 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,97 (s, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,23-7,32 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 463 | 461 | forma R |

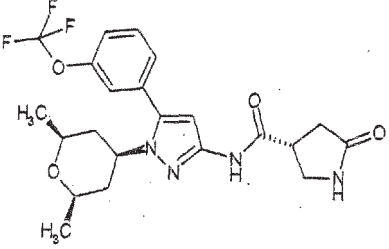
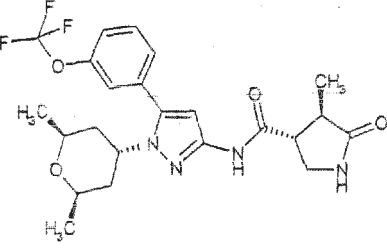
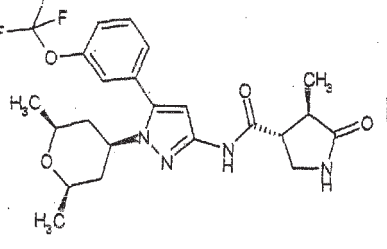
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|---------------|
| 212 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,55 (cd, 1H, J = 9,3, 7,2 Hz), 3,03 (ddd, 1H, J = 8,6, 9,3, 9,3 Hz), 3,22 (dd, 1H, J = 8,8, 9,3 Hz), 3,44 (dd, 1H, J = 8,6, 8,8 Hz), 4,75 (c, 2H, J = 8,8 Hz), 6,79-6,81 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,03-7,06 (m, 2H), 7,24-7,32 (m, 5H), 7,67 (s, 1H), 10,95 (s, 1H). | 477 | 475 | forma (3R,4R) |
| 213 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,39-3,53 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,56-7,66 (m, 4H), 7,75 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 10,95 (s, 1H). | 433 | 431 | forma R |
| 214 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,41 (m, 2H), 3,34-3,52 (m, 3H), 4,70 (c, 2H, J = 8,8 Hz), 6,76 (dd, 1H, J = 7,9, 2,0 Hz), 6,94 (dd, 1H, J = 2,0, 2,0 Hz), 7,00 (dd, 1H, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,05 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H, J = 7,9, 8,1 Hz), 7,46-7,54 (m, 2H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 10,83 (s, 1H). | 479 | 477 | forma R |
| 215 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,57 (cd, 1H, J = 9,3, 7,2 Hz), 3,03 (ddd, 1H, J = 8,5, 8,8, 9,3 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 8,6, 8,8 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 8,5, 8,6 Hz), 4,71 (c, 2H, J = 8,8 Hz), 6,75-6,77 (m, 1H), 6,95-7,01 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H, J = 8,3, 8,3 Hz), 7,46-7,54 (m, 2H), 7,57-7,62 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). | 493 | 491 | forma (3R,4R) |

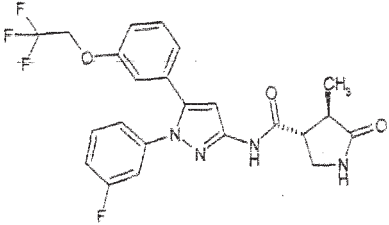
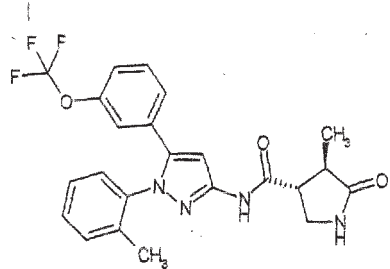
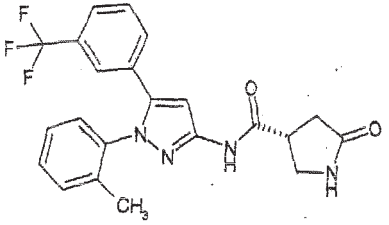
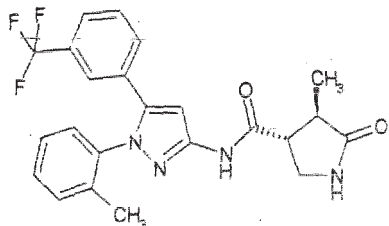
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|---|
| 216 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,31 (s, 3H), 2,38 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 3,33 (dd, 1H, J = 8,4, 8,5 Hz), 3,41 (ddt, 1H, J = 8,4, 8,5, 8,6 Hz), 3,50 (dd, 1H, J = 8,4, 8,4 Hz), 4,73 (c, 2H, J = 8,9 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,95 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,03 (dd, 1H, J = 8,0, 2,4 Hz), 7,12 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,20 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 7,7, 8,0 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 459 | 457 | forma R |
| 217 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,7 Hz), 2,31 (s, 3H), 2,55 (cd, 1H, J = 9,3, 7,7 Hz), 3,03 (ddd, 1H, J = 9,3, 9,4, 9,5 Hz), 3,22 (dd, 1H, J = 8,7, 9,4 Hz), 3,44 (dd, 1H, J = 8,7, 9,5 Hz), 4,74 (c, 2H, J = 9,0 Hz), 6,78-6,80 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,02-7,05 (m, 2H), 7,12 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,21 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 7,9, 7,9 Hz), 7,67 (s, 1H), 10,94 (s, 1H). | 473 | 471 | forma (3R,4R) |
| 218 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,57-1,65 (m, 2H), 1,79-1,82 (m, 2H), 2,38-2,43 (m, 2H), 3,32-3,56 (m, 3H), 4,26-4,29 (m, 2H), 4,67-4,69 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 10,04 (s, 1H). | 467 | 465 | Anillo lactama: forma R; Anillo Tetrahidropirano: forma (2R 4S, 6S) |

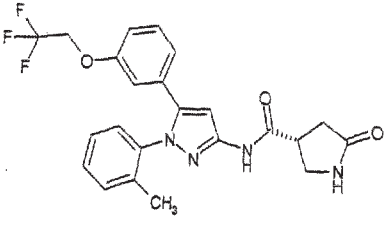
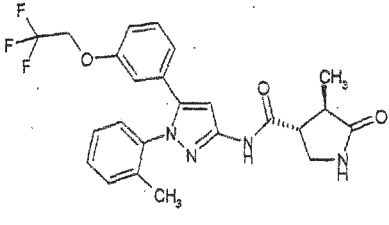
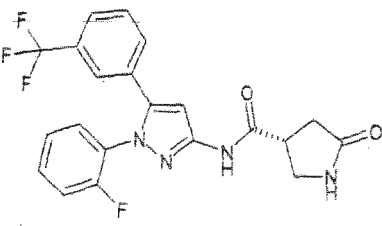
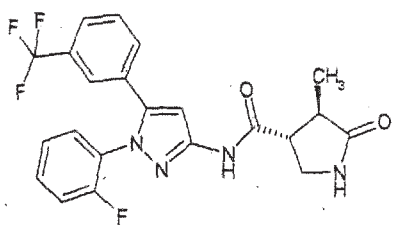
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|--|
| 219 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,15 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,63-1,72 (m, 2H), 1,82-1,85 (m, 2H), 2,39-2,44 (m, 2H), 3,35-3,37 (m, 1H), 3,42-3,49 (m, 1H), 3,53-3,57 (m, 3H), 4,36-4,41 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 7,7, 8,1 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 10,07 (s, 1H). | 467 | 465 | Anillo lactama: forma R; anillo Tetrahidro pirano: forma (2R, 4R, 6S) |
| 220 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,07 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,13 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,80-1,83 (m, 2H), 2,53 (cd, 1H, J = 9,3, 6,9 Hz), 3,05 (ddd, 1H, J = 8,5, 9,1, 9,3 Hz), 3,26 (dd, 1H, J = 8,5, 8,9 Hz), 3,48 (dd, 1H, J = 8,9, 9,1 Hz), 4,24-4,30 (m, 2H), 4,66-4,69 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 8,1, 8,1 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 10,09 (s, 1H). | 481 | 479 | Anillo lactama: forma (3R,4R); Anillo Tetrahidro pirano 2R: forma (2R, 4S, 6S) |
| 221 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,14 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 1,17 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,64-1,74 (m, 2H), 1,82-1,88 (m, 2H), 2,55 (cd, 1H, J = 9,3, 7,3 Hz), 3,06 (ddd, 1H, J = 8,5, 8,9, 9,3 Hz), 3,27 (dd, 1H, J = 8,5, 9,3 Hz), 3,50 (dd, 1H, J = 8,9, 9,3 Hz), 3,54-3,60 (m, 2H), 4,35-4,40 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 10,14 (s, 1H). | 481 | 479 | Anillo lactama: forma (3R,4R); anillo Tetrahidro pirano: forma (2R, 4R, 6S) |

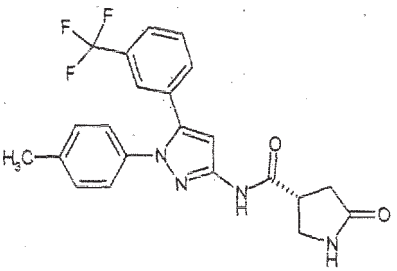
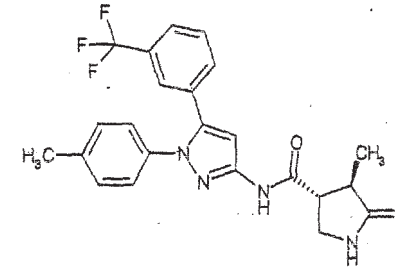
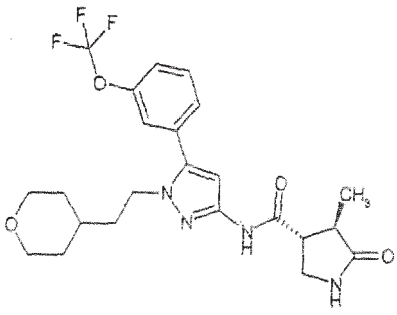
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|---------------|
| 222 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,55-2,57 (m, 1H), 3,04 (ddd, 1H, J = 8,8, 4,4, 2,2 Hz), 3,22 (dd, 1H, J = 9,0, 4,5 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 8,8, 4,4 Hz), 4,77 (c, 2H, J = 8,8 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,00 (s, 1H), 7,16-7,32 (m, 7H), 7,67 (s, 1H), 10,99 (s, 1H). | 477 | 475 | forma (3R,4R) |
| 223 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,07 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,90 (3H, s), 2,48-2,60 (1H, m), 3,02 (1H, ddd, J = 9,3, 9,0, 8,8 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 9,0, 8,8 Hz), 3,44 (1H, dd, J = 9,0, 8,8 Hz), 6,97 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,24-7,42 (6H, m), 7,45 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,66 (1H, s), 10,90 (1H, s) | 459 | 457 | forma (3R,4R) |
| 224 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,90 (3H, s), 2,34-2,44 (2H, m), 3,30-3,55 (3H, m), 7,10 (1H, s), 7,24-7,42 (5H, m), 7,49-7,58 (2H, m), 7,59-7,68 (2H, m), 10,82 (1H, s) | 429 | 427 | forma R |
| 225 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,91 (3H, s), 2,48-2,60 (1H, m), 3,03 (1H, ddd, J = 8,8, 8,8, 8,8 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 9,0, 8,6 Hz), 3,44 (1H, dd, J = 9,0, 8,6 Hz), 7,12 (1H, s), 7,26-7,42 (5H, m), 7,50-7,58 (2H, m), 7,60-7,69 (2H, m), 10,91 (1H, s) | 443 | 441 | forma (3R,4R) |

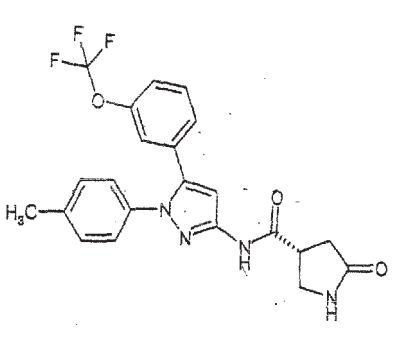
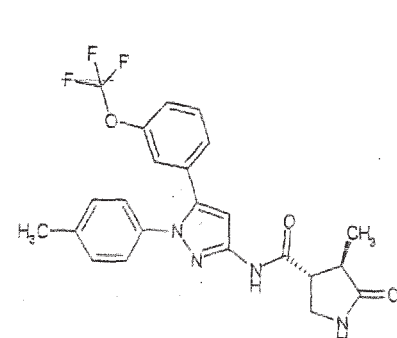
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|---|----------|----------|---------------|
| 226 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,90 (s, 3H), 2,37-2,39 (m a, 2H), 3,32-3,51 (m, 3H), 4,65 (c, 2H, J = 8,9 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,88 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H, J = 8,1, 2,6 Hz), 7,02 (s, 1H), 7,23-7,34 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,76 (s, 1H) | 459 | 457 | forma R |
| 227 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,90 (s, 3H), 2,37-2,39 (m, 2H), 3,32-3,51 (m, 3H), 4,65 (c, 2H, J = 8,9 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,88 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H, J = 8,1, 2,6 Hz), 7,02 (s, 1H), 7,23-7,34 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,76 (s, 1H) | 473 | 471 | forma (3R,4R) |
| 228 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,90 (s, 3H), 2,37-2,39 (m, 2H), 3,32-3,51 (m, 3H), 4,65 (c, 2H, J = 8,9 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,88 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H, J = 8,1, 2,6 Hz), 7,02 (s, 1H), 7,23-7,34 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,76 (s, 1H) | 433 | 431 | forma R |
| 229 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 2,52-2,59 (m, 1H), 3,04 (ddd, 1H, J = 8,5, 8,5, 8,5 Hz), 3,24 (dd, 1H, J = 8,9, 8,9 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 8,5, 8,5 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,49-7,64 (m, 4H), 7,65-7,75 (m, 2H), 11,00 (s, 1H) | 447 | 445 | forma (3R,4R) |

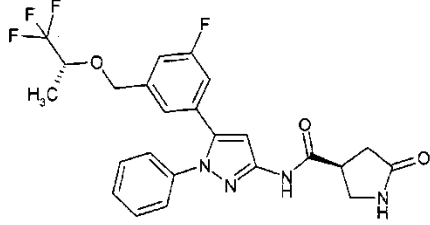
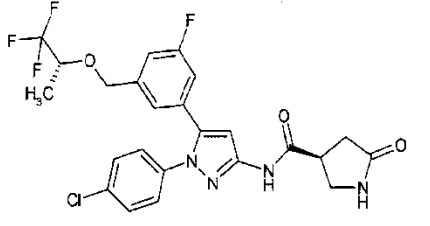
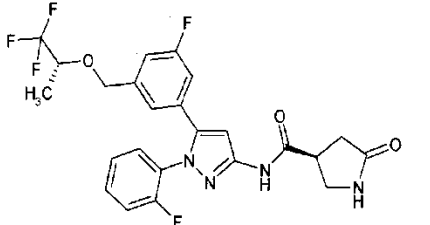
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|---------------|
| 230 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,31 (s, 3H), 2,37 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32 (dd, 5H, J = 8,5, 6,0 Hz), 3,36-3,45 (m, 1H), 3,49 (dd, 1H, J = 8,5, 8,5 Hz), 7,00 (s, 1H), 7,12 (dd, 2H, J = 6,5, 1,9 Hz), 7,21 (dd, 2H, J = 6,5, 2,1 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,51 (s, 1H), 7,58 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 7,7 Hz), | 429 | 427 | forma R |
| 231 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,07 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 2,53 (cd, 1H, J = 9,5, 7,2 Hz), 3,02 (ddd, 1H, J = 9,5, 9,0, 9,0 Hz), 3,11 (dd, 1H, J = 9,0, 9,0 Hz), 3,43 (dd, 1H, J = 9,0, 9,0 Hz), 7,03 (s, 1H), 7,13 (dd, 2H, J = 6,4, 2,0 Hz), 7,21 (dd, 2H, J = 6,4, 1,9 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,58 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,70 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 10,97 (s, 1H). | 443 | 441 | forma (3R,4R) |
| 232 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,97-1,11 (m, 2H), 1,06 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,20-1,35 (m, 3H), 1,61 (dt, 2H, J = 7,3, 6,5 Hz), 2,51 (cd, 1H, J = 9,7, 6,9 Hz), 3,00 (ddd, 1H, J = 8,5, 9,1, 9,7 Hz), 3,08-3,16 (m, 2H), 3,19 (dd, 1H, J = 9,1, 9,1 Hz), 3,41 (dd, 1H, J = 8,5, 8,5 Hz), 3,67-3,75 (m, 2H), 4,06 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 6,69 (s, 1H), 7,48 (ddd, 1H, J = 7,1, 1,4, 1,4 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 1,4, 1,4 Hz), 7,54 (ddd, 1H, J = 7,9, 1,4, 1,4 Hz), 7,66 (dd, 1H, J = 7,9, 7,1 Hz), 7,66 (s, 1H), 10,80 (s, 1H). | 481 | 479 | forma (3R,4R) |

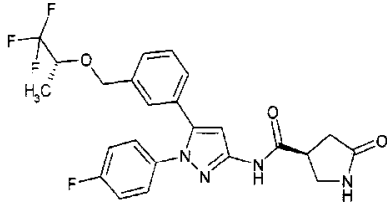
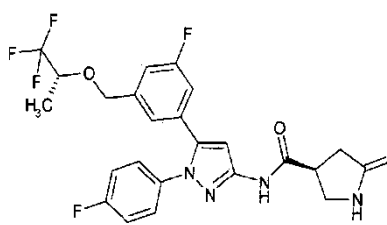
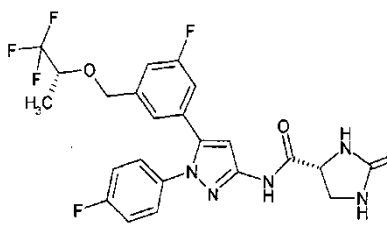
(continuación)

| Ej. N.º | Estructura Molecular | RMN | EM (M+H) | EM (M-H) | Comentarios |
|---------|---|--|----------|----------|---------------|
| 233 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,32 (s, 3H), 2,39 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 3,33 (dd, 1H, J = 8,7, 5,6 Hz), 3,42 (ddt, 1H, J = 8,5, 5,6, 8,7 Hz), 3,50 (dd, 1H, J = 8,7, 8,7 Hz), 6,98 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H, J = 1,2, 1,2 Hz), 7,13 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,22 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,32 (ddd, 1H, J = 8,1, 1,2, 1,2 Hz), 7,35 (ddd, 1H, J = 8,1, 1,2, 1,2 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,1, 8,1 Hz), 7,64 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 445 | 443 | forma R |
| 234 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 2,32 (s, 3H), 2,54 (cd, 1H, J = 9,7, 7,3 Hz), 3,03 (ddd, 1H, J = 8,7, 9,1, 9,7 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 9,1, 9,1 Hz), 3,44 (dd, 1H, J = 8,7, 8,7 Hz), 7,01 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H, J = 1,1, 1,3 Hz), 7,14 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,22 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,32 (ddd, 1H, J = 8,1, 1,1, 1,3 Hz), 7,35 (ddd, 1H, J = 8,1, 1,1, 1,3 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,1, 8,1 Hz), 7,68 (s, 1H), 10,98 (s, 1H). | 459 | | forma (3R,4R) |

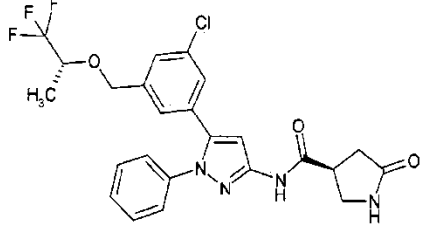
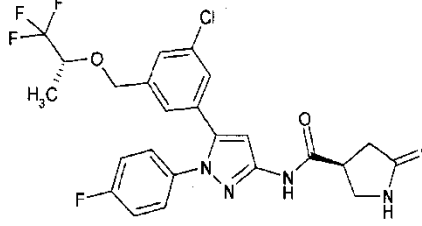
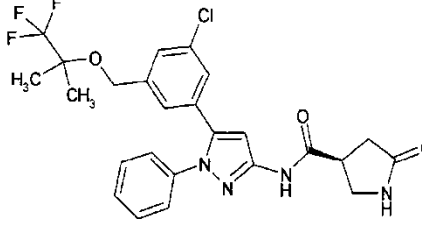
[Tabla 2]

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|--|
| 235 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,18 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 2,36-2,38 (m, 2H), 3,32-3,33 (m, 1H), 3,37-3,41 (m, 1H), 3,46-3,49 (m, 1H), 4,10 (cc, 1H, J = 6,5, 9,4 Hz), 4,57 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 6,96-3,98 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 10,88 (s, 1H). | 491 | 489 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 236 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,48-3,51 (m, 1H), 4,10-4,15 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,27 (dd, 2H, J = 6,6, 2,0 Hz), 7,48 (dd, 2H, J = 6,6, 2,0 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,91 (s, 1H). | 525 | 523 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 237 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,29 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,59 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,8 Hz), 3,29-3,40 (m, 1H), 3,60 (dd, 1H, J = 9,2 Hz), 3,67-3,80 (m, 2H), 4,52 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 6,08 (s, 1H), 6,85 (dt, 1H, J = 9,6, 2,0 Hz), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,09-7,17 (m, 2H), 7,22 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,34-7,22 (m, 2H), 8,69 (s, 1H). | 509 | 507 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |

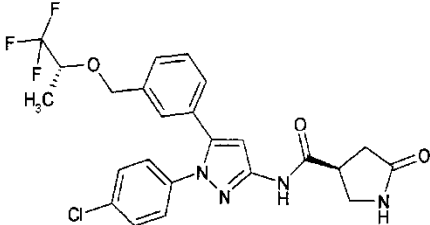
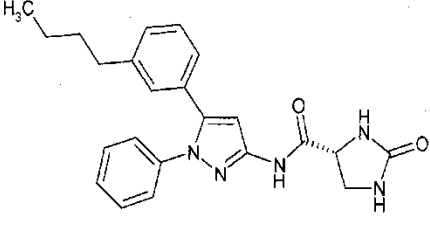
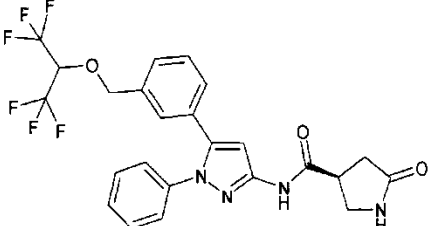
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|--|
| 238 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 2,38-2,39 (m, 2H), 3,33-3,34 (m, 1H), 3,39-3,43 (m, 1H), 3,49-3,51 (m, 1H), 4,09-4,11 (m, 1H), 4,59 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 6,92 (s, 1H), 7,18-7,39 (m, 8H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 491 | 489 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 239 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,31 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,61 (dd, 1H, J = 16,8, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 16,8, 8,4 Hz), 3,31-3,42 (m, 1H), 3,61 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,67-3,83 (m, 2H), 4,55 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,65 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 6,04 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,98-7,10 (m, 5H), 7,19-7,25 (m, 2H), 8,48 (s, 1H). | 509 | 507 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 240 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 3,35 (dd; 1H, J = 8,6, 6,2 Hz), 3,58 (dd, 1H, J = 9,3, 8,6 Hz), 4,12 (ct, 1H, J = 9,7, 6,0 Hz), 4,31 (dd, 1H, J = 9,3, 6,2 Hz), 4,60 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 6,33 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,23-7,35 (m, 4H), 10,72 (s, 1H). | 510 | 509 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; posición alfa del grupo carbonilo (amida): forma R |

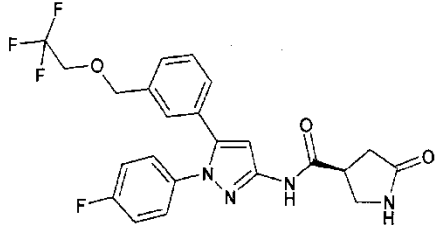
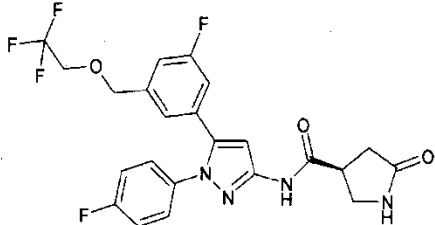
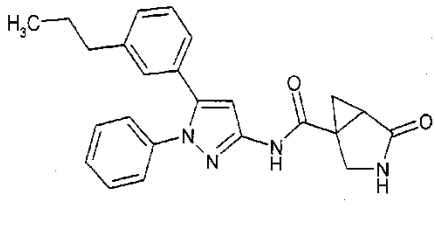
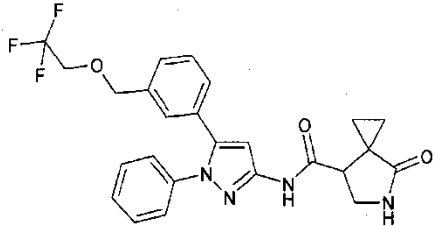
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|---|
| 241 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,18 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 2,36-2,38 (m, 2H), 3,32-3,33 (m, 1H), 3,37-3,41 (m, 1H), 3,46-3,49 (m, 1H), 4,10 (cc, 1H, J = 6,5, 9,4 Hz), 4,57 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 6,98 (s, 1H), 7,19-7,20 (m, 2H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 10,88 (s, 1H). | 507 | 505 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 242 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,18 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 2,36-2,38 (m, 2H), 3,32-3,33 (m, 1H), 3,37-3,41 (m, 1H), 3,46-3,49 (m, 1H), 4,10 (cc, 1H, J = 6,5, 9,4 Hz), 4,57 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 6,97 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,23-7,32 (m, 5H), 7,37 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 525 | 523 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 243 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,32 (s, 6H), 2,37-2,42 (m, 2H), 3,33-3,53 (m, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,33-7,45 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 521 | 519 | forma S |

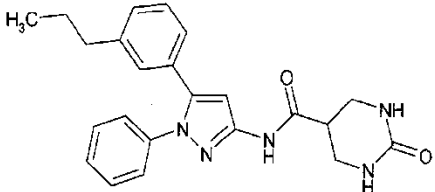
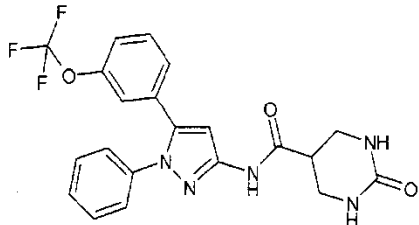
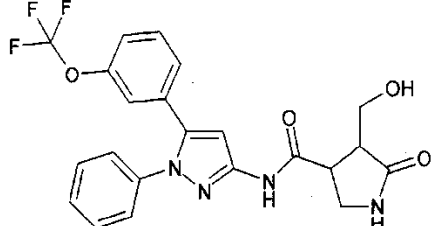
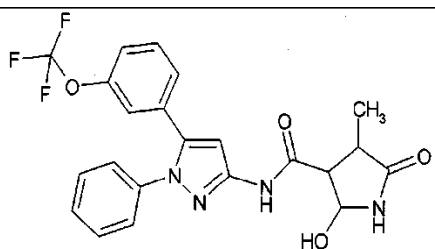
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|---|
| 244 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,29 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 2,61 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,8 Hz), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,61 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,68-3,82 (m, 2H), 4,57 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,68 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,90 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,28-7,35 (m, 4H), 8,38 (s, 1H). | 507 | 505 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 245 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,82 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,15 (ct, 2H, J = 7,4 Hz, 7,4Hz), 1,39 (tt, 2H, J = 7,4 Hz, 7,4Hz), 2,48 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 3,36 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, 5,6Hz), 3,59 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, 9,2Hz), 4,32 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, 5,6Hz), 6,33 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,32-7,43 (m, 3H), 10,70 (s, 1H). | 404 | 402 | forma R |
| 246 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,36-2,38 (m, 2H), 3,32-3,33 (m, 1H), 3,37-3,41 (m, 1H), 3,46-3,49 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 5,53-5,59 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,17- 7,18 (m, 1H), 7,22- 7,24 (m, 2H), 7,34- 7,41 (m, 6H), 7,63 (s, 1H), 10,88 (s, 1H). | 527 | 525 | forma S |

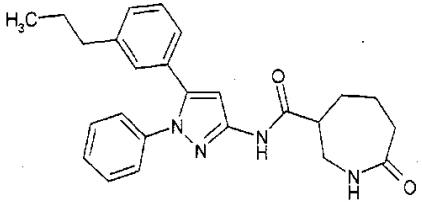
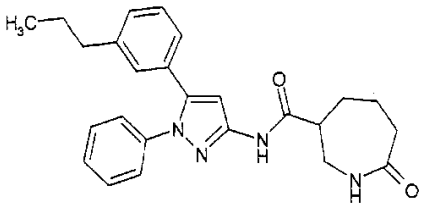
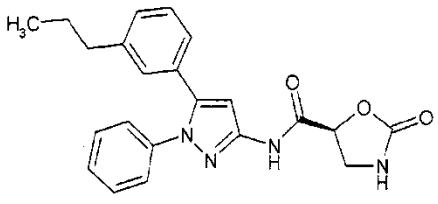
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|--|
| 247 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,40 (m, 2H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,98 (c, 2H, J = 9,3 Hz), 4,61 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,18-7,40 (m, 8H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 477 | 475 | forma S |
| 248 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,61 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,8 Hz), 3,32-3,42 (m, 1H), 3,61 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,71 (dd, 1H, J = 9,6, 7,2 Hz), 3,79 (c, 2H, J = 8,8 Hz), 4,59 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,99-7,10 (m, 5H), 7,19-7,24 (m, 2H), 8,48 (s, 1H). | 495 | 493 | forma S |
| 249 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,83-0,88 (m, 4H), 1,22-1,28 (m, 3H), 1,95 (dd, 1H, J = 9,3, 4,8 Hz), 2,49 (t, 2H, J = 8,5 Hz), 3,60 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 4,01 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 5,14 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,04-7,34 (m, 9H), 7,83 (s, 1H). | 401 | 399 | Diastereoisómero individual (racemato) |
| 250 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,66-0,71 (m, 1H), 0,78-0,82 (m, 1H), 0,88-0,99 (m, 2H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,50-3,54 (m, 1H), 3,56-3,60 (m, 1H), 3,97 (c, 2H, J = 9,3 Hz), 4,61 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,31-7,41 (m, 5H), 7,72 (s, 1H), 10,73 (s, 1H). | 485 | 483 | Sustancia ópticamente activa |

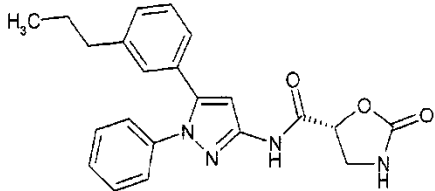
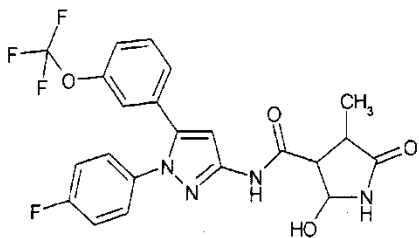
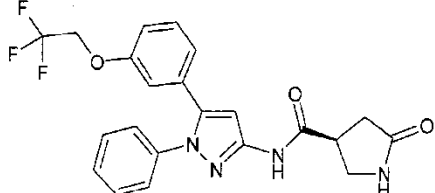
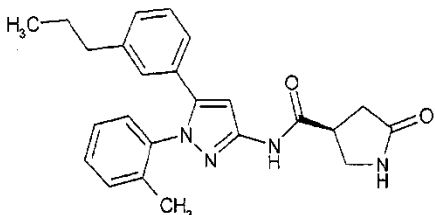
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|--|
| 251 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,4, 7,4 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,87-2,92 (m, 1H), 3,27-3,30 (m, 4H), 6,23 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,17-7,27 (m, 4H), 7,33-7,41 (m, 3H), 10,91 (s, 1H). | 404 | 401 | Ninguno |
| 252 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,88-2,91 (m, 1H), 3,27-3,31 (m, 4H), 6,23 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,24-7,26 (m, 2H), 7,33-7,54 (m, 6H), 10,96 (s, 1H). | 446 | 444 | Ninguno |
| 253 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,63-2,70 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,40-3,52 (m, 2H), 3,58-3,72 (m, 2H), 4,86 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 7,02 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,33-7,45 (m, 5H), 7,52 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,70 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 461 | 459 | forma trans (Racemato) |
| 254 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,13 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 2,52-2,55 (m, 1H), 2,71-2,77 (m, 1H), 3,69-3,73 (m, 1H), 4,21-4,23 (m, 1H), 4,33-4,36 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,34-7,44 (m, 6H), 7,51-7,53 (m, 1H), 11,16 (s, 1H). | 461 | 459 | Diastereoisómero individual (racemato) |

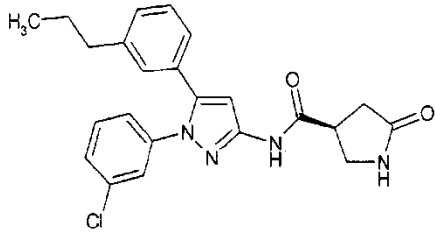
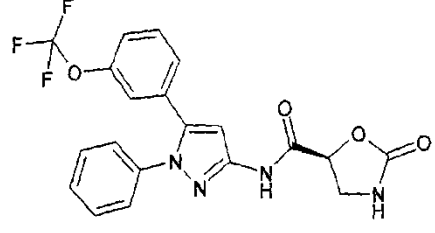
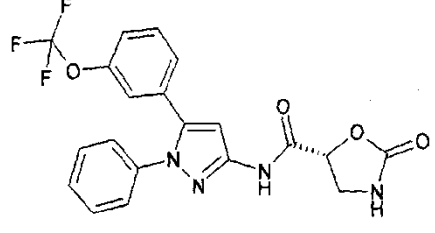
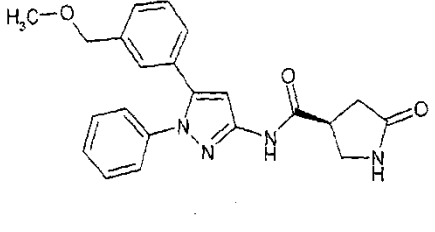
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|---|
| 255 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,39-1,47 (m, 1H), 1,44 (ct, 2H, J = 7,4, 7,5 Hz), 1,76- 2,06 (m, 3H), 2,19- 2,22 (m, 1H), 2,45 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,53- 2,56 (m, 1H), 3,12- 3,18 (m, 1H), 3,35- 3,38 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,16-7,28 (m, 4H), 7,31-7,43 (m, 4H), 10,72 (s, 1H). | 417 | 415 | Sustancia ópticamente activa (Información de Estructura A) Isómero óptico del Ejemplo 256 |
| 256 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,39-1,47 (m, 1H), 1,44 (ct, 2H, J = 7,4, 7,5 Hz), 1,76- 2,06 (m, 3H), 2,19- 2,22 (m, 1H), 2,45 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,53- 2,56 (m, 1H), 3,12- 3,18 (m, 1H), 3,35- 3,38 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,16-7,28 (m, 4H), 7,31-7,43 (m, 4H), 10,72 (s, 1H). | 417 | 415 | Sustancia ópticamente activa (Información de Estructura A) Isómero óptico del Ejemplo 255 |
| 257 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,3, 7,9 Hz), 2,45 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 3,52 (dd, 1H, J = 9,0, 5,9 Hz), 3,75 (dd, 1H, J = 9,2, 9,0 Hz), 5,13 (dd, 1H, J = 9,2, 5,9 Hz), 6,89 (s, 1H), 7,01-7,10 (m, 2H), 7,19-7,41 (m, 7H), 7,75 (s, 1H). 11,04 (s, 1H). | 391 | 389 | forma S |

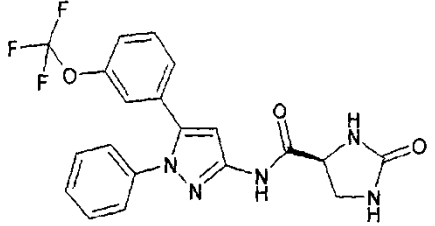
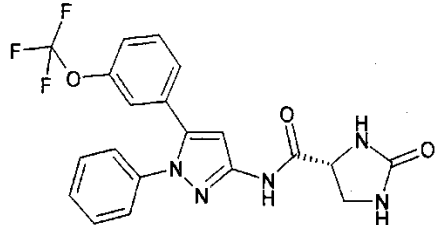
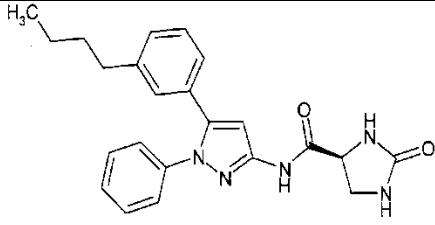
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|--|
| 258 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,3, 7,9 Hz), 2,45 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 3,52 (dd, 1H, J = 9,0, 5,9 Hz), 3,75 (dd, 1H, J = 9,2, 9,0 Hz), 5,13 (dd, 1H, J = 9,2, 5,9 Hz), 6,89 (s, 1H), 7,01-7,10 (m, 2H), 7,19-7,41 (m, 7H), 7,75 (s, 1H), 11,04 (s, 1H). | 391 | 389 | forma R |
| 259 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,13 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,74 (ddd, 1H, J = 9,6, 9,0, 4,0 Hz), 3,72 (cd, 1H, J = 12,8, 8,8 Hz), 4,22 (dd, 1H, J = 10,0, 10,0 Hz), 4,35 (dd, 1H, J = 10,8, 4,0 Hz), 6,99 (s, 1H), 7,10 (s a, 1H), 7,24-7,39 (m, 6H), 7,42 (s a, 1H), 7,53 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 11,16 (s, 1H). | 479 | 477 | Diastereoisómero individual (racemato) |
| 260 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 3,30-3,54 (m, 3H), 4,73 (c, 2H, J = 8,9 Hz), 6,80 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,97 (s, 1H), 6,99-7,07 (m, 2H), 7,22-7,44 (m, 6H), 7,64 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 445 | 443 | forma S |
| 261 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,71 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 2,35-2,46 (m, 4H), 3,31-3,53 (m, 3H), 6,92-6,96 (m, 2H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,16-7,40 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 10,76 (s, 1H). | 403 | 401 | forma S |

(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 262 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,41-1,52 (m, 2H), 2,39 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,91 (s, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,10-7,24 (m, 3H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 423 | 421 | forma S |
| 263 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 3,52 (dd, 1H, J = 9,1, 6,0 Hz), 3,76 (dd, 1H, J = 9,2, 9,1 Hz), 5,13 (dd, 1H, J = 9,2, 6,0 Hz), 7,01 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,36-7,45 (m, 5H), 7,53 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,75 (s, 1H), 11,09 (s, 1H). | 433 | 431 | forma S |
| 264 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 3,52 (dd, 1H, J = 9,1, 6,0 Hz), 3,76 (dd, 1H, J = 9,2, 9,1 Hz), 5,13 (dd, 1H, J = 9,2, 6,0 Hz), 7,01 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,36-7,45 (m, 5H), 7,53 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,75 (s, 1H), 11,09 (s, 1H). | 433 | 431 | forma R |
| 265 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,37-2,40 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,34-3,36 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 391 | 389 | forma S |

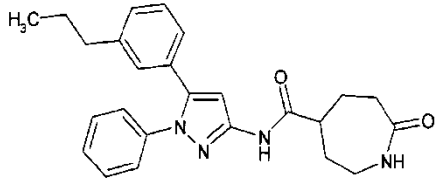
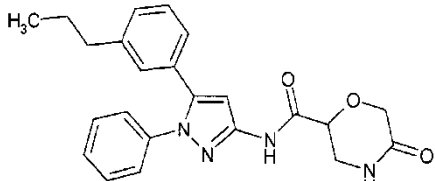
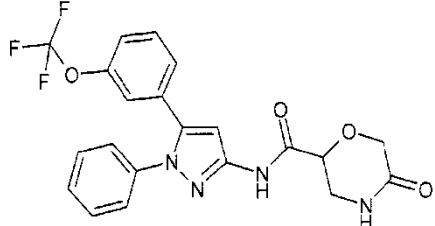
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 266 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 3,36 (dd, 1H, J = 9,0, 6,4 Hz), 3,60 (dd, 1H, J = 9,4, 9,0 Hz), 4,32 (dd, 1H, J = 9,4, 6,4 Hz), 6,33 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,35-7,46 (m, 5H), 7,53 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 10,74 (s, 1H). | 432 | 430 | forma S |
| 267 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 3,36 (dd, 1H, J = 9,0, 6,4 Hz), 3,60 (dd, 1H, J = 9,4, 9,0 Hz), 4,32 (dd, 1H, J = 9,4, 6,4 Hz), 6,33 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,35-7,46 (m, 5H), 7,53 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 10,74 (s, 1H). | 432 | 430 | forma R |
| 268 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,82 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,15 (ct, 2H, J = 7,4 Hz, 7,4Hz), 1,39 (tt, 2H, J = 7,4 Hz, 7,4Hz), 2,48 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 3,36 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, 5,6Hz), 3,59 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, 9,2Hz), 4,32 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, 5,6Hz), 6,33 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,32-7,43 (m, 3H), 10,70 (s, 1H). | 404 | 402 | forma S |

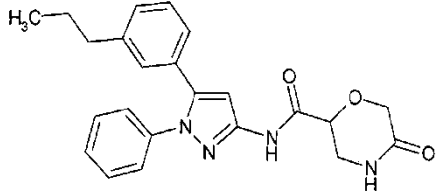
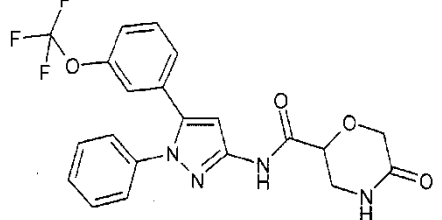
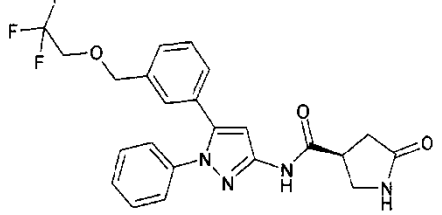
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|----------------------|---|-----------|-----------|-------------|
| 269 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,27 (s, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,32- 3,37 (m a, 1H), 3,60 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 4,33 (dd, 1H, J = 9,3, 5,3 Hz), 6,33 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,22-7,42 (m, 8H), 10,69 (s, 1H). | 420 | 418 | forma R |
| 270 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,27 (s, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,32- 3,37 (m a, 1H), 3,60 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 4,33 (dd, 1H, J = 9,3, 5,3 Hz), 6,33 (s a, 1H), 6,60 (s a, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,05 (s a, 1H), 7,22-7,42 (m, 8H), 10,69 (s a, 1H). | 420 | 418 | forma S |
| 271 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,27 (s, 6H), 2,77 (s, 3H), 2,85- 2,94 (m, 1H), 3,23- 3,34 (m, 4H), 6,25 (s a, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,05 (s a, 1H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,32-7,43 (m, 5H), 10,92 (s a, 1H). | 434 | 432 | Ninguno |
| 272 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 2,62-2,75 (m, 2H), 3,30-3,54 (m, 3H), 4,11 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 6,78-6,83 (m, 2H), 6,92-6,97 (m, 2H), 7,22-7,43 (m, 6H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 459 | 457 | forma S |
| 273 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,81-1,90 (m, 2H), 2,29-2,43 (m, 4H), 3,29-3,53 (m, 3H), 3,95 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 6,75-6,82 (m, 2H), 6,90-6,96 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,31-7,44 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 473 | 471 | forma S |

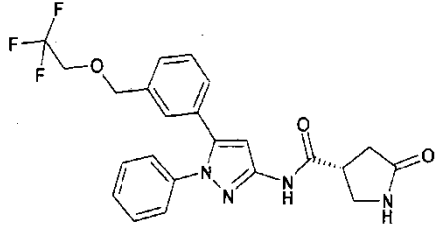
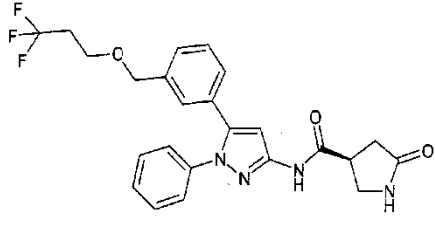
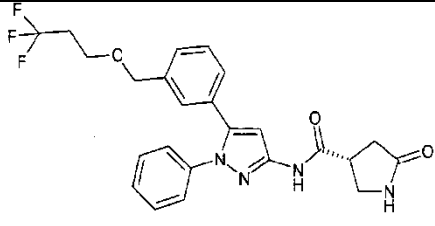
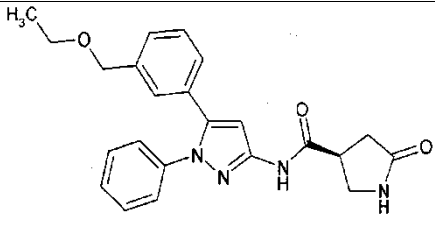
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|---|
| 274 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,39-1,47 (m, 2H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,86-1,94 (m, 2H), 2,26-2,31 (m, 1H), 2,44-2,48 (m, 3H), 2,66-2,69 (m, 1H), 3,12-3,16 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,05- 7,07 (m, 1H), 7,15- 7,17 (m, 1H), 7,20- 7,28 (m, 3H), 7,31- 7,41 (m, 3H), 7,49- 7,50 (m, 1H), 10,69 (s, 1H). | 417 | 415 | racemato, |
| 275 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,5, 7,4 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,43-3,47 (m, 2H), 4,13 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 4,22 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 4,46 (dd, 1H J = 8,4, 4,4 Hz), 6,87 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,06- 7,08 (m, 1H), 7,16- 7,18 (m, 1H), 7,22- 7,29 (m, 3H), 7,35- 7,42 (m, 3H), 8,14 (s, 1H), 10,61 (s, 1H). | 405 | 403 | Sustancia ópticamente activa (Información de Estructura B) Isómero óptico del Ejemplo 277 |
| 276 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 3,43-3,47 (m, 2H), 4,13 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 4,22 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 4,47 (dd, 1H, J = 8,6, 4,4 Hz), 6,98 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 5H), 7,52 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 8,14 (s, 1H), 10,68 (s, 1H). | 447 | 445 | Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 275) Isómero óptico del Ejemplo 278 |

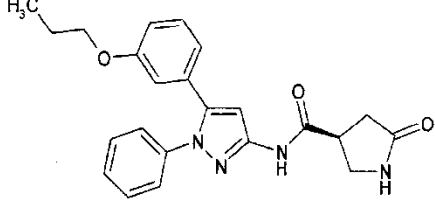
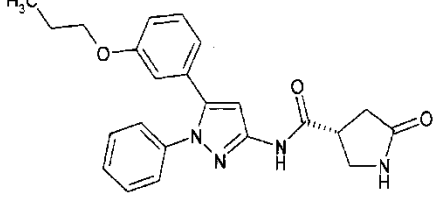
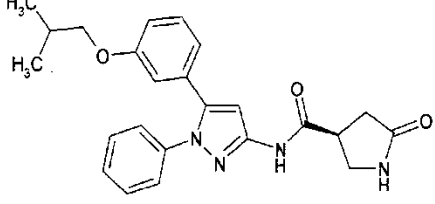
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|---|
| 277 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,84 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,51 (ct, 2H, J = 7,2, 8,0 Hz), 2,49 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 3,61 (t, 1H, J = 12 Hz), 3,82-3,87 (m, 1H), 4,33 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 4,42-4,48 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,04- 7,08 (m, 2H), 7,13 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 3H), 8,90 (s, 1H). | 405 | 403 | Sustancia ópticamente activa (Información de Estructura B) Isómero óptico del Ejemplo 275 |
| 278 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 3,61 (t, 1H, J = 12 Hz), 3,85 (m, 1H), 4,33 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 4,42-4,48 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,17 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,21- 7,25 (m, 3H), 7,33- 7,40 (m, 4H), 8,91 (s, 1H). | 447 | 445 | Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 277) Isómero óptico del Ejemplo 276 |
| 279 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,37-2,39 (m, 2H), 3,34-3,36 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,95 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 4,00 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 4,61 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,32-7,41 (m, 6H), 7,64 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 459 | 457 | forma S |

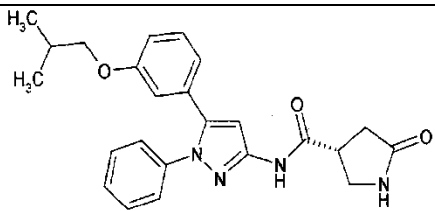
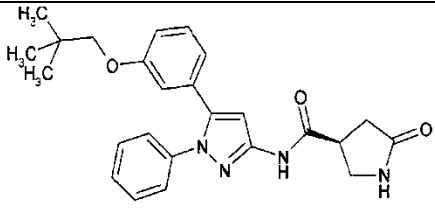
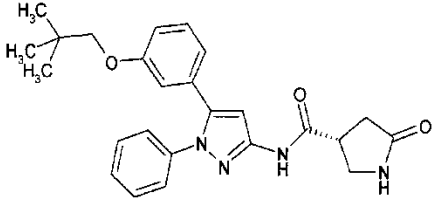
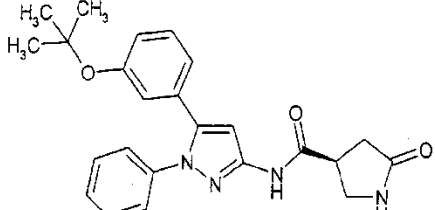
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|-------------|
| 280 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,37-2,39 (m, 2H), 3,34-3,36 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,95 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 4,00 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 4,61 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,32-7,41 (m, 6H), 7,64 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 459 | 457 | forma R |
| 281 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 2,48-2,57 (m, 2H), 3,32-3,52 (m, 3H), 3,54 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,45 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,22-7,24 (m, 3H), 7,29-7,41 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 473 | 471 | forma S |
| 282 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 2,48-2,57 (m, 2H), 3,32-3,52 (m, 3H), 3,54 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,45 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,22-7,24 (m, 3H), 7,29-7,41 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 473 | 471 | forma R |
| 283 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,07 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,31- 3,37 (m, 3H), 3,38- 3,53 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,19 (s, 1H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 405 | 403 | forma S |

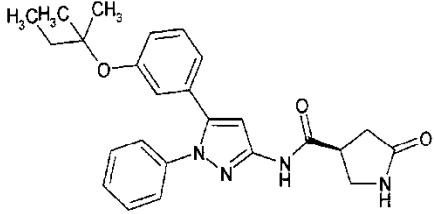
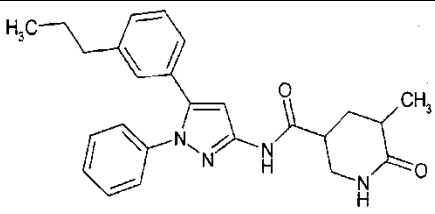
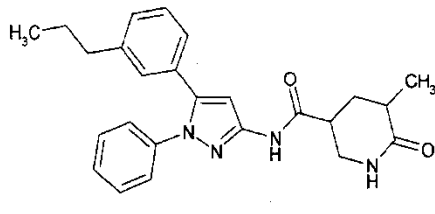
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|-------------|
| 284 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 0,98 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,72 (ct, 2H, J = 7,6, 6,8 Hz), 2,43 (dd, 1H, J = 16,4, 9,2 Hz), 2,72 (dd, 1H, J = 16,4, 8,4 Hz), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,43 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,60 (dd, 1H, J = 9,6, 7,2 Hz), 3,78 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 6,34 (s, 1H), 6,74-6,80 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,05 (s, 1H), 7,18 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,26-7,38 (m, 5H), 9,37 (s, 1H). | 405 | 403 | forma S |
| 285 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 0,98 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,72 (ct, 2H, J = 7,6, 6,8 Hz), 2,43 (dd, 1H, J = 16,4, 9,2 Hz), 2,72 (dd, 1H, J = 16,4, 8,4 Hz), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,43 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,60 (dd, 1H, J = 9,6, 7,2 Hz), 3,78 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 6,34 (s, 1H), 6,74-6,80 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,05 (s, 1H), 7,18 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,26-7,38 (m, 5H), 9,37 (s, 1H). | 405 | 403 | forma R |
| 286 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 0,97 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 1,93-2,04 (m, 1H), 2,43 (dd, 1H, J = 16,8, 9,6 Hz), 2,72 (dd, 1H, J = 16,8, 8,4 Hz), 3,11-3,19 (m, 1H), 3,43 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 3,54-3,64 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 6,72-6,89 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,17 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,23-7,39 (m, 5H), 9,38 (s, 1H). | 419 | 417 | forma S |

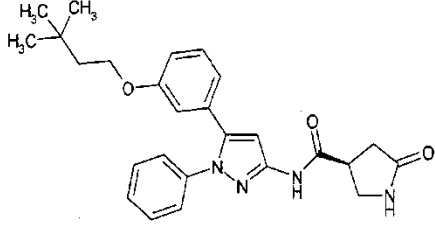
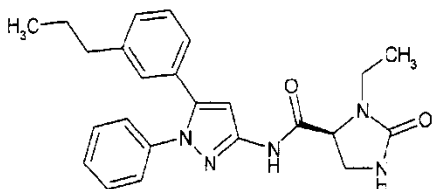
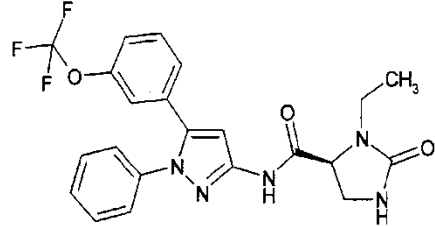
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 287 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,97 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 1,93-2,04 (m, 1H), 2,43 (dd, 1H, J = 16,8, 9,6 Hz), 2,72 (dd, 1H, J = 16,8, 8,4 Hz), 3,11-3,19 (m, 1H), 3,43 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 3,54-3,64 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 6,72-6,89 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,17 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,23- 7,39 (m, 5H), 9,38 (s, 1H). | 419 | 417 | forma R |
| 288 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,99 (s, 9H), 2,43 (dd, 1H, J = 16,8, 9,6 Hz), 2,72 (dd, 1H, J = 16,8, 8,4 Hz), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,47-3,58 (m, 3H), 3,60 (dd, 1H, J = 9,6, 7,2 Hz), 6,34 (s, 1H), 6,71 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,82-6,89 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,15 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,24-7,39 (m, 5H), 9,39 (s, 1H). | 433 | 431 | forma S |
| 289 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,99 (s, 9H), 2,43 (dd, 1H, J = 16,8, 9,6 Hz), 2,72 (dd, 1H, J = 16,8, 8,4 Hz), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,47-3,58 (m, 3H), 3,60 (dd, 1H, J = 9,6, 7,2 Hz), 6,34 (s, 1H), 6,71 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,82-6,89 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,15 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,24-7,39 (m, 5H), 9,39 (s, 1H). | 433 | 431 | forma R |
| 290 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,11 (s, 9H), 2,36-2,41 (m, 2H), 3,30-3,53 (m, 3H), 6,67 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 6,89 (s, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,22-7,44 (m, 6H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 419 | 417 | forma S |

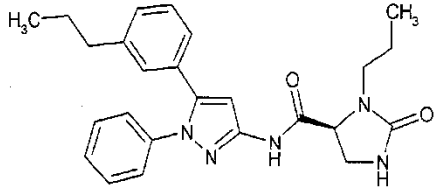
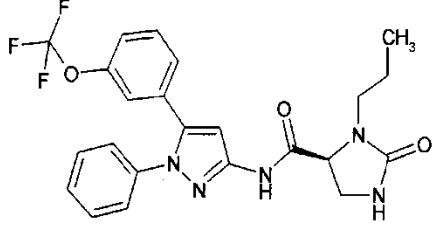
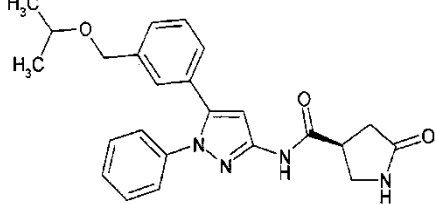
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|---|
| 291 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,81 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,02 (s, 6H), 1,41 (c, 2H, J = 7,5 Hz), 2,37-2,41 (m, 2H), 3,30-3,53 (m, 3H), 6,63 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 6,89 (s, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 433 | 431 | forma S |
| 292 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,12 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 1,39-1,50 (m, 2H), 1,66-1,74 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 1H), 2,36 (c, 1H, J = 6,9 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,93-3,01 (m, 1H), 3,26-3,39 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,99-7,01 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,20-7,45 (m, 7H), 10,84 (s, 1H). | 417 | 415 | Diastereoisómero individual (racemato) Isómero geométrico del Ejemplo 293 |
| 293 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,09 (d, 3H, J = 7,3 Hz), 1,39-1,49 (m, 2H), 1,62 (c, 1H, J = 12,4 Hz), 2,05-2,13 (m, 1H), 2,18-2,28 (m, 1H), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,88-2,98 (m, 1H), 3,24-3,37 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,31-7,44 (m, 4H), 10,81 (s, 1H). | 417 | 415 | Diastereoisómero individual (racemato) Isómero geométrico del Ejemplo 292 |

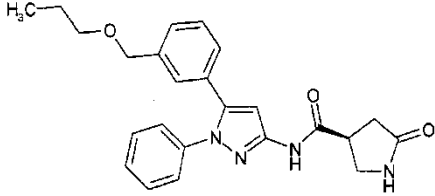
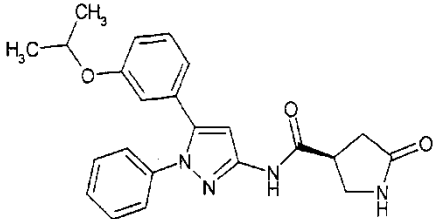
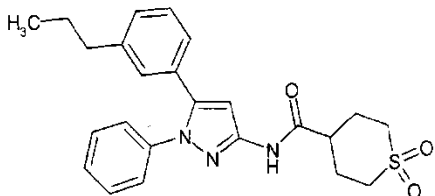
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 294 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,90 (s, 9H), 1,55 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,37-2,42 (m, 2H), 3,30-3,54 (m, 3H), 3,85 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 6,68-6,71 (m, 1H), 6,80-6,84 (m, 1H), 6,87-6,93 (m, 2H), 7,23-7,28 (m, 3H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 447 | 445 | forma S |
| 295 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,01 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,87 (cd, 1H, J = 7,2, 14,0 Hz), 3,22 (dd, 1H, J = 9,2, 6,4 Hz), 3,36 (cd, 1H, J = 7,2, 14,0 Hz), 3,52 (dd, 1H, J = 9,5, 9,2 Hz), 4,41 (dd, 1H, J = 9,5, 6,4 Hz), 6,42 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,07- 7,09 (m, 1H), 7,16- 7,19 (m, 1H), 7,22- 7,29 (m, 3H), 7,33- 7,43 (m, 3H), 11,06 (s, 1H). | 418 | 416 | forma S |
| 296 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,01 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,87 (cd, 1H, J = 14,2, 7,2 Hz), 3,22 (dd, 1H, J = 8,9, 6,4 Hz), 3,36 (cd, 1H, J = 14,2, 7,2 Hz), 3,52 (dd, 1H, J = 9,6, 8,9 Hz), 4,41 (dd, 1H, J = 9,6, 6,4 Hz), 6,42 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,24- 7,27 (m, 2H), 7,35- 7,45 (m, 5H), 7,52 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 11,12 (s, 1H). | 460 | 458 | forma S |

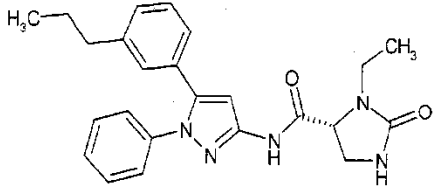
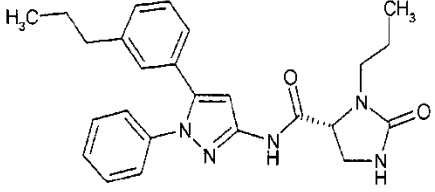
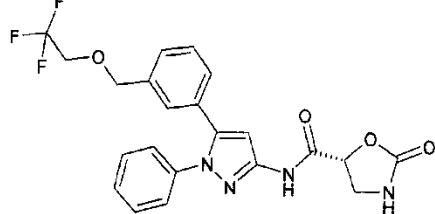
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|-------------|
| 297 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 0,82 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,35-1,52 (m, 4H), 2,46 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,76-2,83 (m, 1H), 3,20-3,29 (m, 2H), 3,53 (dd, 1H, J = 9,5, 8,8 Hz), 4,39 (dd, 1H, J = 9,5, 6,0 Hz), 6,40 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,33-7,42 (m, 3H), 11,05 (s, 1H). | 432 | 430 | forma S |
| 298 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,82 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,35-1,51 (m, 2H), 2,76-2,83 (m, 1H), 3,22-3,28 (m, 2H), 3,53 (dd, 1H, J = 9,5, 9,0 Hz), 4,39 (dd, 1H, J = 9,5, 6,0 Hz), 6,41 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 5H), 7,52 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 11,10 (s, 1H). | 474 | 472 | forma S |
| 299 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,06 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,38-3,55 (m, 3H), 4,39 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,20-7,24 (m, 3H), 7,27-7,41 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 419 | 417 | forma S |

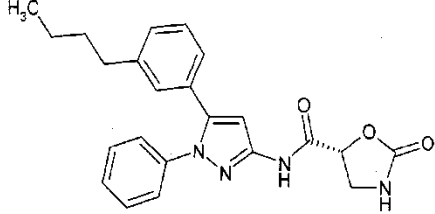
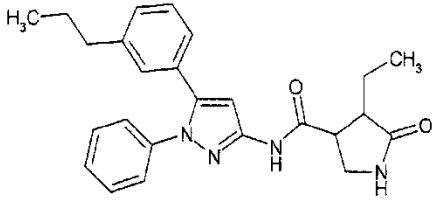
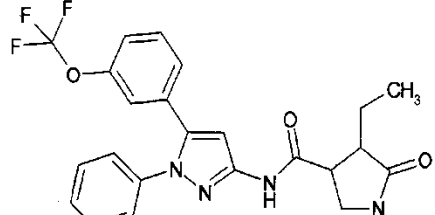
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 300 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,84 (t, 3H, 7,2 Hz), 1,47 (ct, 2H, 6,4, 7,2 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,26 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,39 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,19 (s, 1H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 419 | 417 | forma S |
| 301 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,13 (d, 6H, J = 5,6 Hz), 2,36-2,42 (m, 2H), 3,30-3,36 (m, 1H), 3,37-3,46 (m, 1H), 3,47-3,54 (m, 1H), 4,43 (quint, 1H, J = 5,6 Hz), 6,67- 6,69 (m, 1H), 6,79- 6,82 (m, 1H), 6,86- 6,90 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,21- 7,28 (m, 3H), 7,32- 7,37 (m, 1H), 7,38- 7,43 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 405 | 403 | forma S |
| 302 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,39-1,49 (m, 2H), 2,04-2,23 (m, 4H), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,72- 2,80 (m, 1H), 3,13- 3,20 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,31-7,42 (m, 3H), 10,83 (s, 1H). | 438 | 436 | Ninguno |

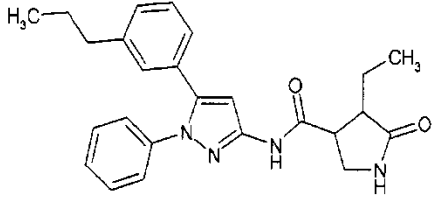
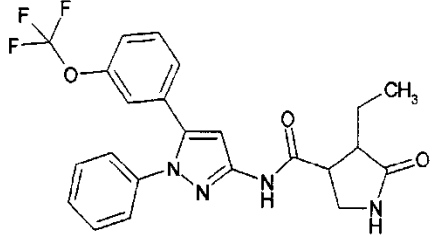
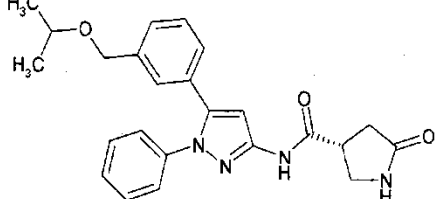
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 303 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,01 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,5, 7,3 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,87 (cd, 1H, J = 7,2, 14,0 Hz), 3,22 (dd, 1H, J = 9,2, 6,4 Hz), 3,36 (cd, 1H, J = 7,2, 14,0 Hz), 3,52 (dd, 1H, J = 9,5, 9,2 Hz), 4,41 (dd, 1H, J = 9,5, 6,4 Hz), 6,42 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,07- 7,09 (m, 1H), 7,16- 7,19 (m, 1H), 7,22- 7,29 (m, 3H), 7,33- 7,43 (m, 3H), 11,06 (s, 1H). | 418 | 416 | forma R |
| 304 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 0,82 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,35- 1,52 (m, 4H), 2,46 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,76-2,83 (m, 1H), 3,20-3,29 (m, 2H), 3,53 (dd, 1H, J = 9,5, 8,8 Hz), 4,39 (dd, 1H, J = 9,5, 6,0 Hz), 6,40 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,33-7,42 (m, 3H), 11,05 (s, 1H). | 432 | 430 | forma R |
| 305 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 3,52 (dd, 1H, J = 8,7, 5,7 Hz), 3,75 (dd, 1H, J = 9,3, 8,7 Hz), 3,98 (c, 2H, J = 9,3 Hz), 4,61 (s, 2H), 5,13 (dd, 1H, J = 9,3, 5,7 Hz), 6,93 (s, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,24-7,26 (m, 3H), 7,32-7,42 (m, 5H), 7,76 (s, 1H), 11,07 (s, 1H). | 461 | 459 | forma R |

(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|--|
| 306 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,82 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,15 (ct, 2H, J = 7,4 Hz, 7,4Hz), 1,39 (tt, 2H, J = 7,4 Hz, 7,4Hz), 2,49 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 3,52 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, 5,6Hz), 3,75 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, 9,2Hz), 5,13 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, 5,6Hz), 6,90 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,22-7,30 (m, 3H), 7,32-7,43 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 11,04 (s, 1H). | 405 | 403 | forma R |
| 307 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,39-1,50 (m, 4H), 1,65-1,75 (m, 1H), 2,46 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,12-3,21 (m, 2H), 3,40-3,46 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,20-7,28 (m, 3H), 7,32-7,42 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 10,96 (s, 1H). | 417 | 415 | Sustancia ópticamente activa (forma trans, Información de estructura C) Isómero óptico del Ejemplo 309 |
| 308 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,90 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,39-1,49 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,12-3,21 (m, 2H), 3,40-3,48 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,33-7,45 (m, 5H), 7,52 (t, 1H, J = 8,0Hz), 7,67 (s, 1H), 11,02 (s, 1H). | 459 | 457 | Sustancia ópticamente activa (forma trans, la misma configuración que el Ejemplo 307) Isómero óptico del Ejemplo 310 |

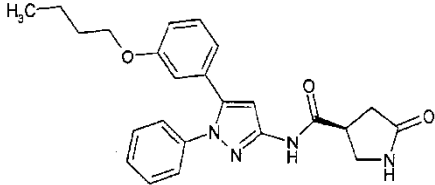
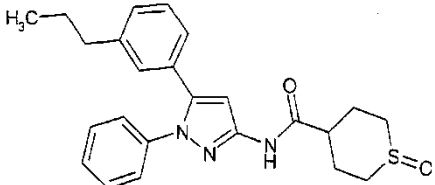
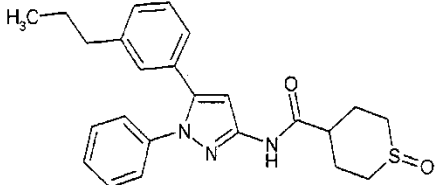
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|--|
| 309 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,39-1,50 (m, 4H), 1,65-1,75 (m, 1H), 2,46 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,12-3,21 (m, 2H), 3,40-3,46 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,20-7,28 (m, 3H), 7,32-7,42 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 10,96 (s, 1H). | 417 | 415 | Sustancia ópticamente activa (forma trans, Información de estructura C) Isómero óptico del Ejemplo 307 |
| 310 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,90 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,39-1,49 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,12-3,21 (m, 2H), 3,40-3,48 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,33-7,45 (m, 5H), 7,52 (t, 1H, J = 8,0Hz), 7,67 (s, 1H), 11,02 (s, 1H). | 459 | 457 | Sustancia ópticamente activa (forma trans, la misma configuración que el Ejemplo 309) Isómero óptico del Ejemplo 308 |
| 311 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,06 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,38-3,55 (m, 3H), 4,39 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,20-7,24 (m, 3H), 7,27-7,41 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 419 | 417 | forma R |

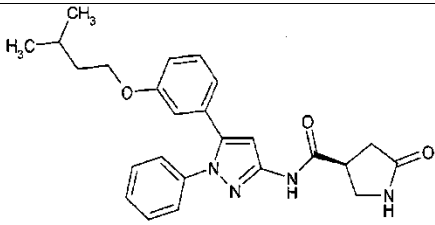
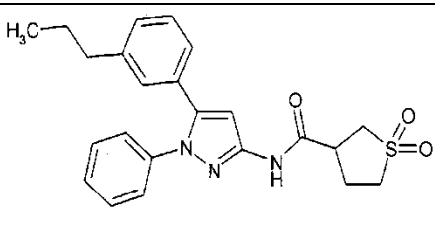
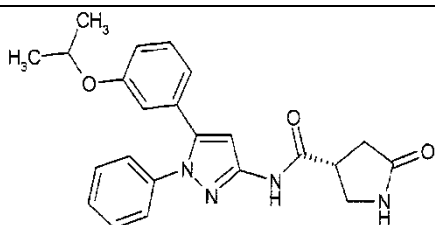
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|----------------------|---|-----------|-----------|-------------|
| 312 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,84 (t, 3H, 7,2 Hz), 1,47 (ct, 2H, 6,4, 7,2 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,26 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,39 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,19 (s, 1H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 419 | 417 | forma R |
| 313 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,14 (s, 9H), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,33 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,20 (s, 1H), 7,23-7,42 (m, 7H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 433 | 431 | forma S |
| 314 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,83 (d, 6H, J = 6,8 Hz), 1,70-1,81 (m, 1H), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,08 (d, 2H, J = 10, Hz), 3,32- 3,52 (m, 3H), 4,39 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,19 (s, 1H), 7,28-7,41 (m, 7H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 433 | 431 | forma S |
| 315 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,83 (s, 9H), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 2,99 (s, 2H), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,42 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,19 (s, 1H), 7,28-7,41 (m, 7H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 447 | 445 | forma S |

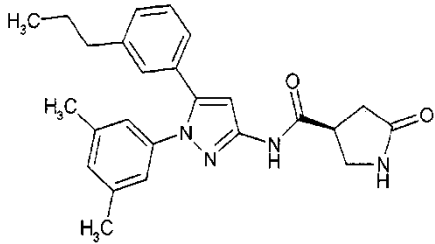
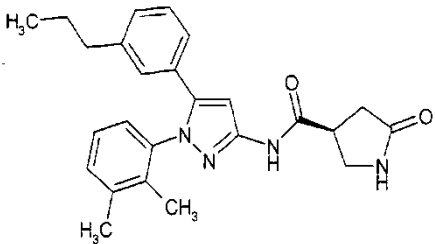
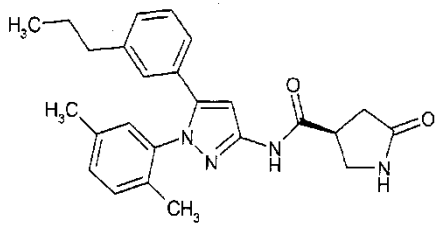
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|---|
| 316 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,36 (sext, 2H, J = 7,3 Hz), 1,59 (quint, 2H, J = 7,3 Hz), 2,36-2,42 (m, 2H), 3,31-3,36 (m, 1H), 3,37-3,47 (m, 1H), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,83 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 6,71-6,75 (m, 1H), 6,75-6,81 (m, 1H), 6,87-6,93 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,21-7,29 (m, 3H), 7,31-7,38 (m, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 419 | 417 | forma S |
| 317 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,38-1,49 (m, 2H), 1,75-1,86 (m, 2H), 2,16-2,25 (m, 2H), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,58-2,72 (m, 3H), 3,23-3,33 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,30-7,42 (m, 3H), 10,74 (s, 1H). | 422 | 420 | Diastereoisómero individual; Diastereoisómero del Ejemplo 318 |
| 318 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,39-1,49 (m, 2H), 1,73-1,83 (m, 2H), 2,22-2,35 (m, 2H), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,60-2,74 (m, 3H), 2,88-2,96 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,31-7,42 (m, 3H), 10,72 (s, 1H). | 422 | 420 | El componente principal es un diastereoisómero del Ejemplo 317. |

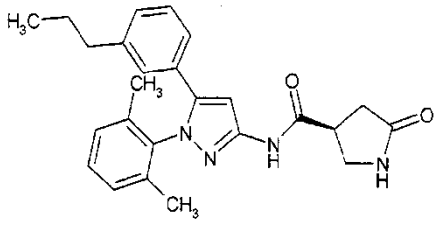
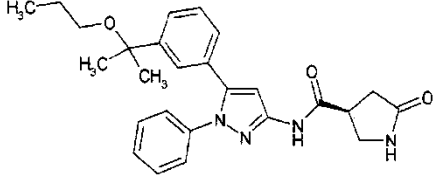
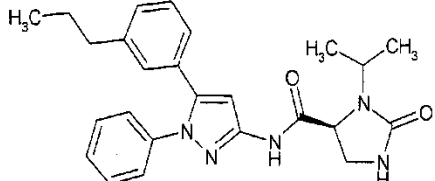
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 319 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,88 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,51 (c, 2H, J = 6,9 Hz), 1,62-1,75 (m, 1H), 2,36-2,42 (m, 2H), 3,31-3,36 (m, 1H), 3,36-3,47 (m, 1H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,84 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 6,70- 6,74 (m, 1H), 6,77- 6,82 (m, 1H), 6,87- 6,93 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 433 | 431 | forma S |
| 320 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,39-1,49 (m, 2H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,08-3,32 (m, 3H), 3,38-3,52 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,99-7,01 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 3H), 7,32-7,42 (m, 3H), 10,99 (s, 1H). | 424 | 422 | racemato, |
| 321 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,13 (d, 6H, J = 5,6 Hz), 2,36-2,42 (m, 2H), 3,30-3,36 (m, 1H), 3,37-3,46 (m, 1H), 3,47-3,54 (m, 1H), 4,43 (quint, 1H, J = 5,6 Hz), 6,67- 6,69 (m, 1H), 6,79- 6,82 (m, 1H), 6,86- 6,90 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 405 | 403 | forma R |

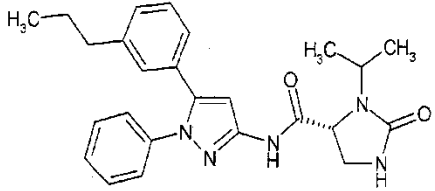
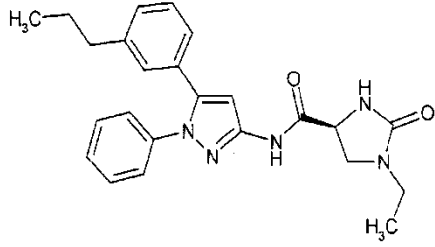
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 322 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 0,83 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,45-1,56 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,38 (dd, 1H, J = 16,8, 9,6 Hz), 2,50 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,71 (dd, 1H, J = 16,8, 8,8 Hz), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,40 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,59 (dd, 1H, J = 9,6, 7,6 Hz), 6,29 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,01-7,14 (m, 4H), 7,20 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 9,46 (s, 1H). | 417 | 415 | forma S |
| 323 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,2, 7,2 Hz), 1,79 (s a, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,29-2,41 (m, 1H), 2,44 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,71 (dd, 1H, J = 16,8, 8,8 Hz), 2,97-3,11 (m, 1H), 3,34-3,46 (m, 1H), 3,56-3,63 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 6,95-7,24 (m, 8H), 9,19 (s a, 1H). | 417 | 415 | forma S |
| 324 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,46 (ct, 2H, J = 7,2, 7,2 Hz), 1,88 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,40-2,50 (m, 3H), 2,74 (dd, 1H, J = 16,8, 8,8 Hz), 3,10-3,21 (m, 1H), 3,50 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 3,66 (dd, 1H, J = 9,2, 7,2 Hz), 5,72 (s, 1H), 6,98-7,17 (m, 8H), 8,70 (s, 1H). | 417 | 415 | forma S |

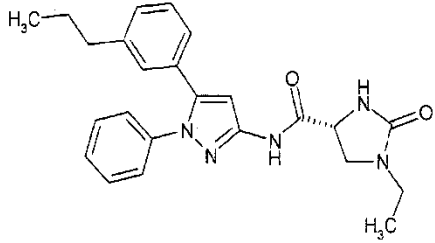
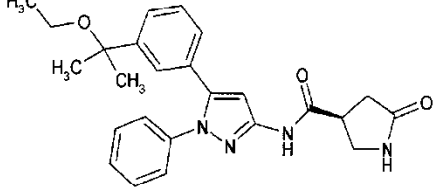
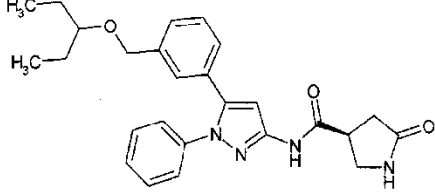
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|-------------|
| 325 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,45 (ct, 2H, J = 7,2, 7,2 Hz), 1,94 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,41-2,52 (m, 3H), 2,76 (dd, 1H, J = 17,2, 8,8 Hz), 3,11-3,21 (m, 1H), 3,51 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 3,67 (dd, 1H, J = 9,2, 8,0Hz), 5,73 (s, 1H), 6,93-7,26 (m, 8H), 8,70 (s, 1H). | 417 | 415 | forma S |
| 326 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,28 (s, 6H), 1,33 (ct, 2H, J = 7,5, 6,6 Hz), 2,38-2,40 (m, 2H), 2,89 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,32-3,53 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,21- 7,27 (m, 3H), 7,32- 7,41 (m, 5H), 7,63 (s a, 1H), 10,85 (s a, 1H). | 447 | 445 | forma S |
| 327 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,05 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 1,12 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,4, 7,5 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,16 (dd, 1H, J = 9,0, 6,6 Hz), 3,50 (dd, 1H, J = 9,0, 9,7 Hz), 3,88 (tt, 1H, J = 7,1, 7,1 Hz), 4,42 (dd, 1H, J = 9,7, 6,6 Hz), 6,39 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,32-7,42 (m, 3H), 11,04 (s, 1H). | 432 | 430 | forma S |

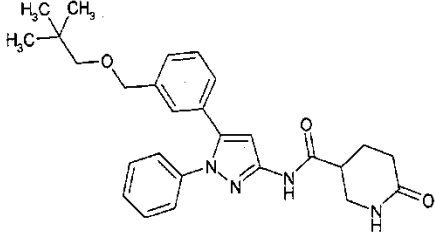
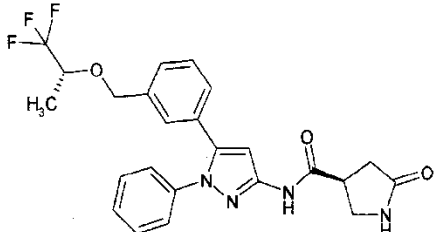
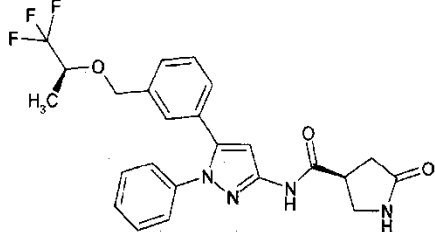
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 328 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,05 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 1,12 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,4, 7,5 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,16 (dd, 1H, J = 9,0, 6,6 Hz), 3,50 (dd, 1H, J = 9,0, 9,7 Hz), 3,88 (tt, 1H, J = 7,1, 7,1 Hz), 4,42 (dd, 1H, J = 9,7, 6,6 Hz), 6,39 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,32-7,42 (m, 3H), 11,04 (s, 1H). | 432 | 430 | forma R |
| 329 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,00 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,5, 7,4 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,09 (c, 2H, J = 7,4 Hz), 3,39 (dd, 1H, J = 9,2, 6,0 Hz), 3,62 (dd, 1H, J = 9,6, 9,2 Hz), 4,26 (dd, 1H, J = 9,6, 6,0 Hz), 6,72 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,07-7,09 (m, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,32-7,42 (m, 3H), 10,76 (s, 1H). | 418 | 416 | forma S |

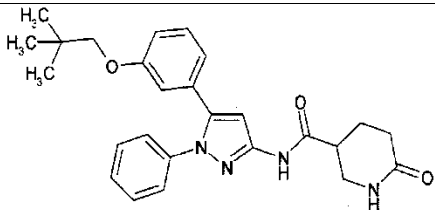
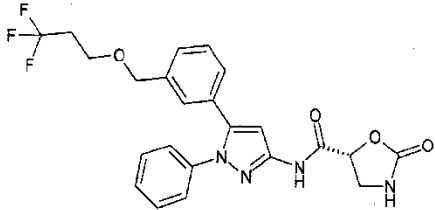
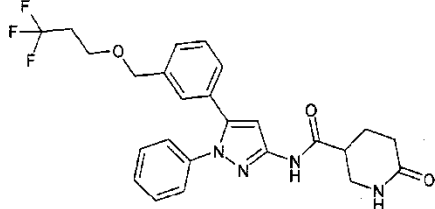
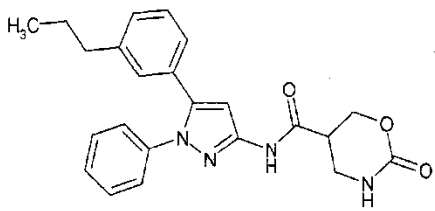
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 330 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,00 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,5, 7,4 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,09 (c, 2H, J = 7,4 Hz), 3,39 (dd, 1H, J = 9,2, 6,0 Hz), 3,62 (dd, 1H, J = 9,6, 9,2 Hz), 4,26 (dd, 1H, J = 9,6, 6,0 Hz), 6,72 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,07-7,09 (m, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,32-7,42 (m, 3H), 10,76 (s, 1H). | 418 | 416 | forma R |
| 331 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,93 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,27 (s, 6H), 2,38-2,40 (m, 2H), 2,97 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 3,32-3,53 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 7,06 (s a, 1H), 7,21- 7,27 (m, 3H), 7,32- 7,41 (m, 5H), 7,63 (s a, 1H), 10,86 (s a, 1H). | 433 | 431 | forma S |
| 332 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,79 (t, 6H, J = 7,6 Hz), 1,39-1,46 (m, 4H), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,13-3,19 (m, 1H), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,39 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,22- 7,24 (m, 3H), 7,31- 7,41 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 447 | 445 | forma S |

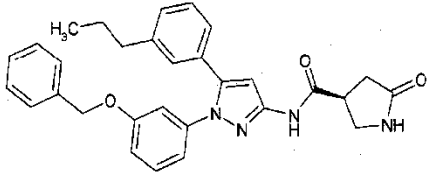
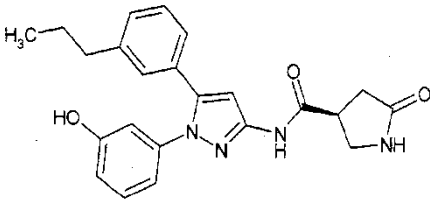
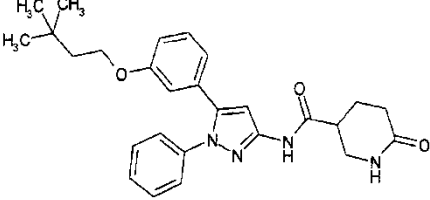
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|--|
| 333 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,83 (s, 9H), 1,86-1,98 (m, 2H), 2,13-2,26 (m, 2H), 2,83-2,85 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 3,29-3,35 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,28-7,40 (m, 5H), 7,50 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 461 | 459 | Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5) |
| 334 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,19 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,06-4,13 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,23-7,25 (m, 3H), 7,32-7,41 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 473 | 471 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: Forma S; Diastereo isómero del Ejemplo 335 |
| 335 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,19 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,06-4,13 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,23-7,25 (m, 3H), 7,32-7,41 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 473 | 471 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma S; anillo lactama: Forma S; Diastereo isómero del Ejemplo 334 |

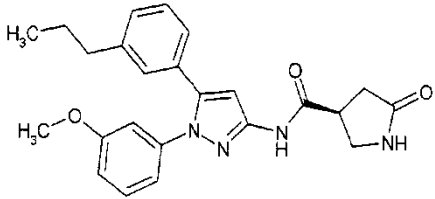
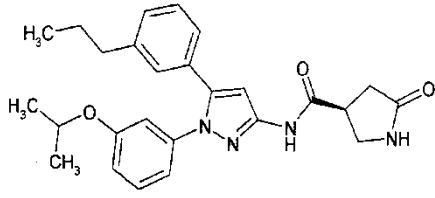
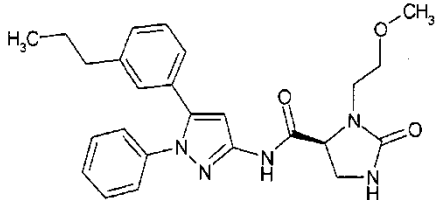
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|--|
| 336 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,94 (s, 9H), 1,85-2,30 (m, 2H), 2,13-2,28 (m, 2H), 2,50-2,58 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,29-3,38 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 6,72-6,78 (m, 2H), 6,88-6,92 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 3H), 7,33-7,43 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 10,82 (s, 1H). | 447 | 445 | Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5) |
| 337 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,50-2,60 (m, 2H), 3,49-3,56 (m, 3H), 3,75 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, 9,2 Hz), 4,45 (s, 2H), 5,13 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, 5,8 Hz), 6,91 (s, 1H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,29-7,43 (m, 5H), 7,75 (s, 1H), 11,06 (s, 1H). | 475 | 473 | forma R |
| 338 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,85-2,30 (m, 2H), 2,13-2,28 (m, 2H), 2,50-2,58 (m, 3H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,29-3,38 (m, 1H), 3,54 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,45 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,20-7,23 (m, 3H), 7,28-7,42 (m, 5H), 7,49 (s, 1H), 10,83 (s, 1H). | 487 | 485 | Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5) |
| 339 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,43 (ct, 2H, J = 7,4 Hz, 7,4Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 3,07 (m, 1H), 3,35-3,46 (m, 2H), 4,28-4,41 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,20-7,42 (m, 7H), 11,01 (s, 1H). | 405 | 403 | racemato, |

(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|--|
| 340 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,41-1,51 (m, 2H), 2,36-2,41 (m, 2H), 2,45-2,52 (m, 2H), 3,32-3,53 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 6,76-6,80 (m, 1H), 6,86 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 6,88 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,01-7,04 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,26-7,41 (m, 7H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 495 | 493 | forma S |
| 341 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,79 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,42-1,52 (m, 2H), 2,36-2,41 (m, 2H), 2,45-2,51 (m, 2H), 3,31-3,53 (m, 3H), 6,53-6,58 (m, 1H), 6,64 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 6,68-6,73 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,01-7,04 (m, 1H), 7,06-7,18 (m, 3H), 7,27 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,63 (s, 1H), 9,88 (s a, 1H), 10,82 (s, 1H). | 405 | 403 | forma S |
| 342 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,90 (s, 9H), 1,54 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 1,83-2,03 (m, 2H), 2,12-2,30 (m, 2H), 2,79-2,87 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,85 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 6,70 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 6,80-6,84 (m, 1H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,23-7,28 (m, 3H), 7,32-7,44 (m, 3H), 7,50 (s a, 1H), 10,82 (s, 1H). | 461 | 459 | Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5) |

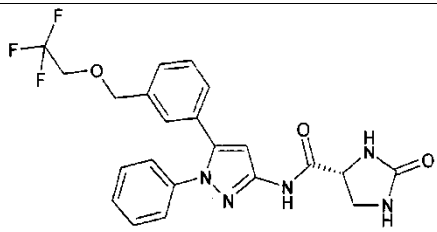
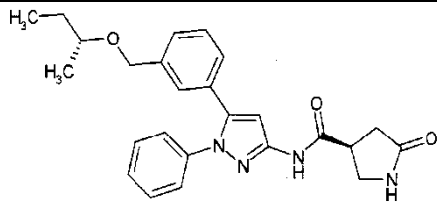
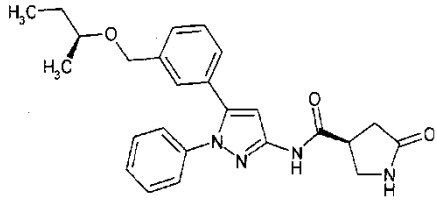
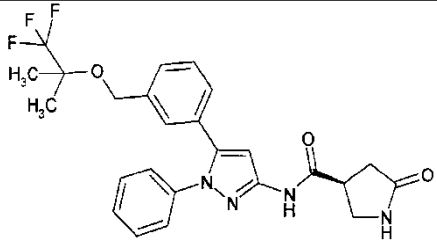
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|-------------|
| 343 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,41-1,52 (m, 2H), 2,36-2,41 (m, 2H), 2,45-2,53 (m, 2H), 3,31-3,53 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 6,73-6,77 (m, 1H), 6,79 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,02-7,04 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 419 | 417 | forma S |
| 344 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,13 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,40-1,50 (m, 2H), 2,36-2,41 (m, 2H), 2,44-2,53 (m, 2H), 3,31-3,53 (m, 3H), 4,38-4,46 (m, 1H), 6,68 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 6,78-6,82 (m, 1H), 6,84-6,88 (m, 2H), 7,01-7,03 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 447 | 445 | forma S |
| 345 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,84 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,50 (ct, 2H, J = 7,3, 7,5 Hz), 2,49 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,27- 3,33 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,54-3,65 (m, 3H), 3,85-3,94 (m, 2H), 4,37 (dd, 1H, J = 10,3, 7,4 Hz), 4,51 (s, 1H), 7,03-7,14 (m, 5H), 7,19-7,33 (m, 5H), 10,07 (s, 1H). | 448 | 446 | forma S |

(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|----------------------|---|-----------|-----------|-------------|
| 346 | | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,84 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,50 (ct, 2H, J = 7,3, 7,5 Hz), 2,49 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 3,27- 3,33 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,54-3,65 (m, 3H), 3,85-3,94 (m, 2H), 4,37 (dd, 1H, J = 10,3, 7,4 Hz), 4,51 (s, 1H), 7,03-7,14 (m, 5H), 7,19-7,33 (m, 5H), 10,07 (s, 1H). | 448 | 446 | forma R |
| 347 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,3, 7,3 Hz), 2,45 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,23-3,27 (m, 1H), 3,50-3,55 (m, 1H), 3,60-3,63 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 3H), 7,33-7,42 (m, 3H), 12,77 (s a, 1H). | 448 | 446 | forma S |
| 348 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,3, 7,3 Hz), 2,45 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,23-3,27 (m, 1H), 3,50-3,55 (m, 1H), 3,60-3,63 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 3H), 7,33-7,42 (m, 3H), 12,77 (s a, 1H). | 448 | 446 | forma R |

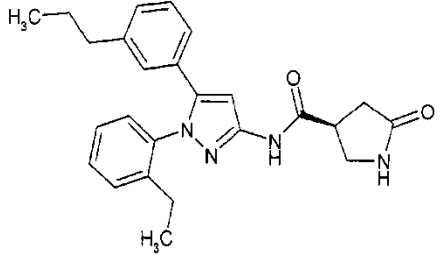
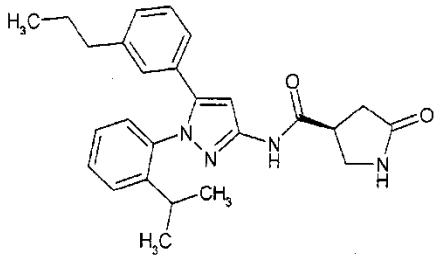
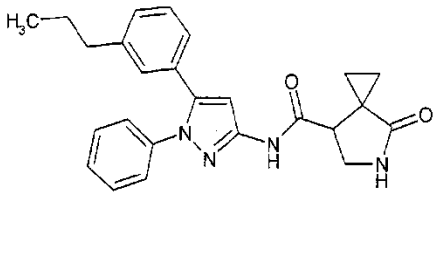
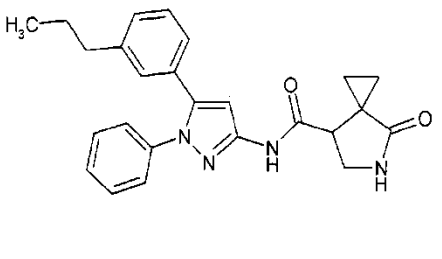
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|---|
| 349 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 3,33-3,38 (m, 1H), 3,60 (dd, 1H, J = 10,1, 8,3 Hz), 3,97 (c, 2H, J = 9,2 Hz), 4,32 (dd, 1H, J = 8,8, 5,6 Hz), 4,61 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,16- 7,17 (m, 1H), 7,22- 7,26 (m, 3H), 7,34- 7,40 (m, 5H), 10,71 (s, 1H). | 460 | 458 | forma R |
| 350 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,80 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,03 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,32- 1,50 (m, 2H), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,35 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 4,44 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 6,90 (s, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,21-7,24 (m, 3H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 433 | 431 | grupo sec- butoximetilo: forma R; anillo lactama: Forma S; Diastereo isómero del Ejemplo 351 |
| 351 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,80 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,03 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,32- 1,50 (m, 2H), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,35 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 4,44 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 6,90 (s, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,21-7,24 (m, 3H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 433 | 431 | grupo sec- butoximetilo: forma S; anillo lactama: Forma S; Diastereo isómero del Ejemplo 350 |
| 352 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,34 (s, 6H), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,22- 7,25 (m, 3H), 7,28- 7,42 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 487 | 485 | forma S |

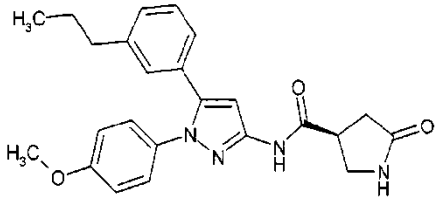
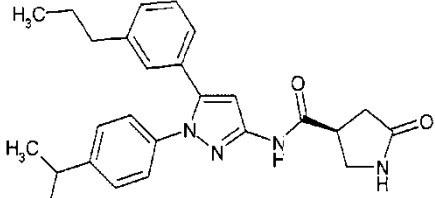
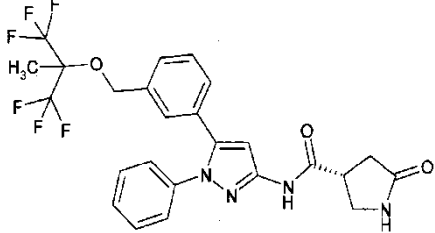
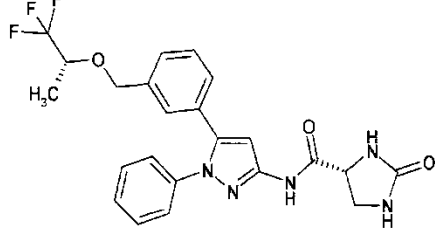
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|----------------------|---|-----------|-----------|--|
| 353 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,72 (s, 3H), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,22- 7,26 (m, 3H), 7,31- 7,41 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 541 | 539 | forma S |
| 354 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,47-2,57 (m, 2H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,54 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,59 (t, 1H, 9,2 Hz), 4,30-4,34 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,22-7,25 (m, 3H), 7,29-7,41 (m, 5H), 10,71 (s, 1H). | 474 | 472 | forma R |
| 355 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,67 (s, 9H), 2,37-2,41 (m, 2H), 3,30-3,52 (m, 3H), 4,12 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,13 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 6,86 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 7H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 433 | 431 | grupo 1-hidroxi-2,2-dimetil-propilo: racemato; anillo lactama: forma S |
| 356 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,07 (s, 9H), 2,38-2,41 (m, 2H), 3,31-3,54 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 7,24- 7,28 (m, 2H), 7,32- 7,66 (m, 8H), 10,88 (s, 1H). | 431 | 429 | forma S |
| 357 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,06 (s, 6H), 2,37-2,42 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,16 (s, 2H), 3,31-3,54 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H), 7,17-7,25 (m, 3H), 7,28-7,44 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 433 | 431 | forma S |

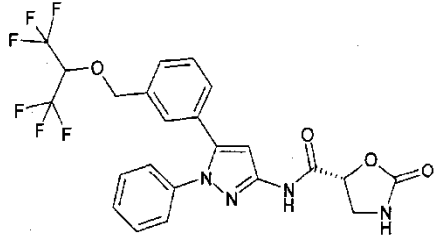
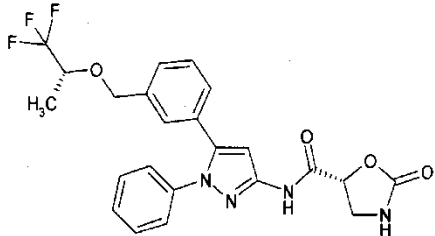
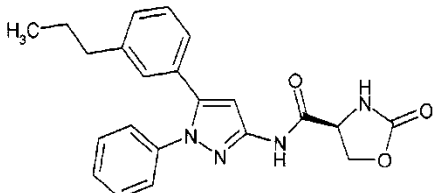
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|--|
| 358 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,97 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,2, 7,2 Hz), 2,33 (c, 2H, J = 7,6 Hz), 2,41-2,53 (m, 3H), 2,75 (dd, 1H, J = 16,8, 8,4 Hz), 3,16-3,26 (m, 1H), 3,53 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 9,6, 7,6 Hz), 5,69 (s, 1H), 6,97-7,40 (m, 9H), 8,54 (s, 1H). | 417 | 415 | forma S |
| 359 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 0,65-1,20 (m, 9H), 1,43 (ct, 2H, J = 7,2, 7,2 Hz), 2,35-2,54 (m, 3H), 2,60-2,69 (m, 1H), 2,74 (dd, 1H, J = 17,2, 8,8 Hz), 3,12- 3,25 (m, 1H), 3,44- 3,54 (m, 1H), 3,61- 3,70 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 6,95-7,44 (m, 9H), 8,76 (s a, 1H). | 431 | 429 | forma S |
| 360 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 0,76-0,87 (m, 4H), 0,92-1,00 (m, 1H), 1,12-1,27 (m, 2H), 1,51 (ct, 2H, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,49 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 3,03 (dd, 1H, J = 8,4, 5,2 Hz), 3,46 (dd, 1H, J = 9,6, 8,4 Hz), 3,80 (dd, 1H, J = 9,6, 5,2 Hz), 6,46 (s, 1H), 7,03-7,37 (m, 10H), 9,29 (s, 1H). | 415 | 413 | Sustancia ópticamente activa; Isómero óptico del Ejemplo 361 (La misma configuración que el Ejemplo 250) |
| 361 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 0,76-0,87 (m, 4H), 0,92-1,00 (m, 1H), 1,12-1,27 (m, 2H), 1,51 (ct, 2H, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,49 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 3,03 (dd, 1H, J = 8,4, 5,2 Hz), 3,46 (dd, 1H, J = 9,6, 8,4 Hz), 3,80 (dd, 1H, J = 9,6, 5,2 Hz), 6,46 (s, 1H), 7,03-7,37 (m, 10H), 9,29 (s, 1H). | 415 | 413 | Sustancia ópticamente activa, isómero óptico del Ejemplo 360 |

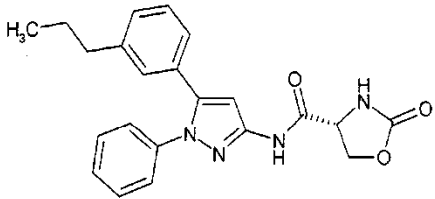
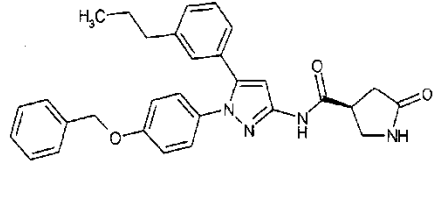
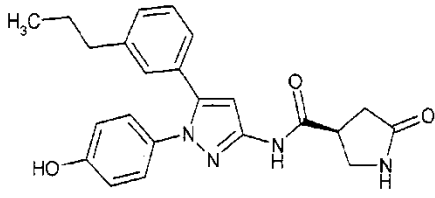
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|--|
| 362 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,45 (ct, 2H, J = 7,4 Hz, 7,4Hz), 2,35-2,40 (m, 2H), 2,46 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 3,30-3,53 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,92- 6,96 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,12-7,18 (m, 3H), 7,25 (dd, 1H, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,80 (s, 1H). | 419 | 417 | forma S |
| 363 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,74 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,19 (d, 6H, J = 6,8 Hz), 1,37 (ct, 2H, J = 7,4 Hz, 7,4Hz), 2,36-2,44 (m, 4H), 2,91 (sep, 1H, J = 6,8 Hz), 3,30-3,53 (m, 3H), 6,88 (s, 2H), 7,10-7,18 (m, 4H), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 10,81 (s, 1H). | 431 | 429 | forma S |
| 364 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,72 (s, 3H), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,22- 7,26 (m, 3H), 7,31- 7,41 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 541 | 539 | forma R |
| 365 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,19 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,60 (t, 1H, 9,2 Hz), 4,05-4,13 (m, 1H), 4,31-4,34 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,23-7,25 (m, 3H), 7,32-7,42 (m, 5H), 10,72 (s, 1H). | 474 | 472 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; posición alfa del grupo carbonilo (amida): forma R |

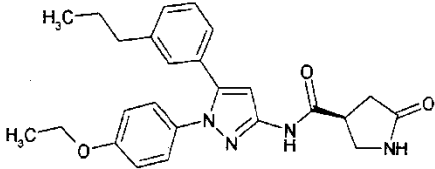
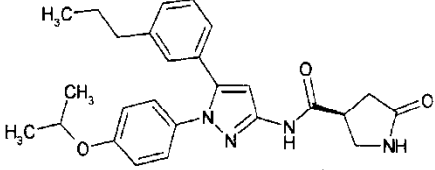
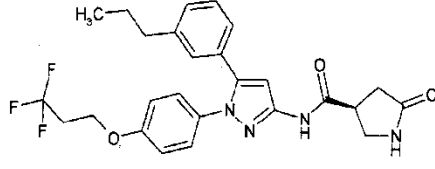
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|--|
| 366 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 3,50-3,54 (m, 1H), 3,76 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 4,86 (s, 2H), 5,11-5,15 (m, 1H), 5,52-5,59 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,16- 7,18 (m, 1H), 7,24- 7,26 (m, 2H), 7,34- 7,42 (m, 6H), 7,76 (s, 1H), 11,08 (s, 1H). | 529 | 527 | forma R |
| 367 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,19 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 3,50-3,54 (m, 1H), 3,75 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 4,06- 4,13 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 5,11-5,15 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,24- 7,26 (m, 3H), 7,32- 7,42 (m, 5H), 7,75 (s, 1H), 11,06 (s, 1H). | 475 | 473 | grupo 2,2,2- trifluoro metil- 1-metil- etoximetilo: forma R; posición alfa del grupo carbonilo (amida): forma R |
| 368 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,4, 7,3 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 4,27-4,35 (m, 1H), 4,47-4,54 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,22- 7,29 (m, 3H), 7,34- 7,42 (m, 3H), 8,04 (s a, 1H), 10,98 (s a, 1H). | 391 | 389 | forma S |

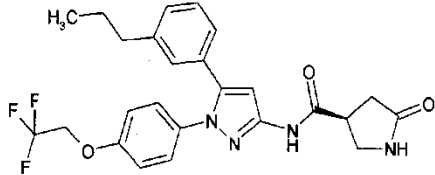
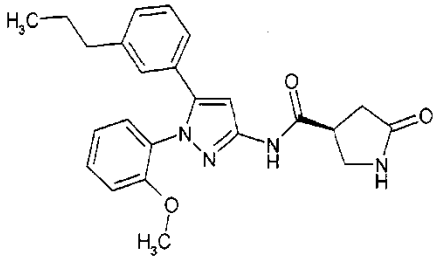
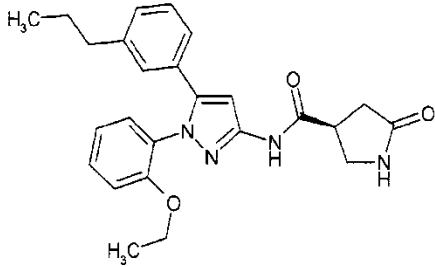
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 369 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,4, 7,3 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 4,27-4,34 (m, 1H), 4,47-4,54 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,33-7,42 (m, 3H), 8,04 (s a, 1H), 10,99 (s a, 1H). | 391 | 389 | forma R |
| 370 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,76 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,43 (ct, 2H, J = 7,3, 7,3 Hz), 2,35- 2,39 (m, 2H), 2,44 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,32- 3,35 (m, 1H), 3,39- 3,42 (m, 1H), 3,46- 3,50 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,98-7,05 (m, 4H), 7,13-7,15 (m, 3H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,30-7,44 (m, 5H), 7,61 (s, 1H), 10,77 (s, 1H). | 495 | 493 | forma S |
| 371 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,45 (ct, 2H, J = 7,3, 7,4 Hz), 2,35- 2,37 (m, 2H), 2,45 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 3,33- 3,35 (m, 1H), 3,37- 3,43 (m, 1H), 3,46- 3,50 (m, 1H), 6,71- 6,73 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,98-7,04 (m, 4H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,23 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,61 (s, 1H), 9,72 (s a, 1H), 10,74 (s, 1H). | 405 | 403 | forma S |

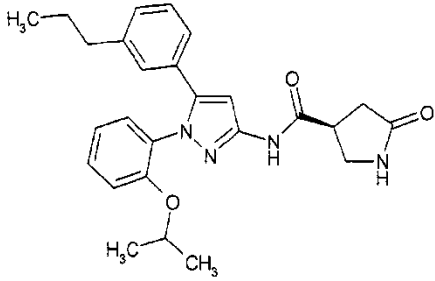
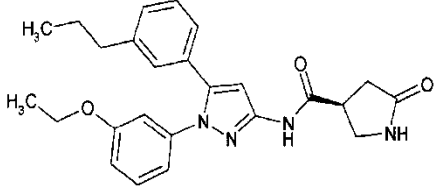
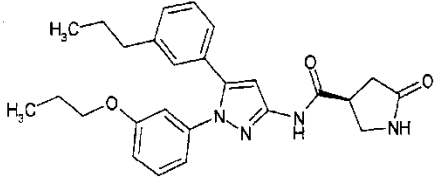
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 372 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,32 (t, 3H, J = 6,9 Hz), 1,45 (ct, 2H, J = 14,9, 7,3 Hz), 2,38-2,40 (m, 2H), 2,46 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 4,02 (c, 2H, J = 6,9 Hz), 6,86 (s, 1H), 6,91-6,93 (m, 2H), 6,99-7,01 (m, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 3H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 10,79 (s, 1H). | 433 | 431 | forma S |
| 373 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,26 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,42 (ct, 2H, J = 7,4, 7,3 Hz), 2,37-2,40 (m, 2H), 2,45 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 4,60 (sep, 1H, J = 6,0 Hz), 6,85-6,97 (m, 4H), 7,08-7,15 (m, 4H), 7,27 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,78 (s, 1H). | 447 | 445 | forma S |
| 374 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,3, 7,2 Hz), 2,38- 2,40 (m, 2H), 2,46 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,74- 2,82 (m, 2H), 3,32- 3,35 (m, 1H), 3,39- 3,42 (m, 1H), 3,48- 3,51 (m, 1H), 4,20 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,96-6,99 (m, 3H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 3H), 7,26 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,80 (s, 1H). | 501 | 499 | forma S |

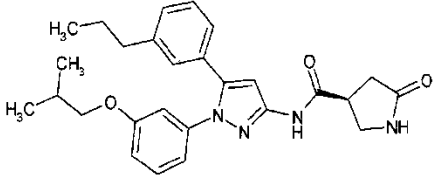
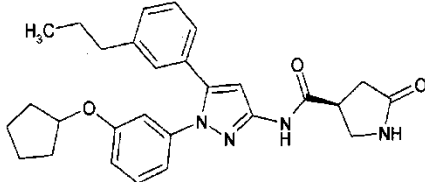
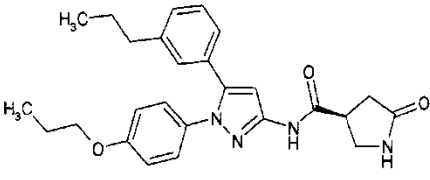
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 375 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,46 (ct, 2H, J = 7,7, 7,3 Hz), 2,37- 2,39 (m, 2H), 2,46 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3,32- 3,34 (m, 1H), 3,39- 3,43 (m, 1H), 3,49- 3,52 (m, 1H), 4,78 (c, 2H, J = 8,9 Hz), 6,87 (s, 1H), 7,00-7,09 (m, 4H), 7,15-7,28 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 10,81 (s, 1H). | 487 | 485 | forma S |
| 376 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,80 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,46 (ct, 2H, J = 7,2, 7,2 Hz), 2,15- 2,33 (m, 1H), 2,46 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,67 (dd, 1H, J = 16,8, 8,8 Hz), 2,90-3,04 (m, 1H), 3,31 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,40 (s, 3H), 3,52 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 6,03 (s, 1H), 6,87 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,99-7,08 (m, 5H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,33-7,44 (m, 2H), 9,76 (s, 1H). | 419 | 417 | forma S |
| 377 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,80 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 0,93 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,46 (ct, 2H, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,01- 2,33 (m, 1H), 2,45 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,65 (dd, 1H, J = 16,8, 8,8 Hz), 2,85-3,01 (m, 1H), 3,13-3,87 (m, 4H), 6,00 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,99-7,16 (m, 6H), 7,34 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 9,99 (s a, 1H). | 433 | 431 | forma S |

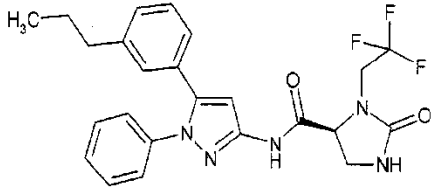
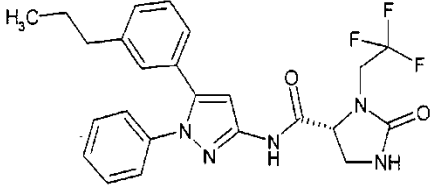
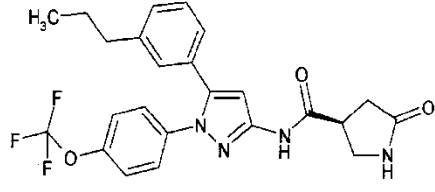
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 378 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,38-1,18 (m, 9H), 1,46 (ct, 2H, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,45 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,66 (dd, 1H, J = 16,4, 8,8 Hz), 2,81-3,41 (m, 2H), 3,50 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 4,20-4,31 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,80 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,98-7,16 (m, 6H), 7,28-7,55 (m, 1H), 10,16 (s a, 1H). | 447 | 445 | forma S |
| 379 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,23 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,40-1,51 (m, 2H), 2,37-2,41 (m, 2H), 2,44-2,51 (m, 2H), 3,31-3,53 (m, 3H), 3,89 (c, 2H, J = 7,1 Hz), 6,72-6,79 (m, 2H), 6,85-6,90 (m, 2H), 7,01-7,04 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 433 | 431 | forma S |
| 380 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,5 Hz); 1,41-1,51 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 2H), 2,37-2,42 (m, 2H), 2,45-2,51 (m, 2H), 3,31-3,53 (m, 3H), 3,78 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 6,73 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 6,76-6,80 (m, 1H), 6,85-6,90 (m, 2H), 7,02-7,04 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 447 | 445 | forma S |

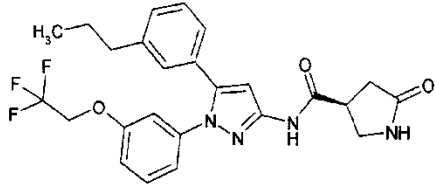
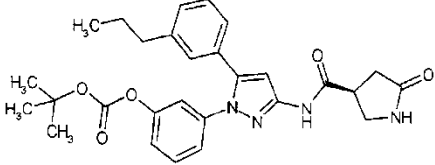
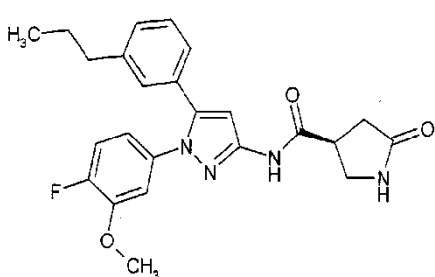
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|-------------|
| 381 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,89 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 1,41-1,51 (m, 2H), 1,83-1,94 (m, 1H), 2,37-2,41 (m, 2H), 2,45-2,52 (m, 2H), 3,31-3,54 (m, 3H), 3,58 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 6,72 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 6,76- 6,81 (m, 1H), 6,85- 6,90 (m, 2H), 7,02- 7,04 (m, 1H), 7,07- 7,12 (m, 1H), 7,17- 7,21 (m, 1H), 7,24- 7,31 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 461 | 459 | forma S |
| 382 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,79 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,40-1,76 (m, 10H), 2,36-2,41 (m, 2H), 2,44-2,52 (m, 2H), 3,29-3,53 (m, 3H), 4,57-4,63 (m, 1H), 6,64 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 6,81-6,86 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,01-7,03 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 473 | 471 | forma S |
| 383 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,97 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,45 (ct, 2H, J = 7,3, 7,2 Hz), 1,72 (ct, 2H, J = 6,9, 7,3 Hz), 2,38-2,39 (m, 2H), 2,45-2,46 (m, 5H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,39-3,39 (m, 1H), 3,48-3,50 (m, 1H), 3,92 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 6,86 (s, 1H), 6,92-6,94 (m, 2H), 6,99-7,00 (m, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 3H), 7,25 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,62 (s, 1H), 10,79 (s, 1H). | 447 | 445 | forma S |

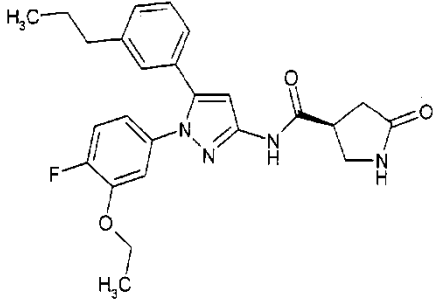
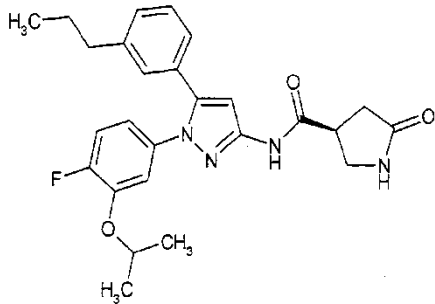
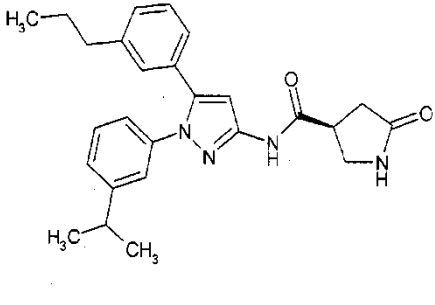
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 384 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,3, 7,2 Hz), 2,47 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,32-3,34 (m, 1H), 3,55-3,67 (m, 2H), 4,15-4,23 (m, 1H), 4,51-4,55 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,99- 7,01 (m, 2H), 7,06- 7,08 (m, 1H), 7,16- 7,18 (m, 1H), 7,21- 7,29 (m, 3H), 7,34- 7,42 (m, 3H), 11,10 (s, 1H). | 472 | 470 | forma S |
| 385 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,3, 7,2 Hz), 2,47 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,32-3,34 (m, 1H), 3,55-3,67 (m, 2H), 4,15-4,23 (m, 1H), 4,51-4,55 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,99- 7,01 (m, 2H), 7,06- 7,08 (m, 1H), 7,16- 7,18 (m, 1H), 7,21- 7,29 (m, 3H), 7,34- 7,42 (m, 3H), 11,10 (s, 1H). | 472 | 470 | forma R |
| 386 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,75 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,41 (ct, 2H, J = 7,3, 7,7 Hz), 2,38- 2,40 (m, 2H), 2,45 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3,33- 3,35 (m, 1H), 3,40- 3,45 (m, 1H), 3,49- 3,52 (m, 1H), 6,92- 6,94 (m, 2H), 7,15- 7,20 (m, 2H), 7,30- 7,36 (m, 3H), 7,40- 7,42 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 473 | 471 | forma S |

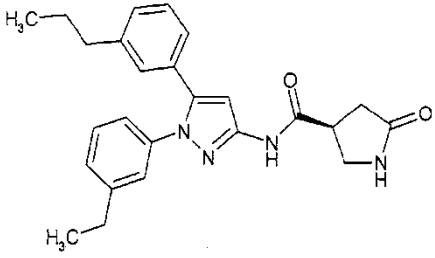
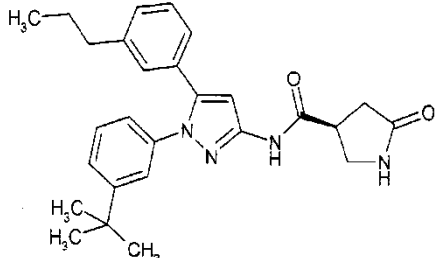
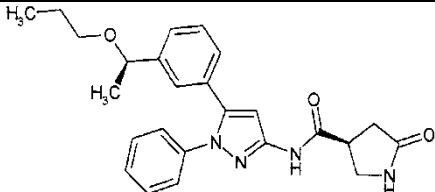
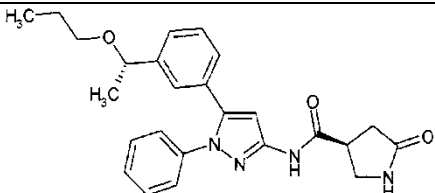
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|-------------|
| 387 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,41-1,51 (m, 2H), 2,37-2,41 (m, 2H), 2,45-2,52 (m, 2H), 3,30-3,53 (m, 3H), 4,68 (c, 2H, J = 8,9 Hz), 6,83-6,87 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,96 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 7,02-7,06 (m, 2H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,26-7,36 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 487 | 485 | forma S |
| 388 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,79 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,43-1,51 (m, 11H), 2,37-2,41 (m, 2H), 2,45-2,52 (m, 2H), 3,31-3,54 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,02-7,12 (m, 4H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,29 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,40 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,64 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 505 | 503 | forma S |
| 389 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,86 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,54 (ct, 2H, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,52 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,60 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,30- 3,40 (m, 1H), 3,59 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 3,67-3,75 (m, 4H), 6,00 (s, 1H), 6,73-6,85 (m, 2H), 6,98-7,08 (m, 4H), 7,12-7,25 (m, 2H), 8,48 (s, 1H). | 437 | 435 | forma S |

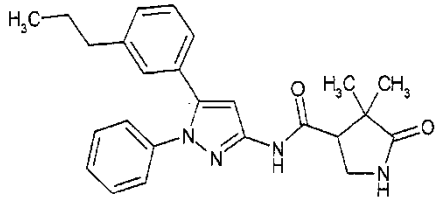
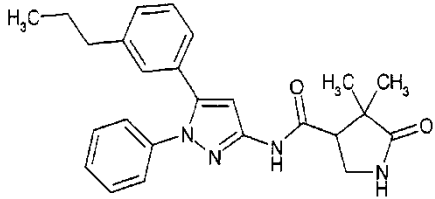
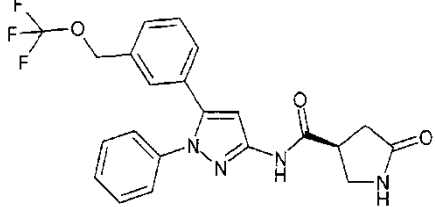
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 390 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 0,86 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,34 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,54 (ct, 2H, J = 7,2, 7,2 Hz), 2,52 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,59 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,29-3,41 (m, 1H), 3,62 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,74 (dd, 1H, J = 9,6, 7,6 Hz), 3,89 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 5,71 (s, 1H), 6,73-6,83 (m, 2H), 6,98-7,08 (m, 4H), 7,12-7,25 (m, 2H), 8,17 (s, 1H). | 451 | 449 | forma S |
| 391 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 0,86 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,18 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,20 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,54 (ct, 2H, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,51 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,59 (dd, 1H, J = 17,2, 10,0 Hz), 2,77 (dd, 1H, J = 17,2, 8,8 Hz), 3,28-3,38 (m, 1H), 3,57 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,70 (dd, 1H, J = 9,6, 7,2 Hz), 4,22- 4,32 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,73-6,86 (m, 2H), 6,99-7,09 (m, 4H), 7,13 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,22 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 8,67 (s, 1H). | 465 | 463 | forma S |
| 392 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 0,84 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,10 (d, 6H, J = 7,2 Hz), 1,50 (ct, 2H, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,38- 2,52 (m, 3H), 2,67- 2,87 (m, 2H), 3,07- 3,19 (m, 1H), 3,44 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,62 (dd, 1H, J = 9,6, 7,6 Hz), 4,22-4,32 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 7,00-7,30 (m, 9H), 9,19 (s, 1H). | 431 | 429 | forma S |

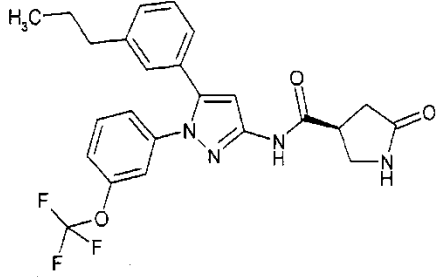
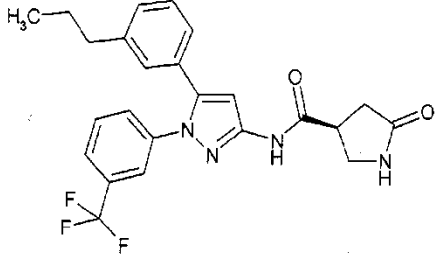
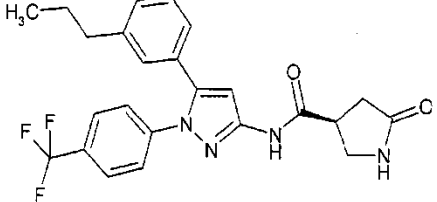
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|--|
| 393 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,83 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,11 (t, 3H, J = 7,6Hz), 1,50 (ct, 2H, J = 7,2, 7,2 Hz), 2,36- 2,76 (m, 6H), 3,07- 3,17 (m, 1H), 3,38- 3,66 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 7,01- 7,25 (m, 9H), 9,33 (s, 1H). | 417 | 415 | forma S |
| 394 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,84 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,15 (s, 9H), 1,51 (ct, 2H, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,42-2,53 (m, 3H), 2,73 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,13- 3,24 (m, 1H), 3,50 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,65 (dd, 1H, J = 9,6, 7,6 Hz), 5,88 (s, 1H), 7,00-7,33 (m, 9H), 8,89 (s, 1H). | 445 | 443 | forma S |
| 395 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, 7,2 Hz), 1,17 (d, 3H, 6,4 Hz), 1,32-1,41 (m, 2H), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 2,95- 3,00 (m, 1H), 3,06- 3,11 (m, 1H), 3,32- 3,52 (m, 3H), 4,29 (c, 1H, J = 6,4 Hz), 6,92 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,21- 7,41 (m, 8H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 433 | 431 | grupo 1-propoxi-etilo: forma R; anillo lactama: Forma S; Diastereo isómero del Ejemplo 396 |
| 396 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, 7,2 Hz), 1,17 (d, 3H, 6,4 Hz), 1,32-1,41 (m, 2H), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 2,95- 3,00 (m, 1H), 3,06- 3,11 (m, 1H), 3,32- 3,52 (m, 3H), 4,29 (c, 1H, J = 6,4 Hz), 6,92 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,21- 7,41 (m, 8H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 433 | 431 | grupo 1-propoxi-etilo: forma S; anillo lactama: Forma S; Diastereo isómero del Ejemplo 395 |

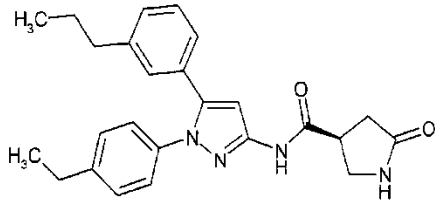
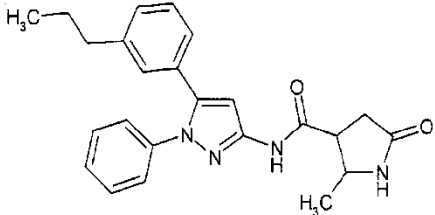
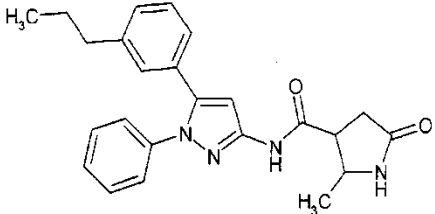
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|---|
| 397 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,95 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,44 (ct, 2H, J = 7,2, 7,6 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 3,13 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 3,30-3,37 (m, 1H), 3,41-3,45 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,32-7,41 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 10,79 (s, 1H). | 417 | 415 | Sustancia ópticamente activa (Información de estructura D) Isómero óptico del Ejemplo 398 |
| 398 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,95 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,44 (ct, 2H, J = 7,2, 7,6 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 3,13 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 3,30-3,37 (m, 1H), 3,41-3,45 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,32-7,41 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 10,79 (s, 1H). | 417 | 415 | Sustancia ópticamente activa (Información de estructura D) Isómero óptico del Ejemplo 397 |
| 399 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,19-7,25 (m, 3H), 7,33-7,42 (m, 6H), 7,64 (s, 1H), 10,88 (s, 1H). | 445 | 444 | forma S |

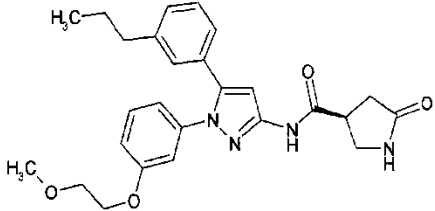
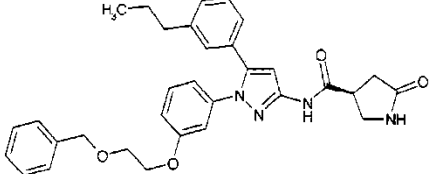
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 400 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,46 (ct, 2H, J = 7,0, 7,3 Hz), 2,38- 2,40 (m, 2H), 2,47 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,33- 3,35 (m, 1H), 3,41- 3,45 (m, 1H), 3,49- 3,53 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 7,18-7,26 (m, 3H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,51 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). | 473 | 471 | forma S |
| 401 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,76 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,45 (ct, 2H, J = 7,0, 7,3 Hz), 2,38- 2,40 (m, 2H), 2,49 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,33- 3,36 (m, 1H), 3,39- 3,47 (m, 1H), 3,49- 3,53 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,22-7,23 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,59-7,69 (m, 3H), 10,93 (s, 1H). | 457 | 455 | forma S |
| 402 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,73 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,41 (ct, 2H, J = 7,0, 7,3 Hz), 2,37- 2,39 (m, 2H), 2,46 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 3,32- 3,34 (m, 1H), 3,40- 3,44 (m, 1H), 3,48- 3,51 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,75 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 10,92 (s, 1H). | 457 | 455 | forma S |

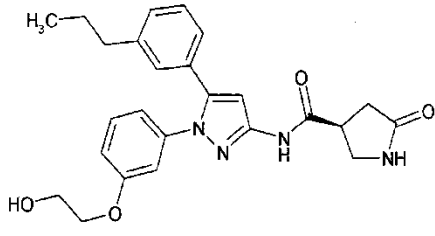
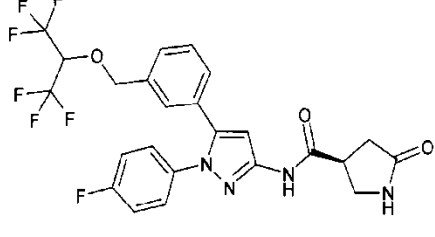
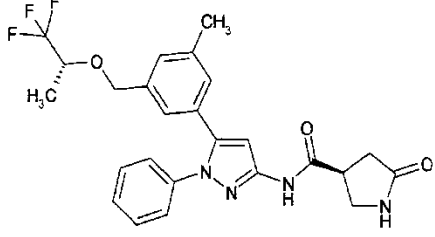
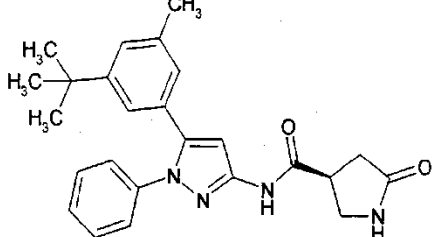
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|--|
| 403 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,76 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,17 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,41 (ct, 2H, J = 7,4 Hz, 7,4Hz), 2,36-2,41 (m, 2H), 2,45 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,61 (c, 2H, J = 7,6 Hz), 3,30-3,53 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,12 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,22 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz), 7,62 (s, 1H), 10,82 (s, 1H). | 417 | 415 | forma S |
| 404 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,20 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,4 Hz, 7,4Hz), 2,37-2,50 (m, 4H), 2,91-2,98 (m, 1H), 3,73 (cd, 1H, J = 6,4 Hz), 6,91 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 10,91 (s, 1H). | 403 | 401 | Sustancia ópticamente activa (forma trans, Información de estructura E) Isómero óptico del Ejemplo 405 |
| 405 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,20 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,44 (ct, 2H, J = 7,4 Hz, 7,4Hz), 2,37-2,50 (m, 4H), 2,91-2,98 (m, 1H), 3,73 (cd, 1H, J = 6,4 Hz), 6,91 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 10,91 (s, 1H). | 403 | 401 | Sustancia ópticamente activa (forma trans, Información de estructura E) Isómero óptico del Ejemplo 404 |

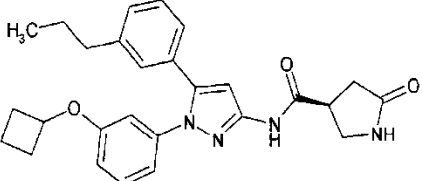
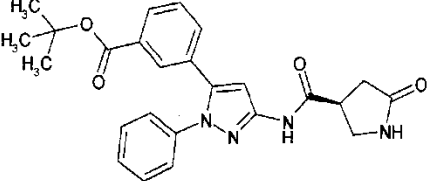
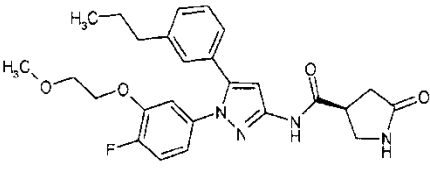
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|--|---|-----------|-----------|-------------|
| 406 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,46 (ct, 2H, J = 7,3, 7,7 Hz), 2,38- 2,40 (m, 2H), 2,48 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 3,26 (s, 3H), 3,33-3,34 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,49-3,51 (m, 1H), 3,55-3,58 (m, 2H), 3,94-3,98 (m, 2H), 6,76-6,79 (m, 2H), 6,88-6,92 (m, 2H), 7,02-7,04 (m, 1H), 7,07-7,09 (m, 1H), 7,17-7,19 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 463 | 461 | forma S |
| 407 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,45 (ct, 2H, J = 7,2, 7,2 Hz), 2,37- 2,40 (m, 2H), 2,46 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,34- 3,36 (m, 1H), 3,38- 3,43 (m, 1H), 3,49- 3,51 (m, 1H), 3,68- 3,70 (m, 2H), 4,00- 4,03 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,76-6,80 (m, 2H), 6,88-6,93 (m, 2H), 7,02-7,09 (m, 2H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,25-7,36 (m, 7H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 539 | 537 | forma S |

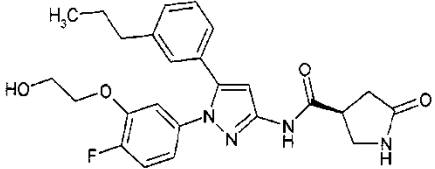
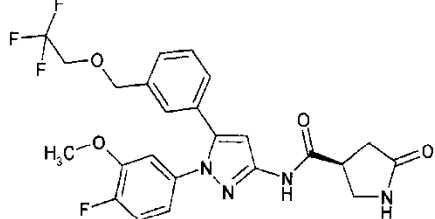
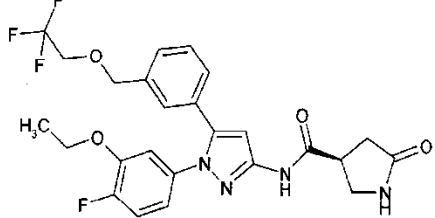
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|---|
| 408 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,45 (ct, 2H, J = 7,2, 7,3 Hz), 2,36- 2,38 (m, 2H), 2,46 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 3,32- 3,35 (m, 1H), 3,39- 3,43 (m, 1H), 3,48- 3,50 (m, 1H), 3,62- 3,64 (m, 2H), 3,84- 3,86 (m, 2H), 4,81 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 6,72- 6,78 (m, 2H), 6,87- 6,89 (m, 2H), 7,01- 7,08 (m, 2H), 7,16- 7,18 (m, 1H), 7,24- 7,28 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 10,83 (s, 1H). | 449 | 447 | forma S |
| 409 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,48-3,51 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 5,54 (sep, 1H, J = 6,6 Hz), 6,94 (s, 1H), 7,21-7,29 (m, 6H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 545 | 543 | forma S |
| 410 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,17 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,25 (s, 3H), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,02-4,08 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,22- 7,25 (m, 2H), 7,32- 7,41 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 487 | 485 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 411 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,06 (s, 9H), 2,29 (s, 3H), 2,33- 2,45 (m, 2H), 3,30- 3,53 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,32-7,43 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 10,83 (s, 1H). | 417 | 415 | forma S |

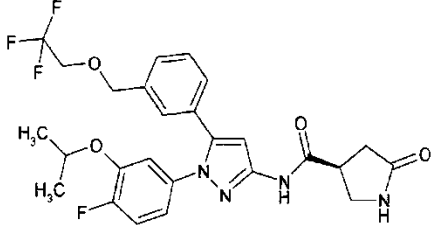
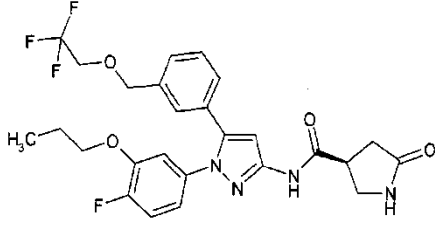
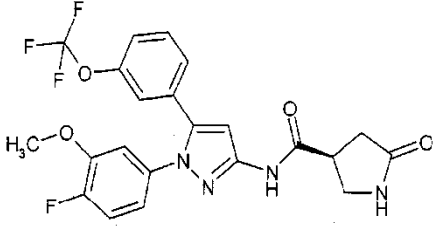
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|-------------|
| 412 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,79 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,42-1,59 (m, 3H), 1,65-1,76 (m, 1H), 1,84-1,97 (m, 2H), 2,14-2,24 (m, 2H), 2,37-2,41 (m, 2H), 2,45-2,52 (m, 2H), 3,30-3,53 (m, 3H), 4,42-4,51 (m, 1H), 6,55 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 6,77-6,89 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 459 | 457 | forma S |
| 413 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,47 (s, 9H), 2,38-2,41 (m, 2H), 3,31-3,54 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,35-7,54 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 7,67-7,70 (m, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 10,89 (s, 1H). | 447 | 445 | forma S |
| 414 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,86 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,54 (ct, 2H, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,49-2,62 (m, 3H), 2,77 (dd, 1H, J = 17,2, 8,8 Hz), 3,28-3,38 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,56 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,65-3,71 (m, 3H), 3,96-4,00 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,77 (ddd, 1H, J = 8,8, 4,0, 2,8 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 7,6, 2,8 Hz), 6,98-7,08 (m, 4H), 7,14 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,22 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 8,82 (s, 1H). | 481 | 479 | forma S |

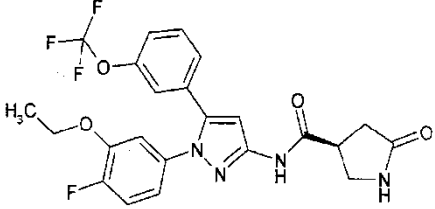
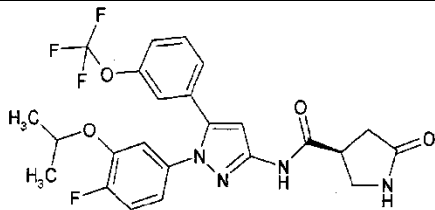
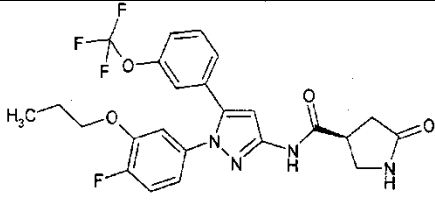
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 415 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 0,86 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,54 (ct, 2H, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,48- 2,58 (m, 3H), 2,76 (dd, 1H, J = 16,8, 8,4 Hz), 3,20- 3,30 (m, 1H), 3,49 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 3,65 (dd, 1H, J = 9,6, 7,6 Hz), 3,85- 3,99 (m, 4H), 6,25 (s, 1H), 6,80 (ddd, 1H, J = 8,4, 4,0, 2,4 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 7,2, 2,4 Hz), 7,00- 7,08 (m, 4H), 7,15 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,23 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 9,08 (s, 1H). | 467 | 465 | forma S |
| 416 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 2,61 (dd, 1H, J = 16,8, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 16,8, 8,8 Hz), 3,32-3,42 (m, 1H), 3,61 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 3,69- 3,81 (m, 6H), 4,61 (s, 2H), 6,00 (s, 1H), 6,72 (ddd, 1H, J = 8,8, 4,0, 2,8 Hz), 6,87 (dd, 1H, J = 7,6, 2,8 Hz), 6,98- 7,05 (m, 2H), 7,18- 7,36 (m, 4H), 8,49 (s, 1H). | 507 | 505 | forma S |
| 417 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 1,35 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,61 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,61 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,69- 3,81 (m, 3H), 3,92 (c, 2H, J = 6,8 Hz), 4,61 (s, 2H), 5,93 (s, 1H), 6,72 (ddd, 1H, J = 9,2, 4,0, 2,8 Hz), 6,84 (dd, 1H, J = 7,6, 2,4 Hz), 6,98- 7,05 (m, 2H), 7,17- 7,36 (m, 4H), 8,41 (s, 1H). | 521 | 519 | forma S |

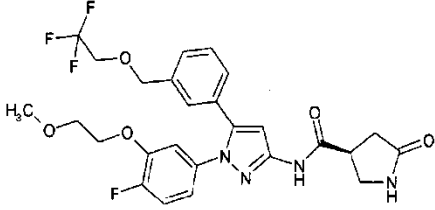
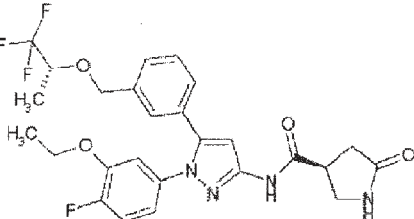
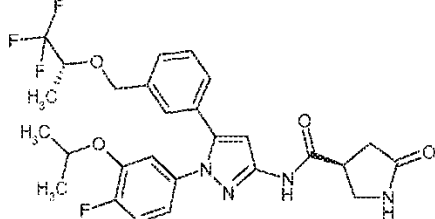
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|-------------|
| 418 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 1,21 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,22 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 2,60 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,29-3,40 (m, 1H), 3,59 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 3,68-3,81 (m, 3H), 4,27-4,37 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 6,76- 6,83 (m, 2H), 7,01- 7,07 (m, 2H), 7,17- 7,36 (m, 4H), 8,65 (s, 1H). | 535 | 533 | forma S |
| 419 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 0,97 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,73 (ct, 2H, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,61 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,31-3,40 (m, 1H), 3,61 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,70-3,84 (m, 5H), 4,61 (s, 2H), 5,91 (s, 1H), 6,71 (ddd, 1H, J = 8,8, 4,0, 2,4 Hz), 6,84 (dd, 1H, J = 7,6, 2,4 Hz), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,17-7,35 (m, 4H), 8,38 (s, 1H). | 535 | 533 | forma S |
| 420 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 2,62 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,32-3,42 (m, 1H), 3,60 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 3,70-3,76 (m, 4H), 6,22 (s, 1H), 6,74 (ddd, 1H, J = 8,8, 4,0, 2,8 Hz), 6,83 (dd, 1H, J = 7,6, 2,4 Hz), 7,01-7,10 (m, 3H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,38 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 8,68 (s, 1H). | 479 | 477 | forma S |

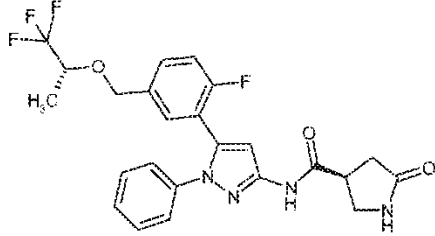
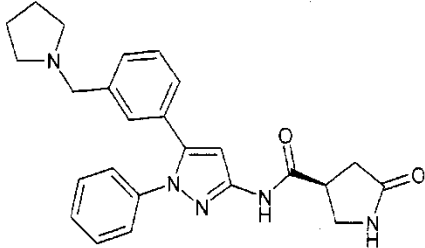
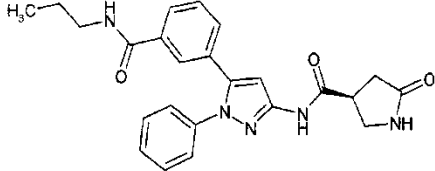
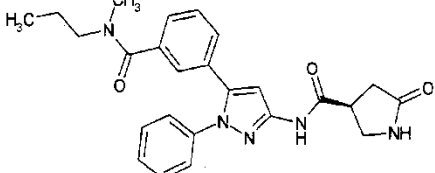
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 421 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,35 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,61 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,77 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,31-3,41 (m, 1H), 3,58 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,69 (dd, 1H, J = 9,6, 7,2 Hz), 3,91 (c, 2H, 7,2 Hz), 6,25 (s, 1H), 6,72-6,81 (m, 2H), 7,02-7,09 (m, 3H), 7,17-7,22 (m, 2H), 7,37 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 8,71 (s, 1H). | 493 | 491 | forma S |
| 422 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,22 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 2,61 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,77 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,31-3,41 (m, 1H), 3,58 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 3,69 (dd, 1H, J = 9,6, 7,2 Hz), 4,25- 4,36 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,73 (dd, 1H, J = 7,2, 2,4 Hz), 6,81 (ddd, 1H, J = 8,8, 4,0, 2,8 Hz), 7,04-7,11 (m, 3H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,37 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 8,90 (s, 1H). | 507 | 505 | forma S |
| 423 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,98 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,74 (ct, 2H, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,62 (dd, 1H, J = 17,2, 10,0 Hz), 2,77 (dd, 1H, J = 17,2, 8,8 Hz), 3,32- 3,42 (m, 1H), 3,62 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,73 (dd, 1H, J = 9,6, 7,2 Hz), 3,81 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 5,90 (s, 1H), 6,73 (ddd, 1H, J = 8,8, 4,0, 2,8 Hz), 6,80 (dd, 1H, J = 7,6, 2,8 Hz), 7,01-7,10 (m, 3H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,37 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 8,32 (s, 1H). | 507 | 505 | forma S |

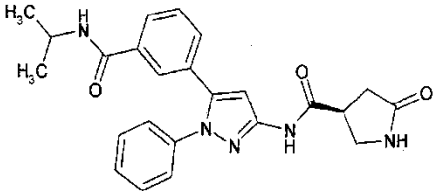
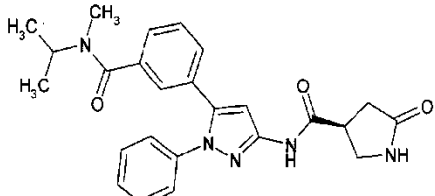
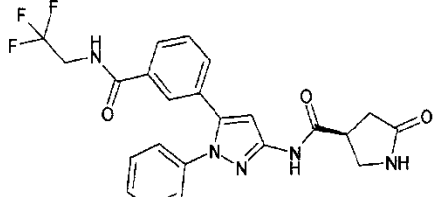
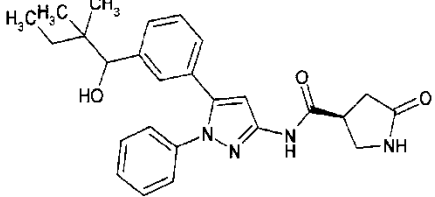
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|---|
| 424 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,57 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,8 Hz), 3,30-3,42 (m, 4H), 3,53 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 3,60-3,73 (m, 3H), 3,78 (c, 2H, J = 8,4 Hz), 3,95-4,03 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,72-6,90 (m, 3H), 6,98-7,08 (m, 2H), 7,15-7,26 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 2H), 9,39 (s, 1H). | 551 | 549 | forma S |
| 425 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,27-1,37 (m, 6H), 2,59 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,77 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,29-3,40 (m, 1H), 3,56 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 9,6, 7,2 Hz), 3,72-3,82 (m, 1H), 3,90 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 4,57 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 4,66 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 6,39 (s, 1H), 6,73-6,83 (m, 2H), 6,99-7,06 (m, 2H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 2H), 8,90 (s, 1H). | 535 | 533 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 426 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,13-1,32 (m, 9H), 2,57 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,77 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,28-3,82 (m, 4H), 4,23-4,33 (m, 1H), 4,56 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 4,66 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 6,71-6,86 (m, 2H), 7,00-7,35 (m, 7H), 9,69 (s, 1H). | 549 | 547 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |

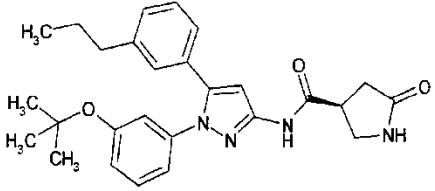
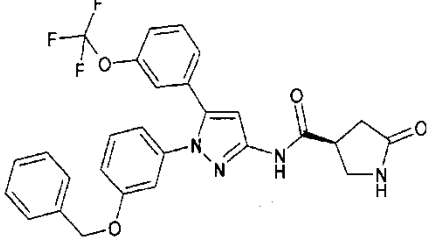
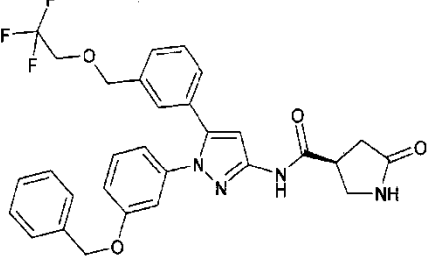
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|---|
| 427 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,21 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,28-7,38 (m, 4H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). | 491 | 489 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 428 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,62 (s a, 4H), 2,27 (s a, 4H), 2,33-2,45 (m, 2H), 3,30-3,53 (m, 5H), 6,89 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,30-7,42 (m, 4H), 7,32-7,43 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 430 | 428 | forma S |
| 429 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,87 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,47-1,57 (m, 2H), 2,37-2,42 (m, 2H), 3,20 (c, 2H, J = 6,6 Hz), 3,32-3,55 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 7,19-7,25 (m, 3H), 7,31-7,42 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,78- 7,82 (m, 1H), 7,85- 7,87 (m, 1H), 8,52 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 10,88 (s, 1H). | 432 | 430 | forma S |
| 430 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,55-0,90 (m, 3H), 1,30-1,57 (m, 2H), 2,37-2,42 (m, 2H), 2,60-2,65 (m, 1H), 2,82-2,98 (m, 2H), 3,30-3,54 (m, 5H), 6,95 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,22- 7,28 (m, 2H), 7,31- 7,48 (m, 6H), 7,63 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 446 | 444 | forma S |

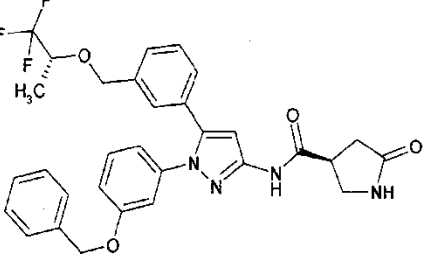
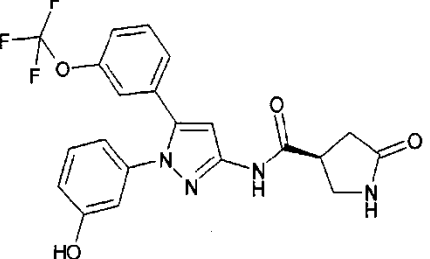
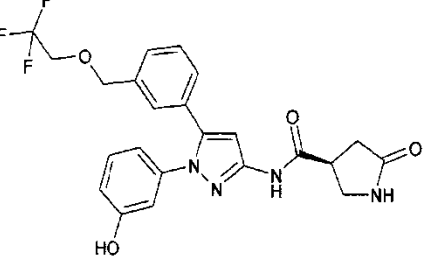
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|---|
| 431 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,15 (d, 6H, J = 6,7 Hz), 2,38-2,42 (m, 2H), 3,30-3,54 (m, 3H), 4,03-4,12 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,17-7,26 (m, 3H), 7,32-7,42 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,78- 7,83 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 10,88 (s, 1H). | 432 | 430 | forma S |
| 432 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,90-1,15 (m, 6H), 2,37-2,42 (m, 2H), 2,69-2,81 (m, 1H), 3,28-3,53 (m, 6H), 6,94 (s, 1H), 7,00-7,15 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,31-7,50 (m, 6H), 7,63 (s, 1H), 10,88 (s, 1H). | 446 | 444 | forma S |
| 433 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,42 (m, 2H), 3,30-3,55 (m, 3H), 4,03-4,15 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,32-7,45 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,93 (s, 1H), 9,18 (t, 1H, J = 6,2 Hz), 10,89 (s, 1H). | 472 | 470 | forma S |
| 434 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,55 (s, 3H), 0,61 (s, 3H), 0,73 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 0,94- 1,05 (m, 1H), 1,11- 1,22 (m, 1H), 2,36- 2,42 (m, 2H), 3,31- 3,53 (m, 3H), 4,18 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 5,08 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 6,86 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,15-7,40 (m, 8H), 7,63 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 447 | 445 | grupo 1-hidroxi-2,2-dimetil butilo: racemato; anillo lactama: forma S |

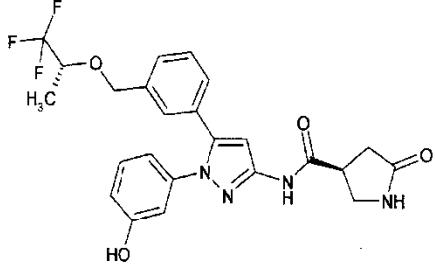
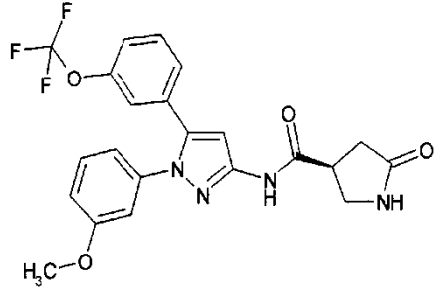
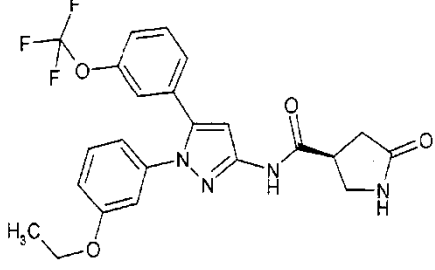
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|-------------|
| 435 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,80 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,13 (s, 9H), 1,42-1,51 (m, 2H), 2,37-2,42 (m, 2H), 2,44-2,52 (m, 3H), 3,31-3,53 (m, 3H), 6,70-6,72 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,01-7,10 (m, 3H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,24-7,34 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,83 (s, 1H). | 461 | 459 | forma S |
| 436 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,48-3,51 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 6,78-6,81 (m, 1H), 6,90-6,92 (m, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 8H), 7,53 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,90 (s, 1H). | 537 | 535 | forma S |
| 437 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,40 (m, 2H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,48-3,51 (m, 1H), 3,99 (c, 2H, J = 9,3 Hz), 4,63 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,76-6,78 (m, 1H), 6,89-6,92 (m, 2H), 6,97-6,99 (m, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 9H), 7,63 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 565 | 563 | forma S |

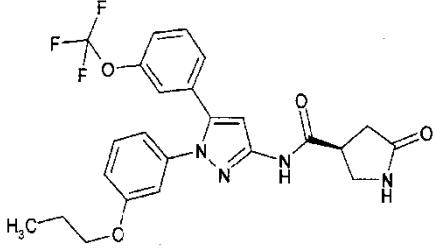
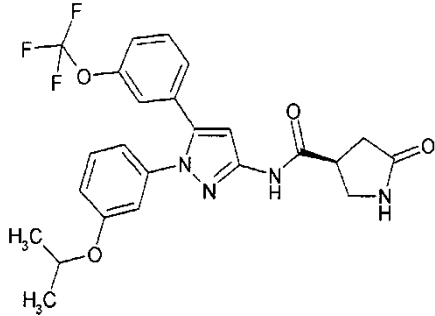
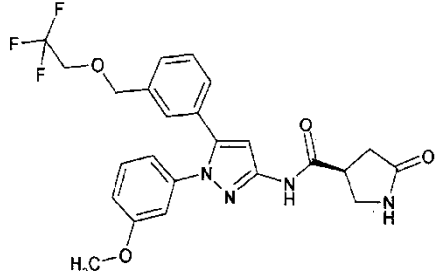
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|---|
| 438 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,19 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,37-2,41 (m, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,39-3,45 (m, 1H), 3,46-3,52 (m, 1H), 4,05-4,16 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 6,77- 6,79 (m, 1H), 6,89- 6,92 (m, 2H), 6,97- 6,99 (m, 1H), 7,15- 7,17 (m, 1H), 7,25- 7,48 (m, 9H), 7,63 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 579 | 577 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 439 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,41-3,45 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 6,60-6,62 (m, 1H), 6,66-6,67 (m, 1H), 6,75-6,77 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,53 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,63 (s, 1H), 9,78 (s a, 1H), 10,87 (s, 1H). | 447 | 445 | forma S |
| 440 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,37-2,40 (m, 2H), 3,32-3,34 (m, 1H), 3,38-3,46 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,99 (c, 2H, J = 9,3 Hz), 4,62 (s, 2H), 6,57-6,60 (m, 1H), 6,65-6,67 (m, 1H), 6,71-6,73 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,12-7,18 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 9,78 (s a, 1H), 10,84 (s, 1H). | 475 | 473 | forma S |

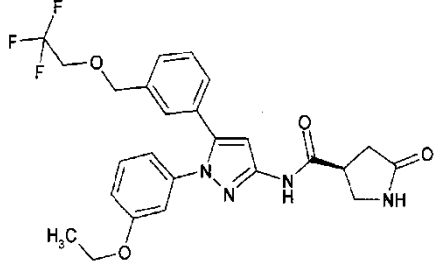
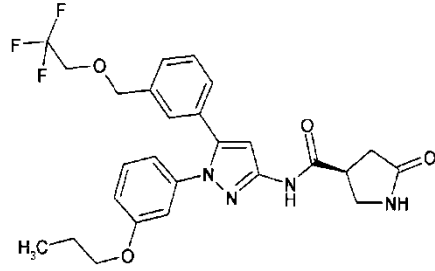
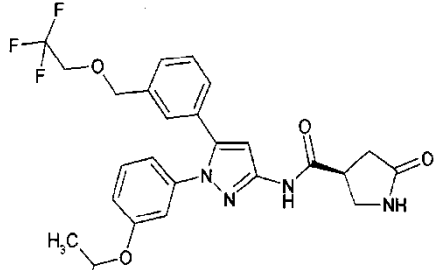
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|---|
| 441 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,21 (d, 3H, J = 6,2 Hz), 2,37-2,40 (m, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,38-3,46 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 4,08-4,15 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 6,57-6,60 (m, 1H), 6,66-6,68 (m, 1H), 6,70-6,74 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,12- 7,17 (m, 2H), 7,26- 7,28 (m, 1H), 7,32- 7,38 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 489 | 487 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 442 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,40 (m, 2H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,48-3,51 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 6,76-6,78 (m, 1H), 6,83-6,84 (m, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,30 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,36-7,39 (m, 2H), 7,53 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,91 (s, 1H). | 461 | 459 | forma S |
| 443 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,24 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,48-3,53 (m, 1H), 3,92 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 6,75-6,79 (m, 2H), 6,91-6,93 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,53 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,90 (s, 1H). | 475 | 473 | forma S |

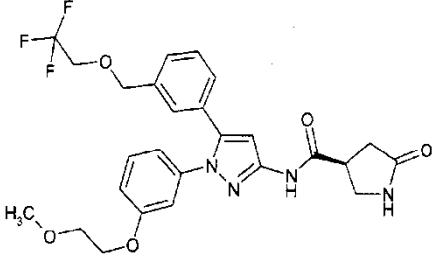
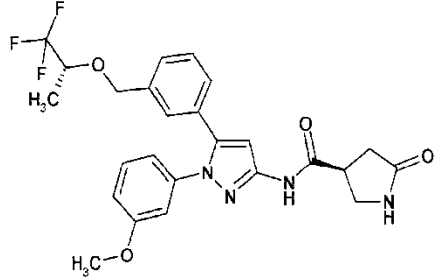
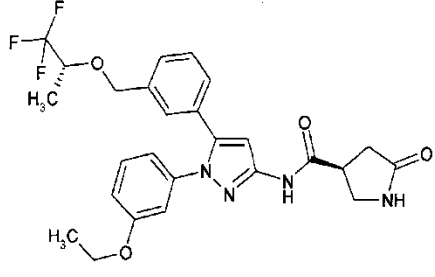
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 444 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,90 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,62 (ct, 2H, J = 6,6, 7,4 Hz), 2,38- 2,40 (m, 2H), 3,33- 3,35 (m, 1H), 3,40- 3,44 (m, 1H), 3,48- 3,53 (m, 1H), 3,80 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 6,76- 6,80 (m, 2H), 6,91- 6,94 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,29 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 7,36-7,38 (m, 2H), 7,54 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 489 | 487 | forma S |
| 445 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,13 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,33- 3,35 (m, 1H), 3,39- 3,44 (m, 1H), 3,48- 3,52 (m, 1H), 4,45 (sep, 1H), 6,71-6,73 (m, 1H), 6,81-6,82 (m, 1H), 6,89-6,91 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,30 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,34- 7,38 (m, 2H), 7,53 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 489 | 487 | forma S |
| 446 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,34 (m, 1H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,98 (c, 2H, J = 9,3 Hz), 4,62 (s, 2H), 6,73-6,75 (m, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 6,88-6,91 (m, 2H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,88 (s, 1H). | 489 | 487 | forma S |

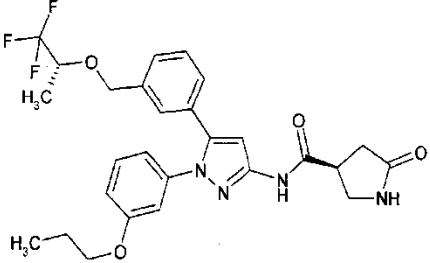
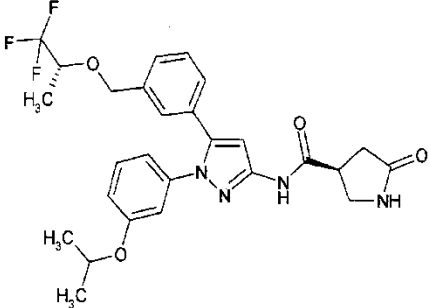
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|-------------|
| 447 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,24 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,39-3,44 (m, 1H), 3,49-3,52 (m, 1H), 3,90 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 3,98 (c, 2H, J = 9,3 Hz), 4,62 (s, 2H), 6,74-6,79 (m, 2H), 6,86-6,88 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,17-7,19 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 503 | 501 | forma S |
| 448 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,90 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,62 (ct, 2H, J = 6,6, 7,3 Hz), 2,37- 2,41 (m, 2H), 3,34- 3,36 (m, 1H), 3,39- 3,43 (m, 1H), 3,48- 3,52 (m, 1H), 3,80 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,98 (c, 2H, J = 9,3 Hz), 4,62 (s, 2H), 6,74- 6,79 (m, 2H), 6,86- 6,89 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 517 | 515 | forma S |
| 449 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,13 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 2,37-2,39 (m, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,41-3,45 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,98 (c, 2H, J = 9,3 Hz), 4,43 (sep, 1H, J = 6,0 Hz), 4,62 (s, 2H), 6,72-6,73 (m, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,85-6,87 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,17-7,19 (m, 1H), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 517 | 515 | forma S |

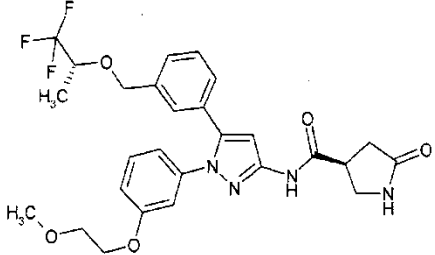
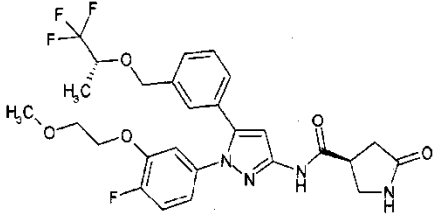
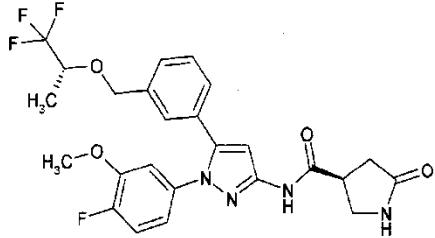
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|--|
| 450 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,40 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,34- 3,36 (m, 1H), 3,40- 3,44 (m, 1H), 3,48- 3,52 (m, 1H), 3,55- 3,58 (m, 2H), 3,96- 4,02 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 6,76- 6,81 (m, 2H), 6,89- 6,91 (m, 2H), 7,17- 7,18 (m, 1H), 7,24- 7,29 (m, 2H), 7,33- 7,40 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 533 | 531 | forma S |
| 451 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 2,36-2,40 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,39-3,44 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 4,06-4,13 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 6,73- 6,75 (m, 1H), 6,81- 6,84 (m, 1H), 6,88- 6,92 (m, 2H), 7,17- 7,19 (m, 1H), 7,24- 7,28 (m, 2H), 7,33- 7,39 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 503 | 501 | grupo 2,2,2- trifluoro metil- 1-metil- etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 452 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 2,38- 2,40 (m, 2H), 3,33- 3,36 (m, 1H), 3,40- 3,44 (m, 1H), 3,47- 3,53 (m, 1H), 3,91 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 4,06-4,13 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 6,74- 6,79 (m, 2H), 6,87- 6,90 (m, 2H), 7,17- 7,19 (m, 1H), 7,23- 7,28 (m, 2H), 7,33- 7,38 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 517 | 515 | grupo 2,2,2- trifluoro metil- 1-metil- etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |

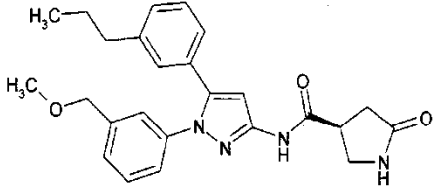
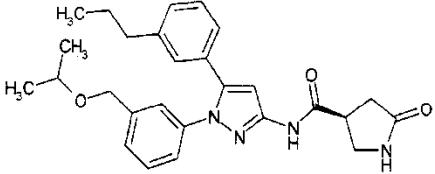
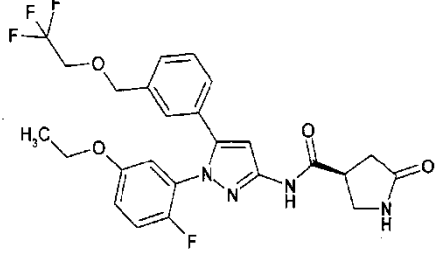
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|--|--|-----------|-----------|---|
| 453 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,90 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,20 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,62 (ct, 2H, J = 7,0, 6,6 Hz), 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33- 3,36 (m, 1H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,80 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,06-4,15 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 6,74-6,78 (m, 2H), 6,87-6,90 (m, 2H), 7,17-7,19 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,33- 7,39 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 531 | 529 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 454 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,14 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,20 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 2,37-2,40 (m, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 4,07-4,14 (m, 1H), 4,43 (sep, 1H, J = 6,0 Hz), 4,62 (s, 2H), 6,71- 6,73 (m, 1H), 6,76- 6,79 (m, 1H), 6,85- 6,87 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,17-7,19 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 531 | 529 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |

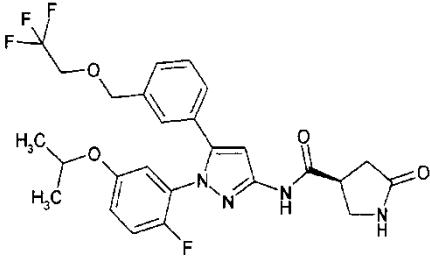
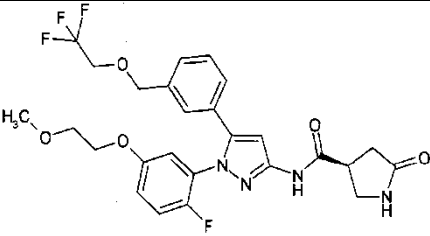
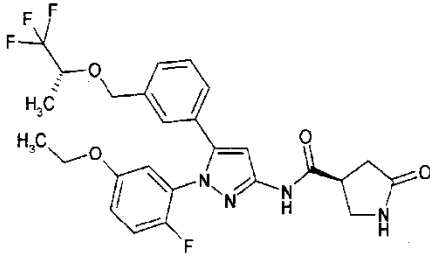
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|---|
| 455 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,18 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 2,36-2,38 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,32-3,33 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,47-3,49 (m, 1H), 3,53-3,57 (m, 2H), 3,94-3,97 (m, 2H), 4,06-4,13 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 6,74- 6,76 (m, 1H), 6,79- 6,81 (m, 1H), 6,88- 6,91 (m, 2H), 7,14- 7,16 (m, 1H), 7,23- 7,28 (m, 2H), 7,33- 7,37 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 547 | 545 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 456 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,33-2,45 (m, 2H), 2,46-2,58 (m, 4H), 3,30-3,53 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,10 (tt, 1H, J = 6,4 Hz, 6,4 Hz), 4,59-4,66 (m, 2H), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H J = 7,8 Hz, 2,2 Hz), 7,16-7,26 (m, 3H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 565 | 563 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 457 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,33-2,45 (m, 2H), 3,30-3,53 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,10 (tt, 1H, J = 6,4 Hz, 6,4 Hz), 4,59-4,66 (m, 2H), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, 2,6 Hz), 7,15-7,26 (m, 3H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 521 | 519 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |

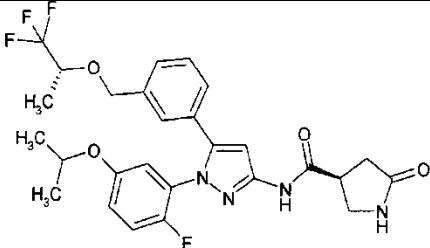
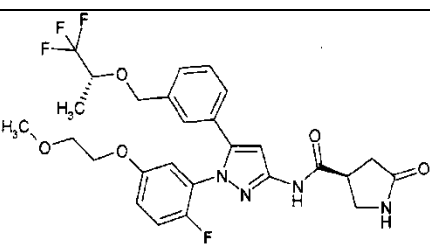
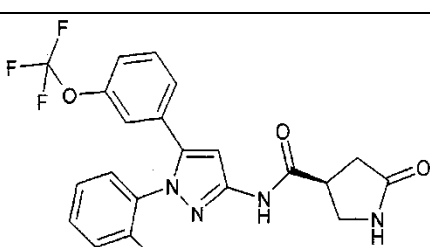
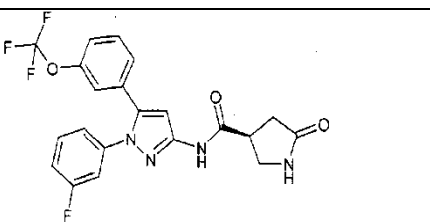
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|-------------|
| 458 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,45 (ct, 2H, J = 7,2, 7,6 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 2,47 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 3,19 (s, 3H), 3,32- 3,52 (m, 3H), 4,37 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,06- 7,10 (m, 2H), 7,17 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,34 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 433 | 431 | forma S |
| 459 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,78 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,06 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,45 (ct, 2H, J = 7,2, 7,6 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 2,47 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 3,32- 3,52 (m, 4H), 4,41 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,06- 7,10 (m, 2H), 7,16- 7,20 (m, 2H), 7,25- 7,29 (m, 2H), 7,33 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 461 | 459 | forma S |
| 460 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,28 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32- 3,52 (m, 3H), 3,94- 4,01 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,27- 7,37 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 521 | 519 | forma S |

(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|--|
| 461 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,18 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 3,98 (c, 2H, J = 9,2 Hz), 4,53 (sep, 1H, J = 6,0 Hz), 4,60 (s, 2H), 6,95- 7,00 (m, 2H), 7,02- 7,04 (m, 1H), 7,17- 7,22 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,30- 7,37 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 535 | 533 | forma S |
| 462 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,28 (s, 3H), 3,32-3,52 (m, 3H), 3,59-3,61 (m, 2H), 3,98 (c, 2H, J = 9,2 Hz), 4,04-4,07 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,01- 7,05 (m, 1H), 7,10- 7,12 (m, 1H), 7,15- 7,23 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,30- 7,37 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 551 | 549 | forma S |
| 463 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,19 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,28 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32- 3,52 (m, 3H), 3,98 (c, 2H, 7,2 Hz), 4,06- 4,12 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,29- 7,36 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 535 | 533 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |

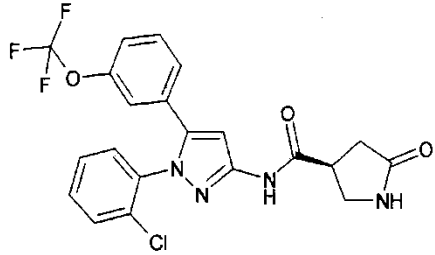
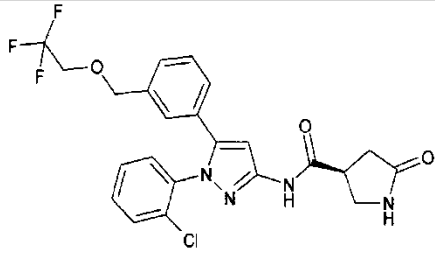
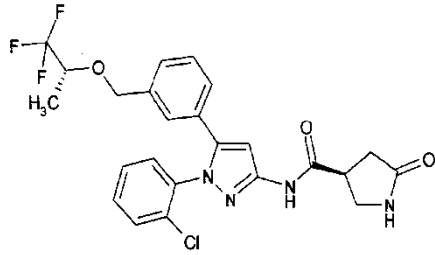
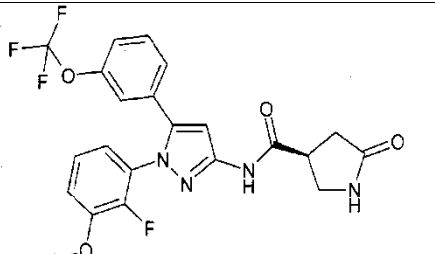
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|--|
| 464 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,14-1,20 (m, 9H), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,06-4,12 (m, 1H), 4,51-4,57 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,97- 7,00 (m, 1H), 7,03- 7,05 (m, 1H), 7,17- 7,22 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,29- 7,36 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 549 | 547 | grupo 2,2,2- trifluoro metil- 1-metil- etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 465 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,19 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,28 (s, 3H), 3,32-3,52 (m, 3H), 3,59-3,62 (m, 2H), 4,05-4,13 (m, 3H), 4,61 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,01- 7,05 (m, 1H), 7,10- 7,12 (m, 1H), 7,16- 7,23 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 565 | 563 | grupo 2,2,2- trifluoro metil- 1-metil- etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 466 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,56 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,77 (dd, 1H, J = 17,2, 8,8 Hz), 3,28-3,39 (m, 1H), 3,58 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 9,2, 7,2 Hz), 6,29 (s, 1H), 7,01 (s a, 1H), 7,10- 7,25 (m, 5H), 7,31- 7,44 (m, 3H), 8,93 (s, 1H). | 449 | 447 | forma S |
| 467 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,54-2,87 (m, 2H), 3,33-3,75 (m, 3H), 6,39 (s, 1H), 6,93- 7,11 (m, 5H), 7,19- 7,42 (m, 4H), 8,90 (s, 1H). | 449 | 447 | forma S |

(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|----------------------|--|-----------|-----------|---|
| 468 | | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 2,56-2,83 (m, 2H), 3,32-3,79 (m, 5H), 4,61 (s, 2H), 5,96 (s, 1H), 6,95-7,06 (m, 4H), 7,21-7,38 (m, 5H), 8,44 (s, 1H). | 477 | 475 | forma S |
| 469 | | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 1,28 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,59 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,76 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,31-3,41 (m, 1H), 3,56-3,81 (m, 3H), 4,57 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,68 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 6,29 (s, 1H), 6,95-7,07 (m, 4H), 7,17-7,36 (m, 5H), 8,82 (s, 1H). | 491 | 489 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 470 | | RMN 1H (DMSO-D ₆) δ: 0,62 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,02 (s, 6H), 1,44 (c, 2H, J = 7,5 Hz), 2,37-2,41 (m, 2H), 3,31-3,54 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 7,24-7,29 (m, 3H), 7,33-7,44 (m, 3H), 7,48-7,59 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 10,88 (s, 1H). | 445 | 443 | forma S |
| 471 | | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 2,57 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,8 Hz), 3,29-3,39 (m, 1H), 3,58-3,75 (m, 4H), 4,57 (s, 2H), 5,88 (s, 1H), 7,07-7,42 (m, 9H), 8,46 (s, 1H). | 477 | 475 | forma S |
| 472 | | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 1,26 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,55 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,26-3,37 (m, 1H), 3,55-3,76 (m, 3H), 4,52 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 4,64 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 6,05 (s, 1H), 7,07-7,42 (m, 9H), 8,68 (s, 1H). | 491 | 489 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |

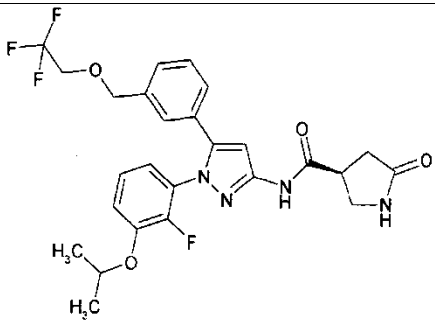
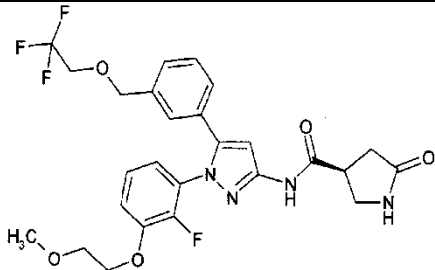
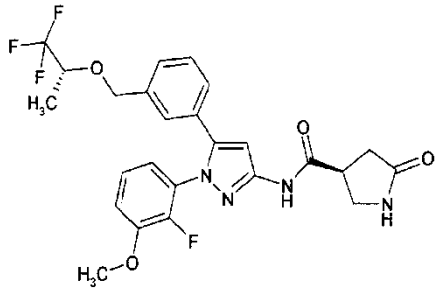
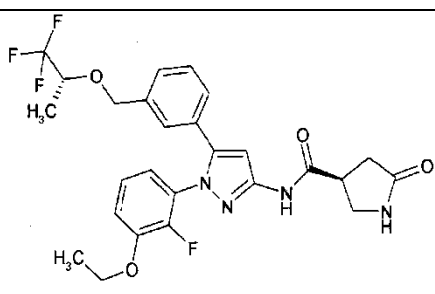
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|------------|--|
| 473 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39-2,41 (m, 2H), 3,34-3,37 (m, 1H), 3,39-3,44 (m, 1H), 3,48-3,53 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,30- 7,34 (m, 2H), 7,47- 7,55 (m, 3H), 7,59- 7,63 (m, 3H), 10,86 (s, 1H). | 465 | 463 | forma S |
| 474 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,37-2,40 (m, 2H), 3,32-3,34 (m, 1H), 3,38-3,42 (m, 1H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,94 (c, 2H, J = 9,3 Hz), 4,56 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,09- 7,11 (m, 1H), 7,20- 7,29 (m, 3H), 7,40- 7,62 (m, 5H), 10,81 (s, 1H). | 493 | 491 | forma S |
| 475 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,19 (d, 3H, J = 5,8 Hz), 2,38-2,40 (m, 2H), 3,35-3,37 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 4,05-4,10 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,11- 7,12 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,26- 7,32 (m, 2H), 7,46- 7,60 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 10,82 (s, 1H). | 507 | 505 | grupo 2,2,2- trifluoro metil- 1-metil- etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 476 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,51 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,76 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,23-3,34 (m, 1H), 3,55-3,72 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,97 (s, 1H), 6,91-7,37 (m, 8H), 8,77 (s, 1H). | 479 | 477 | forma S |

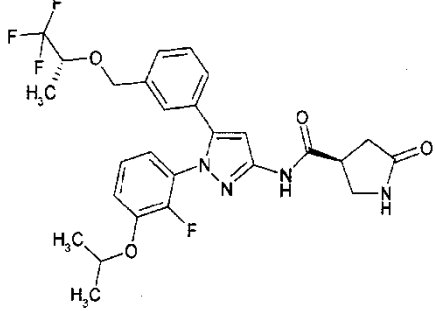
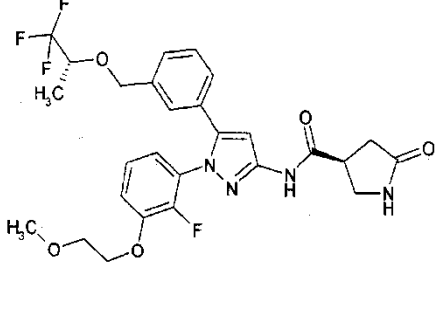
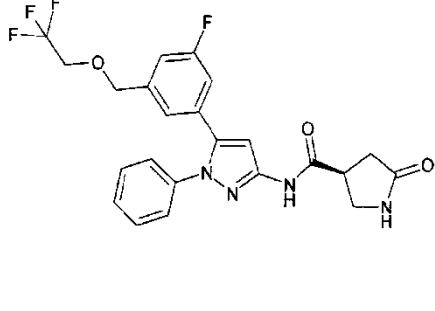
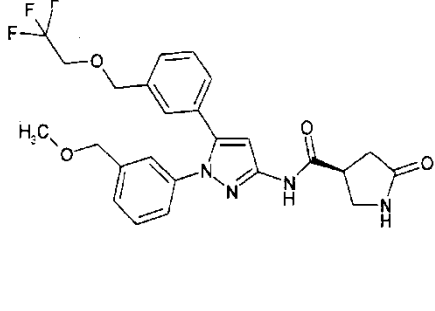
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|----------------------|---|-----------|-----------|-------------|
| 477 | | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,40 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2,50 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,76 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,21-3,32 (m, 1H), 3,52-3,70 (m, 2H), 4,08 (c, 2H, J = 6,8 Hz), 6,16 (s, 1H), 6,89-7,38 (m, 8H), 8,99 (s, 1H). | 493 | 491 | forma S |
| 478 | | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,29 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 2,56 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,77 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,27-3,39 (m, 1H), 3,56-3,74 (m, 2H), 4,43-4,52 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 6,90-7,37 (m, 8H), 8,65 (s, 1H). | 507 | 505 | forma S |
| 479 | | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,48 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,76 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,18-3,29 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,52- 3,76 (m, 4H), 4,11- 4,22 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 6,92-7,37 (m, 8H), 8,83 (s, 1H). | 523 | 521 | forma S |
| 480 | | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,49 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,76 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,22-3,31 (m, 1H), 3,54-3,71 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 5,97 (s, 1H), 6,90-7,34 (m, 8H), 8,84 (s, 1H). | 507 | 505 | forma S |
| 481 | | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,39 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2,49 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,76 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,21-3,32 (m, 1H), 3,51-3,71 (m, 4H), 4,07 (c, 2H, J = 6,8 Hz), 4,58 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 6,88- 7,12 (m, 4H), 7,20- 7,34 (m, 4H), 9,01 (s, 1H). | 521 | 519 | forma S |

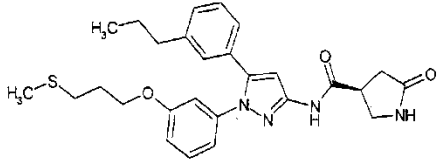
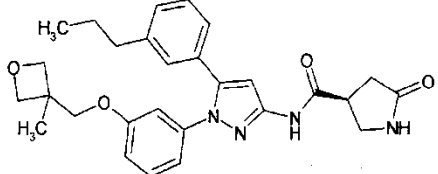
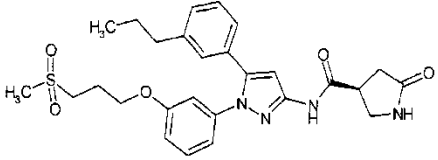
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|---|
| 482 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,29 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 2,56 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,28-3,38 (m, 1H), 3,56-3,73 (m, 4H), 4,42-4,52 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 6,88- 7,12 (m, 4H), 7,19- 7,33 (m, 4H), 8,78 (s, 1H). | 535 | 533 | forma S |
| 483 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,43 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,75 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,50- 3,76 (m, 6H), 4,10- 4,21 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 6,92- 7,13 (m, 4H), 7,19- 7,33 (m, 4H), 9,01 (s, 1H). | 551 | 549 | forma S |
| 484 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,25 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 2,48 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,76 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,52-3,76 (m, 3H), 3,86 (s, 1H), 4,53 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,65 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 6,05 (s, 1H), 6,88- 7,31 (m, 8H), 8,95 (s, 1H). | 521 | 519 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 485 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,25 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,39 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,49 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,76 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,22-3,32 (m, 1H), 3,53-3,76 (m, 3H), 4,07 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 4,53 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,65 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 6,04 (s, 1H), 6,87-7,11 (m, 4H), 7,17-7,31 (m, 4H), 8,92 (s, 1H). | 535 | 533 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |

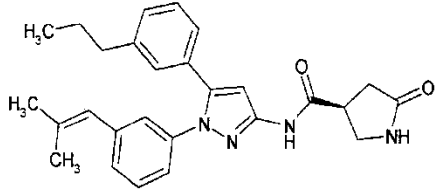
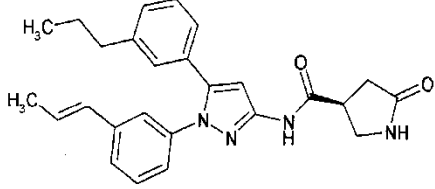
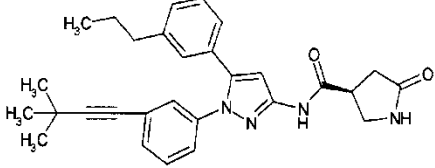
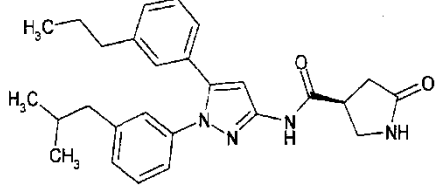
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|---|
| 486 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,24-1,31 (m, 9H), 2,56 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,28-3,38 (m, 1H), 3,56-3,77 (m, 3H), 4,42-4,68 (m, 3H), 6,01 (s, 1H), 6,88- 7,10 (m, 4H), 7,16- 7,31 (m, 4H), 8,65 (s, 1H). | 549 | 547 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 487 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,26 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 2,42 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,75 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,49-3,78 (m, 5H), 4,10-4,22 (m, 2H), 4,53 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,66 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 6,10 (s, 1H), 6,91-7,31 (m, 8H), 9,08 (s, 1H). | 565 | 563 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 488 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 3,99 (c, 2H, J = 9,2 Hz), 4,62 (s, 2H), 6,97-6,99 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 477 | 475 | forma S |
| 489 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,18 (s, 1H), 3,32-3,52 (m, 3H), 3,98 (c, 2H, J = 9,6 Hz), 4,37 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,23-7,26 (m, 3H), 7,32-7,39 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 503 | 501 | forma S |

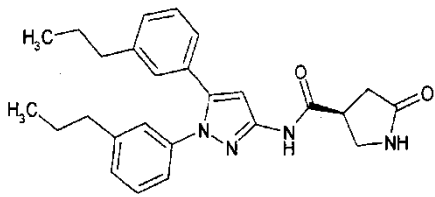
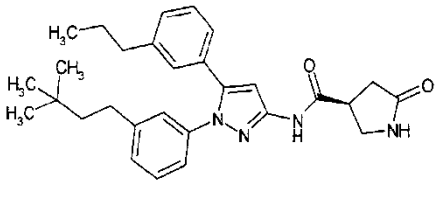
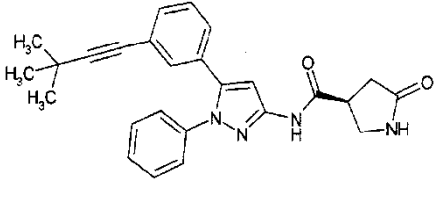
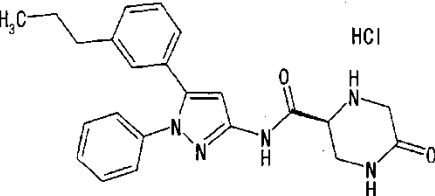
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|-------------|
| 490 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ : 0,78 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,42-1,51 (m, 2H), 1,84-1,92 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,36-2,41 (m, 2H), 2,46-2,56 (m, 4H), 3,31-3,53 (m, 3H), 3,92 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 6,75-6,78 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,07-7,31 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 493 | 491 | forma S |
| 491 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ : 0,78 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,30 (s, 3H), 1,40-1,51 (m, 2H), 2,37-2,42 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 2H), 3,31-3,53 (m, 3H), 3,91 (s, 2H), 4,27 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 4,41 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 6,76-6,96 (m, 4H), 7,03-7,05 (m, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 489 | 487 | forma S |
| 492 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ : 0,78 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,42-1,51 (m, 2H), 2,04-2,13 (m, 2H), 2,36-2,42 (m, 2H), 2,44-2,54 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,18-3,24 (m, 2H), 3,30-3,53 (m, 3H), 3,99 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 6,71-6,76 (m, 1H), 6,82-6,93 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 525 | 523 | forma S |

(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|-------------|
| 493 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,38-1,48 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 2,36- 2,41 (m, 2H), 2,43- 2,48 (m, 2H), 3,31- 3,53 (m, 3H), 6,17 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,97-7,03 (m, 2H), 7,07-7,18 (m, 4H), 7,27 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,36 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,83 (s, 1H). | 443 | 441 | forma S |
| 494 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,76 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,39-1,49 (m, 2H), 1,80 (dd, 3H, J = 6,5, 1,2 Hz), 2,37- 2,41 (m, 2H), 2,44- 2,50 (m, 2H), 3,32- 3,53 (m, 3H), 6,12- 6,21 (m, 1H), 6,32- 6,38 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,00- 7,10 (m, 3H), 7,16- 7,35 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 429 | 427 | forma S |
| 495 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,79 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,25 (s, 9H), 1,42-1,52 (m, 2H), 2,37-2,41 (m, 2H), 2,45-2,51 (m, 2H), 3,31-3,53 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 7,01- 7,04 (m, 1H), 7,09- 7,14 (m, 2H), 7,18- 7,22 (m, 2H), 7,26- 7,35 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 469 | 467 | forma S |
| 496 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,72-0,81 (m, 9H), 1,39-1,50 (m, 2H), 1,60-1,71 (m, 1H), 2,35-2,41 (m, 4H), 2,45 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 3,31-3,53 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,03-7,18 (m, 4H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 445 | 443 | forma S |

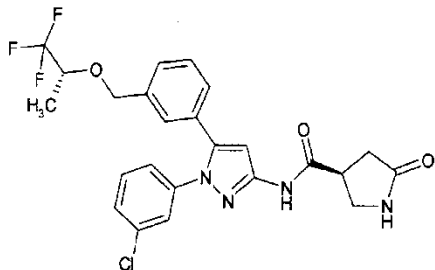
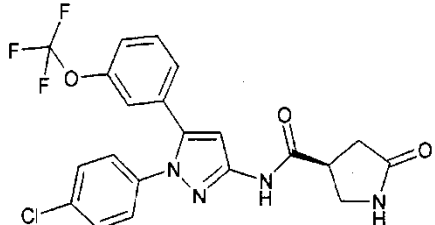
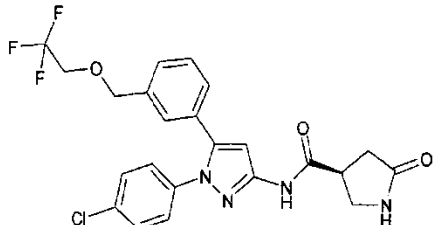
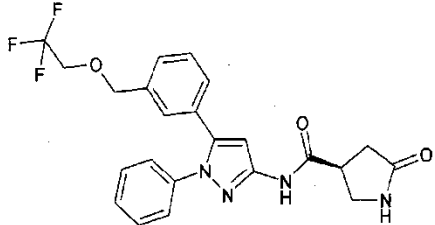
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 497 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,78 (t, 6H, J = 7,2 Hz), 1,39-1,50 (m, 4H), 2,37-2,41 (m, 2H), 2,43-2,51 (m, 4H), 3,31-3,53 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,98-7,08 (m, 4H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 431 | 429 | forma S |
| 498 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,79 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,87 (s, 9H), 1,21-1,28 (m, 2H), 1,40-1,51 (m, 2H), 2,36-2,50 (m, 6H), 3,31-3,53 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,95-7,10 (m, 4H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,84 (s, 1H). | 473 | 471 | forma S |
| 499 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,26 (s, 9H), 2,37-2,41 (m, 2H), 3,31-3,52 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,22-7,44 (m, 8H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 427 | 425 | forma S |
| 500 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,77 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,44 (sext, 2H, J = 7,4 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 3,61-3,91 (m, 4H), 4,41-4,51 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,34-7,45 (m, 3H), 8,45-8,50 (m, 1H), 9,85 (s a, 2H), 11,54 (s, 1H). | 440 | 438 | forma S |

(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|----------------------|---|-----------|-----------|-------------|
| 501 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,92-1,02 (m, 2H), 2,33-2,45 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,98-3,10 (m, 2H), 3,30-3,53 (m, 3H), 3,72 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,92 (s, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,20-7,43 (m, 8H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 458 | 456 | forma S |
| 502 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,40 (m, 2H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,25- 7,39 (m, 6H), 7,53 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,88 (s, 1H). | 449 | 447 | forma S |
| 503 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,28-2,35 (m, 2H), 3,20-3,45 (m, 3H), 3,90-4,00 (m, 2H), 4,58-4,63 (m, 2H), 6,48 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,12-7,15 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 3H), 7,82 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, 5,0 Hz), 10,63 (s, 1H). | 511 | 509 | forma S |
| 504 | | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,62 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,79 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,58-3,74 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,99- 7,11 (m, 3H), 7,19- 7,42 (m, 6H), 8,90 (s, 1H). | 465 | 463 | forma S |
| 505 | | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,62 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,79 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,33-3,43 (m, 1H), 3,60-3,79 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 5,85 (s, 1H), 7,01-7,07 (m, 2H), 7,19-7,38 (m, 7H), 8,31 (s, 1H). | 493 | 491 | forma S |

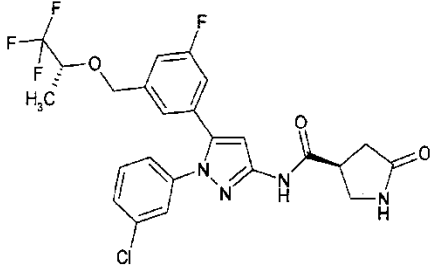
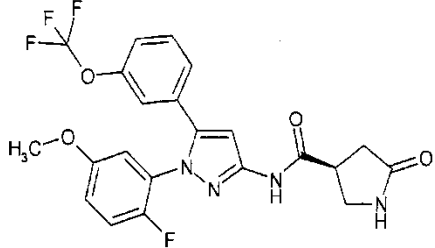
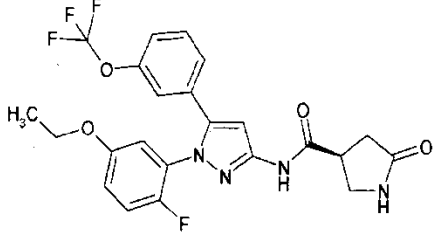
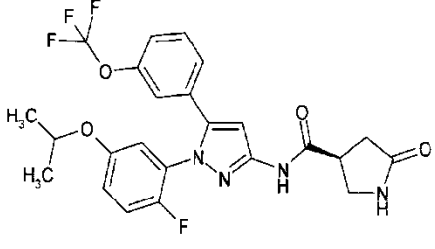
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|---|
| 506 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 1,29 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,61 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,79 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,32-3,43 (m, 1H), 3,59-3,81 (m, 3H), 4,57 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,69 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,98 (s, 1H), 7,01-7,07 (m, 2H), 7,18-7,37 (m, 7H), 8,47 (s, 1H). | 507 | 505 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 507 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 2,61 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,32-3,42 (m, 1H), 3,56-3,74 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 7,05- 7,10 (m, 2H), 7,13- 7,23 (m, 4H), 7,31 - 7,47 (m, 3H). 8,76 (s, 1H). | 465 | 463 | forma S |
| 508 |  | RMN 1H (CDCl ₃) δ: 2,61 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,4 Hz), 3,31-3,41 (m, 1H), 3,58-3,81 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,15-7,36 (m, 8H), 8,34 (s, 1H). | 493 | 491 | forma S |
| 509 |  | RMN 1H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,40 (m, 2H), 3,34-3,36 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 3,49-3,54 (m, 1H), 4,00 (c, 2H, J = 9,4 Hz), 4,38 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 4,62 (s, 2H), 4,70 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 5,12-5,14 (m, 1H), 6,50-6,53 (m, 1H), 6,79-6,81 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,30-7,41 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 531 | 529 | forma S |

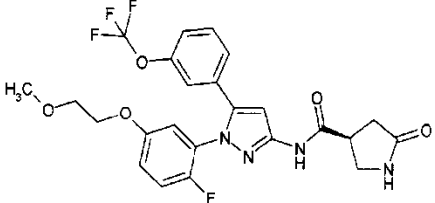
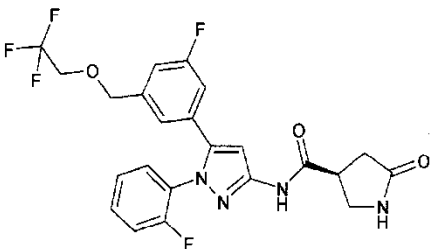
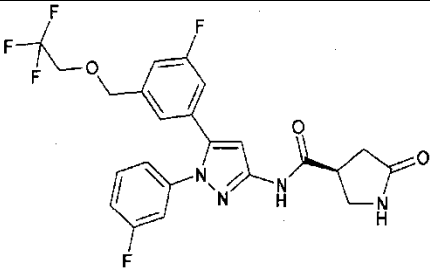
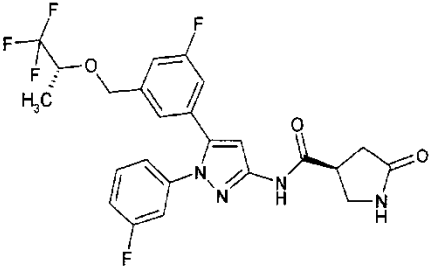
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|----------------------|---|-----------|-----------|--|
| 510 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39-2,41 (m, 2H), 3,35-3,36 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,99 (c, 2H, J = 9,3 Hz), 4,59 (s, 2H), 6,90 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 7,06-7,08 (m, 2H), 7,13 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 7,49- 7,55 (m, 2H), 7,59- 7,64 (m, 3H), 10,86 (s, 1H). | 511 | 509 | forma S |
| 511 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,40 (m, 2H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,39-3,46 (m, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 4,01 (c, 2H, J = 9,2 Hz), 4,64 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,07- 7,23 (m, 4H), 7,38- 7,44 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). | 511 | 509 | forma S |
| 512 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,38-3,46 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 4,01 (c, 2H, J = 9,3 Hz), 4,63 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,09 (s, 1H), 7,20 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,26- 7,29 (m, 2H), 7,47- 7,49 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). | 511 | 509 | forma S |
| 513 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,19 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 2,39-2,41 (m, 2H), 3,35-3,37 (m, 1H), 3,39-3,45 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 4,08-4,15 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 6,92 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,05-7,07 (m, 2H), 7,12 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,47- 7,56 (m, 2H), 7,59- 7,65 (m, 3H), 10,86 (s, 1H). | 525 | 523 | grupo 2,2,2- trifluoro metil- 1-metil- etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |

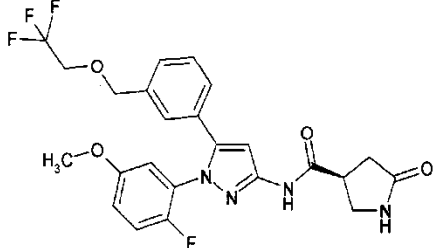
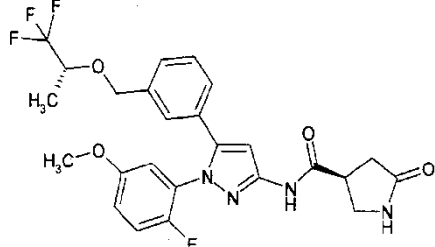
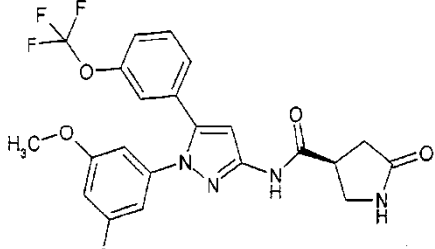
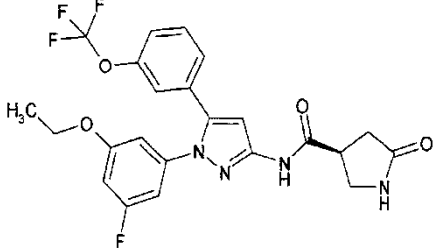
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|---|
| 514 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,41-3,44 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,07- 7,10 (m, 2H), 7,14- 7,22 (m, 2H), 7,38- 7,43 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). | 525 | 523 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 515 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 7,03-7,07 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,16- 7,18 (m, 1H), 7,23 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 7,35 - 7,37 (m, 2H), 7,52 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,90 (s, 1H). | 479 | 477 | forma S |
| 516 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,28 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,00 (c, 2H, J = 6,8 Hz), 7,01-7,05 (m, 2H), 7,12-7,14 (m, 2H), 7,22 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 7,35-7,37 (m, 2H), 7,52 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,64 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 493 | 491 | forma S |
| 517 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,19 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,55 (sep, 1H, 6,0 Hz), 7,01 (dt, 1H, J = 4,0, 8,8 Hz), 7,05 (s, 1H), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,22 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,52 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 507 | 505 | forma S |

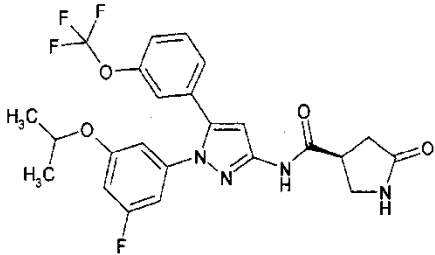
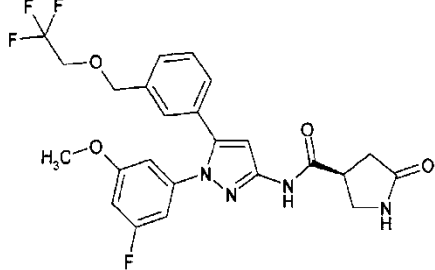
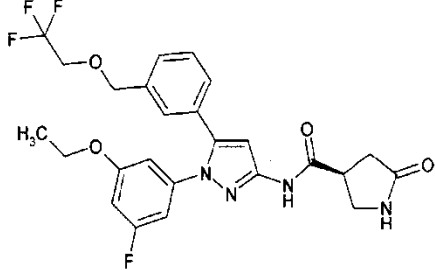
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|---|
| 518 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,28 (s, 3H), 3,32-3,52 (m, 3H), 3,60-3,63 (m, 2H), 4,06-4,09 (m, 2H), 7,04-7,08 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,23 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 7,35-7,37 (m, 2H), 7,51 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,63 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 523 | 521 | forma S |
| 519 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,60 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,8 Hz), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,59-3,76 (m, 4H), 4,56 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,23 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,34-7,44 (m, 2H), 8,29 (s, 1H). | 495 | 493 | forma S |
| 520 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,62 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,8 Hz), 3,29-3,43 (m, 1H), 3,60-3,82 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 5,92 (s, 1H), 6,88-7,09 (m, 7H), 7,27-7,34 (m, 1H), 8,37 (s, 1H). | 495 | 493 | forma S |
| 521 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,31 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,62 (dd, 1H, J = 17,2, 9,6 Hz), 2,78 (dd, 1H, J = 17,2, 8,8 Hz), 3,33-3,43 (m, 1H), 3,61-3,82 (m, 3H), 4,56 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 4,67 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 5,81 (s, 1H), 6,86-7,10 (m, 7H), 7,27-7,34 (m, 1H), 8,26 (s, 1H). | 509 | 507 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |

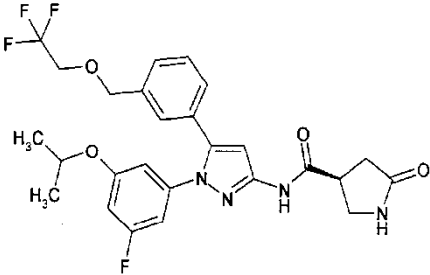
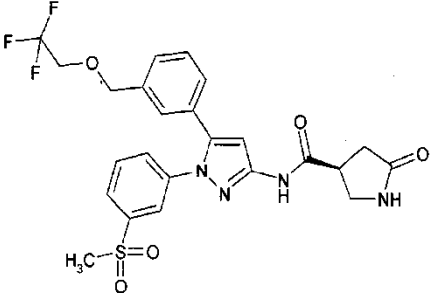
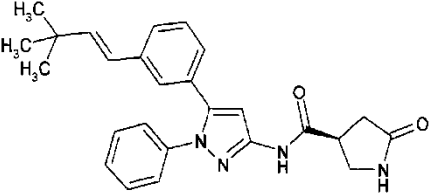
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|---|
| 522 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,98 (c, 2H, J = 9,2 Hz), 4,61 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,02 (dt, 1H, J = 4,0, 8,8 Hz), 7,10- 7,13 (m, 1H), 7,16- 7,23 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 507 | 505 | forma S |
| 523 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,19 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,02-4,12 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,00- 7,04 (m, 1H), 7,11- 7,13 (m, 1H), 7,17- 7,23 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 521 | 519 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 524 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,35-2,45 (m, 2H), 3,28-3,53 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 6,62-6,68 (m, 2H), 6,84 (dt, 1H, J = 11,2 Hz, 2,4 Hz), 7,00 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 10,94 (s, 1H). | 479 | 477 | forma S |
| 525 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,22 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 2,35-2,45 (m, 2H), 3,28-3,53 (m, 3H), 3,92 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 6,59 (s, 1H), 6,67 (dt, 1H, J = 9,6 Hz, 2,0 Hz), 6,84 (dt, 1H, J = 10,8 Hz, 2,0 Hz), 7,00 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). | 493 | 491 | forma S |

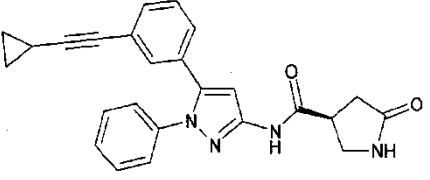
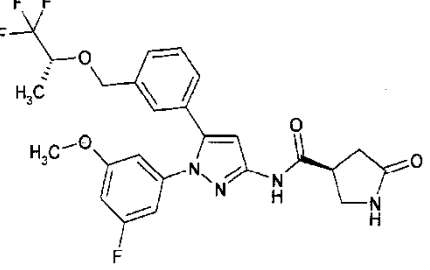
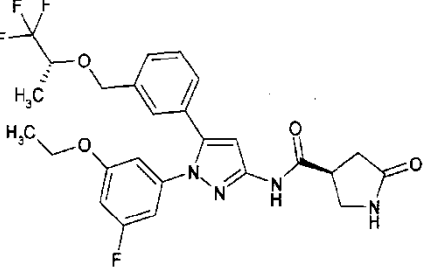
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|-------------|
| 526 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,12 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 2,35-2,58 (m, 2H), 3,28-3,53 (m, 3H), 4,46 (sep, 1H, J = 6,0 Hz), 6,53 (s, 1H), 6,71 (dt, 1H, J = 9,2 Hz, 2,2 Hz), 6,81 (dt, 1H, J = 10,8 Hz, 2,2 Hz), 6,99 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). | 507 | 505 | forma S |
| 527 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,35-2,60 (m, 2H), 3,28-3,53 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,00 (c, 2H, J = 9,4 Hz), 4,64 (s, 1H), 6,62-6,65 (m, 2H), 6,81 (dt, 1H, J = 11,2 Hz, 2,4 Hz), 6,93 (s, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,36-7,45 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). | 507 | 505 | forma S |
| 528 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,22 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 2,35-2,63 (m, 2H), 3,28-3,53 (m, 3H), 3,90 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 4,00 (c, 2H, J = 9,2 Hz), 4,64 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,64 (dt, 1H, J = 9,6 Hz, 2,0 Hz), 6,79 (dt, 1H, J = 11,2 Hz, 2,0 Hz), 6,92 (s, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,36-7,45 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,91 (s, 1H). | 521 | 519 | forma S |

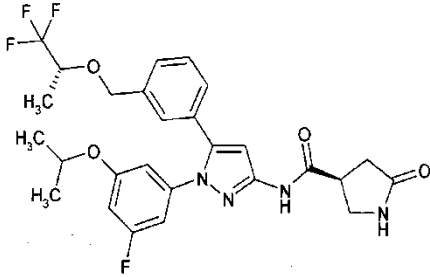
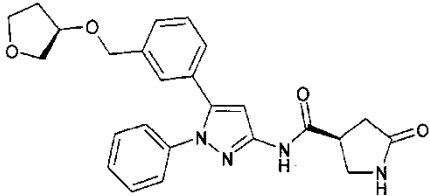
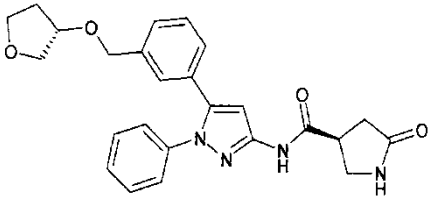
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 529 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,12 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 2,35-2,58 (m, 2H), 3,28-3,53 (m, 3H), 4,00 (c, 2H, J = 9,2 Hz), 4,44 (sep, 1H, J = 6,0 Hz), 4,64 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,67 (dt, 1H, J = 10,0 Hz, 2,0 Hz), 6,76 (dt, 1H, J = 11,0 Hz, 2,0 Hz), 6,92 (s, 1H), 7,24 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,35- 7,45 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 535 | 533 | forma S |
| 530 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39-2,41 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,37-3,45 (m, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 4,02 (c, 2H, J = 9,4 Hz), 4,64 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,38- 7,43 (m, 2H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,63 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,81-7,86 (m, 2H), 10,97 (s, 1H). | 537 | 535 | forma S |
| 531 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,06 (s, 9H), 2,35-2,42 (m, 2H), 3,32-3,53 (m, 3H), 6,18 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 6,27 (d, 1H, J = 16,4), 6,94 (s, 1H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,31-7,38 (m, 3H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 429 | 427 | forma S |

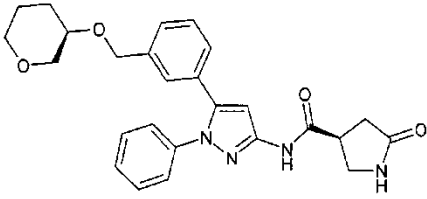
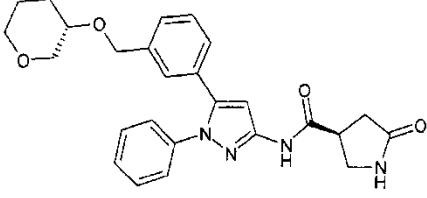
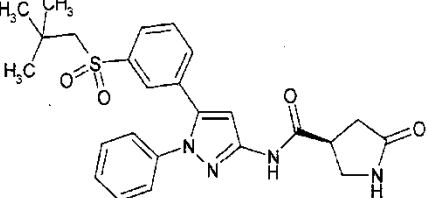
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|--|
| 532 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 0,67-0,73 (m, 2H), 0,83-0,90 (m, 2H), 1,45-1,56 (m, 1H), 2,35-2,40 (m, 2H), 3,32-3,55 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 7,09- 7,14 (m, 1H), 7,19- 7,26 (m, 3H), 7,27- 7,46 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 411 | 409 | forma S |
| 533 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,4Hz), 2,35-2,60 (m, 2H), 3,28-3,53 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,07-4,15 (m, 1H), 4,61-4,68 (m, 2H), 6,60-6,65 (m, 2H), 6,82 (dt, 1H, J = 10,8 Hz, 2,4 Hz), 6,92 (s, 1H), 7,24 (dt, 1H, J = 7,2 Hz, 1,6 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,36-7,45 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,91 (s, 1H). | 521 | 519 | grupo 2,2,2- trifluoro metil- 1-metil- etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 534 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,19-1,24 (m, 6H), 2,35-2,58 (m, 2H), 3,28-3,53 (m, 3H), 3,90 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 4,07-4,15 (m, 1H), 4,61-4,68 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,64 (dt, 1H, J = 9,2 Hz, 2,2 Hz), 6,79 (dt, 1H, J = 10,8 Hz, 2,2 Hz), 6,92 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,36- 7,45 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,90 (s, 1H). | 535 | 533 | grupo 2,2,2- trifluoro metil- 1-metil- etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |

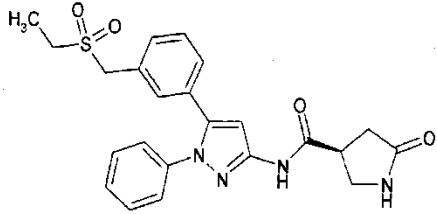
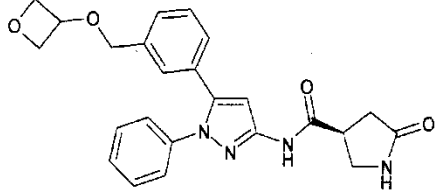
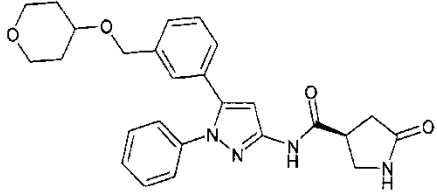
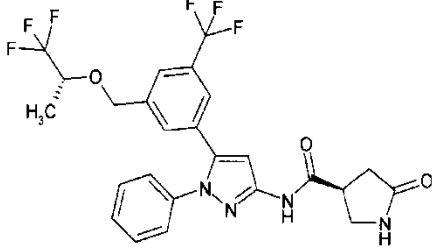
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|---|
| 535 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,12 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 1,21 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,35-2,58 (m, 2H), 3,28-3,53 (m, 3H), 4,08-4,16 (m, 1H), 4,44 (sep, 1H, J = 6,0 Hz), 4,61- 4,68 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,66 (dt, 1H, J = 9,4 Hz, 2,0 Hz), 6,77 (dt, 1H, J = 11,0 Hz, 2,0 Hz), 6,91 (s, 1H), 7,24 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 549 | 547 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 536 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,81-1,93 (m, 2H), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 3,58-3,73 (m, 4H), 4,05-4,09 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,20- 7,25 (m, 3H), 7,29- 7,42 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 447 | 445 | Anillo Tetrahidrofurano: forma R; anillo lactama: forma S |
| 537 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,81-1,93 (m, 2H), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 3,58-3,73 (m, 4H), 4,05-4,09 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,20- 7,25 (m, 3H), 7,29- 7,42 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 447 | 445 | Anillo Tetrahidrofurano: forma S; anillo lactama: forma S |

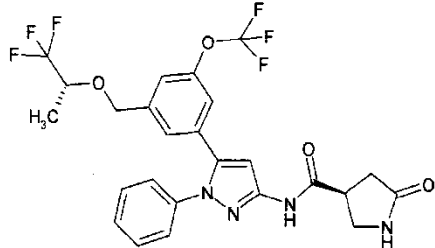
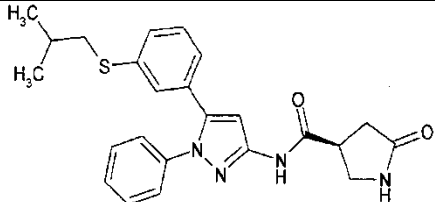
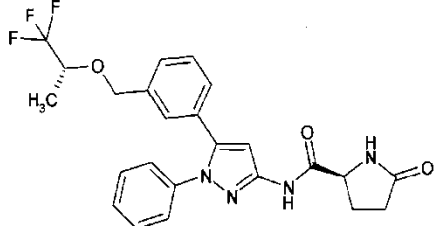
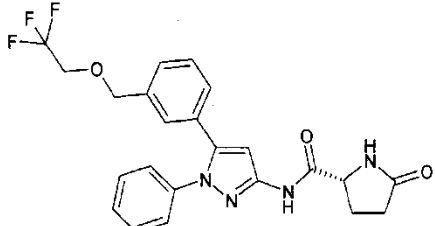
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|---|
| 538 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,44-1,53 (m, 1H), 1,72-1,90 (m, 3H), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,30-3,32 (m, 2H), 3,32-3,52 (m, 3H), 3,58-3,64 (m, 1H), 3,69-3,73 (m, 1H), 3,87-3,93 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,22- 7,24 (m, 3H), 7,28- 7,41 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 461 | 459 | Anillo Tetra- hidropirano: forma R; anillo lactama: forma S |
| 539 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,36-1,46 (m, 2H), 1,63-1,69 (m, 1H), 1,84-1,90 (m, 1H), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,16-3,21 (m, 1H), 3,25-3,31 (m, 1H), 3,32-3,52 (m, 4H), 3,56-3,61 (m, 1H), 3,66-3,70 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,21- 7,25 (m, 3H), 7,28- 7,42 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 461 | 459 | Anillo Tetra- hidropirano: forma S; anillo lactama: forma S |
| 540 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,15 (s, 9H), 2,59 (dd, 1H, J = 16,8, 9,6 Hz), 2,79 (dd, 1H, J = 16,8, 8,4 Hz), 2,86 (s, 2H), 3,29-3,39 (m, 1H), 3,62 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,72 (dd, 1H, J = 9,6, 7,6 Hz), 5,74 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 3H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,84-7,90 (m, 1H), 8,34 (s, 1H). | 481 | 479 | forma S |

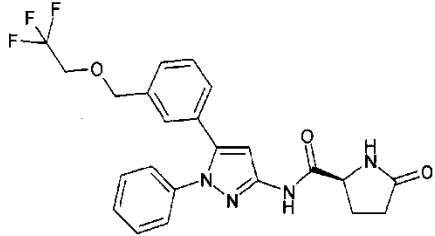
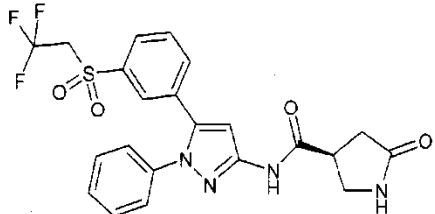
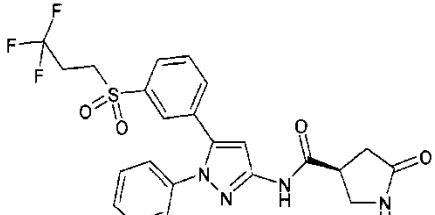
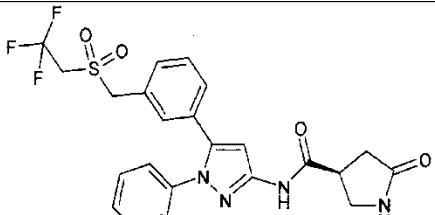
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|---|
| 541 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,28 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,54 (dd, 1H, J = 16,8, 9,6 Hz), 2,65- 2,79 (m, 3H), 3,22- 3,33 (m, 1H), 3,55 (t, 1H, J = 8,8Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 9,6, 7,6 Hz), 4,10 (s, 2H), 5,93 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,18-7,25 (m, 3H), 7,31-7,44 (m, 6H), 8,64 (s, 1H). | 453 | 451 | forma S |
| 542 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,33-4,37 (m, 4H), 4,47-4,52 (m, 1H), 4,55-4,59 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,23-7,25 (m, 3H), 7,30-7,43 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 433 | 431 | forma S |
| 543 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,32-1,41 (m, 2H), 1,76-1,80 (m, 2H), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,27-3,53 (m, 6H), 3,73-3,78 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,13- 7,16 (m, 1H), 7,21- 7,25 (m, 3H), 7,29- 7,42 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 461 | 459 | forma S |
| 544 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,22 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,15-4,21 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,26-7,28 (m, 2H), 7,36-7,45 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 7,64-7,66 (m, 2H), 10,91 (s, 1H). | 541 | 539 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |

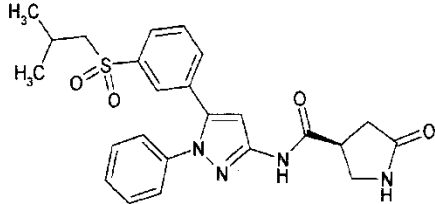
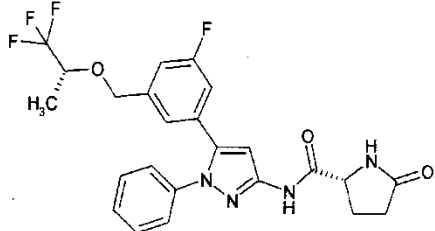
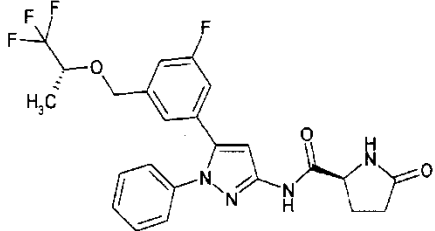
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|---|
| 545 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,22 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,13-4,23 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,36-7,47 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 10,90 (s, 1H). | 557 | 555 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 546 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 0,96 (d, 6H, J = 6,8 Hz), 1,66-1,77 (m, 1H), 2,52 (dd, 1H, J = 16,8, 9,6 Hz), 2,60 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 2,75 (dd, 1H, J = 16,8, 8,4 Hz), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,54 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 3,68 (dd, 1H, J = 9,6, 7,2 Hz), 4,10 (s, 2H), 5,93 (s, 1H), 7,02-7,39 (m, 10H), 8,77 (s, 1H). | 435 | 433 | forma S |
| 547 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,19 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,95-2,03 (m, 1H), 2,09-2,26 (m, 2H), 2,29-2,39 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 1H), 4,25-4,28 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,23-7,25 (m, 3H), 7,32-7,41 (m, 5H), 7,88 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 473 | 471 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 548 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,95-2,03 (m, 1H), 2,09-2,26 (m, 2H), 2,29-2,39 (m, 1H), 3,97 (c, 2H, J = 9,2 Hz), 4,25-4,28 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,23-7,25 (m, 3H), 7,32-7,41 (m, 5H), 7,88 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 459 | 457 | forma R |

(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|-------------|
| 549 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,95-2,03 (m, 1H), 2,09-2,26 (m, 2H), 2,29-2,39 (m, 1H), 3,97 (c, 2H, J = 9,2 Hz), 4,25-4,28 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,23- 7,25 (m, 3H), 7,32- 7,41 (m, 5H), 7,88 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 459 | 457 | forma S |
| 550 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,40 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,54 (m, 3H), 4,95 (c, 2H, J = 10,0 Hz), 7,11 (s, 1H) , 7,23-7,28 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,54-7,69 (m, 3H), 7,85-7,94 (m, 2H), 10,93 (s, 1H). | 493 | 491 | forma S |
| 551 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,33-2,83 (m, 4H), 3,08-3,15 (m, 2H), 3,30-3,41 (m, 1H), 3,60-3,78 (m, 2H), 5,68 (s, 1H) , 7,15 (s, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 3H), 7,57-7,70 (m, 3H), 7,87 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,21 (s, 1H). | 507 | 505 | forma S |
| 552 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,56 (dd, 1H, J = 16,8, 9,6 Hz), 2,76 (dd, 1H, J = 16,8, 8,4 Hz), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,44,3,74 (m, 4H), 4,29 (s, 2H), 5,84 (s, 1H) , 7,06 (s, 1H), 7,20- 7,26 (m, 3H), 7,30- 7,45 (m, 6H), 8,51 (s, 1H). | 507 | 505 | forma S |

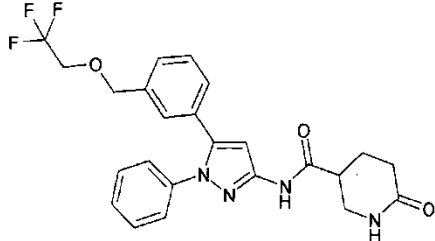
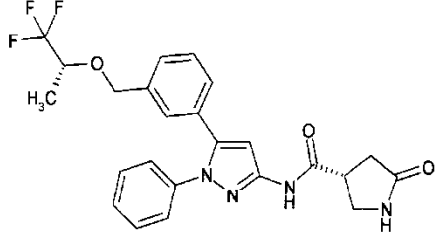
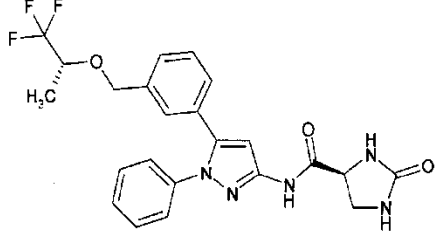
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|---|
| 553 |  | RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,02 (d, 6H, J = 6,4 Hz), 2,08-2,19 (m, 1H), 2,58 (dd, 1H, J = 16,8, 9,6 Hz), 2,77 (dd, 1H, J = 16,8, 8,4 Hz), 2,84 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 3,28-3,38 (m, 1H), 3,60 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 3,72 (dd, 1H, J = 9,6, 7,6 Hz), 5,82 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,33-7,42 (m, 3H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,73 (s a, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 8,43 (s, 1H). | 467 | 465 | forma S |
| 554 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,19 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,95-2,03 (m, 1H), 2,09-2,26 (m, 2H), 2,29-2,39 (m, 1H), 4,07-4,17 (m, 1H), 4,25-4,28 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 6,97-6,98 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 491 | 489 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 555 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,19 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,95-2,03 (m, 1H), 2,09-2,26 (m, 2H), 2,29-2,39 (m, 1H), 4,07-4,17 (m, 1H), 4,25-4,28 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 6,97-6,98 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 491 | 489 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |

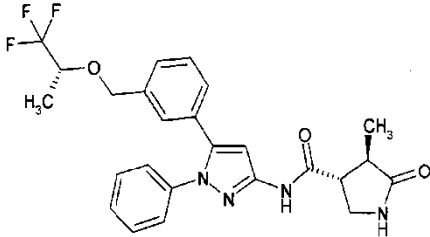
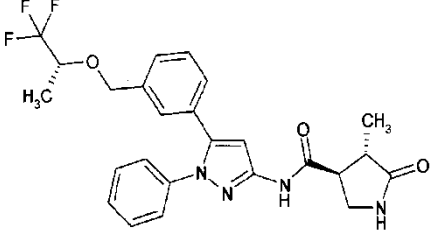
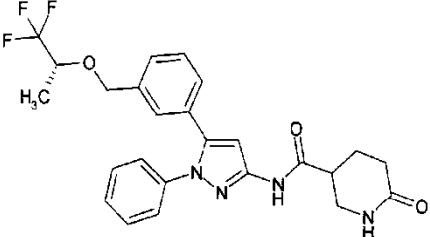
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|----------------------|--|-----------|-----------|---|
| 556 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,19 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,95-2,03 (m, 1H), 2,09-2,26 (m, 2H), 2,29-2,39 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 1H), 4,25-4,28 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,23- 7,25 (m, 3H), 7,32- 7,41 (m, 5H), 7,88 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 473 | 471 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma R |
| 557 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,18 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,52 (m, 3H), 4,09-4,16 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,22-7,25 (m, 4H), 7,33-7,42 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 491 | 489 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 558 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 3,33-3,38 (m, 1H), 3,60 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, 9,2 Hz), 3,97 (c, 2H, J = 9,2 Hz), 4,30- 4,35 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H, 9,2 Hz, 2,0 Hz), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,31- 7,42 (m, 5H), 10,71 (s, 1H). | 460 | 458 | forma S |
| 559 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,08 (d, 3H, J = 7,6 Hz), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,00-3,08 (m, 1H), 3,20-3,25 (m, 1H), 3,42-3,47 (m, 1H), 3,97 (c, 2H, J = 9,2 Hz), 4,61 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H, 11,2 Hz, 2,0 Hz), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,31-7,42 (m, 5H), 7,66 (s, 1H), 10,95 (s, 1H). | 473 | 471 | forma (3R, 4R) |

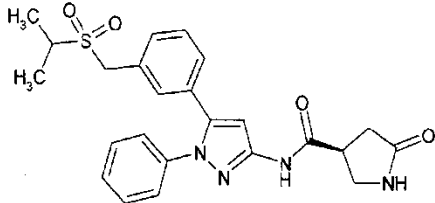
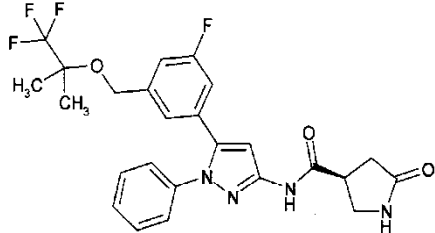
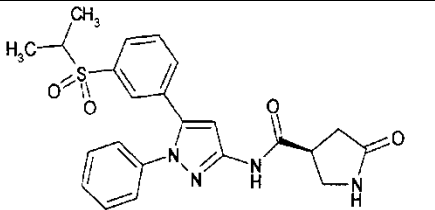
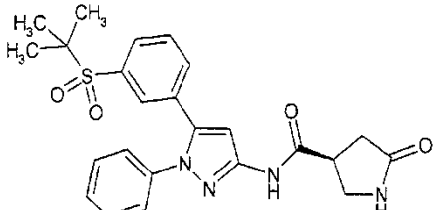
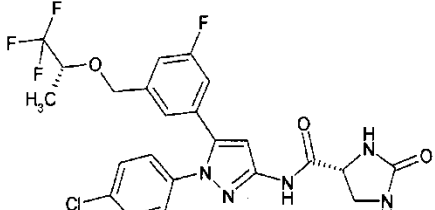
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|--|
| 560 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₅) δ: 1,85-2,20 (m, 2H), 2,31-2,40 (m, 2H), 2,48-2,52 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,27-3,50 (m, 1H), 3,97 (c, 2H, J = 9,2 Hz), 4,60 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H, 7,2 Hz, 1,6 Hz), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,31-7,42 (m, 5H), 7,49 (s, 1H), 10,83 (s, 1H). | 473 | 471 | Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5) |
| 561 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,19 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 2,35-2,58 (m, 2H), 3,28-3,55 (m, 3H), 4,06-4,13 (m, 1H), 4,58-4,65 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,15 (dt, 1H, J = 6,8 Hz, 1,6 Hz), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,31-7,42 (m, 5H), 7,62 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). | 473 | 471 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma R |
| 562 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,19 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,57-3,62 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 1H), 4,30-4,34 (m, 1H), 4,58-4,65 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,15 (dt, 1H, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 7,22- 7,26 (m, 3H), 7,31- 7,42 (m, 5H), 10,71 (s, 1H). | 474 | 472 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; posición alfa del grupo carbonilo (amida): forma S |

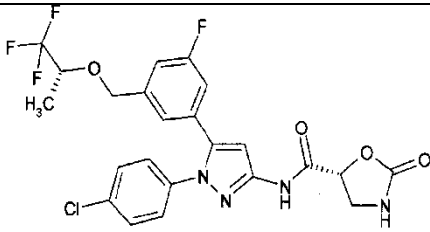
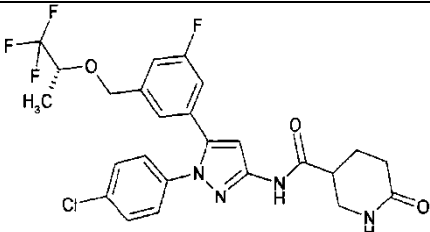
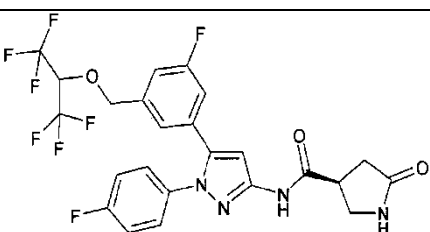
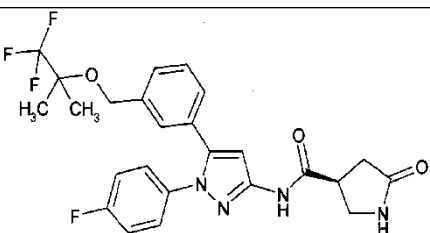
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|---|
| 563 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,19 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,00-3,08 (m, 1H), 3,20-3,25 (m, 1H), 3,42-3,47 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 1H), 4,58-4,65 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,15 (dt, 1H, J = 7,2 Hz, 1,8 Hz), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,31-7,42 (m, 5H), 7,66 (s, 1H), 10,95 (s, 1H). | 487 | 485 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma (3R, 4R) |
| 564 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,09 (d, 3H, J = 7,6 Hz), 1,19 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,00-3,08 (m, 1H), 3,20-3,25 (m, 1H), 3,42-3,47 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 1H), 4,58-4,65 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,15 (dt, 1H, J = 7,2 Hz, 1,8 Hz), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,31-7,42 (m, 5H), 7,66 (s, 1H), 10,95 (s, 1H). | 487 | 485 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma (3S, 4S) |
| 565 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,19 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 1,85-2,05 (m, 2H), 2,15-2,30 (m, 2H), 2,48-2,52 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,27-3,50 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 1H), 4,58-4,65 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H, 6,8 Hz, 2,0 Hz), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,31-7,42 (m, 5H), 7,49 (s, 1H), 10,83 (s, 1H). | 487 | 485 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: La misma configuración que el Ejemplo 5 |

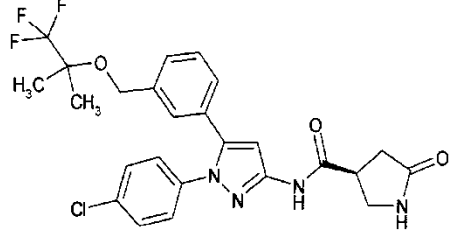
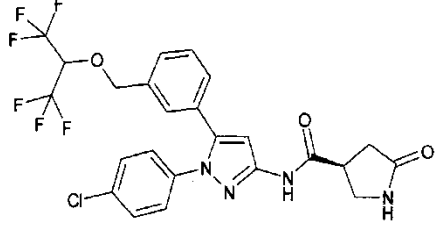
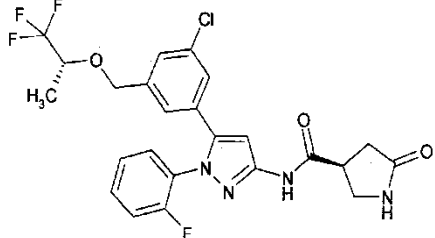
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|--|
| 566 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,18 (d, 6H, J = 6,8), 2,35-2,42 (m, 2H), 2,87-2,98 (m, 1H), 3,32-3,55 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,18-7,28 (m, 3H), 7,32-7,45 (m, 6H), 7,63 (s, 1H), 10,88 (s, 1H). | 467 | 465 | forma S |
| 567 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,32 (s, 6H), 2,35-2,58 (m, 2H), 3,28-3,55 (m, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,95-6,97 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,24-7,27 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 10,88 (s, 1H). | 505 | 503 | forma S |
| 568 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,01 (d, 6H, J = 6,8 Hz), 2,40 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,23-3,55 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 7,24-7,85 (m, 10H), 10,91 (s, 1H). | 453 | 451 | forma S |
| 569 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,07 (s, 9H), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,33-3,55 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 7,25-7,46 (m, 6H), 7,62-7,85 (m, 4H), 10,91 (s, 1H). | 467 | 465 | forma S |
| 570 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,2 Hz), 3,36 (dd, 1H, J = 10,2, 5,0 Hz), 3,58 (dd, 1H, J = 10,2, 10,0 Hz), 4,09-4,16 (m, 1H), 4,32 (dd, 1H, J = 10,0, 5,0 Hz), 4,63 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,28 (dd, 2H, J = 6,2, 2,5 Hz), 7,48 (dd, 2H, J = 6,2, 2,5 Hz), 10,76 (s, 1H). | 526 | 524 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; posición alfa del grupo carbonilo (amida): forma R |

(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|---|
| 571 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,2 Hz), 3,51 (dd, 1H, J = 8,8, 5,5 Hz), 3,75 (dd, 1H, J = 9,2, 8,8 Hz), 4,09-4,17 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 5,13 (dd, 1H, J = 9,2, 5,5 Hz), 6,99 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 7,29 (dd, 2H, J = 6,7, 2,1 Hz), 7,49 (dd, 2H, J = 6,7, 2,1 Hz), 7,75 (s, 1H), 11,11 (s, 1H). | 527 | 525 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; posición alfa del grupo carbonilo (amida): forma R |
| 572 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,2 Hz), 1,86-1,99 (m, 2H), 2,14-2,24 (m, 2H), 2,53-2,61 (m, 2H), 2,78-2,88 (m, 1H), 4,10-4,15 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 7,27 (dd, 2H, J = 6,7, 2,1 Hz), 7,47-7,49 (m, 3H), 10,89 (s, 1H). | 539 | 537 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: La misma configuración que el Ejemplo 5 |
| 573 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,39 (d, 2H, J = 8,4), 3,33-3,55 (m, 3H), 4,85 (s, 2H), 5,50-5,64 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,05-7,13 (m, 2H), 7,18-7,41 (m, 5H), 7,63 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 563 | 561 | forma S |
| 574 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,34 (s, 6H), 2,34-2,42 (m, 2H), 3,32-3,55 (m, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,22-7,32 (m, 5H), 7,33-7,42 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 10,85 (s, 1H). | 505 | 503 | forma S |

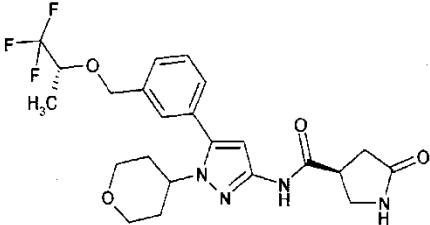
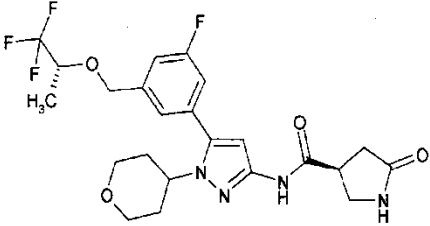
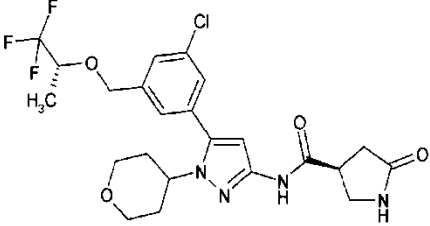
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|--|
| 575 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,34 (s, 6H), 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,35 (m, 1H), 3,39-3,45 (m, 1H), 3,48-3,53 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,19-7,21 (m, 2H), 7,24-7,26 (m, 2H), 7,31 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,44-7,47 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 521 | 519 | forma S |
| 576 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,36-2,38 (m, 2H), 3,32-3,33 (m, 1H), 3,39-3,43 (m, 1H), 3,47-3,51 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 5,54 (sep, 1H, J = 6,5 Hz), 6,93 (s, 1H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,36-7,45 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 10,88 (s, 1H). | 561 | 559 | forma S |
| 577 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,19 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 2,38-2,41 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,41-3,45 (m, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 4,10-4,14 (m, 1H), 4,59 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 7,05 (s, 1H), 7,18-7,19 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 3H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,88 (s, 1H). | 525 | 523 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |

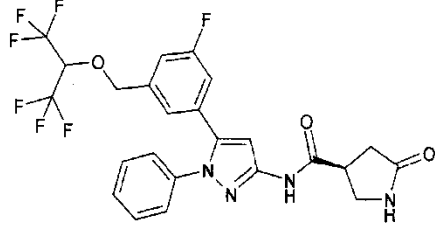
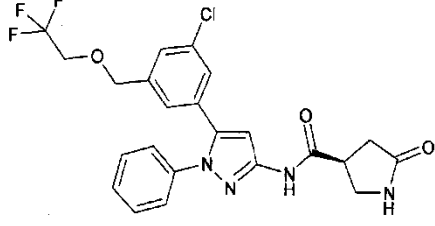
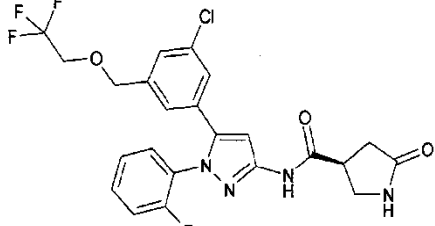
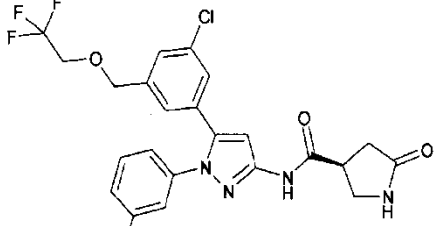
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|----------------------|--|-----------|-----------|---|
| 578 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,49-3,52 (m, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,61 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 4,65 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 7,00 (s, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H), 7,16-7,29 (m, 4H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). | 525 | 523 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 579 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,37-2,41 (m, 2H), 3,30-3,37 (m, 1H), 3,37-3,47 (m, 1H), 3,47-3,54 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 5,57 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 7,00 (s, 1H), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,23-7,30 (m, 3H), 7,34-7,46 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 561 | 559 | forma S |
| 580 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,33 (s, 6H), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,31-3,53 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,02 (s a, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,27 (dt, 2H, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,48 (dt, 2H, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,63 (s a, 1H), 10,91 (s, 1H). | 539 | 537 | forma S |
| 581 | | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,32 (s, 6H), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,53 (m, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,10 (s a, 1H), 7,23-7,37 (m, 6H), 7,63 (s a, 1H), 10,88 (s, 1H). | 539 | 537 | forma S |

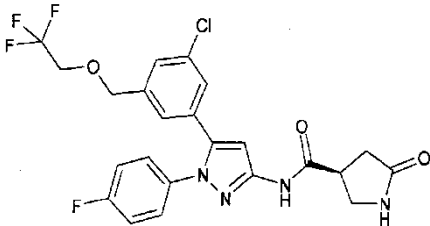
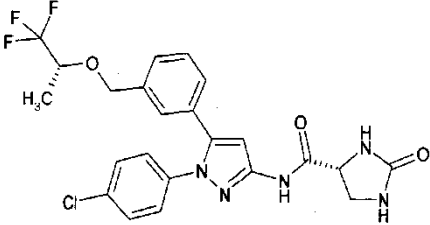
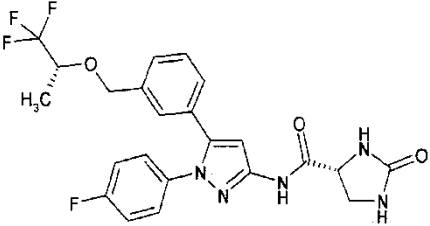
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|--|
| 582 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,30 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,78 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 2,08 (ddd, 2H, J = 24,1, 12,5, 4,6 Hz), 2,36 (dd, 2H, J = 8,3, 2,1 Hz), 3,20-3,54 (m, 5H), 3,92 (dd, 2H, J = 11,5, 4,0 Hz), 4,20- 4,38 (m, 2H), 4,76 (dd, 2H, J = 20,4, 12,0 Hz), 6,59 (s, 1H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,49-7,56 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 10,72 (s, 1H). | 481 | 479 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 583 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,31 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,79 (d, 2H, J = 10,8 Hz), 2,06 (ddd, 2H, J = 4,6, 12,8, 24,8 Hz), 2,30-2,40 (m, 2H), 3,25-3,53 (m, 5H), 3,91 (dd, 2H, J = 3,9, 11,8 Hz), 4,23-4,36 (m, 2H), 4,77 (dd, 2H, J = 12,7, 20,0 Hz), 6,63 (s, 1H), 7,24-7,32 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 10,75 (s, 1H). | 499 | 497 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |
| 584 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,30 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,79 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 1,99-2,13 (m, 2H), 2,29-2,40 (m, 2H), 3,26-3,53 (m, 5H), 3,87-3,395 (m, 2H), 4,20-4,34 (m, 2H), 4,77 (dd, 2H, J = 12,5, 21,3 Hz), 6,63 (s, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 10,75 (s, 1H). | 515 | 513 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; anillo lactama: forma S |

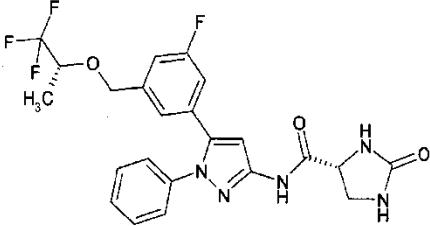
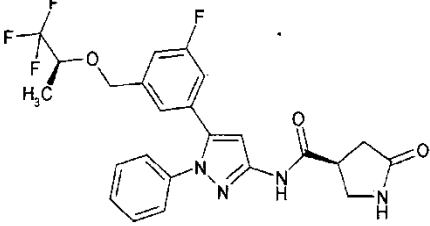
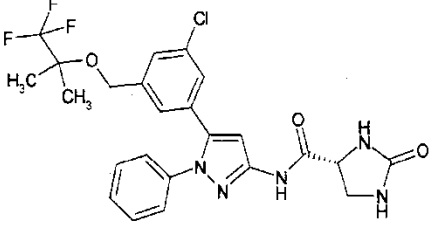
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 585 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,41-3,46 (m, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 5,57 (sep, 1H, J = 6,4 Hz), 6,97-7,01 (m, 2H), 7,18-7,27 (m, 4H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 545 | 543 | forma S |
| 586 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,39-3,46 (m, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 3,99 (c, 2H, J = 9,2 Hz), 4,61 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,20- 7,27 (m, 4H), 7,35- 7,44 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 10,89 (s, 1H). | 493 | 491 | forma S |
| 587 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,40 (m, 2H), 3,34-3,36 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,99 (c, 2H, J = 9,2 Hz), 4,59 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,17- 7,20 (m, 2H), 7,32- 7,38 (m, 3H), 7,49- 7,63 (m, 3H), 10,88 (s, 1H). | 511 | 509 | forma S |
| 588 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,41-3,46 (m, 1H), 3,48-3,53 (m, 1H), 4,01 (c, 2H, J = 9,3 Hz), 4,62 (s, 2H), 7,00-7,06 (m, 2H), 7,17-7,29 (m, 4H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 10,92 (s, 1H). | 511 | 509 | forma S |

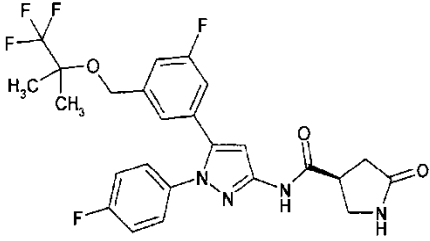
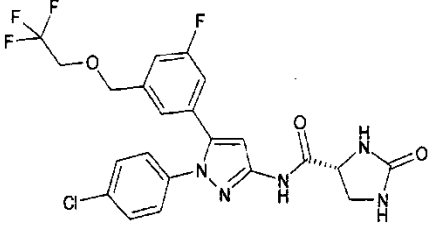
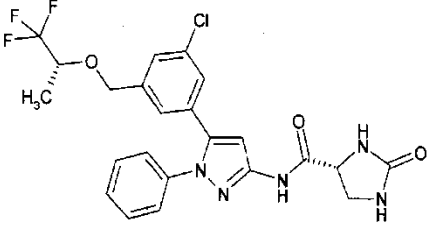
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|--|
| 589 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 2,38-2,40 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,41-3,44 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,99 (c, 2H, J = 9,3 Hz), 4,60 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,24-7,33 (m, 5H), 7,40 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 10,88 (s, 1H). | 511 | 509 | forma S |
| 590 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,2 Hz), 3,35 (dd, 1H, J = 8,8, 5,3 Hz), 3,59 (dd, 1H, J = 9,0, 8,8 Hz), 4,07- 4,14 (m, 1H), 4,32 (dd, 1H, J = 9,0, 5,3 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 4,65 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 6,33 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,20-7,27 (m, 4H), 7,34-7,48 (m, 4H), 10,74 (s, 1H). | 508 | 506 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; posición alfa del grupo carbonilo (amida): forma R |
| 591 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 3,36 (dd, 1H, J = 8,8, 5,2 Hz), 3,59 (dd, 1H, J = 8,9, 8,8 Hz), 4,07- 4,13 (m, 1H), 4,32 (dd, 1H, J = 8,9, 5,2 Hz), 4,60 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 6,33 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,19-7,40 (m, 8H), 10,70 (s, 1H). | 492 | 490 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; posición alfa del grupo carbonilo (amida): forma R |

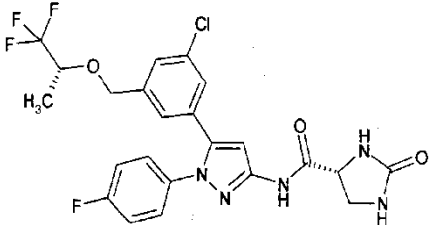
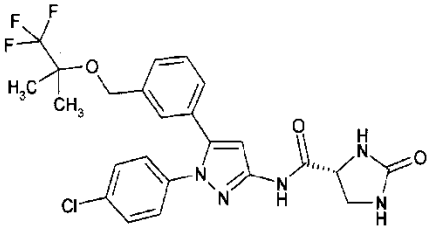
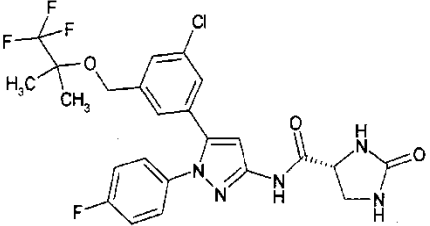
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|---|-----------|-----------|--|
| 592 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 3,36 (dd, 1H, J = 8,6, 6,2 Hz), 3,60 (dd, 1H, J = 9,3, 8,6 Hz), 4,12 (ct, 1H, J = 9,7, 6,0 Hz), 4,32 (dd, 1H, J = 9,3, 6,2 Hz), 4,62 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 6,33 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,34-7,46 (m, 3H), 10,73 (s, 1H). | 492 | 490 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; posición alfa del grupo carbonilo (amida): forma R |
| 593 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 2,39 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,32-3,54 (m, 3H), 4,08-4,17 (m, 1H), 4,61 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 6,94- 7,00 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,34-7,45 (m, 3H), 7,63 (s a, 1H), 10,88 (s, 1H). | 491 | 489 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma S; anillo lactama: forma S |
| 594 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,32 (s, 6H), 3,36 (dd, 1H, J = 8,6, 6,2 Hz), 3,60 (dd, 1H, J = 9,3, 8,6 Hz), 4,32 (dd, 1H, J = 9,3, 6,2 Hz), 4,54 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,20 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,33-7,46 (m, 4H), 10,74 (s, 1H). | 522 | 520 | forma R |

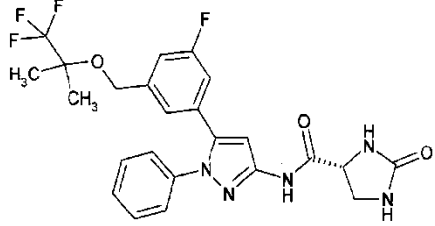
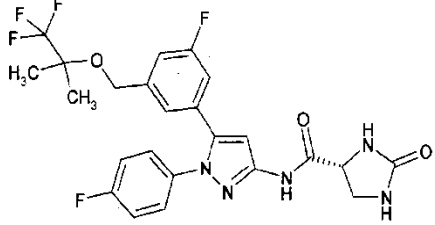
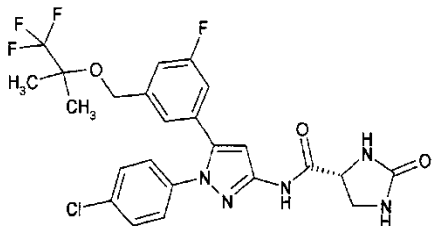
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|---|
| 595 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,33 (s, 6H), 2,35-2,58 (m, 2H), 3,28-3,55 (m, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,24-7,35 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 10,87 (s, 1H). | 523 | 521 | forma S |
| 596 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 3,35 (dd, 1H, J = 9,1, 5,4 Hz), 3,59 (dd, 1H, J = 10,1, 9,1 Hz), 4,01 (c, 2H, J = 9,3 Hz), 4,32 (dd, 1H, J = 10,1, 5,4 Hz), 4,63 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 2H), 10,77 (s, 1H). | 512 | 510 | forma R |
| 597 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 3,36 (dd, 1H, J = 9,1, 5,4 Hz), 3,60 (dd, 1H, J = 9,7, 9,1 Hz), 4,07-4,18 (m, 1H), 4,33 (dd, 1H, J = 9,7, 5,4 Hz), 4,60 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 6,33 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,35-7,46 (m, 4H), 10,73 (s, 1H). | 508 | 506 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; posición alfa del grupo carbonilo (amida): forma R |

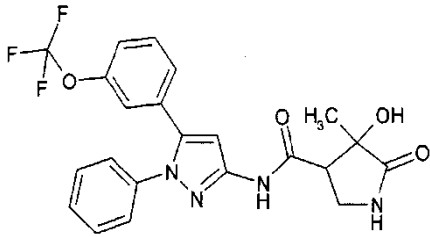
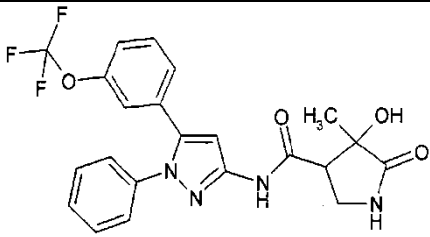
(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|--|
| 598 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,20 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 3,35 (dd, 1H, J = 8,5, 6,0 Hz), 3,60 (dd, 1H, J = 9,3, 8,5 Hz), 4,06-4,17 (m, 1H), 4,32 (dd, 1H, J = 9,3, 6,0 Hz), 4,59 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 6,33 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,23-7,36 (m, 5H), 7,38-7,41 (m, 1H), 10,73 (s, 1H). | 526 | 524 | grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R; posición alfa del grupo carbonilo (amida): forma R |
| 599 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,34 (s, 6H), 3,35 (dd, 1H, J = 9,7, 6,0 Hz), 3,60 (dd, 1H, J = 9,7, 8,9 Hz), 4,32 (dd, 1H, J = 8,9, 6,0 Hz), 4,54 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,19- 7,23 (m, 2H), 7,23- 7,29 (m, 2H), 7,30- 7,34 (m, 1H), 7,35- 7,41 (m, 1H), 7,44- 7,49 (m, 2H), 10,74 (s, 1H). | 522 | 520 | forma R |
| 600 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,32 (s, 6H), 3,35 (dd, 1H, J = 8,6, 6,2 Hz), 3,60 (dd, 1H, J = 9,3, 8,6 Hz), 4,32 (dd, 1H, J = 9,3, 6,2 Hz), 4,53 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,23-7,37 (m, 6H), 10,73 (s, 1H). | 540 | 538 | forma R |

(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|-------------|
| 601 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,33 (s, 6H), 3,36 (dd, 1H, J = 9,1, 5,8 Hz), 3,59 (dd, 1H, J = 9,1, 8,7 Hz), 4,32 (dd, 1H, J = 8,7, 5,8 Hz), 4,55 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,96-6,99 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,37-7,45 (m, 3H), 10,73 (s, 1H). | 506 | 504 | forma R |
| 602 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,33 (s, 6H), 3,36 (dd, 1H, J = 9,2, 5,5 Hz), 3,60 (dd, 1H, J = 9,2, 9,5 Hz), 4,32 (dd, 1H, J = 9,5, 5,5 Hz), 4,54 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 7,25-7,33 (m, 4H), 10,73 (s, 1H). | 524 | 522 | forma R |
| 603 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,32 (s, 6H), 3,35 (dd, 1H, J = 8,7, 5,8 Hz), 3,60 (dd, 1H, J = 9,5, 8,7 Hz), 4,32 (dd, 1H, J = 9,5, 5,8 Hz), 4,55 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 7,28 (dd, 2H, J = 6,6, 2,2 Hz), 7,48 (dd, 2H, J = 6,6, 2,2 Hz), 10,76 (s, 1H). | 540 | 538 | forma R |

(continuación)

| Ejemplo N.º | Estructura Molecular | RMN (400 MHz) | EM (M +H) | EM (M -H) | Comentarios |
|-------------|---|--|-----------|-----------|--|
| 604 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,35 (s, 3H), 3,12-3,17 (m, 2H), 3,47-3,51 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,24-7,27 (m, 2H), 7,34-7,44 (m, 5H), 7,52 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,78 (s, 1H), 10,62 (s, 1H). | 461 | 459 | Diastereoisómero individual (racemato) Isómero geométrico del Ejemplo 605 |
| 605 |  | RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,14 (s, 3H), 3,27-3,29 (m, 1H), 3,33-3,34 (m, 2H), 5,65 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,34-7,45 (m, 5H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 10,46 (s, 1H). | 461 | 459 | Diastereoisómero individual (racemato) Isómero geométrico del Ejemplo 604 |

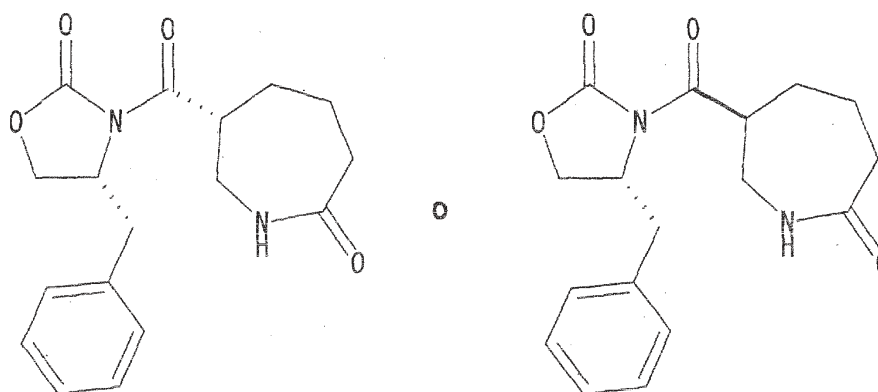
En la tabla 2, la Información de Estructura A, B, C, D y E (Ejemplos 255, 256, 275, 277, 307, 309, 397, 398, 404 y 405) son la información sobre el enantiómero derivado de un átomo de carbono asimétrico de la posición alfa del grupo carbonilo. Dicho enantiómero se aisló y purificó de acuerdo con un método similar a la Etapa Auxiliar 2 del Método de Preparación 3-1 anterior.

5

Información de Estructura A (Ejemplos 255 y 256)

El Ejemplo 255 se sintetizó usando un componente de alta polaridad obtenido mediante cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) entre el siguiente Compuesto [60] o Compuesto [61]. El Ejemplo 256 se sintetizó usando un componente de baja polaridad.

10



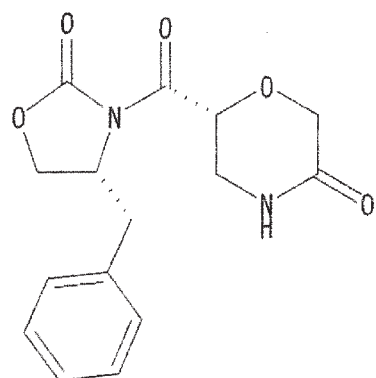
[60]

[61]

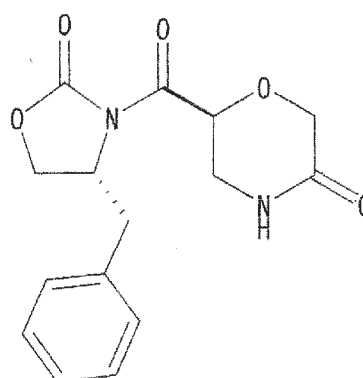
Información de Estructura B (Ejemplos 275 y 277)

15

El Ejemplo 275 se sintetizó usando un componente de baja polaridad obtenido mediante cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/3) entre el siguiente Compuesto [62] o Compuesto [63]. El Ejemplo 277 se sintetizó usando un componente de alta polaridad.



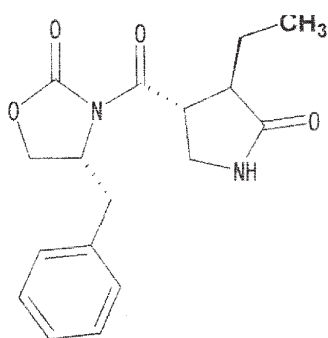
[62]



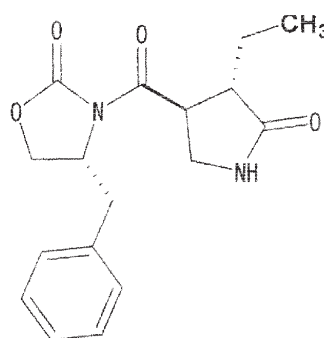
[63]

Información de Estructura C (Ejemplos 307 y 309)

- 5 El Ejemplo 307 se sintetizó usando un componente de baja polaridad obtenido mediante cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) entre el siguiente Compuesto [64] o Compuesto [65]. El Ejemplo 309 se sintetizó usando un componente de alta polaridad.



[64]

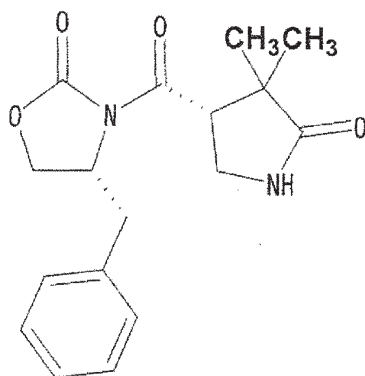


[65]

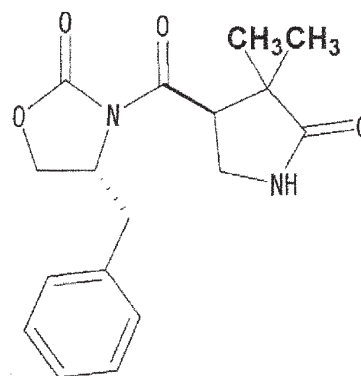
10

Información de Estructura D (Ejemplos 397 y 398)

- 15 El Ejemplo 397 se sintetizó usando un componente de baja polaridad obtenido mediante cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/etil acetato = 3/7) entre el siguiente Compuesto [66] o Compuesto [67]. El Ejemplo 398 se sintetizó usando un componente de alta polaridad.



[66]

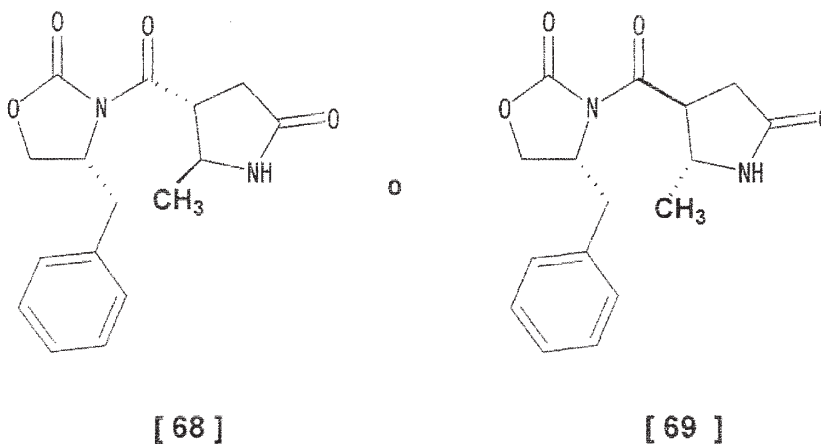


[67]

Información de Estructura E (Ejemplos 404 y 405)

El Ejemplo 404 se sintetizó usando un componente de baja polaridad obtenido mediante cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetato de etilo = 1/1) entre el siguiente Compuesto [68] o Compuesto [69].

5 El Ejemplo 405 se sintetizó usando un componente de alta polaridad.



[Ejemplo de ensayo]

10 Se calculó la actividad inhibitora de SGLT1 de un compuesto de ensayo (valor de CI50) basándose en una cantidad de ingesta en una célula marcada con α -metil-D-glucopiranosido (^{14}C -AMG) transportada por SGLT1.

1) Construcción del plásmido de expresión SGLT1 humano

15 Un fragmento de ADN que contiene SGLT1 humano, en el que el reconocimiento y la secuencia de escisión de NheI se añadió en la dirección 5' de la secuencia consenso de Kozac del vector; y un codón de detención (TAG) y el reconocimiento y la secuencia de escisión de Sail se añadió exactamente en la dirección 3' de la región de codificación del SGLT1 humano, se amplificó mediante la PCR utilizando pCMV6-hSGLT1 (OriGene) como un molde.
 20 El fragmento de ADN purificado se escindió mediante las enzimas de restricción NheI y Sail, y el fragmento obtenido se ligó en pcADN3.I (+) que se escindió mediante NheI y XhoI para construir el plásmido de expresión SGLT1 humano. La secuencia de ácido nucleico de SGLT1 humano insertado en el vector era completamente idéntica a la región de codificación de la secuencia de SGLT1 humana (Número de registro NM_000343) registrada en el GenBank. Además, la secuencia que conecta la secuencia del ácido nucleico insertada en el vector fue la que se
 25 esperaba.

2) Establecimiento de líneas celulares estables que expresan SGLT1 humano

30 Un plásmido de expresión de SGLT1 humano pcADN-hSGLT1 se transfectó a células CHO-K1 mediante Lipofectamine2000 (Invitrogen). Se cultivaron las células en presencia de G418 (Nakalai Tesque) y se seleccionaron células resistentes a dmG. Una línea de células que tiene la relación S/B más alta entre la cantidad de captación de ^{14}C -AMG por célula tratada con disolvente y la cantidad de captación de ^{14}C -AMG por célula tratada con florzina (inhibidor de SGLT) se seleccionó de las células resistentes a fármacos como líneas celulares estables que expresan SGLT1 humano.

3) Evaluación de la actividad inhibitora de SGLT1

35 La línea celular estable que expresa SGLT1 humano se sembró a 5×10^4 células/pocillo en una placa de 96 pocillos de BioCoat™ Poli-D-Lisina 96 con Lid (Becton Dickinson and Company) y se cultivaron a 37 °C con CO_2 al 5 % durante la noche. El medio se sustituyó por 100 μl /pocillo de un tampón de Na (-) (cloruro de colina 140 mM, KCl 2 mM, MgCl_2 1 mM, CaCl_2 1 mM, HEPES 1 mM, Tris 5 mM, pH 7,4) seguido por incubación durante 20 minutos a 37 °C en CO_2 al 5 %. Tras retirar el tampón de Na (-), una solución de compuesto de ensayo que se preparó a partir de tampón Na(+) (NaCl 140 mM, KCl 2 mM, MgCl_2 1 mM, CaCl_2 1 mM, HEPES 10 mM, Tris 5 mM, pH 7,4) que contenía BSA se añadió al anterior a 40 μl /pocillo. Además, se añadió al anterior tampón Na(+) que contenía 8 kBq de ^{14}C -AMG y AMG 2 mM a 40 μl /pocillo, y se mezclaron bien. Se añadió tampón Na(-) que contenía BSA a un pocillo blanco a 40 μl /pocillo y añadiendo adicionalmente un tampón Na(+) que contenía 8k Bq de ^{14}C -AMG y AMG 2 mM, y se mezcló bien. Las células se incubaron durante 1 hora a 37 °C en CO_2 al 5 %. Tras la reacción, las células se lavaron dos veces con 100 μl /pocillo de tampón de lavado helado (AMG 100 mM, cloruro de colina 140 mM, KCl 2 mM, MgCl_2 1 mM, CaCl_2 1 mM, HEPES 10 mM, Tris 5 mM, pH 7,4), a continuación se lisaron

ES 2 720 366 T3

en 50 µl/pocillo de una solución acuosa 0,2 N de NaOH. El lisado celular se transfirió a una OptiPlate96 (Perkin-Elmer) y se dispensaron 100 µl/pocillo de MicroScint-40 (Perkin-Elmer). La radioactividad se contó mediante TOPCOUNT NXT (Perkin-Elmer).

- 5 Se obtuvieron los datos deduciendo el valor promedio (CPM) de los pocillos blancos del valor promedio (CPM) de cada pocillo tratado. Se calculó la relación de inhibición (%) mediante la siguiente fórmula: Tasa de inhibición (%) = $[(A-B)/A] \times 100$, donde A es un dato de control con disolvente, y B es un dato de un compuesto de ensayo. Se calcularon los valores de la CI50 (concentración de inhibición del 50 %) de un compuesto de ensayo basándose en dos concentraciones que tienen la tasa de inhibición tanto antes como después del 50 % y sus tasas de inhibición. Cada resultado de los Ejemplos 1 a 234 y los Ejemplos 249 a 605 se muestra en las tablas 3 y 4 siguientes.

[Tabla 3]

| Ejemplo N.º | CI ₅₀ de SGLT1 humano (uM) | % de inhibición |
|-------------|---------------------------------------|-----------------|
| 1 | 0,004 | |
| 2 | 0,0034 | |
| 3 | 0,0062 | |
| 4 | 0,0086 | |
| 5 | 0,0069 | |
| 6 | 0,0072 | |
| 7 | 0,033 | |
| 8 | 0,02 | |
| 9 | 1,6 | |
| 10 | 5,5 | |
| 11 | 0,0046 | |
| 12 | 4,4 | |
| 13 | 0,25 | |
| 14 | 0,012 | |
| 15 | 0,04 | |
| 16 | 11,7 | |
| 17 | 0,066 | |
| 18 | 0,031 | |
| 19 | 0,033 | |
| 20 | 0,15 | |
| 21 | 0,68 | |
| 22 | 0,0047 | |
| 23 | 0,0074 | |
| 24 | 0,13 | |
| 25 | 0,0018 | |
| 26 | 0,0035 | |
| 27 | 0,023 | |
| 28 | 0,052 | |
| 29 | 0,024 | |
| 30 | 0,095 | |
| 31 | 0,27 | |
| 32 | 0,012 | |
| 33 | 0,0061 | |
| 34 | 0,0068 | |
| 35 | 0,015 | |
| 36 | 0,0094 | |
| 37 | 0,016 | |
| 38 | 0,13 | |
| 39 | 0,35 | |
| 40 | 0,65 | |
| 41 | 1,9 | |
| 42 | 0,19 | |
| 43 | 0,011 | |
| 44 | 0,034 | |
| 45 | 0,0043 | |
| 46 | 0,0057 | |
| 47 | 0,42 | |
| 48 | 0,0035 | |

ES 2 720 366 T3

(continuación)

| Ejemplo N.º | CI ₅₀ de SGLT1 humano (uM) | % de inhibición |
|-------------|---------------------------------------|-----------------|
| 49 | 0,012 | |
| 50 | 0,022 | |
| 51 | 0,08 | |
| 52 | 0,0037 | |
| 53 | 0,0038 | |
| 54 | 0,01 | |
| 55 | 0,018 | |
| 56 | 14,3 | |
| 57 | 0,23 | |
| 58 | 3,5 | |
| 59 | 0,044 | |
| 60 | 0,017 | |
| 61 | 0,021 | |
| 62 | 0,47 | |
| 63 | 2,4 | |
| 64 | 0,012 | |
| 65 | 0,04 | |
| 66 | 0,21 | |
| 67 | | 29 % (0,1 uM) |
| 68 | 0,0067 | |
| 69 | 0,018 | |
| 70 | 0,0016 | |
| 71 | 0,0035 | |
| 72 | 0,0047 | |
| 73 | 0,013 | |
| 74 | 0,0031 | |
| 75 | 0,0039 | |
| 76 | 0,0017 | |
| 77 | 0,002 | |
| 78 | 0,0077 | |
| 79 | 0,022 | |
| 80 | 0,22 | |
| 81 | | 43 % (0,3 uM) |
| 82 | 0,012 | |
| 83 | 0,011 | |
| 84 | 0,0072 | |
| 85 | 0,05 | |
| 86 | 0,054 | |
| 87 | 0,11 | |
| 88 | 0,017 | |
| 89 | 0,14 | |
| 90 | 0,034 | |
| 91 | 0,0018 | |
| 92 | 0,025 | |
| 93 | 0,031 | |
| 94 | 0,01 | |
| 95 | 0,0024 | |
| 96 | 0,37 | |
| 97 | 0,01 | |
| 98 | 0,03 | |
| 99 | 0,073 | |
| 100 | 0,0019 | |
| 101 | 0,0024 | |
| 102 1 | 0,0022 | |
| 103 | 0,005 | |
| 104 | 0,0098 | |
| 105 | 0,037 | |
| 106 | 0,0068 | |
| 107 | 0,044 | |
| 108 | | 45 % (0,1 uM) |
| 109 | 0,065 | |

ES 2 720 366 T3

(continuación)

| Ejemplo N.º | CI ₅₀ de SGLT1 humano (uM) | % de inhibición |
|-------------|---------------------------------------|-----------------|
| 110 | 0,085 | |
| 111 | 0,046 | |
| 112 | 0,083 | |
| 113 | 0,012 | |
| 114 | 0,027 | |
| 115 | 0,041 | |
| 116 | 0,0061 | |
| 117 | 0,0014 | |
| 118 | 9,3 | |
| 119 | 0,57 | |
| 120 | 0,0045 | |
| 121 | 0,011 | |
| 122 | | 9 % (1 uM) |
| 123 | 0,005 | |
| 124 | 0,17 | |
| 125 | 0,017 | |
| 126 | 0,0012 | |
| 127 | 0,0014 | |
| 128 | 0,017 | |
| 129 | 0,028 | |
| 130 | 0,0013 | |
| 131 | 0,0063 | |
| 132 | 0,0009 | |
| 133 | 0,011 | |
| 134 | 0,0068 | |
| 135 | 0,011 | |
| 136 | 0,028 | |
| 137 | 0,014 | |
| 138 | 0,0015 | |
| 139 | 0,0017 | |
| 140 | 0,0011 | |
| 141 | 0,0055 | |
| 142 | 0,0092 | |
| 143 | 0,0065 | |
| 144 | 0,0013 | |
| 145 | | 43 % (1 uM) |
| 146 | | 38 % (0,1 uM) |
| 147 | 0,015 | |
| 148 | 0,01 | |
| 149 | 0,0095 | |
| 150 | 0,0077 | |
| 151 | 0,019 | |
| 152 | 0,0093 | |
| 153 | 0,0033 | |
| 154 | 0,0011 | |
| 155 | 0,019 | |
| 156 | 0,0027 | |
| 157 | 0,013 | |
| 158 | 0,0034 | |
| 159 | 0,017 | |
| 160 | 0,011 | |
| 161 | 0,022 | |
| 162 | 0,019 | |
| 163 | 0,0071 | |
| 164 | 0,0026 | |
| 165 | 0,022 | |
| 166 | 0,0029 | |
| 167 | 0,015 | |
| 168 | 0,036 | |
| 169 | | 4 % (0,1 uM) |
| 170 | 0,003 | |

ES 2 720 366 T3

(continuación)

| Ejemplo N.º | CI ₅₀ de SGLT1 humano (uM) | % de inhibición |
|-------------|---------------------------------------|-----------------|
| 171 | 0,0083 | |
| 172 | 0,0055 | |
| 173 | 0,013 | |
| 174 | | 9 % (1 uM) |
| 175 | | 40 % (0,1 uM) |
| 176 | 0,055 | |
| 177 | 0,056 | |
| 178 | 0,014 | |
| 179 | 0,019 | |
| 180 | | -10 % (0,3 uM) |
| 181 | 0,0043 | |
| 182 | 0,0038 | |
| 183 | 20,1 | |
| 184 | | 3 % (0,03 uM) |
| 185 | 0,066 | |
| 186 | 0,075 | |
| 187 | 0,042 | |
| 188 | 0,023 | |
| 189 | 0,2 | |
| 190 | 0,13 | |
| 191 | 0,054 | |
| 192 | | 6 % (0,3 uM) |
| 193 | 0,0013 | |
| 194 | 0,0007 | |
| 195 | 0,0083 | |
| 196 | 0,0048 | |
| 197 | 0,18 | |
| 198 | 0,067 | |
| 199 | | 40 % (0,3 uM) |
| 200 | 0,12 | |
| 201 | 0,093 | |
| 202 | 0,012 | |
| 203 | 0,0014 | |
| 204 | 0,018 | |
| 205 | 0,0036 | |
| 206 | 0,0048 | |
| 207 | 0,0047 | |
| 208 | 0,0013 | |
| 209 | 0,0092 | |
| 210 | 0,0059 | |
| 211 | 0,017 | |
| 212 | 0,0058 | |
| 213 | 0,014 | |
| 214 | 0,0023 | |
| 215 | 0,0014 | |
| 216 | 0,0087 | |
| 217 | 0,0062 | |
| 218 | | 26 % (0,1 uM) |
| 219 | | 20 % (0,1 uM) |
| 220 | | 16 % (0,1 uM) |
| 221 | | 15 % (0,1 uM) |
| 222 | 0,0041 | |
| 223 | 0,0023 | |
| 224 | 0,0063 | |
| 225 | 0,0039 | |
| 226 | 0,0033 | |
| 227 | 0,0021 | |
| 228 | 0,0086 | |
| 229 | 0,0031 | |
| 230 | 0,012 | |
| 231 | 0,0067 | |

ES 2 720 366 T3

(continuación)

| Ejemplo N.º | CI ₅₀ de SGLT1 humano (uM) | % de inhibición |
|-------------|---------------------------------------|-----------------|
| 232 | 0,032 | |
| 233 | 0,02 | |
| 234 | 0,0074 | |

[Tabla 4]

| Ejemplo N.º | CI ₅₀ de SGLT1 humano (uM) | % de inhibición |
|-------------|---------------------------------------|-----------------|
| 235 | 0,0034 | |
| 236 | 0,00535 | |
| 237 | 0,00385 | |
| 238 | 0,0079 | |
| 239 | 0,007 | |
| 240 | 0,02 | |
| 241 | 0,00995 | |
| 242 | 0,009 | |
| 243 | 0,014 | |
| 244 | 0,008 | |
| 245 | 0,019 | |
| 246 | 0,0115 | |
| 247 | 0,022 | |
| 248 | 0,025 | |
| 249 | 0,039 | |
| 250 | 0,0034 | |
| 251 | | 41 % (0,1 uM) |
| 252 | | 7 % (0,03 uM) |
| 253 | 0,014 | |
| 254 | | 49 % (0,3 uM) |
| 255 | | 7 % (0,3 uM) |
| 256 | | 3 % (0,3 uM) |
| 257 | 0,076 | |
| 258 | 0,023 | |
| 259 | | 20 % (0,1 uM) |
| 260 | 0,023 | |
| 261 | 0,00377 | |
| 262 | 0,006 | |
| 263 | 0,37 | |
| 264 | 0,039 | |
| 265 | | 17 % (0,1 uM) |
| 266 | 0,045 | |
| 267 | 0,081 | |
| 268 | 0,0085 | |
| 269 | 0,092 | |
| 270 | 0,045 | |
| 271 | 0,29 | |
| 272 | 0,037 | |
| 273 | 0,027 | |
| 274 | 0,18 | |
| 275 | | 48 % (0,1 uM) |
| 276 | | 30 % (0,1 uM) |
| 277 | | 48 % (0,1 uM) |
| 278 | | 34 % (0,1 uM) |
| 279 | 0,0175 | |
| 280 | 0,0098 | |
| 281 | 0,0215 | |
| 282 | 0,0099 | |
| 283 | 0,11 | |
| 284 | 0,075 | |
| 285 | 0,021 | |
| 286 | 0,03 | |
| 287 | 0,012 | |
| 288 | 0,0115 | |

ES 2 720 366 T3

(continuación)

| Ejemplo N.º | CI ₅₀ de SGLT1 humano (uM) | % de inhibición |
|-------------|---------------------------------------|-----------------|
| 289 | 0,0045 | |
| 290 | 0,0055 | |
| 291 | 0,0051 | |
| 292 | | 43 % (0,1 uM) |
| 293 | | 27 % (0,1 uM) |
| 294 | 0,0245 | |
| 295 | 0,029 | |
| 296 | | 48 % (0,1 uM) |
| 297 | 0,071 | |
| 298 | | 38 % (0,1 uM) |
| 299 | 0,033 | |
| 300 | 0,038 | |
| 301 | 0,063 | |
| 302 | 0,0015 | |
| 303 | 0,0047 | |
| 304 | 0,01 | |
| 305 | 0,029 | |
| 306 | 0,013 | |
| 307 | 0,006 | |
| 308 | 0,016 | |
| 309 | 0,049 | |
| 310 | | 42 % (0,1 uM) |
| 311 | 0,0175 | |
| 312 | 0,022 | |
| 313 | 0,0195 | |
| 314 | 0,015 | |
| 315 | 0,0155 | |
| 316 | 0,039 | |
| 317 | | 40 % (0,1 uM) |
| 318 | 0,0032 | |
| 319 | 0,028 | |
| 320 | 0,003 | |
| 321 | 0,022 | |
| 322 | 0,0047 | |
| 323 | 0,0048 | |
| 324 | 0,0022 | |
| 325 | 0,047 | |
| 326 | 0,015 | |
| 327 | | 15 % (0,3 µM) |
| 328 | 0,029 | |
| 329 | | 35 % (0,3 uM) |
| 330 | | 11 % (0,3 uM) |
| 331 | 0,022 | |
| 332 | 0,022 | |
| 333 | 0,02 | |
| 334 | 0,0063 | |
| 335 | 0,016 | |
| 336 | 0,025 | |
| 337 | 0,032 | |
| 338 | 0,017 | |
| 339 | 0,057 | |
| 340 | 0,016 | |
| 341 | 0,06 | |
| 342 | 0,045 | |
| 343 | 0,0072 | |
| 344 | 0,00335 | |
| 345 | 0,0079 | |
| 346 | 0,0027 | |
| 347 | | 11 % (0,3 uM) |
| 348 | | 26 % (0,3 uM) |
| 349 | 0,072 | |

ES 2 720 366 T3

(continuación)

| Ejemplo N.º | CI ₅₀ de SGLT1 humano (uM) | % de inhibición |
|-------------|---------------------------------------|-----------------|
| 350 | 0,025 | |
| 351 | 0,032 | |
| 352 | 0,014 | |
| 353 | 0,016 | |
| 354 | 0,079 | |
| 355 | 0,0315 | |
| 356 | 0,011 | |
| 357 | 0,031 | |
| 358 | 0,017 | |
| 359 | 0,039 | |
| 360 | 0,0015 | |
| 361 | | 33 % (0,1 µM) |
| 362 | 0,03 | |
| 363 | 0,013 | |
| 364 | 0,0083 | |
| 365 | 0,018 | |
| 366 | 0,02 | |
| 367 | 0,0115 | |
| 368 | 0,056 | |
| 369 | 0,015 | |
| 370 | 0,00635 | |
| 371 | 0,036 | |
| 372 | 0,014 | |
| 373 | 0,0053 | |
| 374 | 0,0088 | |
| 375 | 0,013 | |
| 376 | 0,031 | |
| 377 | 0,0097 | |
| 378 | 0,021 | |
| 379 | 0,00525 | |
| 380 | 0,00675 | |
| 381 | 0,0115 | |
| 382 | 0,012 | |
| 383 | 0,014 | |
| 384 | 0,048 | |
| 385 | 0,007 | |
| 386 | 0,035 | |
| 387 | 0,0125 | |
| 388 | 0,00535 | |
| 389 | 0,015 | |
| 390 | 0,0094 | |
| 391 | 0,00375 | |
| 392 | 0,0057 | |
| 393 | 0,00525 | |
| 394 | 0,015 | |
| 395 | 0,013 | |
| 396 | 0,031 | |
| 397 | 0,016 | |
| 398 | | 7 % (0,1 uM) |
| 399 | 0,019 | |
| 400 | 0,015 | |
| 401 | 0,013 | |
| 402 | 0,017 | |
| 403 | 0,012 | |
| 404 | 0,018 | |
| 405 | | 29 % (0,1 uM) |
| 406 | 0,00785 | |
| 407 | 0,0076 | |
| 408 | 0,008 | |
| 409 | 0,012 | |
| 410 | 0,022 | |

ES 2 720 366 T3

(continuación)

| Ejemplo N.º | CI ₅₀ de SGLT1 humano (uM) | % de inhibición |
|-------------|---------------------------------------|-------------------|
| 411 | 0,0044 | |
| 412 | 0,01095 | |
| 413 | | 48 % (0,1 uM) |
| 414 | 0,01145 | |
| 415 | 0,013 | |
| 416 | 0,015 | |
| 417 | 0,0043 | |
| 418 | 0,00235 | |
| 419 | 0,00475 | |
| 420 | 0,047 | |
| 421 | 0,02 | |
| 422 | 0,014 | |
| 423 | 0,016 | |
| 424 | 6,0071 | |
| 425 | 0,00185 | |
| 426 | 0,00205 | |
| 427 | | CO al 49 %. 1 uM) |
| 428 | | 31 % (0,1 uM) |
| 429 | | 40 % (0,1 uM) |
| 430 | | 8 % (0,2 uM) |
| 431 | | 21 % (0,3 uM) |
| 432 | | 14 % (0,1 uM) |
| 433 | | 8 % (0,1 uM) |
| 434 | 0,021 | |
| 435 | 0,00345 | |
| 436 | 0,019 | |
| 437 | 0,0045 | |
| 438 | 0,0031 | |
| 439 | | 45 % (0,1 uM) |
| 440 | 0,037 | |
| 441 | 0,009 | |
| 442 | 0,015 | |
| 443 | 0,011 | |
| 444 | 0,01 | |
| 445 | 0,0067 | |
| 446 | 0,0056 | |
| 447 | 0,0047 | |
| 448 | 0,0043 | |
| 449 | 0,0023 | |
| 450 | 0,0081 | |
| 451 | 0,0033 | |
| 452 | 0,0017 | |
| 453 | 0,0017 | |
| 454 | 0,002 | |
| 455 | 0,0031 | |
| 456 | 0,0034 | |
| 457 | 0,0037 | |
| 458 | 0,0059 | |
| 459 | 0,0048 | |
| 460 | 0,0021 | |
| 461 | 0,0014 | |
| 462 | 0,0034 | |
| 463 | 0,0011 | |
| 464 | 0,0014 | |
| 465 | 0,0017 | |
| 466 | 0,016 | |
| 467 | 0,026 | |
| 468 | 0,017 | |
| 469 | 0,0052 | |
| 470 | 0,007 | |
| 471 | 0,015 | |

ES 2 720 366 T3

(continuación)

| Ejemplo N.º | CI ₅₀ de SGLT1 humano (uM) | % de inhibición |
|-------------|---------------------------------------|-----------------|
| 472 | 0,0047 | |
| 473 | 0,0075 | |
| 474 | 0,0073 | |
| 475 | 0,0031 | |
| 476 | 0,021 | |
| 477 | 0,025 | |
| 478 | 0,036 | |
| 479 | | 46 % (0,1 uM) |
| 480 | 0,0068 | |
| 481 | 0,0087 | |
| 482 | 0,012 | |
| 483 | 0,059 | |
| 484 | 0,0042 | |
| 485 | 0,0041 | |
| 486 | 0,0065 | |
| 487 | 0,023 | |
| 488 | 0,018 | |
| 489 | 0,011 | |
| 490 | 0,0076 | |
| 491 | 0,0065 | |
| 492 | 0,019 | |
| 493 | 0,0082 | |
| 494 | 0,0091 | |
| 495 | 0,022 | |
| 496 | 0,0069 | |
| 497 | 0,0033 | |
| 498 | 0,07 | |
| 499 | | 4 % (0,1 uM) |
| 500 | | 19 % (0,1 uM) |
| 501 | 0,069 | |
| 502 | 0,081 | |
| 503 | | -17 % (0,1 uM) |
| 504 | 0,023 | |
| 505 | 0,011 | |
| 506 | 0,0047 | |
| 507 | | 50 % (0,1 uM) |
| 508 | 0,02 | |
| 509 | 0,038 | |
| 510 | 0,0083 | |
| 531 | 0,0079 | |
| 512 | 0,016 | |
| 513 | 0,0032 | |
| 514 | 0,004 | |
| 515 | 0,012 | |
| 516 | 0,0083 | |
| 517 | 0,0038 | |
| 518 | 0,011 | |
| 519 | 0,013 | |
| 520 | 0,018 | |
| 521 | 0,00515 | |
| 522 | 0,0053 | |
| 523 | 0,00215 | |
| 524 | 0,027 | |
| 525 | 0,018 | |
| 526 | 0,0092 | |
| 527 | 0,0085 | |
| 528 | 0,0036 | |
| 529 | 0,0023 | |
| 530 | | 40 % (0,1 uM) |
| 531 | 0,03 | |
| 532 | | 26 % (0,1 uM) |

ES 2 720 366 T3

(continuación)

| Ejemplo N.º | CI ₅₀ de SGLT1 humano (uM) | % de inhibición |
|-------------|---------------------------------------|-------------------|
| 533 | 0,0021 | |
| 534 | 0,0018 | |
| 535 | 0 0028 | |
| 536 | | 15 % (0,1 uM) |
| 537 | | 1 % (0,1 uM) |
| 538 | | 33 % (0,1 uM) |
| 539 | | 35 % (0,1 uM) |
| 540 | 0,048 | |
| 541 | | 24 % (0,1 uM) |
| 542 | | 18 % (0,1 uM) |
| 543 | | 15 % (0,1 uM) |
| 544 | | 21 % (0,1 uM) |
| 545 | | 9 % (0,1 uM) |
| 546 | 0,0057 | |
| 547 | 0,043 | |
| 548 | | 3 % (0,1 uM) |
| 549 | | 41 % (0,1 uM) |
| 550 | | 29 % (0,1 uM) |
| 551 | | 42 % (0,1 uM) |
| 552 | | 8 % (0,1 uM) |
| 553 | | 31 % (0,1 uM) |
| 554 | | 32 % (0,1 uM) |
| 555 | 0,024 | |
| 556 | | 23 % (0,1 uM) |
| 557 | | 48 % (0,1 uM) |
| 558 | 0,038 | |
| 559 | 0,0077 | |
| 560 | 0,024 | |
| 561 | 0,0055 | |
| 562 | 0,013 | |
| 563 | | 57 % (0,00265 μM) |
| 564 | 0,045 | |
| 565 | 0,011 | |
| 566 | | 22 % (0,3 uM) |
| 567 | 0,014 | |
| 568 | | 27 % (0,3 uM) |
| 569 | | 29 % (0,1 uM) |
| 570 | 0,0087 | |
| 571 | 0,0093 | |
| 572 | 0.00.51 | |
| 573 | 0,013 | |
| 574 | 0,017 | |
| 575 | 0,012 | |
| 576 | 0,019 | |
| 577 | 0,0067 | |
| 578 | 0,0085 | |
| 579 | 0,023 | |
| 580 | 0,0076 | |
| 581 | 0,012 | |
| 582 | | 47 % (0,1 uM) |
| 583 | | 48 % (0,1 uM) |
| 584 | 0,084 | |
| 585 | 0,013 | |
| 586 | 0,046 | |
| 587 | 0 04 | |
| 588 | 001 | |
| 589 | 0,055 | |
| 590 | 0,013 | |
| 591 | 0,019 | |
| 592 | 0,015 | |
| 593 | 3,01 | |

(continuación)

| Ejemplo N.º | CI ₅₀ de SGLT1 humano (uM) | % de inhibición |
|-------------|---------------------------------------|-----------------|
| 594 | 0,066 | |
| 595 | 0,01 | |
| 596 | 0,035 | |
| 597 | 0,06 | |
| 598 | 0,047 | |
| 599 | 0,027 | |
| 600 | 0,041 | |
| 601 | 0,031 | |
| 602 | 0,028 | |
| 603 | 0,016 | |
| 604 | N.T | |
| 605 | N.T | |

[Formulaciones]

5 Los ejemplos de formulación de la presente invención incluyen las siguientes formulaciones. Sin embargo, no se pretende que la presente invención limite a los anteriores.

Formulación 1 (Preparación de cápsula)

| | | | |
|----|----|--------------------------|-------|
| 10 | 1) | Compuesto 1 | 30 mg |
| | 2) | Celulosa microcristalina | 10 mg |
| | 3) | Lactosa | 19 mg |
| | 4) | Estearato de magnesio | 1 mg |

15 1), 2), 3) y 4) se mezclaron para cargar en una cápsula de gelatina.

Formulación 2 (Preparación de comprimido)

| | | | |
|----|----|-----------------------|------|
| 20 | 1) | Compuesto 1 | 10 g |
| | 2) | Lactosa | 50 g |
| | 3) | Almidón de maíz | 15 g |
| | 4) | Carmelosa de calcio | 44 g |
| | 5) | Estearato de magnesio | 1 g |

25 La cantidad completa de 1), 2) y 3) y 30 g de 4) se combinaron con agua, se secaron al vacío, y a continuación se granularon. Los gránulos resultantes se mezclaron con 14 g de 4) y 1 g de 5), y se presionaron en comprimidos mediante una máquina de empastillamiento. A continuación, se obtuvieron 1000 comprimidos en los que el Compuesto 1 (10 mg) está comprendido en cada comprimido.

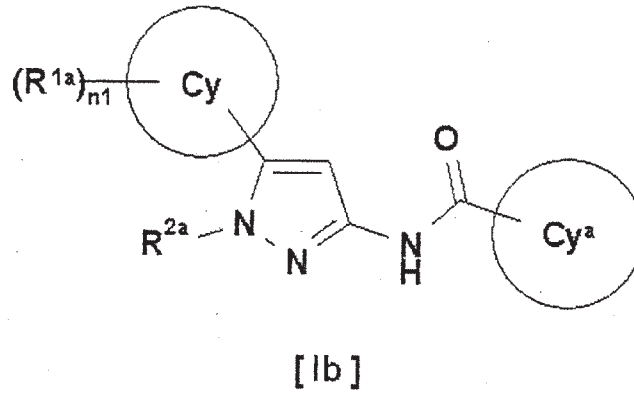
Aplicabilidad industrial

30 El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la presente invención es útil para el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades o dolencias que se espera que se mejores mediante el control de la actividad de SGLT1 debido a que tiene una actividad inhibidora de SGLT1. Dichas enfermedades o dolencias incluyen, por ejemplo, diabetes tal como la diabetes de tipo II, obesidad, complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinopatía, nefropatía y neuropatía, que se conocen como microangiopatía, y enfermedades cerebrovasculares, cardiopatía isquémica y arteriosclerosis obliterans, que se conocen como macroangiopatía), cardiomiopatía hipertrófica, insuficiencia cardíaca isquémica, cáncer y estreñimiento.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo representado por la fórmula general [Ib]:



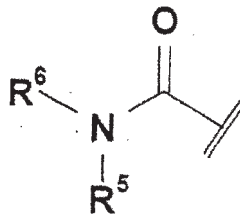
5 en la que

el anillo Cy es

- 10 (1) arilo C₆₋₁₀,
 (2) cicloalquilo C₃₋₈ o
 (3) cicloalqueno C₃₋₈,

n₁ es 0, 1, 2, 3 o 4,
 R^{1a} es

- 15 (1) un átomo de halógeno,
 (2) hidroxilo,
 (3) carboxilo,
 (4) un grupo alquilo C₁₋₆,
 20 (5) un grupo alqueno C₂₋₈,
 (6) un grupo alquino C₂₋₈,
 (7) un grupo alcoxi C₁₋₆,
 (8) un grupo cicloalquilo C₃₋₆,
 (9) un grupo haloalquilo C₁₋₆,
 25 (10) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆,
 (11) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
 (12) un grupo haloalcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
 (13) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
 (14) un grupo haloalquilsulfonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
 30 (15) un grupo haloalquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
 (16) un grupo cicloalquil C₃₋₆-alquino C₂₋₆,
 (17) un grupo haloalcoxi C₁₋₆,
 (18) un grupo carboxialcoxi C₁₋₆,
 (19) un grupo alquilsulfanilo C₁₋₆,
 35 (20) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆,
 (21) un grupo haloalquilsulfonilo C₁₋₆,
 (22) un grupo alquilcarbonilo C₁₋₈,
 (23) un grupo alquiloxicarbonilo C₁₋₆,
 (24) un grupo representado por la Fórmula:



40

en la que

R⁵ es

- (a) un átomo de hidrógeno o
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆, y

5

R⁶ es

- (a) un grupo alquilo C₁₋₆ o
- (b) un grupo haloalquilo C₁₋₆,

10

- (25) un grupo heterocicloalquilo C₁₋₆ saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre) o
- (26) un grupo heterociclo oxi alquilo C₁₋₆ saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre),

15

con la condición de que cuando n1 es 2, 3 o 4, cada R^{1a} es igual o diferente,

R^{2a} es

- (1) un grupo alquilo C₁₋₈,
- (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₆,
- (3) un grupo aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆,
- (4) un grupo heterocicloalquilo C₁₋₆ saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre),
- (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
- (6) un grupo haloalquilo C₁₋₆,
- (7) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
- (8) un grupo halocicloalquilo C₃₋₈,
- (9) un grupo arilo C₆₋₁₀ (el grupo arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

20

25

30

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (d) un grupo alqueno C₂₋₈,
- (e) un grupo alquino C₂₋₆,
- (f) un grupo alcoxi C₁₋₆,
- (g) un grupo haloalquilo C₁₋₆,
- (h) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
- (i) un grupo haloalcoxi C₁₋₆,
- (j) un grupo hidroxialcoxi C₁₋₆,
- (k) un grupo alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆,
- (l) un grupo carboxialcoxi C₁₋₆,
- (m) un grupo aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆,
- (n) un grupo alquilsulfanilo C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆,
- (o) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆,
- (p) un grupo aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆.

35

40

45

- (q) un grupo heterocicloalcoxi C₁₋₆ saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C₁₋₆),
- (r) un grupo heterociclooxi saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre),
- (s) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
- (t) un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆ y
- (u) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, o

50

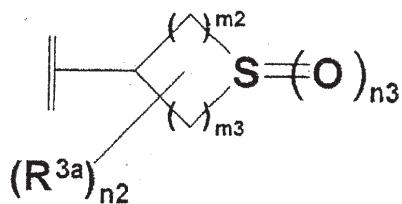
55

- (10) un grupo heterociclo saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos alquilo C₁₋₆), y

60

el anillo Cy^a es un grupo seleccionado entre

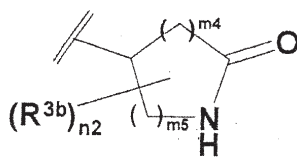
- (1) un grupo representado por la Fórmula:



en la que

- 5 m2 es 1, 2 o 3,
 m3 es 1, 2 o 3,
 n3 es 1 o 2,

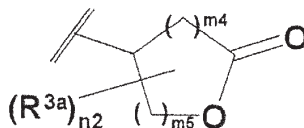
(2) un grupo representado por la Fórmula:



10 en la que

- m4 es 0, 1, 2 o 3,
 m5 es 0, 1 o 2,

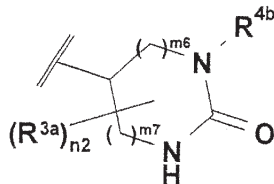
- 15 con la condición de que la suma de m4 y m5 sea 1 o más,
 (3) un grupo representado por la Fórmula:



en la que

- 20 m4 es 0, 1, 2 o 3,
 m5 es 0, 1 o 2,

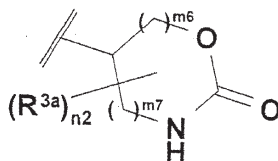
- 25 con la condición de que la suma de m4 y m5 sea 1 o más,
 (4) un grupo representado por la Fórmula:



en la que

- 30 m6 es 0, 1 o 2,
 m7 es 0, 1 o 2,

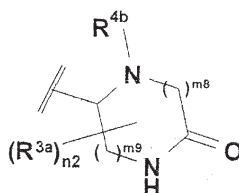
- con la condición de que la suma de m6 y m7 sea 1 o más,
 (5) un grupo representado por la Fórmula:



en la que

- 5 m6 es 0, 1 o 2,
m7 es 0, 1 o 2,

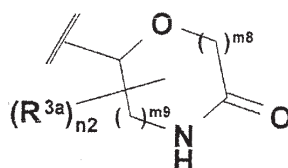
con la condición de que la suma de m6 y m7 sea 1 o más,
(6) un grupo representado por la Fórmula:



10 en la que

- m8 es 1 o 2,
m9 es 1 o 2, y

15 (7) un grupo representado por la Fórmula:



en la que

- 20 m8 es 1 o 2,
m9 es 1 o 2,

n2 es 0, 1, 2, 3 o 4,
R^{3a} es

- 25 (1) hidroxilo,
(2) un grupo alquilo C₁₋₆ o
(3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆,

30 con la condición de que cuando n2 es 2, 3 o 4, cada R^{3a} es igual o diferente,
R^{3b} es

- 35 (1) hidroxilo,
(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (que forma opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente al mismo) o
(3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆, o
(4) cuando dos R^{3b} están unidos al mismo carbono, pueden formar opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que están unidos,

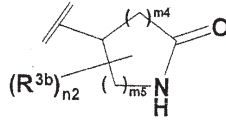
40 con la condición de que, cuando n2 es 2, 3 o 4, cada R^{3b} es igual o diferente, y
R^{4b} es

- (1) un átomo de hidrógeno,
(2) un grupo alquilo C₁₋₆,
(3) un grupo carboxialquilo C₁₋₆,

- (4) un grupo haloalquilo C₁₋₆ o
- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo Cy^a se selecciona entre

- (1) un grupo representado por la Fórmula:

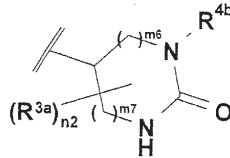


en la que

- m4 es 0, 1, 2 o 3,
- m5 es 0, 1 o 2,

con la condición de que la suma de m4 y m5 sea 1 o más,

- (2) un grupo representado por la Fórmula:

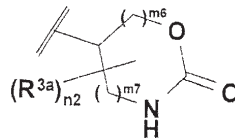


en la que

- m6 es 0, 1 o 2,
- m7 es 0, 1 o 2,

con la condición de que la suma de m6 y m7 sea 1 o más,

- (3) un grupo representado por la Fórmula:

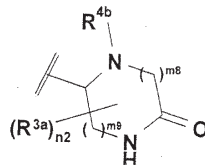


en la que

- m6 es 0, 1 o 2,
- m7 es 0, 1 o 2,

con la condición de que la suma de m6 y m7 sea 1 o más,

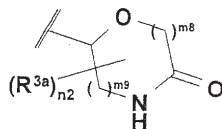
- (4) un grupo representado por la Fórmula:



en la que

- m8 es 1 o 2,
- m9 es 1 o 2, y

(5) un grupo representado por la Fórmula:



en la que

5 m8 es 1 o 2,
m9 es 1 o 2,

n2 es 0, 1, 2, 3 o 4,
R^{3a} es

10

- (1) hidroxilo,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ o
- (3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆,

15 con la condición de que cuando n2 es 2, 3 o 4, cada R^{3a} es igual o diferente,
R^{3b} es

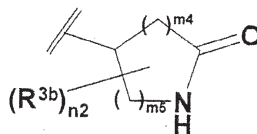
- 20
- (1) hidroxilo,
 - (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (que forma opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente al mismo) o
 - (3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆, o
 - (4) cuando dos R^{3b} están unidos al mismo carbono, pueden formar opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que están unidos,

25 con la condición de que, cuando n2 es 2, 3 o 4, cada R^{3b} es igual o diferente, y
R^{4b} es

- 30
- (1) un átomo de hidrógeno,
 - (2) un grupo alquilo C₁₋₆,
 - (3) un grupo carboxialquilo C₁₋₆,
 - (4) un grupo haloalquilo C₁₋₆ o
 - (5) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

35 3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
el anillo Cy^a se selecciona entre

(1) un grupo representado por la Fórmula:

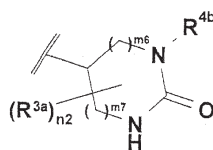


40 en donde,

m4 es 0, 1, 2 o 3,
m5 es 0, 1 o 2,

45 con la condición de que la suma de m4 y m5 sea 1 o más, y

(2) un grupo representado por la Fórmula:



50 en la que
m6 es 0, 1 o 2,

m7 es 0, 1 o 2,

con la condición de que la suma de m6 y m7 sea 1 o más,

5 n2 es 0, 1, 2, 3 o 4,
R^{3a} es

- (1) hidroxilo,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ o
- (3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆,

10

con la condición de que, cuando n2 es 2, 3 o 4, cada R^{3a} es igual o diferente,
R^{3b} es

- 15 (1) hidroxilo,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (que forma opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente al mismo) o
- (3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆, o
- (4) cuando dos R^{3b} están unidos al mismo carbono, pueden formar opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que están unidos,
- 20 con la condición de que, cuando n2 es 2, 3 o 4, cada R^{3b} es igual o diferente, y

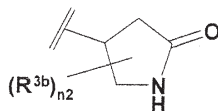
R^{4b} es

- 25 (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆,
- (3) un grupo carboxialquilo C₁₋₆,
- (4) un grupo haloalquilo C₁₋₆ o
- (5) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

30

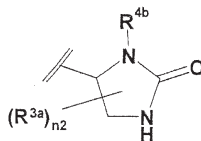
4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo Cy^a se selecciona entre

35 (1) un grupo representado por la Fórmula:



en la que
n2 es 0, 1, 2, 3 o 4, y

(2) un grupo representado por la Fórmula:



40

en la que
n2 es 0 o 1,

R^{3a} es

45

- (1) hidroxilo,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ o
- (3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆, y

50

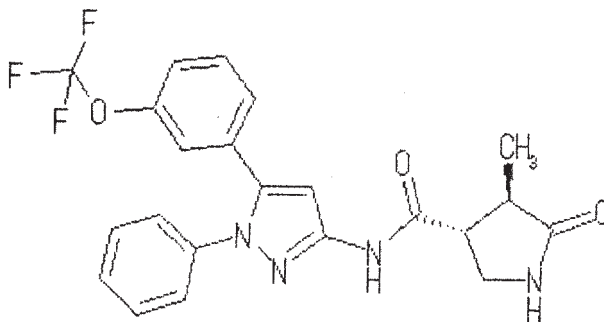
R^{3b} es

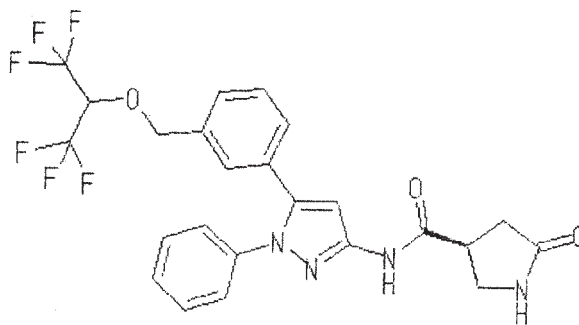
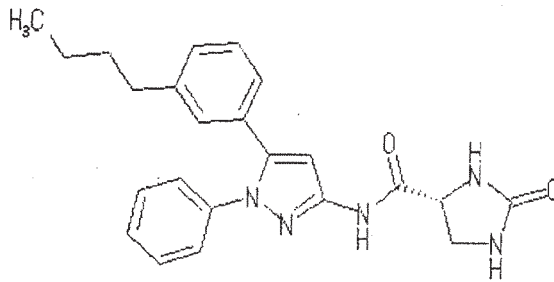
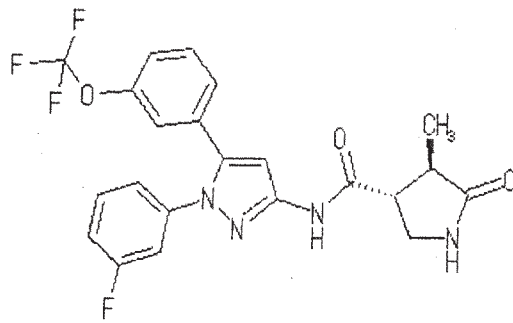
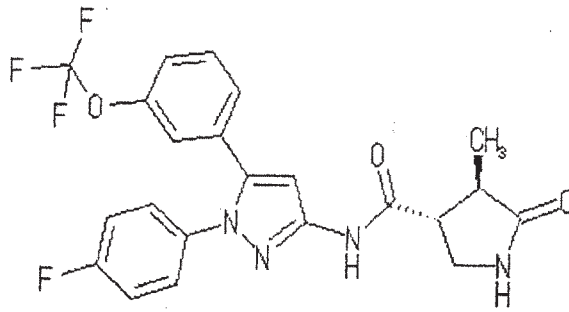
- (1) hidroxilo,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (que forma opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente al mismo) o
- (3) un grupo hidroxialquilo C₁₋₆, o
- 55 (4) cuando dos R^{3b} están unidos al mismo carbono, pueden formar opcionalmente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ junto con el carbono al que están unidos,

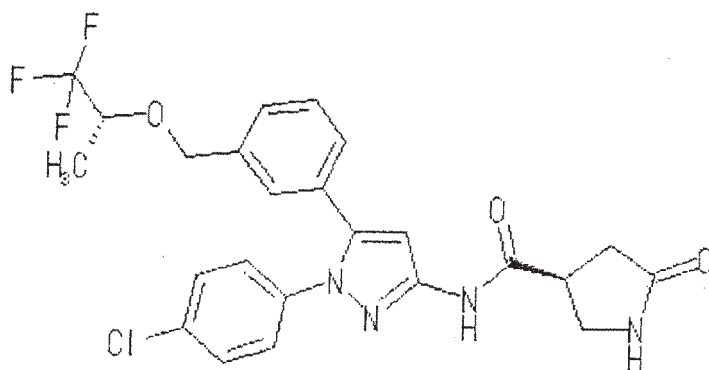
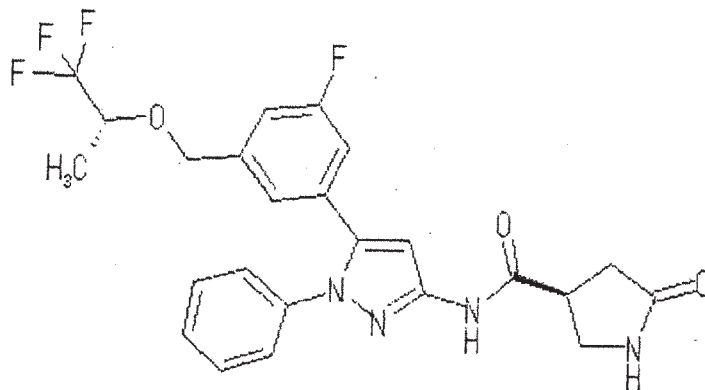
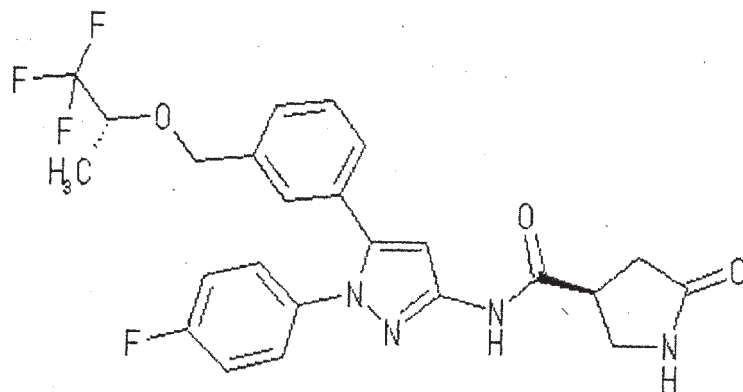
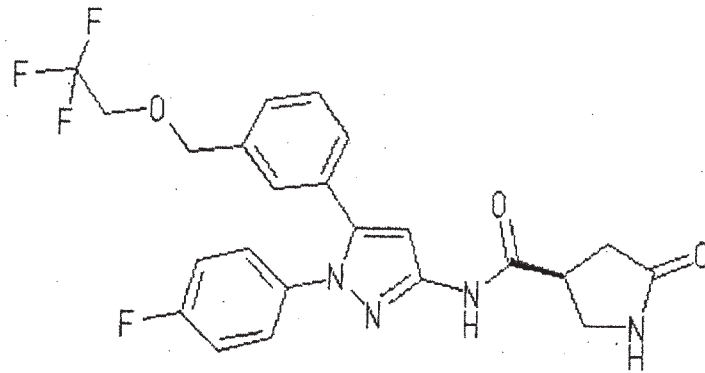
con la condición de que, cuando n_2 es 2, 3 o 4, cada R^{3b} es igual o diferente, y

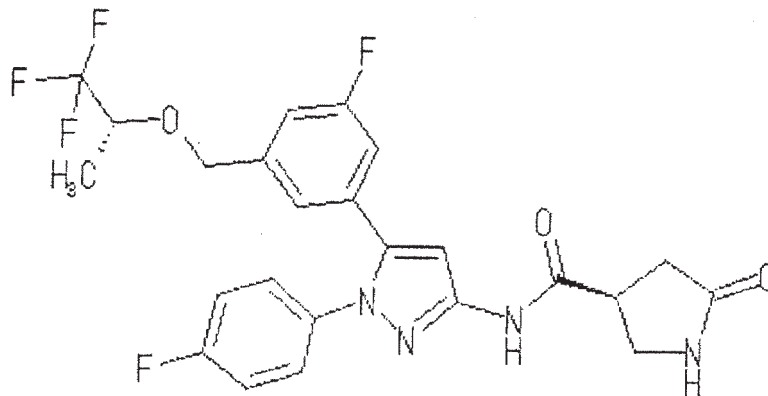
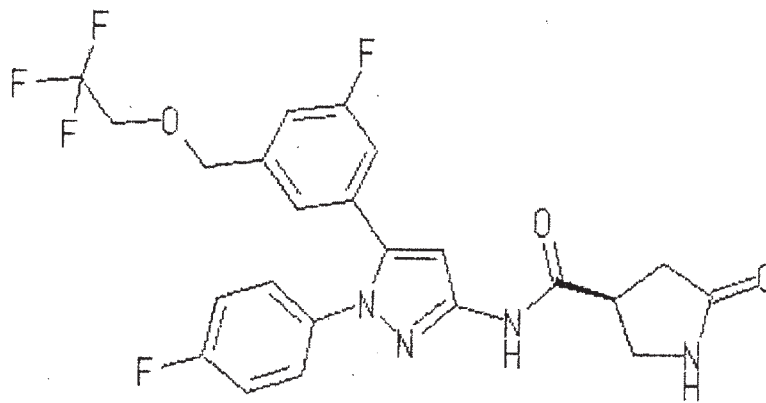
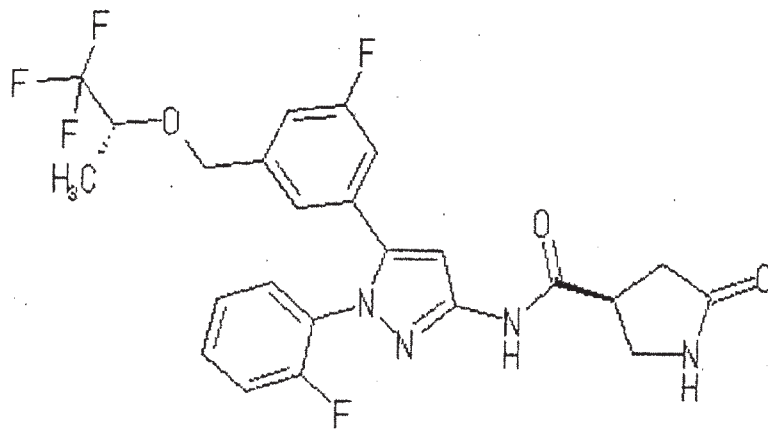
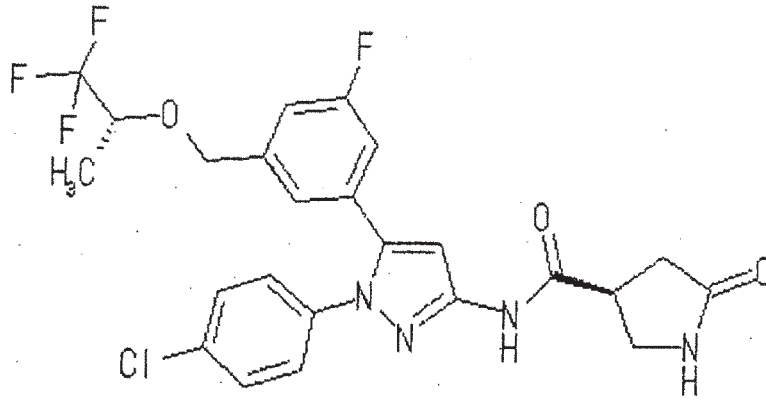
R^{4b} es

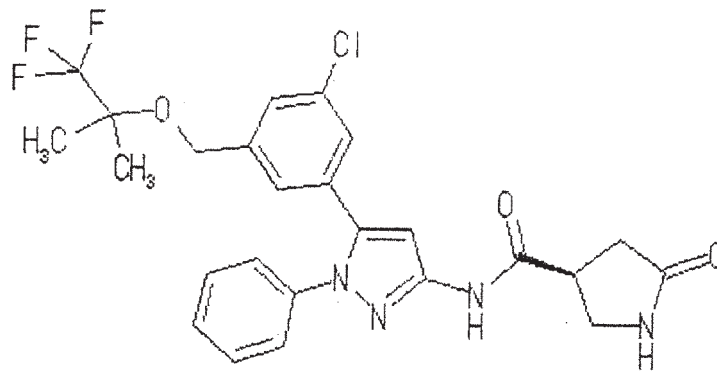
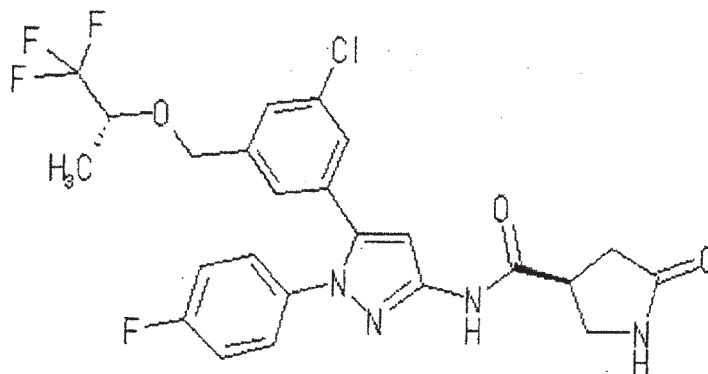
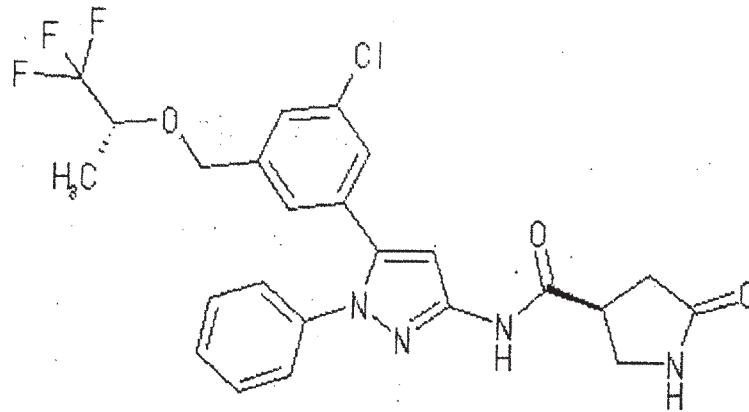
- 5 (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C_{1-6} ,
 (3) un grupo carboxialquilo C_{1-6} ,
 (4) un grupo haloalquilo C_{1-6} o
 (5) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .
- 10 5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el anillo Cy es arilo C_{6-10} .
- 15 6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el anillo Cy es fenilo.
7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde R^{1a} es
- 20 (1) un átomo de halógeno,
 (2) un grupo alquilo C_{1-6} ,
 (3) un grupo alcoxi C_{1-6} ,
 (4) un grupo haloalquilo C_{1-6} ,
 (5) un grupo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ,
 25 (6) un grupo haloalcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o
 (7) un grupo haloalcoxi C_{1-6} ,
 con la condición de que cuando n_1 es 2, 3 o 4, cada R^{1a} es igual o diferente.
- 30 8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^{2a} es un grupo arilo C_{6-10} (el grupo arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre
- 35 (a) un átomo de halógeno,
 (b) un grupo alquilo C_{1-6} ,
 (c) un grupo alcoxi C_{1-6} y
 (d) un grupo carboxialcoxi C_{1-6}).
9. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R^{2a} es un grupo fenilo (el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre
- 40 (a) un átomo de halógeno,
 (b) un grupo alquilo C_{1-6} ,
 (c) un grupo alcoxi C_{1-6} y
 (d) un grupo carboxialcoxi C_{1-6}).
- 45 10. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre las siguientes Fórmulas:



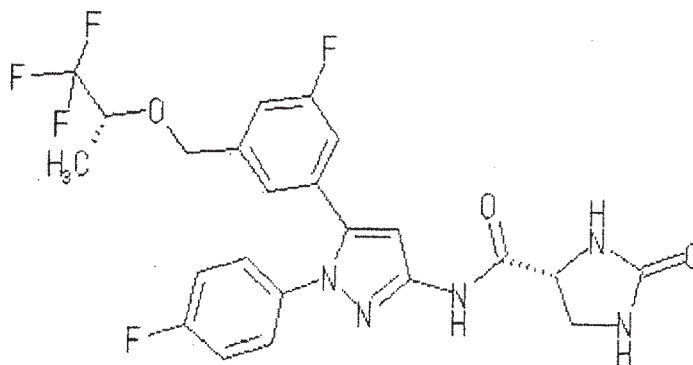








y



5

11. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde R^{2a} es
 (1) un grupo alquilo C_{1-8} ,

- 5 (2) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆,
 (3) un grupo aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆,
 (4) un grupo heterocicloalquilo C₁₋₆ saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre),
 (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 (6) un grupo haloalquilo C₁₋₆,
 (7) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
 (8) un grupo halocicloalquilo C₃₋₈, o
 10 (9) un grupo heterociclo saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos alquilo C₁₋₆).

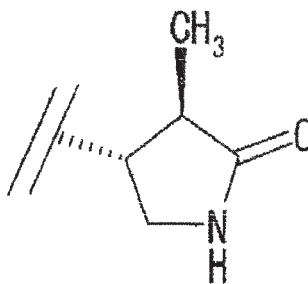
12. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde n₁ es 2, 3 o 4.

- 15 13. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde R^{2a} es

- (1) un grupo alquilo C₁₋₈,
 (2) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆,
 (3) un grupo aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆,
 20 (4) un grupo heterocicloalquilo C₁₋₆ saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre),
 (5) un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
 (6) un grupo haloalquilo C₁₋₆,
 (7) un grupo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
 25 (8) un grupo halocicloalquilo C₃₋₈, o
 (9) un grupo heterociclo saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos alquilo C₁₋₆) y en donde n₁ es 2, 3 o 4.

- 30 14. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde R^{2a} es trifluorometilo.

15. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde Cy^a es



- 35 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 40 17. Un inhibidor de SGLT1 que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

18. Un agente para su uso en el tratamiento o la prevención de la diabetes que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

- 45 19. El agente para su uso en el tratamiento o la prevención de la diabetes de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la diabetes es diabetes mellitus de tipo II.

20. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en la prevención o el tratamiento de la diabetes.

- 50 21. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la diabetes es diabetes mellitus de tipo II.