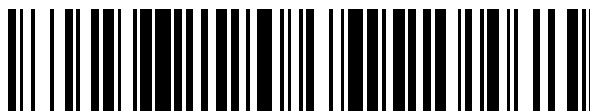


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 787 700**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 239/22</b>	(2006.01) <b>A61P 3/10</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01) <b>A61P 17/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/04</b>	(2006.01) <b>A61P 17/06</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/04</b>	(2006.01) <b>A61P 25/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 413/04</b>	(2006.01) <b>A61P 27/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/505</b>	(2006.01) <b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/506</b>	(2006.01) <b>A61P 37/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/695</b>	(2006.01) <b>A61P 37/08</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/04</b>	(2006.01) <b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/00</b>	(2006.01) <b>C07F 7/12</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.12.2015 PCT/JP2015/084791**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2016 WO16093342**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2015 E 15866802 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 3231793**

54 Título: **Compuestos de dihidropirimidina-2-ona y usos medicinales de los mismos**

30 Prioridad:

**12.12.2014 JP 2014251771**

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

**16.10.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**YOKOTA, MASAHIRO;  
IKENOGAMI, TAKU;  
WATANABE, EIICHI;  
SEKI, NORIYOSHI;  
SAKAI, TAKAYUKI;  
FUJIOKA, SHINGO;  
SHIOZAKI, MAKOTO;  
SUWA, KATSUNORI;  
OGOSHI, YOSUKE;  
NOGUCHI, MASATO y  
MAEDA, KATSUYA**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 787 700 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**

Compuestos de dihidropirimidina-2-ona y usos medicinales de los mismos

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos de dihidropirimidin-2-ona o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen acciones inhibitorias contra el receptor de huérfano gamma relacionado con el retinoide (ROR $\gamma$ ), a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos y a usos médicos de los mismos.

10

**Antecedentes de la técnica**

ROR $\gamma$  es un receptor nuclear que es importante para la diferenciación y activación de las células Th17. ROR $\gamma$ t también se conoce como una variante de empalme de ROR $\gamma$  (bibliografía no de patente 1). ROR $\gamma$  y ROR $\gamma$ t difieren solo en sus dominios N-terminales y comparten el mismo dominio de unión a ligando y dominio de unión a ADN. Se informa que ROR $\gamma$  se expresa en otros tejidos además de las células Th17 (bibliografía no de patente 1).

15

Al inhibir ROR $\gamma$  puede inhibirse la diferenciación y la activación de las células Th17. La IL-17 producida en las células Th17 está implicada en la inducción de varias quimiocinas, citocinas, metaloproteasas y otros mediadores inflamatorios, y la migración de neutrófilos, de este modo, la inhibición de IL-17 puede conducir a la inhibición de dicha inducción y migración (bibliografías no de patente 2 y 3).

20

El ROR $\gamma$  en los tejidos adiposos está relacionado con la regulación de la adipogénesis, y al inhibir la resistencia a la insulina ROR $\gamma$  puede mejorarse (bibliografía no de patente 4).

25

Se sabe que las células Th17 están implicadas en enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, uveítis, polimialgia reumática, diabetes tipo I y enfermedad de injerto contra hospedador; enfermedades alérgicas; sequedad ocular; y fibrosis tales como fibrosis pulmonar y cirrosis biliar primaria. Se sabe que los tejidos adiposos están implicados en enfermedades metabólicas.

30

En cuanto a la artritis reumatoide, por ejemplo, se informa que la administración de anticuerpos anti-IL-17 puede mejorar la inflamación y la destrucción de las articulaciones asociadas con la artritis inducida por colágeno (bibliografía no de patente 5). Por otra parte, se informa que la inflamación y la destrucción de las articulaciones asociadas a la artritis inducida por colágeno pueden mejorarse en experimentos que usan ratones deficientes en IL-17 (bibliografía no de patente 6).

35

En cuanto a la psoriasis, se informa que en un ensayo clínico, la administración del anticuerpo anti-IL-17 es eficaz en el tratamiento de la psoriasis (bibliografía no de patente 7). Los anticuerpos anti IL-17 se han comercializado para su uso en la psoriasis (bibliografía no de patente 8).

40

En cuanto a las enfermedades inflamatorias del intestino tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, en un modelo de colitis inducido por la transferencia adaptativa de células T, la transferencia adaptativa de células T derivadas de ratones de inactivación génica de ROR $\gamma$  no aumenta la IL-17 en la mucosa, por lo tanto puede suprimirse la aparición de colitis (bibliografía no de patente 9).

45

En cuanto a la esclerosis múltiple, el estado de enfermedad del modelo experimental de encefalomiелitis autoinmunitaria en ratones, que es un modelo animal de esclerosis múltiple, puede suprimirse en ratones de inactivación génica de ROR $\gamma$ t (bibliografía no de patente 10).

50

En cuanto al lupus eritematoso sistémico, se informa que el inicio del modelo de nefritis GBM, que es un modelo animal de glomerulonefritis, puede inhibirse en ratones de inactivación génica de ROR $\gamma$ t (bibliografía no de patente 11). La nefritis asociada al LES también puede suprimirse (bibliografía no de patente 12).

55

En cuanto a la espondilitis anquilosante, se informa que la administración del anticuerpo anti-IL-17 es eficaz en el tratamiento de la espondilitis anquilosante (bibliografía no de patente 13).

En cuanto a la uveítis, Se informa que la administración del anticuerpo anti-IL-17 es eficaz en el tratamiento de la uveítis asociada a la enfermedad de Behcet, sarcoidosis y enfermedad de Harada (bibliografía no de patente 7).

60

En cuanto a la polimialgia reumática, una efectividad del anticuerpo anti-IL-17 en el tratamiento de la polimialgia reumática se prueba actualmente en un ensayo clínico.

En cuanto a la diabetes tipo I, el estado de enfermedad de los ratones NOD, que es un modelo de diabetes tipo I, puede suprimirse mediante la administración de anticuerpos anti-IL-17 (bibliografía no de patente 14).

65

En cuanto a la enfermedad de injerto contra hospedador, se informa en un modelo de trasplante de ratón que se mejoraría una tasa de supervivencia y un rechazo en un hospedador mediante la transfección de células derivadas de ratón de inactivación génica de ROR $\gamma$  (bibliografía no de patente 19).

5 En cuanto a las enfermedades alérgicas tales como el asma, en un modelo sensibilizado a OVA, la inflamación pulmonar eosinofílica atenuada, los números reducidos de linfocitos CD4 $^{+}$  y la disminución del nivel de citocinas/quimiocinas Th2 se exhiben en ratones de inactivación génica de ROR $\gamma$ , esto es, la reacción alérgica puede inhibirse en ratones de inactivación génica de ROR $\gamma$  (bibliografía no de patente 15).

10 En cuanto al ojo seco, se informa que las células Th17 aumentan en un modelo animal de ojo seco, y actualmente se está probando la efectividad del anticuerpo anti-IL-17 en pacientes con ojo seco en un ensayo clínico (bibliografía no de patente 16).

15 En cuanto a la fibrosis, en un modelo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, que es un modelo animal de fibrosis pulmonar, la administración del anticuerpo anti-IL-17 puede inhibir la inflamación y la fibrosis en los pulmones y puede aumentar la supervivencia del animal (bibliografía no de patente 17).

20 En cuanto a la cirrosis biliar primaria, se informa que las células Th17 en el área de la lesión de un paciente con cirrosis biliar primaria aumentan, y la efectividad de un anticuerpo contra IL-23 que activa las células Th17 se prueba actualmente en un ensayo clínico (bibliografía no de patente 18).

En cuanto a la enfermedad metabólica, la resistencia a la insulina que se induce al alimentar con una dieta alta en grasas puede suprimirse en ratones de inactivación génica de ROR $\gamma$  (bibliografía no de patente 4).

25 Sobre la base de estos descubrimientos, se cree que los antagonistas de ROR $\gamma$  son útiles para prevenir o tratar enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, uveítis, polimialgia reumática, diabetes tipo I y enfermedad de injerto contra hospedador; enfermedades alérgicas tales como asma; sequedad ocular; fibrosis tales como fibrosis pulmonar y cirrosis biliar  
30 primaria; y enfermedades metabólicas tales como diabetes.

#### Lista de bibliografía no de patente

- [Bibliografía no de patente 1] Anton. 2009 NRS 7, 1-32  
35 [Bibliografía no de patente 2] Koenders et al. 2006 Ann Rheum Dis 65 (Supl III), iii29-iii33  
[Bibliografía no de patente 3] Carsten et al. 2007 J Allergy Clin Immunol 120, 247-54  
[Bibliografía no de patente 4] Bettina et al. 2011 EMBO Mol Med 3, 1-15  
[Bibliografía no de patente 5] Hilde et al. 2009 Arthritis Research & Therapy 11: R122  
[Bibliografía no de patente 6] Susumu et al. 2003 J. Immunol 171, 6173-6177  
40 [Bibliografía no de patente 7] Wolfgang et al. 2010 Sci Transl Med 2, 52ra72  
[Bibliografía no de patente 8] Sanford et al. Drugs (2015) 75: 329-338  
[Bibliografía no de patente 9] Moritz et al. 2009 Gastroenterology 136, 257-67  
[Bibliografía no de patente 10] Ivaylo et al. 2006 Cell 126, 1121-1133  
[Bibliografía no de patente 11] Oliver et al. 2011 J Am Soc Nephrol 22: 472-483  
45 [Bibliografía no de patente 12] Jose et al. 2010 Curr Opin Rheumatol 22, 499-503  
[Bibliografía no de patente 13] Dominique et al. Lancet 2013, 382(9906): 1705  
[Bibliografía no de patente 14] Juliet et al. 2009 Diabetes 58: 1302-1311  
[Bibliografía no de patente 15] Stephen et al. 2007 J. Immunol 178, 3208-18  
[Bibliografía no de patente 16] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01250171  
50 [Bibliografía no de patente 17] Su et al. 2011 J. Immunol 187  
[Bibliografía no de patente 18] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01389973  
[Bibliografía no de patente 19] Fulton LM et al. 2012 J.Immunol 15; 189(4): 1765-1772

#### Sumario de la invención

55 Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos de dihidropirimidin-2-ona o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen acciones inhibitorias contra ROR $\gamma$ , a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos y a usos médicos de los mismos.

60 En particular, la presente invención se refiere a compuestos que inhibirían la diferenciación y la activación de las células T adyuvantes 17 (Th17) mediante una acción inhibitoria para el receptor gamma del receptor huérfano relacionado con el retinoide: ROR $\gamma$  e inhibirían la producción de interleucina-17 (IL-17).

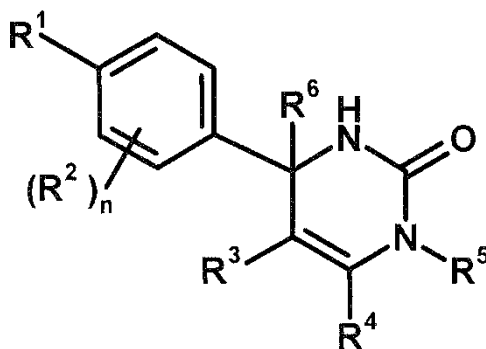
65 La presente invención también se dirige a proporcionar un agente para prevenir o tratar enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante,

uveítis, polimialgia reumática, diabetes tipo I y enfermedad de injerto contra hospedador; enfermedad alérgicas tales como asma; sequedad ocular; fibrosis tales como fibrosis pulmonar y cirrosis biliar primaria; y enfermedad metabólica tal como diabetes.

5 Los presentes inventores han descubierto compuestos de dihidropirimidin-2-ona que son antagonistas de ROR $\gamma$ , de este modo han completado la presente invención.

Es decir, la presente invención incluye las siguientes realizaciones.

10 [01] Un compuesto de Fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



[I]

en la que

15

R<sup>1</sup> es

20

- (1) alquilo C<sub>4-8</sub>,
- (2) alquilo C<sub>3-8</sub> sustituido con un hidroxilo,
- (3) alquilo C<sub>4-8</sub> sustituido con un halógeno,
- (4) alquenilo C<sub>4-8</sub>,
- (5) alquinilo C<sub>4-8</sub>,
- (6) alquilo C<sub>3-7</sub> sustituido con un trifluorometilo,
- (7) alquilo C<sub>1-5</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a1</sup>,
- (8) alcoxi C<sub>3-6</sub>,
- (9) alcoxi C<sub>2-7</sub> sustituido con un trifluorometilo,
- (10) alcoxi C<sub>1-3</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a2</sup>,
- (11) cicloalquilo C<sub>4-6</sub>.
- (12) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con de uno a dos alquilos C<sub>1-5</sub> iguales o diferentes.
- (13) cicloalquenilo C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido con de uno a dos alquilos C<sub>1-4</sub> iguales o diferentes,
- (14) espiro cicloalquilo C<sub>6-11</sub>,
- (15) alcóxicarbonilo C<sub>1-3</sub>,
- (16) alquilsulfanilo C<sub>3-6</sub>,
- (17) alquilsulfinilo C<sub>3-6</sub>.
- (18) alquilsulfonilo C<sub>3-6</sub>.
- (19) cicloalquilsulfanilo C<sub>3-6</sub>,
- (20) cicloalquilsulfinilo C<sub>3-6</sub>,
- (21) cicloalquilsulfonilo C<sub>3-6</sub>,
- (22) ciclobutilidenometilo,
- (23) ciclopentilidenometilo,
- (24) ciclohexilidenometilo opcionalmente sustituido con de uno a dos alquilos C<sub>1-3</sub> iguales o diferentes,
- (25) tetrahidropiran-4-ilidenometilo,
- (26) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con de uno a dos halógenos iguales, o
- (27) cicloalquenilo C<sub>5-6</sub> sustituido con de uno a dos halógenos iguales;

45

El Grupo X<sup>a1</sup> es

50

- (a) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con de uno a tres alquilos C<sub>1-5</sub> iguales o diferentes,
- (b) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con de uno a dos halógenos iguales o diferentes,
- (c) fenilo,
- (d) alcoxi C<sub>2-4</sub>,
- (e) trimetilsililo,

- (f) carboxi, y
- (g) tetrahidropiran-4-ilo;

5 El Grupo  $X^{a2}$  es

- (a) cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,
- (b) fenilo, y
- (c) alcoxi  $C_{1-4}$ ;

10

$R^2$  es

- (1) halógeno,
- (2) alquilo  $C_{1-6}$ ,
- (3) alcoxi  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido con fenilo, o
- (4) trifluorometilo;

15

n es un número entero de 0, 1 o 2, con la condición de que cuando n es 2, cada  $R^2$  puede ser diferente entre sí; o

20

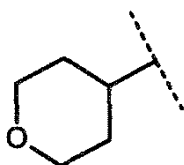
$R^1$  y  $R^2$  pueden combinarse junto con el anillo de benceno al que están unidos para formar indanilo, donde el indanilo puede estar sustituido con de uno a dos alquilos  $C_{1-6}$  iguales o diferentes:

$R^3$  es

- (1)  $-Y^b-COO-R^{30}$ ,
- (2) alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con un hidroxilo,
- (3) alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con un alcoxi  $C_{1-4}$ ,
- (4) alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con un alquilsulfonilo  $C_{1-4}$ ,
- (5) cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo  $X^b$ ,
- (6)

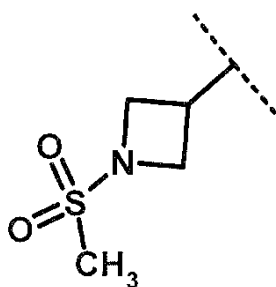
25

30



(7)

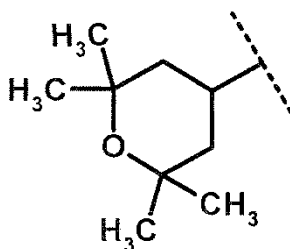
35



(8) fenilo,

(9)

40

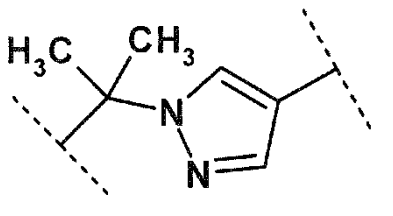


o

(10) alquenilo  $C_{2-3}$ ;

Y<sup>b</sup> es

- 5
- (a) alquileo C<sub>1-6</sub>,
  - (b) cicloalquileo C<sub>3-6</sub>,
  - (c) fenileno,
  - (d) piridindifilo o
  - (e)



10

R<sup>30</sup> es

- 15
- (a) hidrógeno o (b) alquilo C<sub>1-4</sub>; El Grupo X<sup>b</sup> es
  - (a) halógeno,
  - (b) alquilo C<sub>1-6</sub>,
  - (c) alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con un hidroxilo,
  - (d) alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>, y
  - (e) alcoxi C<sub>1-3</sub>;

20

R<sup>4</sup> es

(1) hidrógeno o (2) metilo;

R<sup>5</sup> es

- 25
- (1) -Y<sup>c</sup>-COO-R<sup>50</sup>,
  - (2) hidrógeno,
  - (3) alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>,
  - (4) alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con una amida,
  - (5) alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con dos halógenos iguales o diferentes,
  - (6) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo-alquilo C<sub>1-4</sub>,
  - (7) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>,
  - (8) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>,
  - (9) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con de uno a dos halógenos iguales o diferentes,
  - (10) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con de uno a dos alquilos C<sub>1-3</sub> iguales o diferentes,
  - (11) tetrahidropiran-4-ilo o
  - (12) piridin-4-ilo;
- 30
- 35

Y<sup>c</sup> es

- 40
- (a) alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo,
  - (b) CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub> o
  - (c) (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y<sup>c1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>;

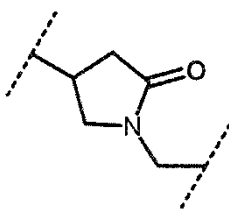
45

m es un número entero de 0, 1 o 2;

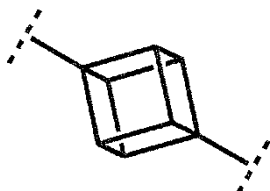
w es un número entero de 0, 1 o 2;

Y<sup>c1</sup> es

- 50
- (a) cicloalquileo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>,
  - (b) fenileno,
  - (c) fenileno sustituido con un halógeno,
  - (d) fenileno sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>,
  - (e) fenileno sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>,
  - (f) fenileno sustituido con un trifluorometilo,
  - (g) cicloalquileo C<sub>5-8</sub> reticulado,
  - (h)
- 55



(i)



5

- (j) espiro[3.3]heptanodifilo,
- (k) pirrolidindifilo,
- (l) pirrolidindifilo sustituido con un carboxi,
- (m) pirrolidindifilo sustituido con un alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>,
- (n) pirrolidindifilo sustituido con un alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>,
- (o) piridindifilo,
- (p) isoxazoldifilo o
- (q) pirazoldifilo sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>;

10

15

R<sup>50</sup> es

(a) hidrógeno o (b) alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>6</sup> es

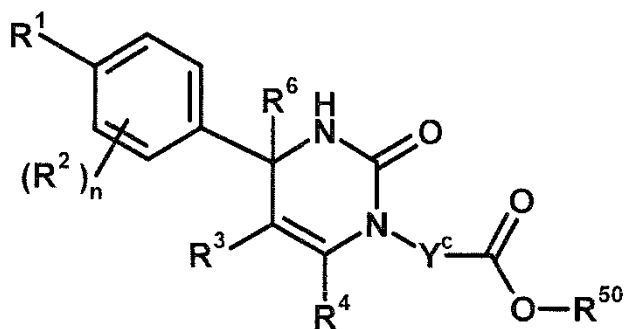
(1) hidrógeno o (2) metilo; con la condición de que

cuando R<sup>5</sup> es -Y<sup>c</sup>-COO-R<sup>50</sup>, Y<sup>c</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y<sup>c1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>. m y w son 0, e Y<sup>c1</sup> es (b) fenileno, (c) fenileno sustituido con un halógeno, (d) fenileno sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>, (e) fenileno sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub> o (f) fenileno sustituido con un trifluorometilo, entonces R<sup>6</sup> es metilo; y R<sup>3</sup> o R<sup>5</sup> o ambos tienen "-COO-".

20

25

[02] El compuesto de [01], en el que el compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de Fórmula [II], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



[ II ]

30

en la que  
R<sup>3</sup> es

(1) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo,

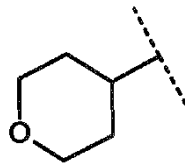
(2) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un alcoxi C<sub>1-4</sub>,

(3) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>,

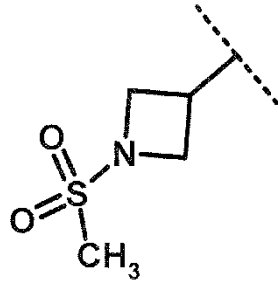
35

(4) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo X<sup>b</sup>,

(5)

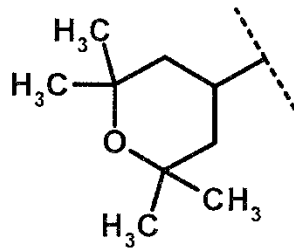


(6)



5

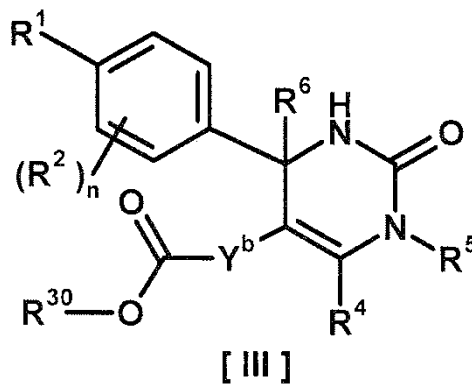
(7) fenilo,  
(8)



10

(9) alquenilo C<sub>2-3</sub>; y los otros símbolos tienen los mismos significados que se definen en [01].

15 [03] El compuesto de [01], en el que el compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de Fórmula [III], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



20 en la que  
R<sup>3</sup> es

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>,
- (3) alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con una amida,
- (4) alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con dos halógenos iguales o diferentes,
- (5) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxi-alquilo C<sub>1-4</sub>,
- (6) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>,
- (7) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>,
- (8) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con de uno a dos halógenos iguales o diferentes.
- (9) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con de uno a dos alquilos C<sub>1-3</sub> iguales o diferentes,

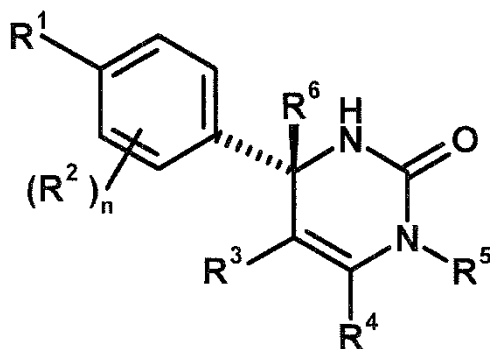
30



(10) tetrahidropiran-4-ilo o

(11) piridin-4-ilo; y los otros símbolos tienen los mismos significados que se definen en [01].

5 [04] El compuesto de [01], en el que el compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de Fórmula [IV], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



[IV]

en el que cada símbolo tiene el mismo significado que se define en [01].

10 [05] El compuesto de uno cualquiera de [01] a [04], en el que R<sup>6</sup> es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[06] El compuesto de uno cualquiera de [01] a [05], en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 [07] El compuesto de uno cualquiera de [01] a [06], en el que n es un número entero de 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[08] El compuesto de uno cualquiera de [01] a [07], en el que R<sup>2</sup> es halógeno o trifluorometilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[09] El compuesto de uno cualquiera de [01], [02], [04] a [07] o [08], en el que Y<sup>c</sup> es

- 20 (a) alquileo C<sub>1-6</sub> o  
(b) (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y<sup>c1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>;

m es un número entero de 0 o 1;

w es un número entero de 0 o 1;

25 Y<sup>c1</sup> es

(a) cicloalquileo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>,

(b) fenileno,

(c) fenileno sustituido con un halógeno,

30 (d) fenileno sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>.

(e) fenileno sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>,

(f) fenileno sustituido con un trifluorometilo,

(g) cicloalquileo C<sub>5-8</sub> reticulado,

(h) piridindiílo o

35 (i) pirazoldiílo sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>; y

R<sup>3</sup> es

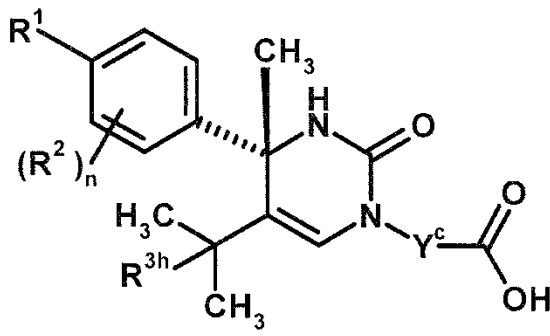
(1) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo,

40 (2) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un alcoxi C<sub>1-4</sub> o

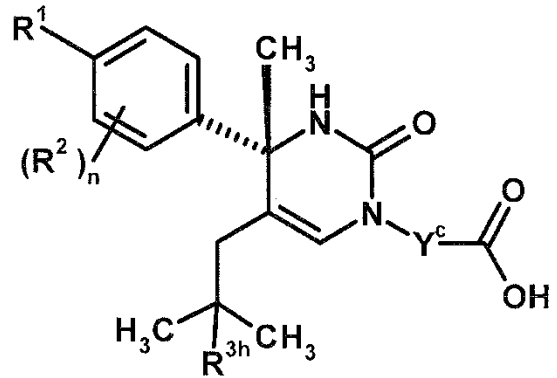
(3) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo X<sup>o</sup>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[10] El compuesto de [02], en el que R<sup>50</sup> es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

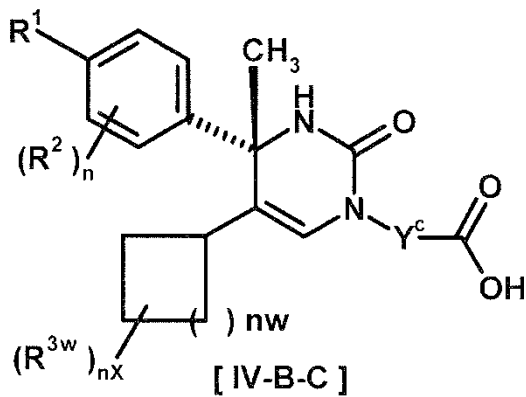
45 [11] El compuesto de [01], en el que el compuesto de Fórmula [I] es uno cualquiera de los compuestos de las Fórmulas [IV-B- A] a [IV-B-N], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



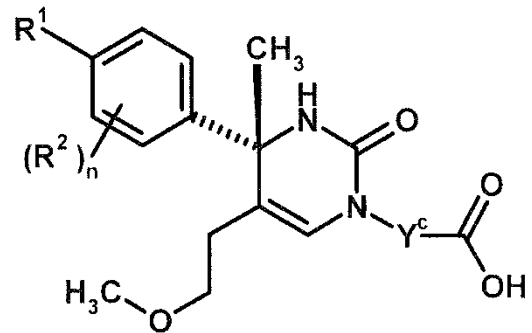
[IV-B-A]



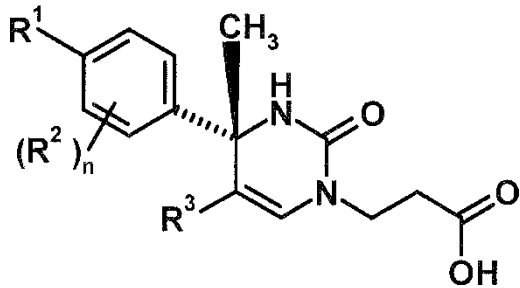
[IV-B-B]



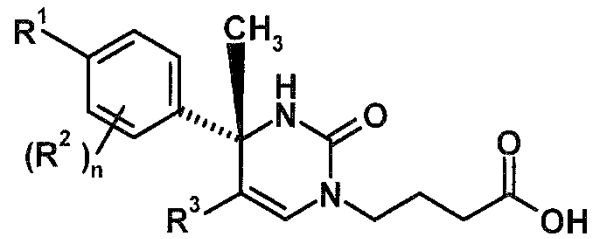
[IV-B-C]



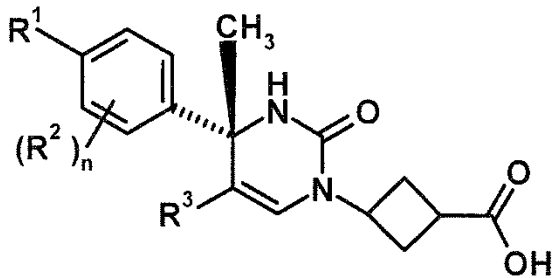
[IV-B-D]



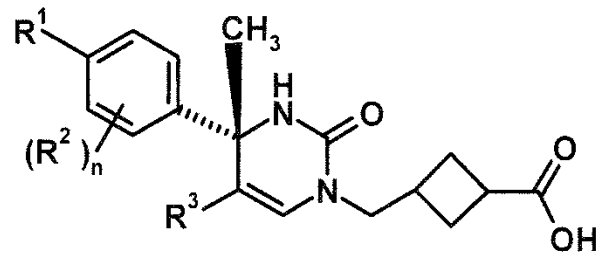
[IV-B-E]



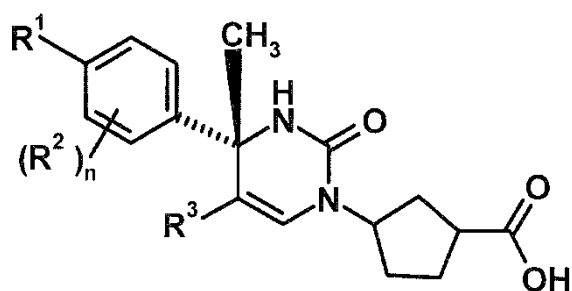
[IV-B-F]



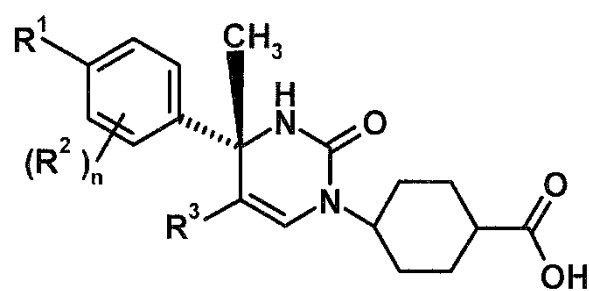
[IV-B-G]



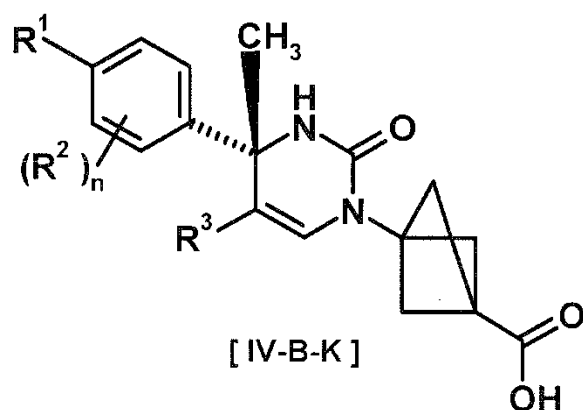
[IV-B-H]



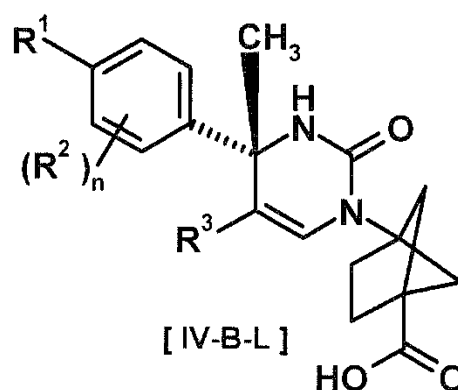
[ IV-B-I ]



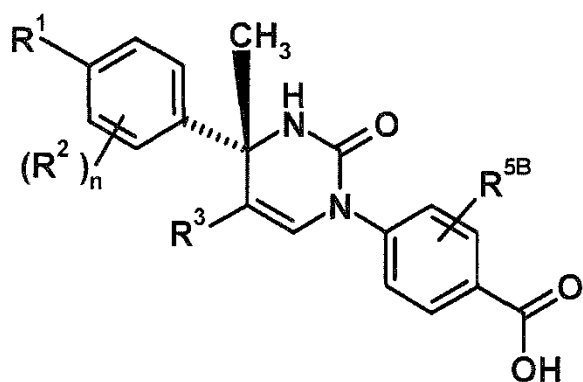
[ IV-B-J ]



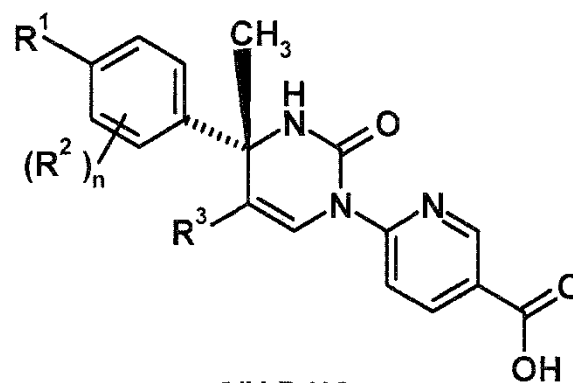
[ IV-B-K ]



[ IV-B-L ]



[ IV-B-M ]



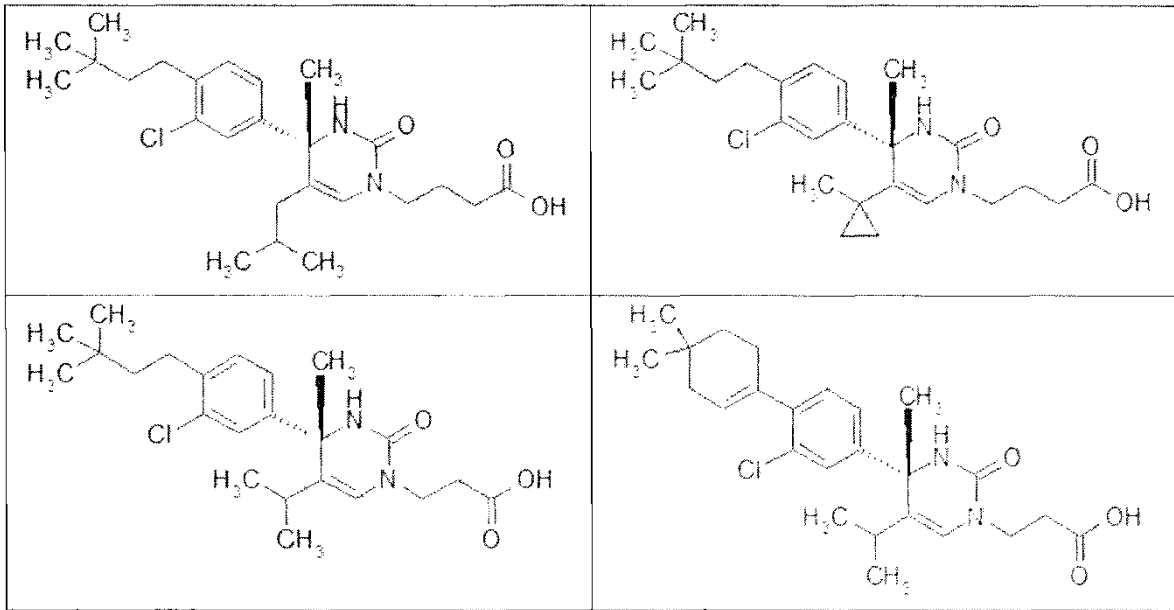
[ IV-B-N ]

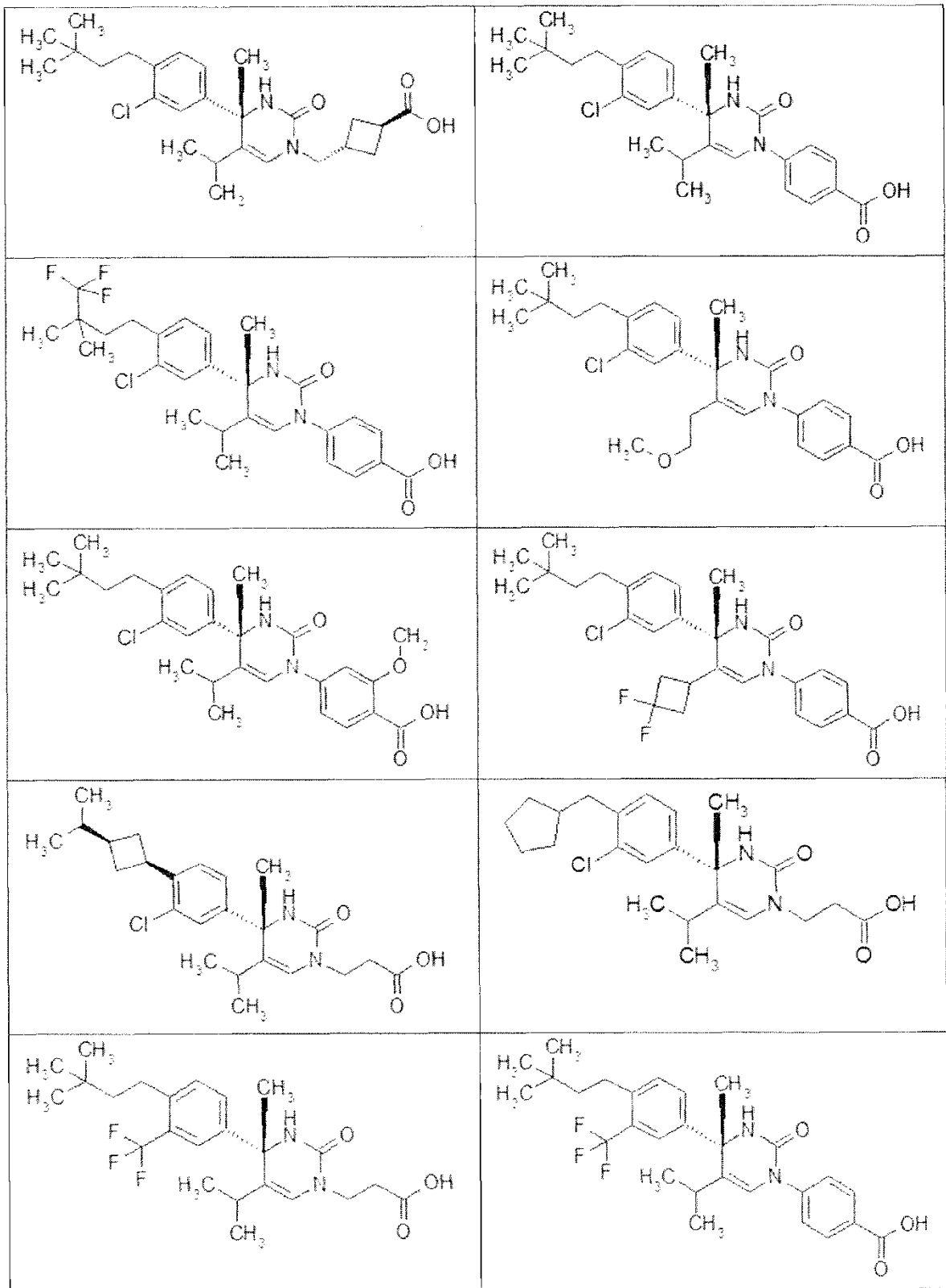
5

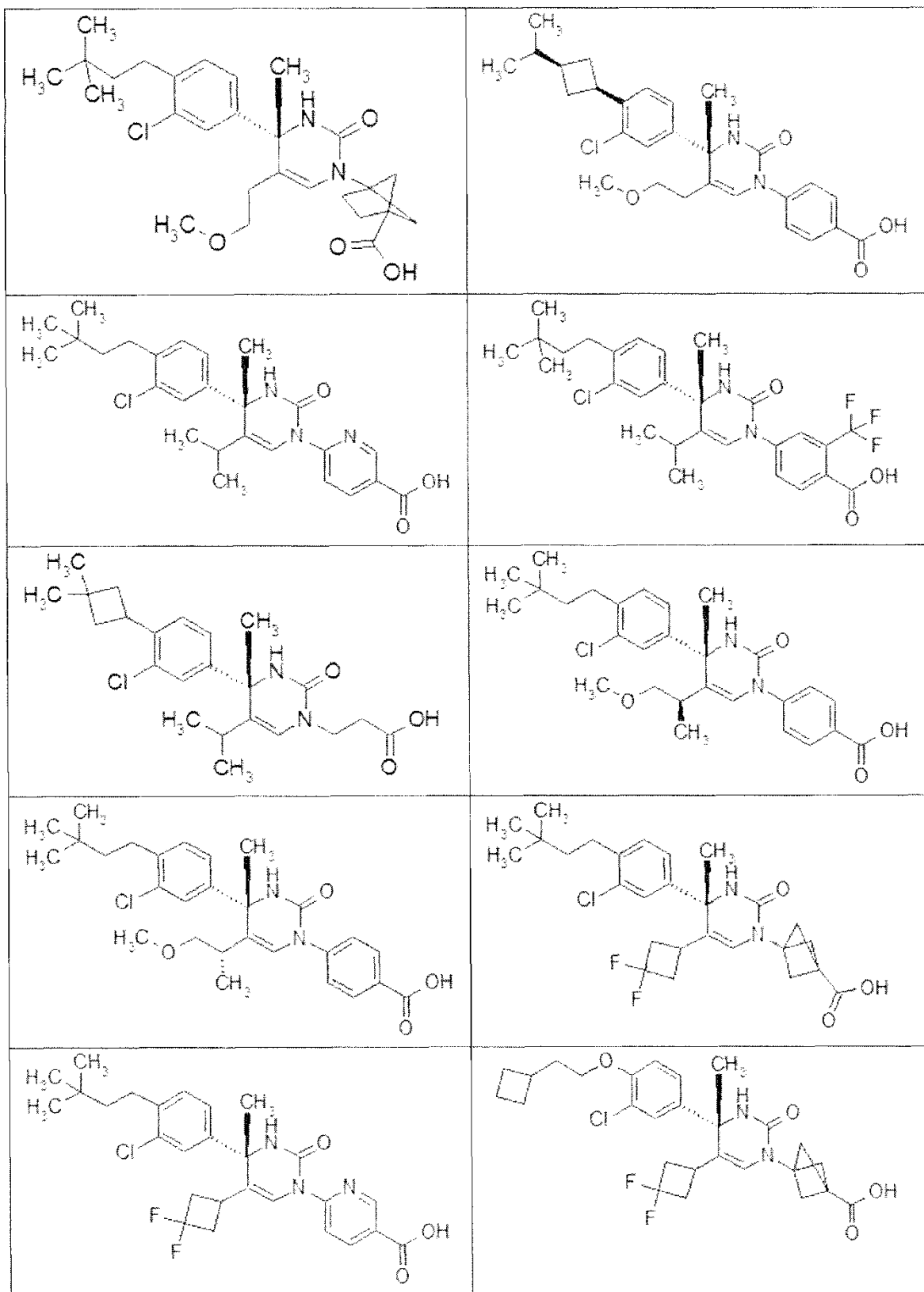
en la que

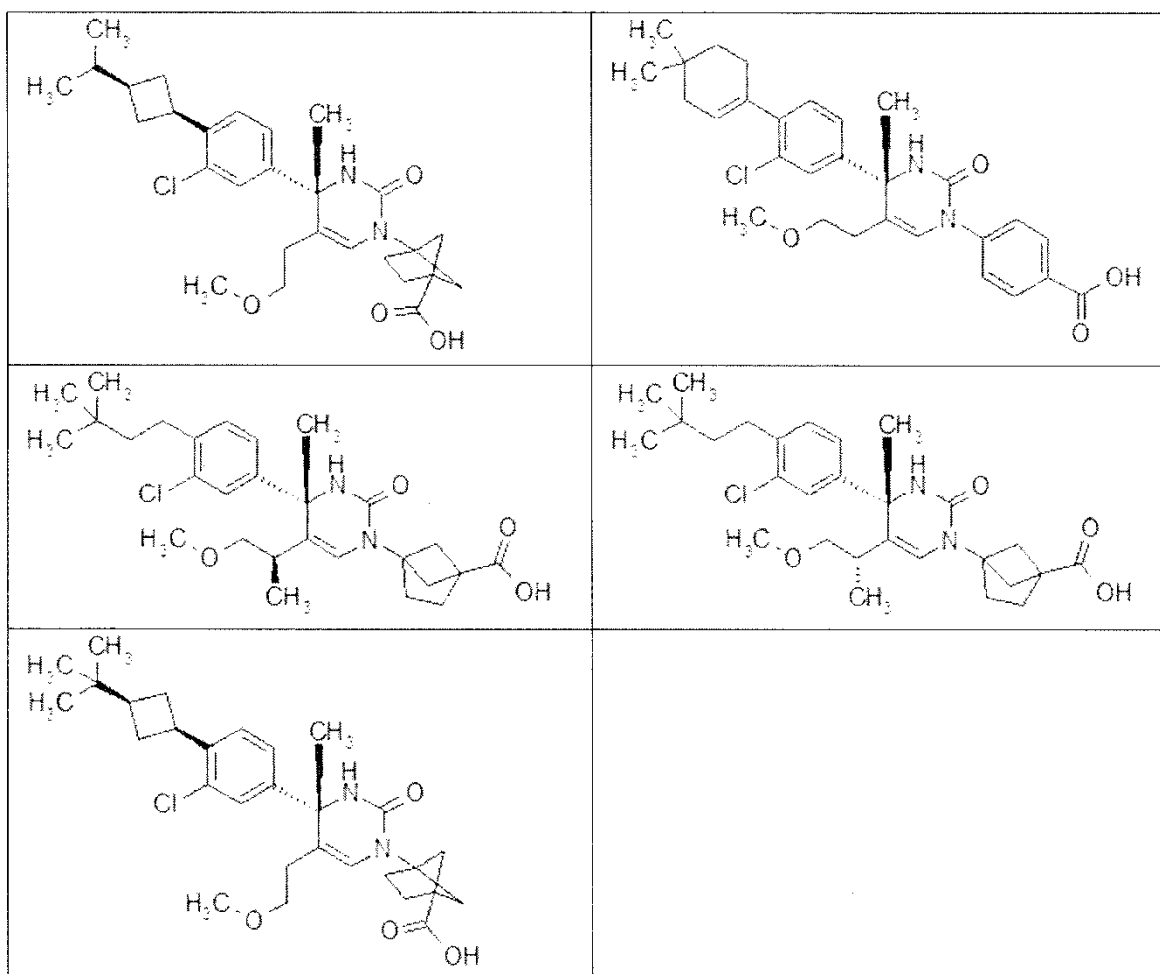
- 10  $R^{3h}$  es hidrógeno o metilo;  
 $R^{3w}$  es metilo o flúor;  
 $n^x$  es un número entero de 0 o 2;  
 $n^w$  es un número entero de 0, 1, 2 o 3;  
 $R^3$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con un hidroxilo,  
 alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con un alcoxi  $C_{1-4}$  o  
 15 cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados  
 entre el Grupo  $X^b$ ;  
 $R^{5B}$  es hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$  o trifluorometilo; y los otros símbolos tienen los mismos  
 significados que se definen en [01].

20 [12] El compuesto de [01], seleccionado entre el grupo que consiste en las siguientes fórmulas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.









[13] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de uno cualquiera de [01] a [12] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 [14] Un antagonista de ROR $\gamma$  que comprende el compuesto de uno cualquiera de [01] a [12] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[15] Un agente para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad autoinmunitaria, enfermedad alérgica, ojo seco, fibrosis y enfermedad metabólica, que comprende el compuesto de uno cualquiera de [01] a [12] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 [16] El agente de [15], en donde la enfermedad es una enfermedad autoinmunitaria.

[17] El agente de [16], en donde la enfermedad autoinmunitaria se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, uveítis, polimialgia reumática, diabetes tipo I y enfermedad de injerto contra hospedador.

15 [18] El agente de [15], en donde la enfermedad es enfermedad metabólica.

[19] El agente de [18], en donde la enfermedad metabólica es diabetes.

[26] Uso del compuesto de uno cualquiera de [01] a [12] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un antagonista de ROR $\gamma$ .

20 [27] Uso del compuesto de uno cualquiera de [01] a [12] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad autoinmunitaria, enfermedad alérgica, ojo seco, fibrosis y enfermedad metabólica.

[28] El uso de [27], en donde la enfermedad es una enfermedad autoinmunitaria.

[29] El uso de [28], en donde la enfermedad autoinmunitaria se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, uveítis, polimialgia reumática, diabetes tipo I y enfermedad de injerto contra hospedador.

25 [30] El uso de [27], en donde la enfermedad es enfermedad metabólica.

[31] El uso de [30], en donde la enfermedad metabólica es diabetes.

30 [32] Un compuesto de uno cualquiera de [01] a [12] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un antagonista de ROR $\gamma$ .

[33] Un compuesto de uno cualquiera de [01] a [12] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su

uso como agente para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad autoinmunitaria, enfermedad alérgica, ojo seco, fibrosis y enfermedad metabólica.

[34] El compuesto de [33], en donde la enfermedad es una enfermedad autoinmunitaria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 [35] El compuesto de [34], en donde la enfermedad autoinmunitaria se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, uveítis, polimialgia reumática, diabetes tipo I y enfermedad de injerto contra hospedador, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 [36] El compuesto de [33], en donde la enfermedad es enfermedad metabólica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[37] El compuesto de [36], en donde la enfermedad metabólica es diabetes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Los compuestos de dihidropirimidin-2-ona y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de la presente invención son útiles como un agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, uveítis, polimialgia reumática, diabetes tipo I y enfermedad de injerto contra hospedador, enfermedades alérgicas tales como asma, ojo seco, fibrosis tales como fibrosis pulmonar y cirrosis biliar primaria y enfermedades metabólicas tales como diabetes.

### Descripción de realizaciones

Las definiciones de los términos usados en el presente documento son como se indican a continuación.

25 "Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Un "halógeno" preferible es flúor o cloro.

"Alquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, e incluye, por ejemplo, "alquilo C<sub>1-3</sub>", "alquilo C<sub>1-4</sub>", "alquilo C<sub>1-5</sub>", "alquilo C<sub>1-6</sub>", "alquilo C<sub>4-6</sub>", "alquilo C<sub>4-8</sub>" y "alquilo C<sub>5-8</sub>", cada uno de los cuales significa alquilo con de 1 a 3 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 5 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 4 a 6 átomos de carbono, de 4 a 8 átomos de carbono y de 5 a 8 átomos de carbono, respectivamente.

30 Un ejemplo ilustrativo de "alquilo C<sub>1-3</sub>" incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo e isopropilo. Un "alquilo C<sub>1-3</sub>" preferible es metilo.

Un ejemplo ilustrativo de "alquilo C<sub>1-4</sub>" incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo y 1-metilpropilo. Un "alquilo C<sub>1-4</sub>" preferible es metilo o etilo.

40 Un ejemplo ilustrativo de "alquilo C<sub>1-5</sub>" incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, 1-metilpropilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1,2-dimetilpropilo y 1-etilpropilo. Un "alquilo C<sub>1-5</sub>" preferible es metilo.

45 Un ejemplo ilustrativo de "alquilo C<sub>1-6</sub>" incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, 1-metilpropilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo. Un "alquilo C<sub>1-6</sub>" preferible es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, isopentilo, neopentilo, 1-metilpropilo o 1,1-dimetilbutilo.

50 Un ejemplo ilustrativo de "alquilo C<sub>4-6</sub>" incluye, por ejemplo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, 1-metilpropilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo. Uno preferible es isobutilo o isopentilo.

55 Un ejemplo ilustrativo de "alquilo C<sub>4-8</sub>" incluye, por ejemplo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, 1-metilpropilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, 1-metil-3,3-dimetilbutilo, octilo y 2-propilpentilo. Uno preferible es butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 4,4-dimetilpentilo, 1-metil-3,3-dimetilbutilo o 2-propilpentilo.

60 Un ejemplo ilustrativo de "alquilo C<sub>5-8</sub>" incluye, por ejemplo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, 1-metil-3,3-dimetilbutilo, octilo y 2-propilpentilo. Uno preferibles es pentilo, isopentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 4,4-dimetilpentilo, 1-metil-3,3-dimetilbutilo o 2-propilpentilo.

65 "Alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo" significa "alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un hidroxilo" o "alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir".



- "Alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con un hidroxilo" significa "alquilo", con 1 a 3 átomos de carbono, sustituido en cualquier posición con un hidroxilo. En particular, incluye, por ejemplo, hidroximetilo.
- 5 "Alquilo C<sub>5-8</sub> sustituido con un hidroxilo" significa "alquilo", con 5 a 8 átomos de carbono, sustituido en cualquier posición con un hidroxilo. En particular, incluye, por ejemplo, 3,3-dimetil-3-hidroxipropilo, 3,3-dimetil-2-hidroxibutilo y 3,3-dimetil-4-hidroxibutilo.
- 10 "Alquilo C<sub>5-8</sub> sustituido con un halógeno" significa "alquilo", con 5 a 8 átomos de carbono, sustituido en cualquier posición con un halógeno. En particular, incluye, por ejemplo, 3-fluoro-3-metilbutilo.
- "Alquilo C<sub>3-7</sub> sustituido con un trifluorometilo" significa "alquilo", con de 3 a 7 átomos de carbono, sustituido en cualquier posición con un trifluorometilo. En particular, incluye, por ejemplo, 4,4,4-trifluorobutilo y 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutilo.
- 15 "Alqueno" significa un grupo hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más dobles enlaces entre átomos de carbono e incluye, por ejemplo, "alqueno C<sub>2-3</sub>" y "alqueno C<sub>4-8</sub>", dicho "alqueno C<sub>2-3</sub>" significa alqueno con 2 a 3 átomos de carbono y "alqueno C<sub>4-8</sub>" significa alqueno con 4 a 8 átomos de carbono. Un "alqueno C<sub>4-8</sub>" preferible es "alqueno C<sub>4-6</sub>" con un doble enlace entre átomos de carbono.
- 20 Un ejemplo ilustrativo de "alqueno C<sub>2-3</sub>" incluye, por ejemplo, etenilo e isopropenilo. Uno preferible es isopropenilo.
- Un ejemplo ilustrativo de "alqueno C<sub>4-8</sub>" incluye, por ejemplo, 2-metil-prop-1-enilo, 3,3-dimetil-but-1-enilo y 3-metil-but-2-enilo. Uno preferible 2-metil-prop-1-enilo o 3,3-dimetil-but-1-enilo.
- 25 "Alquino" significa un grupo hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más triples enlaces entre átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, "alquino C<sub>4-8</sub>" que significa alquino con 4 a 8 átomos de carbono. Un "alquino C<sub>4-8</sub>" preferible es "alquino C<sub>4-6</sub>" con un triple enlace entre átomos de carbono.
- 30 Un ejemplo ilustrativo de "alquino C<sub>4-8</sub>" incluye, por ejemplo, 3,3-dimetil-but-1-inilo, 3-metil-but-1-inilo y 3-etil-pent-1-inilo. Uno preferible es 3,3-dimetil-but-1-inilo.
- "Alcoxi" significa un grupo donde un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada se une a un átomo de oxígeno e incluye, por ejemplo, "alcoxi C<sub>1-3</sub>", "alcoxi C<sub>1-4</sub>", "alcoxi C<sub>2-4</sub>", "alcoxi C<sub>3-6</sub>" y "alcoxi C<sub>2-7</sub>", cada uno de los cuales significa alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono, de 3 a 6 átomos de carbono y de 2 a 7 átomos de carbono, respectivamente.
- 35 Un ejemplo ilustrativo de "alcoxi C<sub>1-3</sub>" incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi. Uno preferible es metoxi o etoxi.
- 40 Un ejemplo ilustrativo de "alcoxi C<sub>1-4</sub>" incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi. Uno preferible es metoxi.
- Un ejemplo ilustrativo de "alcoxi C<sub>2-4</sub>" incluye, por ejemplo, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi. Uno preferible es isopropoxi o *terc*-butoxi.
- 45 Un ejemplo ilustrativo de "alcoxi C<sub>3-6</sub>" incluye, por ejemplo, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, 2-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, neopentiloxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilpropoxi y hexiloxi. Uno preferible es isobutoxi, isopentiloxi, neopentiloxi o 3,3-dimetilbutoxi.
- 50 Un ejemplo ilustrativo de "alcoxi C<sub>2-7</sub>" incluye, por ejemplo, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi. Uno preferible es isopropoxi o *terc*-butoxi.
- "Alcoxi C<sub>2-7</sub> sustituido con un trifluorometilo" significa "alcoxi", con 2 a 7 átomos de carbono, sustituido en cualquier posición con un "trifluorometilo". Su ejemplo ilustrativo incluye, por ejemplo, 3,3,3-trifluoropropoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, 5,5,5-trifluoropentiloxi, 6,6,6-trifluorohexiloxi, 7,7,7-trifluoroheptiloxi y 8,8,8-trifluorooctiloxi. Uno preferible incluye, por ejemplo, 3,3,3-trifluoropropoxi.
- 55 "Alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>" significa "alquilo", con 1 a 3 átomos de carbono, sustituido en cualquier posición con un alcoxi C<sub>1-3</sub>. En particular, incluye, por ejemplo, metoximetilo.
- 60 "Alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un alcoxi C<sub>1-4</sub>" significa "alquilo", con 1 a 6 átomos de carbono, sustituido en cualquier posición con un alcoxi C<sub>1-4</sub>. En particular, incluye, por ejemplo, 2-metoxietilo, 1-metil-2-metoxietilo, 2-metoxipropilo, 4-metoxi-2,2-dimetilbutilo y 3-*terc*-butoxipropilo.
- 65 "Cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo monocíclico saturado e incluye, por ejemplo, "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" y "cicloalquilo C<sub>4-6</sub>", cada uno de los cuales significa cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono y 4 a 6 átomos de

carbono, respectivamente.

Un ejemplo ilustrativo de "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 5 Un ejemplo ilustrativo de "cicloalquilo C<sub>4-6</sub>" incluye, por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

"Cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>" significa "cicloalquilo", con de 3 a 6 átomos de carbono, sustituido en cualquier posición con un alcoxi C<sub>1-3</sub>. En particular, incluye, por ejemplo, 3-metoxiciclobutilo.

- 10 "Cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>" significa "cicloalquilo", con de 3 a 6 átomos de carbono, sustituido en cualquier posición con un alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>. En particular, incluye, por ejemplo, 1-metoximetilciclopropilo y 3-metoximetilciclobutilo.

- 15 "Cicloalqueno" significa un grupo hidrocarburo insaturado monocíclico con uno o más dobles enlaces entre átomos de carbono e incluye, por ejemplo, "cicloalqueno C<sub>5-6</sub>", que significa cicloalqueno con 5 a 6 átomos de carbono.

Un "cicloalqueno C<sub>5-6</sub>" preferible es "cicloalqueno C<sub>5-6</sub>" con un doble enlace entre átomos de carbono.

- 20 Un ejemplo ilustrativo de "cicloalqueno C<sub>5-6</sub>" incluye, por ejemplo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. Uno preferible es ciclopent-1-enilo o ciclohex-1-enilo.

"Espiro cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado cíclico con un átomo espiro e incluye, por ejemplo, "espiro cicloalquilo C<sub>6-11</sub>", que significa espiro cicloalquilo con un átomo espiro y de 6 a 11 átomos de carbono.

- 25 Un ejemplo ilustrativo de "espiro cicloalquilo C<sub>6-11</sub>" incluye, por ejemplo, espiro[3.3]heptilo, espiro[4.4]nonilo y espiro[5.5]undecilo. Uno preferible es espiro[3.3]heptilo.

"Alquilcarbonilo" significa carbonilo unido a "alquilo" e incluye "alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>".

- 30 Un ejemplo ilustrativo de "alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>" incluye carbonilo que se une al "alquilo C<sub>1-3</sub>". Uno preferible es metilcarbonilo.

"Alquilsulfanilo" significa sulfanilo unido a "alquilo" e incluye "alquilsulfanilo C<sub>4-6</sub>".

- 35 Un ejemplo ilustrativo de "alquilsulfanilo C<sub>4-6</sub>" incluye sulfanilo que se une al "alquilo C<sub>4-6</sub>". Uno preferible es isobutilsulfanilo o isopentilsulfanilo.

"Alquilsulfinilo" significa sulfinilo unido a "alquilo" e incluye "alquilsulfinilo C<sub>4-6</sub>".

- 40 Un ejemplo ilustrativo de "alquilsulfinilo C<sub>4-6</sub>" incluye sulfinilo que se une al "alquilo C<sub>4-6</sub>". Uno preferible es isobutilsulfinilo o isopentilsulfinilo.

"Alquilsulfonilo" significa sulfonilo unido a "alquilo" e incluye "alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>", "alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>" y "alquilsulfonilo C<sub>4-6</sub>".

- 45 Un ejemplo ilustrativo de "alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>" incluye sulfonilo que se une al "alquilo C<sub>1-3</sub>". Uno preferible es metilsulfonilo.

- 50 Un ejemplo ilustrativo de "alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>" incluye sulfonilo que se une al "alquilo C<sub>1-4</sub>". Uno preferible es metilsulfonilo.

Un ejemplo ilustrativo de "alquilsulfonilo C<sub>4-6</sub>" incluye sulfonilo que se une al "alquilo C<sub>4-6</sub>". Uno preferible es isobutilsulfonilo o isopentilsulfonilo.

- 55 "Alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>" significa "alquilo", con 1 a 6 átomos de carbono, sustituido en cualquier posición con un alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>. En particular, incluye, por ejemplo, 2-metilsulfoniletilo.

"Alcoxycarbonilo" significa carbonilo que se une a "alcoxi" e incluye, por ejemplo, "alcoxycarbonilo C<sub>1-3</sub>".

- 60 Un ejemplo ilustrativo de "alcoxycarbonilo C<sub>1-3</sub>" incluye, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y propoxycarbonilo. Uno preferible es etoxycarbonilo.

"Cicloalquilsulfanilo" significa sulfanilo unido a "cicloalquilo" e incluye "cicloalquilsulfanilo C<sub>3-6</sub>".

- 65 Un ejemplo ilustrativo de "cicloalquilsulfanilo C<sub>3-6</sub>" incluye sulfanilo que se une al "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>". Uno preferible es ciclopentilsulfanilo.

"Cicloalquilsulfinilo" significa sulfinilo unido a "cicloalquilo" e incluye "cicloalquilsulfinilo C<sub>3-6</sub>".

5 Un ejemplo ilustrativo de "cicloalquilsulfinilo C<sub>3-6</sub>" incluye, por ejemplo, sulfinilo que se une al "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>". Uno preferible es ciclopentilsulfinilo.

"Cicloalquilsulfonilo" significa sulfonilo unido a "cicloalquilo" e incluye "cicloalquilsulfonilo C<sub>3-6</sub>".

10 Un ejemplo ilustrativo de "cicloalquilsulfonilo C<sub>3-6</sub>" incluye sulfonilo que se une al "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>". Uno preferible es ciclopentilsulfonilo.

"Alquileno" significa un grupo divalente obtenido a partir de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada e incluye, por ejemplo, "alquileno C<sub>1-3</sub>" y "alquileno C<sub>1-6</sub>", cada uno de los cuales significa alquileno con 1 a 3 átomos de carbono y de 1 a 6 átomos de carbono, respectivamente.

15 Un ejemplo ilustrativo de "alquileno C<sub>1-3</sub>" incluye, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno y -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-. Uno preferible es metileno o etileno.

20 Un ejemplo ilustrativo de "alquileno C<sub>1-6</sub>" incluye, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, butileno, pentileno, hexileno, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-. Uno preferible es metileno, etileno, trimetileno, butileno, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-.

25 "Alquileno C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo" significa "alquileno C<sub>1-6</sub> sustituido con un hidroxilo" o "alquileno C<sub>1-6</sub> sin sustituir".

"Cicloalquileno" significa un grupo divalente obtenido a partir de un hidrocarburo saturado monocíclico e incluye, por ejemplo, "cicloalquileno C<sub>3-6</sub>", que significa cicloalquileno con 3 a 6 átomos de carbono.

30 Un ejemplo ilustrativo de "cicloalquileno C<sub>3-6</sub>" incluye, por ejemplo, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno y ciclohexileno. Un "cicloalquileno C<sub>3-6</sub>" preferible es "cicloalquileno C<sub>4-6</sub>".

35 "Cicloalquileno reticulado" significa un grupo divalente obtenido a partir de un hidrocarburo saturado policíclico con una estructura reticulada de átomos de carbono e incluye, por ejemplo, "cicloalquileno C<sub>5-8</sub> reticulado", que significa cicloalquileno reticulado con 5 a 8 átomos de carbono.

40 Un ejemplo ilustrativo de "cicloalquileno C<sub>5-8</sub> reticulado" incluye, por ejemplo, biciclo[1.1.1]pentileno, biciclo[2.1.1]hexileno, biciclo[2.2.1]heptileno y biciclo[2.2.2]octileno. Un "cicloalquileno C<sub>5-8</sub> reticulado" preferible es "cicloalquileno C<sub>5-6</sub> reticulado", en particular biciclo[1.1.1]pentileno o biciclo[2.1.1]hexileno.

"Fenileno sustituido con un halógeno" significa fenileno sustituido en cualquier posición con un halógeno. En particular, incluye, por ejemplo, 2-fluorofenileno y 4-fluorofenileno.

45 "Fenileno sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>" significa fenileno sustituido en cualquier posición con un alquilo C<sub>1-3</sub>. En particular, incluye, por ejemplo, 2-metilfenileno y 3-metilfenileno.

"Fenileno sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>" significa fenileno sustituido en cualquier posición con un alcoxi C<sub>1-3</sub>. En particular, incluye, por ejemplo, 2-metoxifenileno y 3-metoxifenileno.

50 "Fenileno sustituido con un trifluorometilo" significa fenileno sustituido en cualquier posición con un trifluorometilo. En particular, incluye, por ejemplo, 3-trifluorofenileno.

"Pirrolidindiílo sustituido con un carboxi" significa pirrolidindiílo sustituido en cualquier posición con un carboxi. En particular, incluye, por ejemplo, 3-carboxipirrolidin-1,4-diílo.

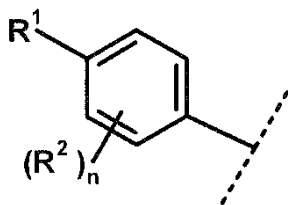
55 "Pirrolidindiílo sustituido con un alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>" significa pirrolidindiílo sustituido en cualquier posición con un alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>. En particular, incluye, por ejemplo, 1-metilcarbonilpirrolidin-3,4-diílo.

60 "Pirrolidindiílo sustituido con un alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>" significa pirrolidindiílo sustituido en cualquier posición con un alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>. En particular, incluye, por ejemplo, 1-metilsulfonilpirrolidin-3,4-diílo.

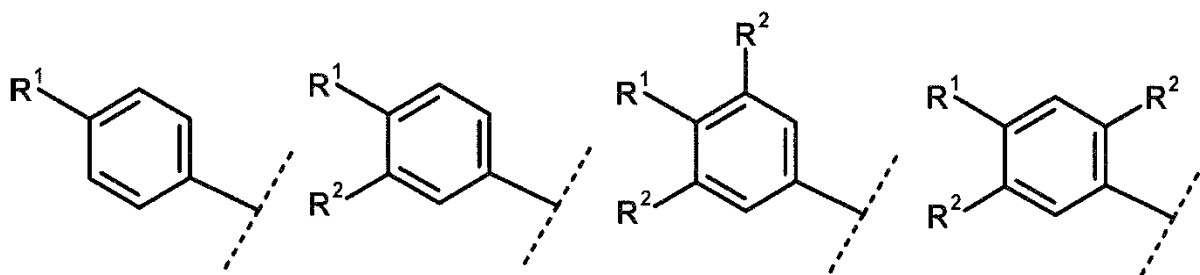
"Pirazoldiílo sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>" significa pirazoldiílo sustituido en cualquier posición con un alquilo C<sub>1-3</sub>. En particular, incluye, por ejemplo, 1-metilpirazol-3,5-diílo.

65 Las realizaciones de cada grupo en las fórmulas anteriores se ilustran de la siguiente manera.

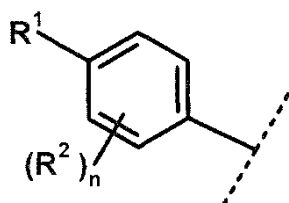
- Un "alquilo C<sub>4-8</sub>" preferible en R<sup>1</sup> incluye particularmente butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, 1-metilpropilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, 1-metil-3,3-dimetilbutilo, octilo y 2-propilpentilo. Uno preferible adicional es butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 4,4-dimetilpentilo, 1-metil-3,3-dimetilbutilo o 2-propilpentilo.
- Un "alqueno C<sub>4-8</sub>" preferible en R<sup>1</sup> es "alqueno C<sub>4-6</sub>" e incluye particularmente 2-metil-propenilo, 3,3-dimetil-but-1-enilo y 3-metil-but-2-enilo. Uno preferible adicional es 2-metil-propenilo o 3,3-dimetil-but-1-enilo.
- 10 Un "alquino C<sub>4-8</sub>" preferible en R<sup>1</sup> es "alquino C<sub>4-6</sub>" e incluye particularmente 3,3-dimetil-but-1-inilo y 3-metil-but-1-inilo. Uno preferible adicional es "alquino C<sub>6</sub>", en particular 3,3-dimetil-but-1-inilo.
- Un "alquilo C<sub>3-7</sub> sustituido con un trifluorometilo" preferible en R<sup>1</sup> es "alquilo C<sub>3-5</sub> sustituido con un trifluorometilo" e incluye particularmente 4,4,4-trifluorobutilo, 5,5,5-trifluoropentilo, 6,6,6-trifluorohexilo y 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutilo.
- 15 Uno preferible adicional es 4,4,4-trifluorobutilo o 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutilo.
- Un "alquilo C<sub>1-4</sub>" preferible en "alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a1</sup>" en R<sup>1</sup> es "alquilo C<sub>1-2</sub>", en particular metilo o etilo.
- 20 Un "alcoxi C<sub>3-6</sub>" preferible en R<sup>1</sup> es "alcoxi C<sub>4-6</sub>" e incluye particularmente propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, 2-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, neopentiloxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilpropoxi y hexiloxi. Uno preferible adicional es isobutoxi, isopentiloxi, neopentiloxi o 3,3-dimetilbutoxi.
- Un "alcoxi C<sub>2-7</sub> sustituido con un trifluorometilo" preferible en R<sup>1</sup> es "alcoxi C<sub>2</sub> sustituido con un trifluorometilo", en particular 3,3,3-trifluoropropoxi.
- 25 Un "alcoxi C<sub>1-3</sub>" preferible en "alcoxi C<sub>1-3</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a2n</sup>" en R<sup>1</sup> es "alcoxi C<sub>1-2</sub>", en particular metoxi o etoxi.
- 30 Un "cicloalquilo C<sub>4-6</sub>" preferible en R<sup>1</sup> es en particular ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- Un "cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con uno a dos alquilo C<sub>1-4</sub>" preferible en R<sup>1</sup> es "cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con uno o dos alquilo C<sub>1-4</sub> iguales o diferentes", más preferiblemente "ciclopropilo o ciclohexilo sustituido con un o dos metilos, isopropilos o *terc*-butilos iguales o diferentes". En particular, es 2-isopropilciclopropilo, 2-*terc*-butilciclopropilo o 3,3-dimetilciclohexilo.
- 35 Un "cicloalqueno C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido con uno a dos alquilo C<sub>1-4</sub>" preferible en R<sup>1</sup> es "cicloalqueno C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido con dos alquilo C<sub>1-4</sub> iguales o diferentes", más preferiblemente "1-ciclopentenilo o 1-ciclohexenilo, opcionalmente sustituido con dos metilos iguales o diferentes". En particular, es 1-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo, 3,3-dimetilciclohex-1-enilo o 4,4-dimetilciclohex-1-enilo.
- 40 Un "espiro cicloalquilo C<sub>6-11</sub>" preferible en R<sup>1</sup> es "espiro cicloalquilo C<sub>6-8</sub>", más preferiblemente "espiro cicloalquilo C<sub>7</sub>". En particular, es espiro[3.3]heptilo.
- 45 Un "alcoxicarbonilo C<sub>1-3</sub>" preferible en R<sup>1</sup> es "alcoxicarbonilo C<sub>1-2</sub>", más preferiblemente etoxicarbonilo.
- Un "halógeno" preferible en R<sup>2</sup> es flúor o cloro.
- Un "alquilo C<sub>1-6</sub>" preferible en R<sup>2</sup> es "alquilo C<sub>1-2</sub>", más preferiblemente metilo.
- 50 Un "alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con fenilo" preferible en R<sup>2</sup> es "alcoxi C<sub>1-2</sub> opcionalmente sustituido con fenilo", más preferiblemente benciloxi.
- Un "n" preferible es un número entero de 0 a 2. En la Fórmula [I], la siguiente estructura parcial:
- 55



incluye las siguientes realizaciones.

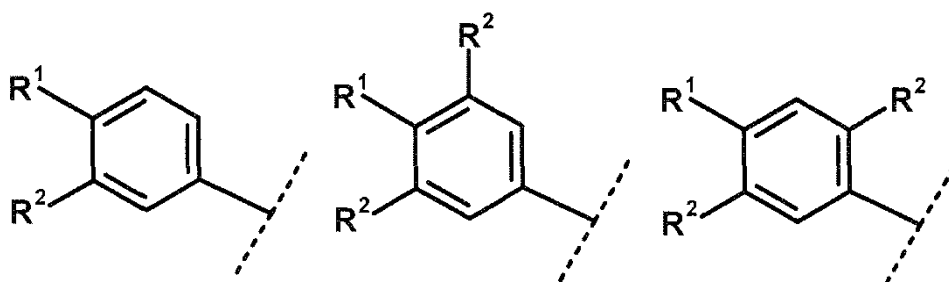


Un "n" adicionalmente preferible es un número entero de 1 o 2. En la Fórmula [I], la siguiente estructura parcial:



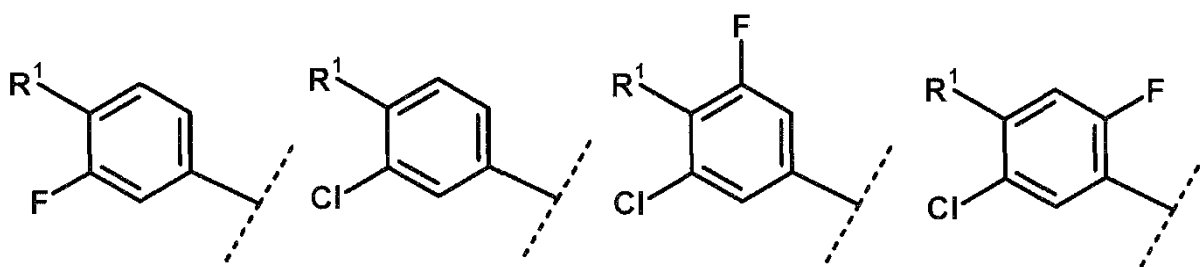
5

incluye las siguientes realizaciones.

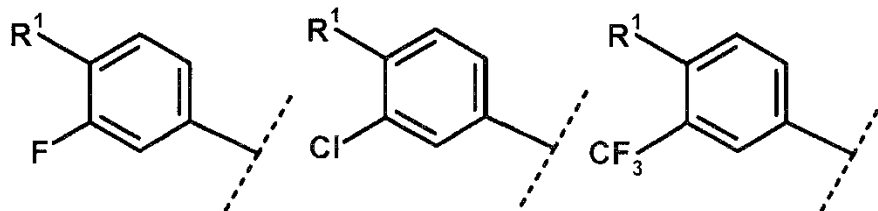


10

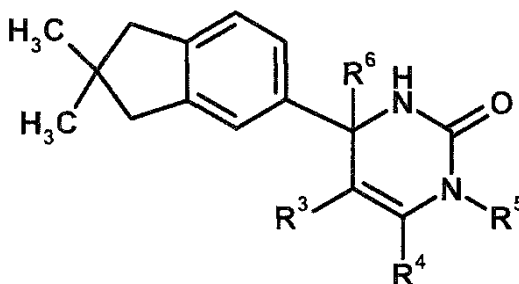
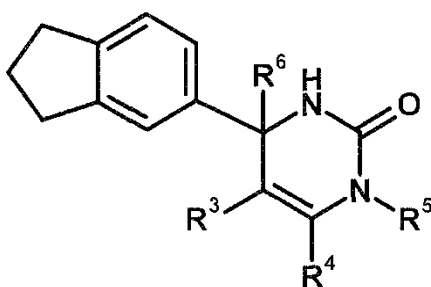
En las realizaciones anteriores, cuando R<sup>2</sup> es halógeno, se ilustran los siguientes restos.



15 La estructura anterior también incluye las siguientes realizaciones.



20 Una realización de "R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden combinarse junto con el anillo de benceno al que están unidos para formar indanilo, donde el indanilo puede estar sustituido con de uno a dos alquilo C<sub>1-6</sub> iguales o diferentes" incluye, cuando "n" es 1, las siguientes realizaciones.

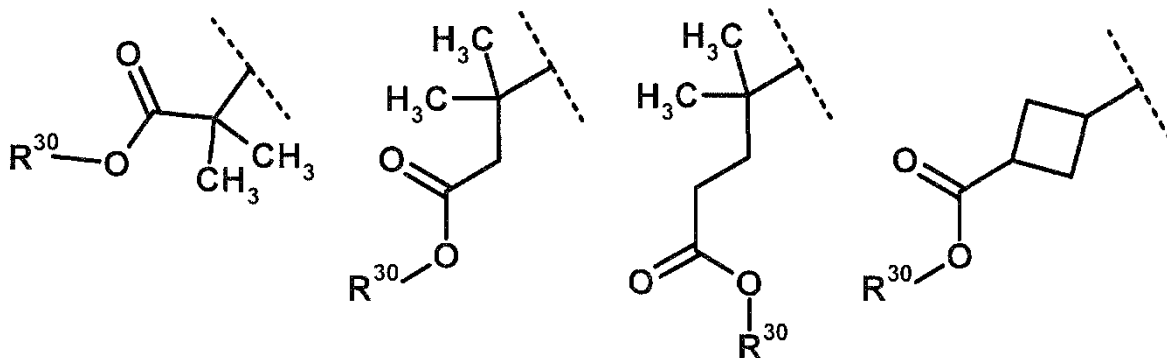


- 5 Un "-Y<sup>b</sup>-COO-R<sup>30</sup>" preferible en R<sup>3</sup> es -(alquileo C<sub>3-5</sub>)-COOH o -cicloalquileo C<sub>4</sub>-COOH, en particular -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOH o -ciclobutileno-COOH.

- 10 "Alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo" en R<sup>3</sup> es "alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un hidroxilo" o "alquilo C<sub>1-6</sub> insaturado". Un "alquilo C<sub>1-6</sub> preferible sustituido con un hidroxilo" es "alquilo C<sub>6</sub> sustituido con un hidroxilo". Un ejemplo ilustrativo de "alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo" incluye metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, 1-metilpropilo, isopentilo, neopentilo o 4-hidroxi-1,1-dimetilbutilo.

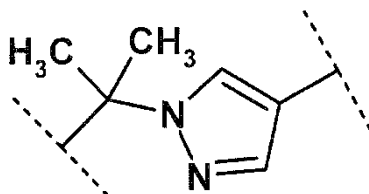
- 15 Un "cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionado entre el Grupo X<sup>b</sup>" preferible en R<sup>3</sup> es "cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre flúor o metilo", en particular ciclopropilo, ciclobutilo, 1-metilciclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo o ciclohexilo.

Una realización preferida de R<sup>3</sup> es -Y<sup>b</sup>-COO-R<sup>30</sup> e incluye cualquiera de las siguientes estructuras.



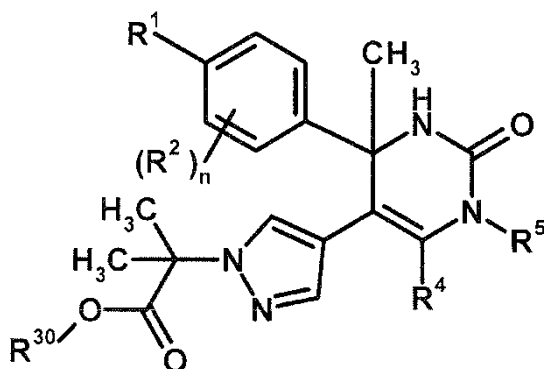
20

Otra realización preferible de R<sup>3</sup> es -Y<sup>b</sup>-COO-R<sup>30</sup> en la que Y<sup>b</sup> es



25

y en este caso, una realización preferible de Fórmula [I] incluye una realización que tiene la siguiente estructura.



Un R<sup>4</sup> preferible es hidrógeno.

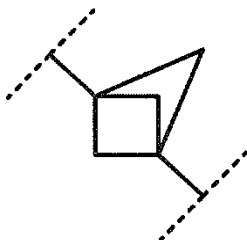
- 5 Un ejemplo ilustrativo de "alquileno C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo" en Y<sup>c</sup> en "-Y<sup>c</sup>-COO-R<sup>50</sup>" en R<sup>3</sup> incluye, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, butileno, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>), CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(OH).

Un m preferible es un número entero de 0 a 2, y un w preferible es un número entero de 0 a 1.

- 10 Un "(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y<sup>c1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>" preferible en Y<sup>c</sup> en "-Y<sup>c</sup>-COO-R<sup>50</sup>" en R<sup>5</sup> es Y<sup>c1</sup>, Y<sup>c1</sup>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-Y<sup>c1</sup>, CH<sub>2</sub>-Y<sup>c1</sup>-CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Y<sup>c1</sup> o (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Y<sup>c1</sup>-CH<sub>2</sub>.

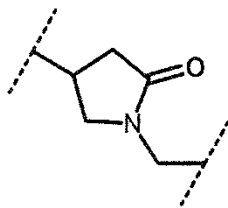
- 15 Un "cicloalquileno C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>" preferible en Y<sup>c1</sup> es "ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno o ciclohexileno, opcionalmente sustituido con un metilo".

Un "cicloalquileno C<sub>5-8</sub> reticulado" preferible en Y<sup>c1</sup> es "cicloalquileno C<sub>5</sub> reticulado" y, por ejemplo, tiene la siguiente estructura.



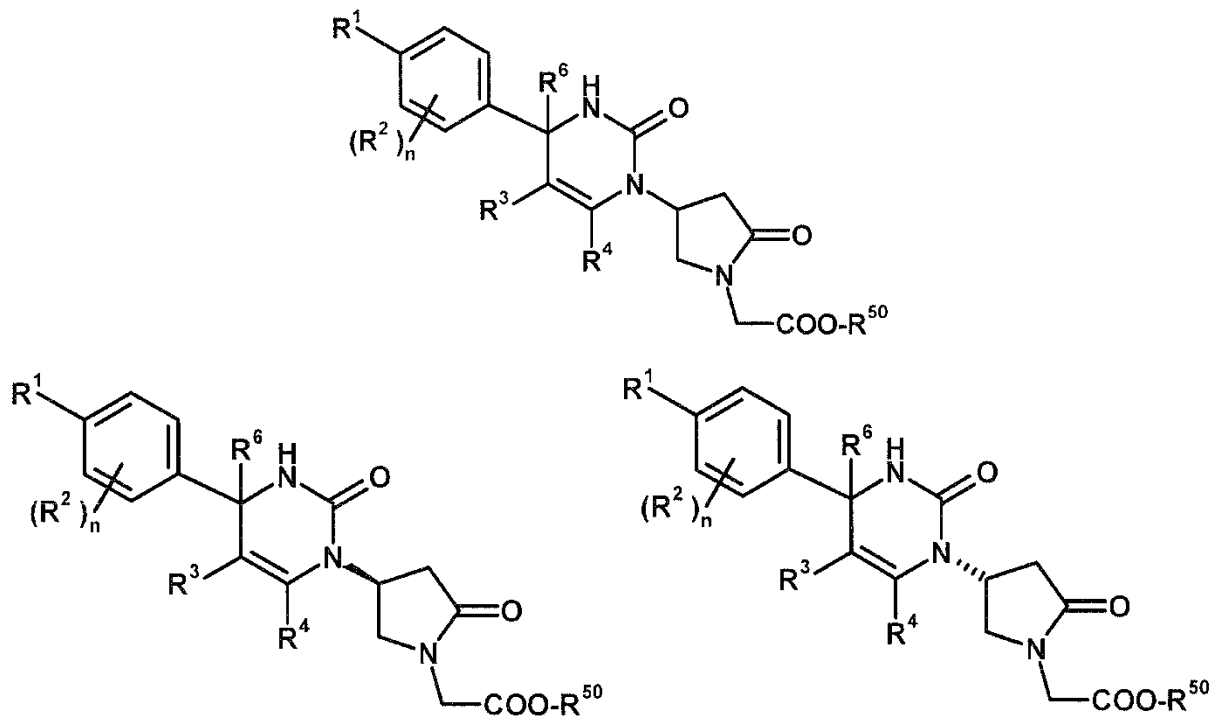
20

Cuando Y<sup>c1</sup> es



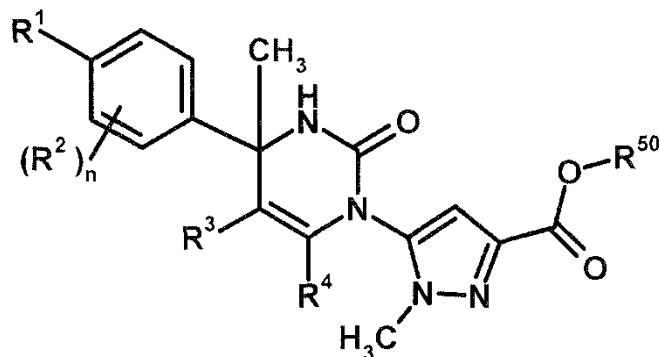
25

una realización preferible de Fórmula [I] incluye realizaciones que tienen las siguientes estructuras en el caso donde m es 0 y w es 0.



5 En este caso, un R<sup>30</sup> preferible es hidrógeno o metilo.

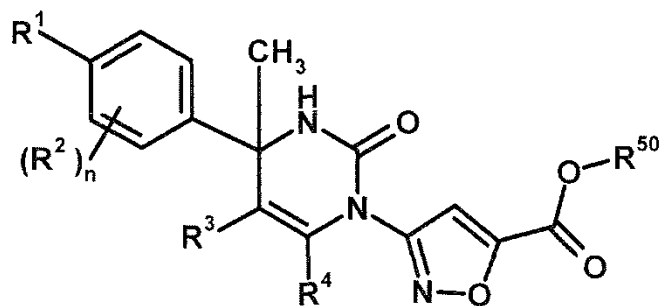
Cuando Y<sup>c1</sup> es "pirazolidiño sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>", una realización preferible de Fórmula [I] incluye una realización que tiene la siguiente estructura en el caso donde m es 0 y w es 0.



10

En este caso, un R<sup>50</sup> preferible es hidrógeno o metilo.

15 Cuando Y<sup>c1</sup> es "isoxazolidiño", una realización preferible de Fórmula [I] incluye una realización que tiene la siguiente estructura en el caso donde m es 0 y w es 0.



20

En este caso, un R<sup>50</sup> preferible es hidrógeno o metilo.

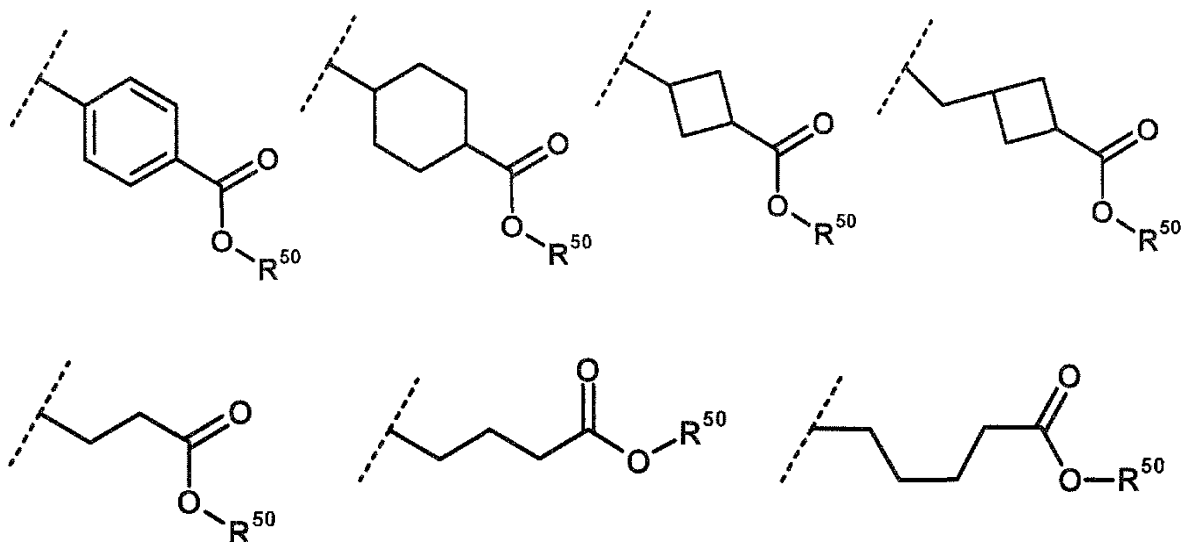
Un "alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>" preferible en R<sup>5</sup> es "alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido



con un alcoxi C<sub>1-3</sub>", más preferiblemente "etilo o isopropilo, opcionalmente sustituido con un metoxi". En particular, es metoxietilo o isopropilo.

Un "cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>" preferible en R<sup>5</sup> es "ciclobutilo opcionalmente sustituido con un hidroximetilo". En particular, es ciclobutilo o 3-hidroximetilciclobutilo.

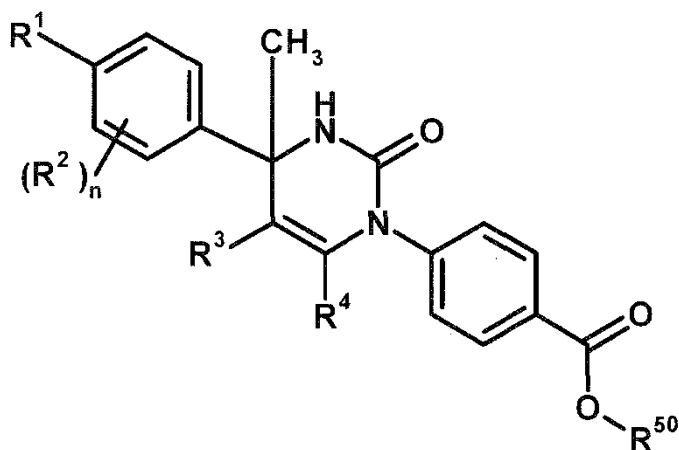
Una realización preferida de R<sup>3</sup> es -Y<sup>c</sup>-COO-R<sup>50</sup>, e incluye cualquiera de las siguientes estructuras.



10

Un R<sup>6</sup> preferible es metilo.

15 En [01], la expresión "cuando R<sup>3</sup> es -Y<sup>c</sup>-COO-R<sup>50</sup>, Y<sup>c</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y<sup>c1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>, m y w son 0, e Y<sup>c1</sup> es fenileno, entonces R<sup>6</sup> es metilo" significa una realización donde R<sup>6</sup> es metilo cuando el resto R<sup>5</sup> se une a un anillo de dihidropirimidina mediante fenileno. Un ejemplo ilustrativo incluye la siguiente realización.



20

En [01], la expresión "R<sup>3</sup> o R<sup>5</sup> o ambos tienen "-COO-" incluye las siguientes realizaciones.

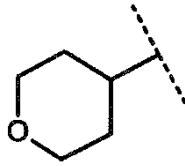
Una realización donde cuando R<sup>3</sup> es (1) -Y<sup>b</sup>-COO-R<sup>30</sup>, entonces R<sup>5</sup> es

- 25
- (1) Y<sup>c</sup>-COO-R<sup>50</sup>,
  - (2) hidrógeno,
  - (3) alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub> o
  - (4) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>; o

30 una realización donde cuando R<sup>3</sup> es

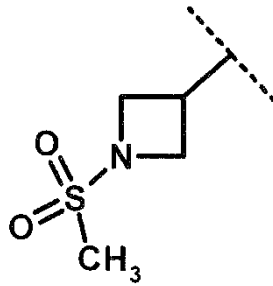
- (1) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo,
- (2) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados

entre el Grupo X<sup>b</sup>,  
(3)



5

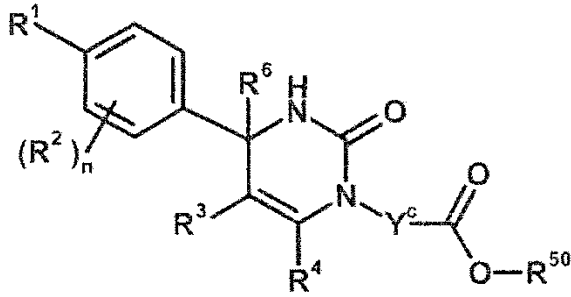
o  
(4)



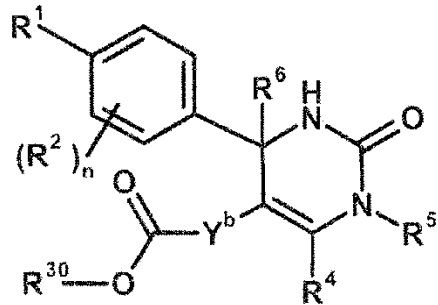
10

entonces R<sup>5</sup> es (1) -Y<sup>c</sup>-COO-R<sup>50</sup>

Un compuesto de Fórmula [1] incluye cualquier compuesto de la siguiente Fórmula [II], [III] o [VI].

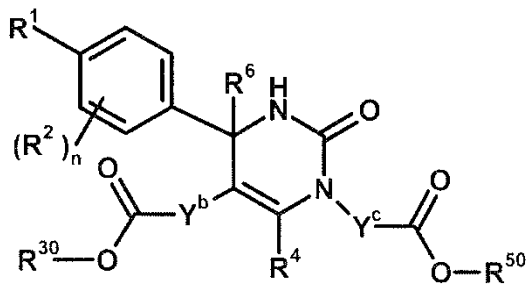


[ II ]



[ III ]

15

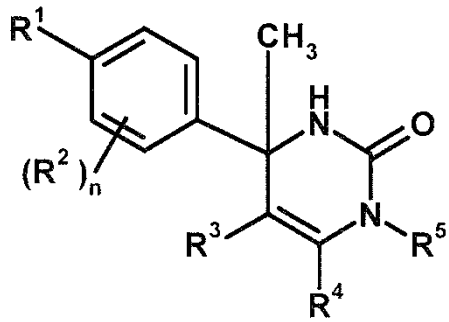


[ VI ]

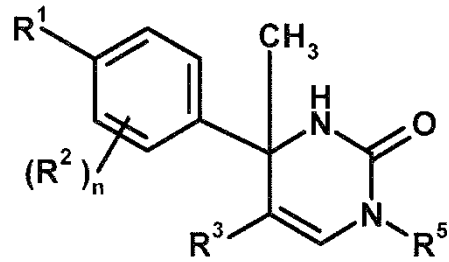
20

Una realización preferible del compuesto de Fórmula [I] incluye los compuestos de las siguientes fórmulas generales.

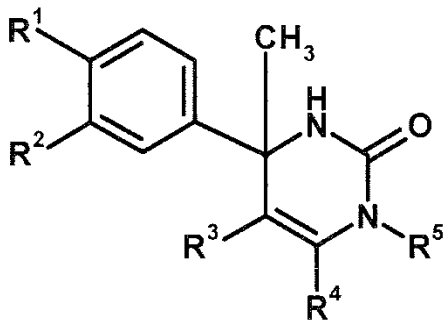
Cada símbolo en cada una de las siguientes fórmulas tiene el mismo significado que se define en el [01] anterior a menos que se indique otra cosa.



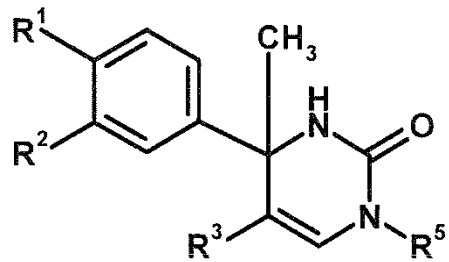
[I-A]



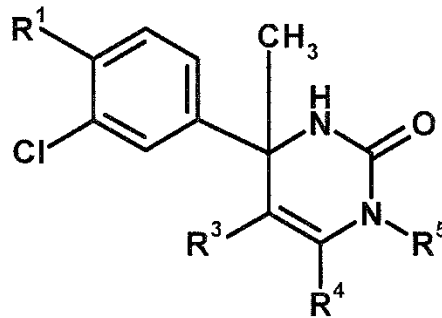
[I-B]



[I-C]



[I-D]



[I-Ca]

5

Otra realización preferible del compuesto de Fórmula [1] es un compuesto de Fórmula [I],

10

en la que R<sup>1</sup> es

15

- (1) alquilo C<sub>4-8</sub>,
- (2) alquenilo C<sub>4-6</sub>,
- (3) alquinilo C<sub>4-6</sub>,
- (4) alquilo C<sub>3-5</sub> sustituido con un trifluorometilo,
- (5) alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a1</sup>,
- (6) alcoxi C<sub>3-6</sub>,
- (7) alcoxi C<sub>2-7</sub> sustituido con un trifluorometilo,
- (8) alcoxi C<sub>1-3</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a2</sup>,
- (9) cicloalquilo C<sub>4-6</sub>,
- (10) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con uno a dos alquilo C<sub>1-4</sub>.
- (11) cicloalquenilo C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido con uno a dos alquilo C<sub>1-4</sub>,
- (12) espiro cicloalquilo C<sub>6-8</sub> o
- (13) alcoxicarbonilo C<sub>1-3</sub>;

25

El Grupo X<sup>a1</sup> es

- (a) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno a tres alquilos C<sub>1-5</sub> iguales o diferentes.
- (b) fenilo,

- (c) alcoxi C<sub>2-4</sub>, y  
(d) trimetilsililo;

El Grupo X<sup>a2</sup> es

5

- (a) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
(b) fenilo, y  
(c) alcoxi C<sub>1-4</sub>;

10

R<sup>2</sup> es

- (1) halógeno,  
(2) alquilo C<sub>1-6</sub> o  
(3) alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con fenilo;

15

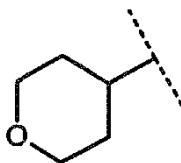
n es un número entero de 0, 1 o 2, con la condición de que cuando n es 2, cada R<sup>2</sup> puede ser diferente entre sí; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden combinarse junto con el anillo de benceno al que están unidos para formar indanilo, donde el indanilo puede estar sustituido con de uno a dos alquilos C<sub>1-6</sub> iguales o diferentes;

R<sup>3</sup> es

20

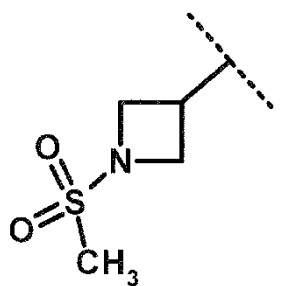
- (1) -Y<sup>b</sup>-COO-R<sup>30</sup>,  
(2) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo,  
(3) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo X<sup>b</sup>,  
(4)

25



30

- o  
(5)



35

Y<sup>b</sup> es  
(a) alquileno C<sub>1-6</sub> o (b) cicloalquileno C<sub>4-6</sub>; R<sup>30</sup> es  
(a) hidrógeno o (b) alquilo C<sub>1-4</sub>;  
El Grupo X<sup>b</sup> es

40

- (a) halógeno y  
(b) alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> es

45

- (1) hidrógeno o (2) metilo; R<sup>5</sup> es  
(1) -Y<sup>c</sup>-COO-R<sup>50</sup>,  
(2) hidrógeno,  
(3) alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub> o  
(4) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo-alquilo C<sub>1-4</sub>;

50

Y<sup>c</sup> es

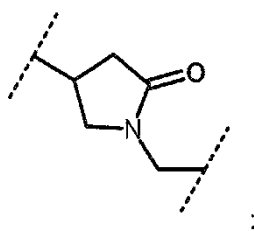
- (a) alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo,  
 (b) CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub> o  
 (c) (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y<sup>c1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>;

5

m es un número entero de 0, 1 o 2;  
 w es un número entero de 0, 1 o 2;  
 Y<sup>c1</sup> es

10

- (a) cicloalquileo C<sub>4-6</sub> opcionalmente sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>,  
 (b) fenileno,  
 (c) cicloalquileo C<sub>5-6</sub> reticulado o  
 (d)



15

R<sup>50</sup> es

- (a) hidrógeno o (b) alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>6</sup> es

20

(1) hidrógeno o (2) metilo, con la condición de que cuando R<sup>5</sup> es -Y<sup>c</sup>-COO-R<sup>50</sup>, Y<sup>c</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y<sup>c1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>, m y w son 0, e Y<sup>c1</sup> es fenileno, entonces R<sup>6</sup> es metilo; y R<sup>3</sup> o R<sup>5</sup> o ambos tienen "-COO-".

Otra realización preferible del compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de Fórmula [II],

25

en la que R<sup>1</sup> es

30

- (1) alquilo C<sub>4-8</sub>,  
 (2) alqueno C<sub>4-6</sub>,  
 (3) alquino C<sub>6</sub>,  
 (4) trifluorometil-alquilo C<sub>3-5</sub>,  
 (5) alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a1</sup>,  
 (6) alcoxi C<sub>4-6</sub>,  
 (7) trifluorometil-alcoxi C<sub>2</sub>,  
 (8) alcoxi C<sub>1-2</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a2</sup>,  
 (9) cicloalquilo C<sub>4-6</sub>,  
 (10) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con uno a dos alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (11) cicloalqueno C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido con uno a dos alquilo C<sub>1-4</sub>,  
 (12) espiro cicloalquilo C<sub>7</sub> o  
 (13) etoxicarbonilo:

35

40

El Grupo X<sup>a1</sup> es

45

- (a) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno a dos metilos.  
 (b) fenilo,  
 (c) alcoxi C<sub>3-4</sub>, y  
 (d) trimetilsililo;

El Grupo X<sup>a2</sup> es

50

- (a) ciclohexilo,  
 (b) fenilo, y  
 (c) metoxi;

55

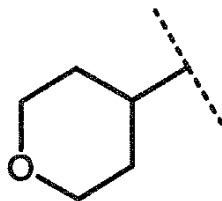
R<sup>2</sup> es

- (1) flúor o cloro,  
 (2) alquilo C<sub>1-6</sub> o  
 (3) metoxi opcionalmente sustituido con fenilo;

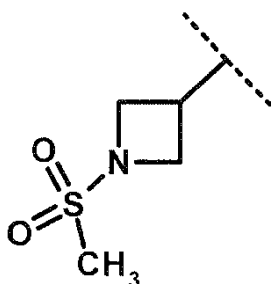
n es un número entero de 0, 1 o 2, con la condición de que n es 2, cada R<sup>2</sup> puede ser diferente entre sí; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden combinarse junto con el anillo de benceno al que están unidos para formar indanilo opcionalmente sustituido con dos metilos;

R<sup>3</sup> es

- (1) -Y<sup>b</sup>-COO-R<sup>30</sup>,
- (2) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo,
- (3) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo X<sup>b</sup>,
- (4)



o  
(5)



Y<sup>b</sup> es  
(a) alquilenos C<sub>3-5</sub> o (b) cicloalquilenos C<sub>4</sub>; R<sup>30</sup> es hidrógeno:  
El Grupo X<sup>b</sup> es

- (a) flúor y
- (b) metilo;

R<sup>4</sup> es  
(1) hidrógeno o (2) metilo;  
R<sup>5</sup> es

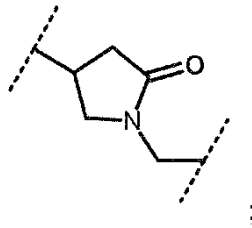
- (1) -Y<sup>c</sup>-COO-R<sup>50</sup>
- (2) hidrógeno,
- (3) alquilo C<sub>2-3</sub> opcionalmente sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub> o
- (4) cicloalquilo C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>;

Y<sup>c</sup> es

- (a) alquilenos C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo,
- (b) CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub> o
- (c) (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y<sup>c1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>;

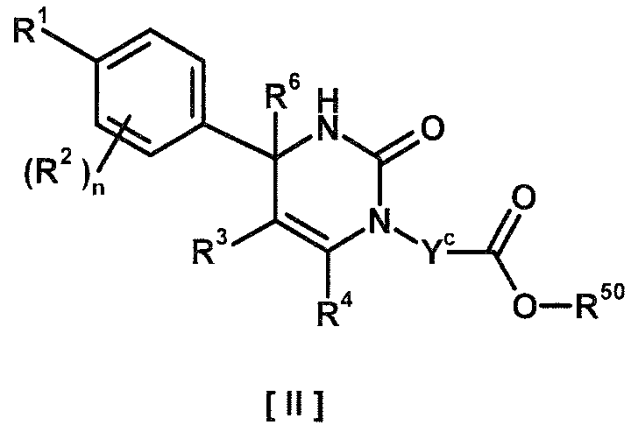
m es un número entero de 0, 1 o 2;  
w es un número entero de 0 o 1;  
Y<sup>c1</sup> es

- (a) cicloalquilenos C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con un metilo,
- (b) fenileno,
- (c) cicloalquilenos C<sub>5</sub> reticulados o
- (d)



- 5 R<sup>50</sup> es  
 (a) hidrógeno o (b) metilo;  
 R<sup>6</sup> es  
 (1) hidrógeno o (2) metilo, con la condición de que  
 cuando R<sup>5</sup> es -Y<sup>c</sup>-COO-R<sup>50</sup>, Y<sup>c</sup> es (etileno)-Y<sup>c1</sup>-(metileno), e Y<sup>c1</sup> es fenileno, entonces R<sup>6</sup> es metilo; y R<sup>3</sup> o R<sup>5</sup> o  
 10 ambos tienen "-COO-".

Otra realización preferible del compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de la siguiente Fórmula [II]:



15 en la que

R<sup>1</sup> es

- 20 (1) alquilo C<sub>4-8</sub>,  
 (2) alcoxi C<sub>3-6</sub> o  
 (3) cicloalqueno C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido con uno a dos alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es flúor o cloro;

n es 1;

25 R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> es

(1) hidrógeno o (2) metilo;

Y<sup>c</sup> es alquileno C<sub>1-6</sub>;

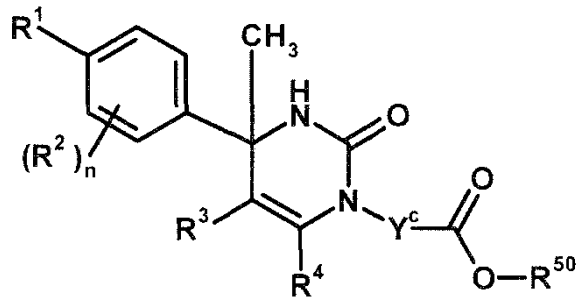
R<sup>50</sup> es

30 (a) hidrógeno o (b) alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>6</sup> es

(1) hidrógeno o (2) metilo.

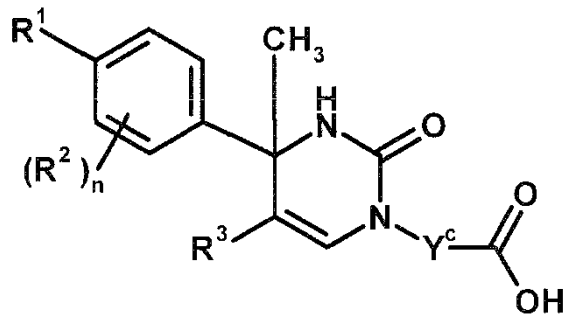
35 Una realización más preferible del compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de Fórmula [II-A] cuyo R<sup>6</sup> es metilo en la Fórmula [II]:



[ II-A ]

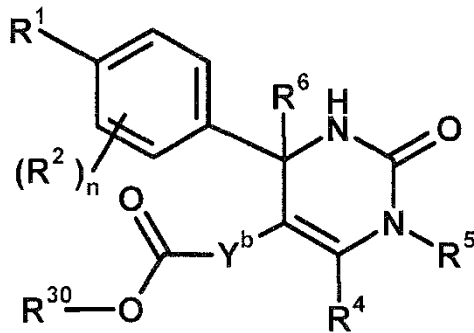
Otra realización más preferible del compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de Fórmula [II-B] cuyo R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>6</sup> es metilo en la Fórmula [II]:

5



[ II-B ]

Otra realización preferible del compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de Fórmula [III]:



[ III ]

10

en la que

R<sup>1</sup> es

15

- (1) alquilo C<sub>4-8</sub>,
- (2) alcoxi C<sub>3-6</sub> o
- (3) cicloalqueno C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido con uno a dos alquilos C<sub>1-4</sub>;

20

R<sup>2</sup> es flúor o cloro;  
n es 1;  
Y<sup>b</sup> es alquileo C<sub>1-6</sub>;  
R<sup>30</sup> es

25

(a) hidrógeno o (b) alquilo C<sub>1-4</sub>;  
R<sup>4</sup> es  
(1) hidrógeno o (2) metilo;  
R<sup>3</sup> es

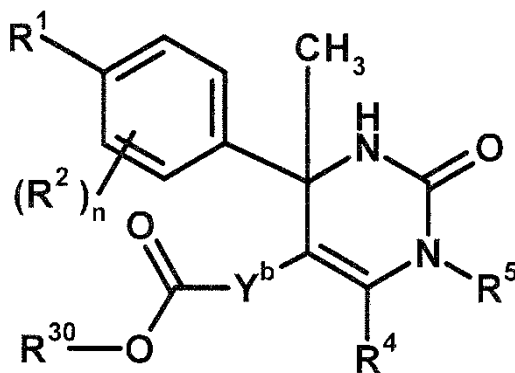


- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub> o
- (3) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxi-alquilo C<sub>1-4</sub>;

5

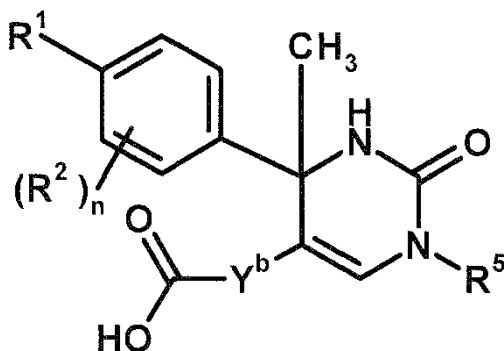
R<sup>6</sup> es  
(1) hidrógeno o (2) metilo.

10 Una realización más preferible del compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de Fórmula [III-A] cuyo R<sup>6</sup> es metilo en la Fórmula [III]:



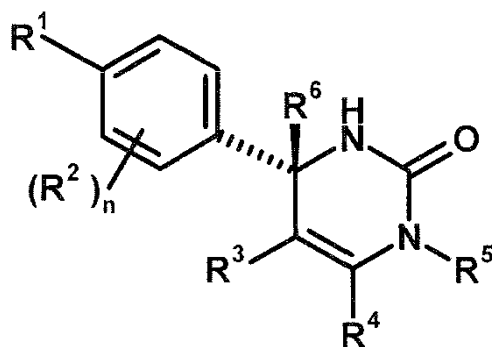
[ III-A ]

15 Otra realización más preferible del compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de Fórmula [III-B] cuyo R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>6</sup> es metilo en la Fórmula [III]:



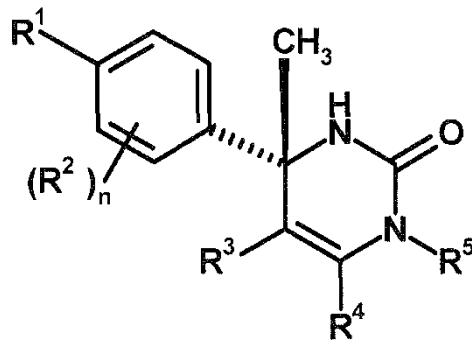
[ III-B ]

20 Otra realización preferible del compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de la siguiente Fórmula [IV]:



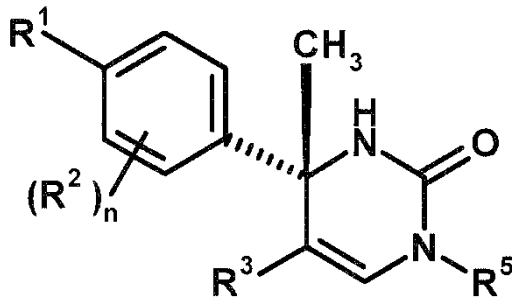
[ IV ]

Una realización más preferible del compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de Fórmula [IV-A] cuyo R<sup>6</sup> es metilo en la Fórmula [IV]:



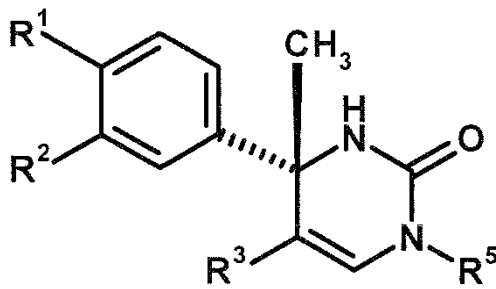
[ IV-A ]

- 5 Otra realización más preferible del compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de Fórmula [IV-B] cuyo R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>6</sup> es metilo en la Fórmula [IV]:



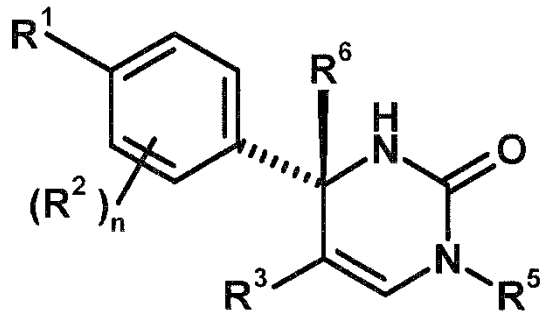
[ IV-B ]

- 10 Otra realización más preferible es un compuesto de la siguiente fórmula:



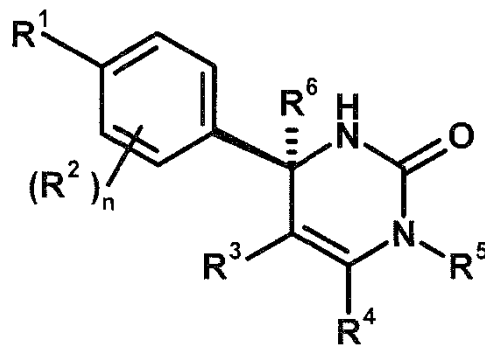
[ IV-C ]

- 15 Otra realización preferible del compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de Fórmula [IV-D] cuyo R<sup>4</sup> es hidrógeno en la Fórmula [IV]:



[ IV-D ]

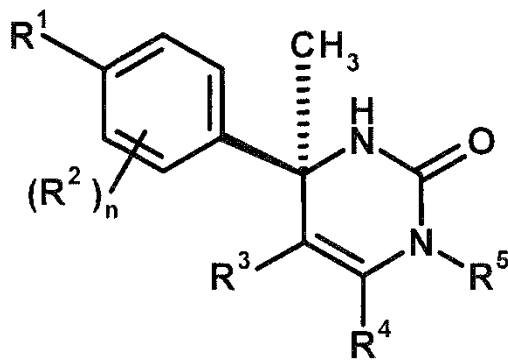
Otra realización preferible del compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de la siguiente Fórmula [E-IV]:



[ E-IV ]

5

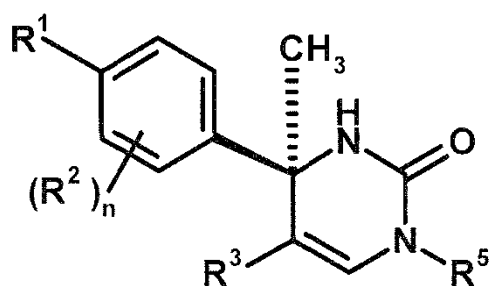
Una realización más preferible del compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de Fórmula [E-IV-A] cuyo R<sup>6</sup> es metilo en la Fórmula [E-IV]:



[ E-IV-A ]

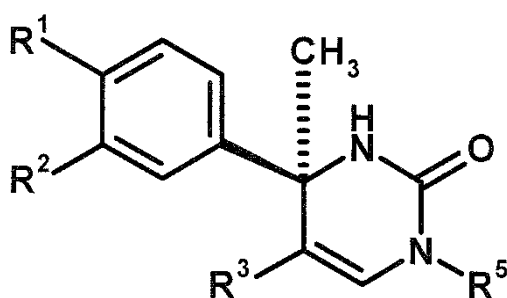
10

Otra realización más preferible del compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de Fórmula [E-IV-B] cuyo R<sup>4</sup> es hidrógeno en la Fórmula [E-IV-A]:



[ E-IV-B ]

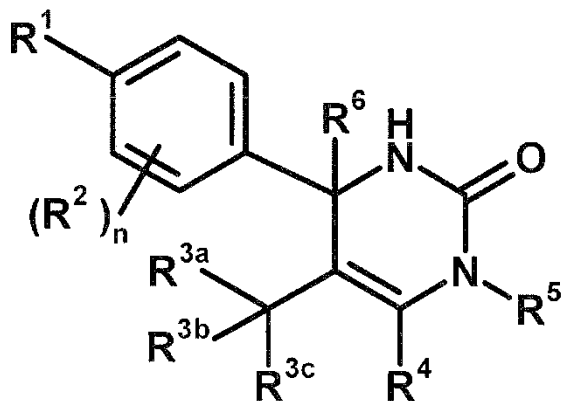
Una realización particularmente preferible del compuesto de Fórmula [E-IV] es un compuesto de la siguiente fórmula:



[ E-IV-C ]

5

Otra realización preferible del compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de la siguiente Fórmula [V]:



[ V ]

10

en la que

R<sup>3a</sup> es

15

- (1) hidrógeno o
- (2) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, hidroxicarbonilo y alcocarbonilo C<sub>1-3</sub>;

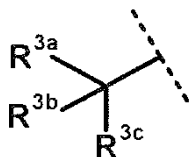
20

R<sup>3b</sup> es

- (1) hidrógeno o (2) alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3c</sup> es

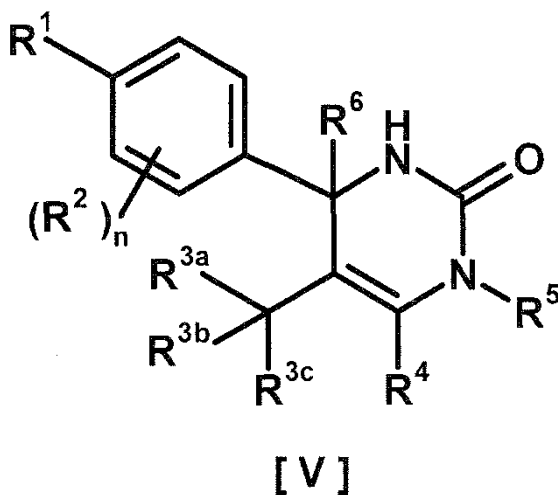
- (1) hidrógeno o (2) alquilo C<sub>1-6</sub>; y los otros símbolos tienen los mismos significados que se definen en [01], con la condición de que cuando R<sup>5</sup> es -Y<sup>c</sup>-COO-R<sup>50</sup>, Y<sup>c</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y<sup>c1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>, m y w son 0, e Y<sup>c1</sup> es fenileno, entonces R<sup>6</sup> es metilo; y cualquiera de una estructura de la fórmula:



o R<sup>5</sup> o ambas tienen "-COO-".

5

Otra realización del compuesto de Fórmula [V] es el siguiente compuesto:



10 en el que

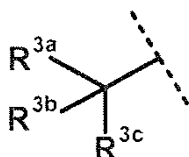
R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> pueden combinarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar

15

- (1) un anillo cicloalcano C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, hidroxicarbonilo y alcóxicarbonilo C<sub>1-3</sub>,
- (2) un anillo tetrahidropirano o
- (3) un anillo 1-metanosulfonilazetidina;

20

R<sup>3c</sup> es (1) hidrógeno o (2) alquilo C<sub>1-6</sub>; y los otros símbolos tienen los mismos significados que se definen en [01], con la condición de que cuando R<sup>5</sup> es -Y<sup>c</sup>-COO-R<sup>50</sup>, Y<sup>c</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y<sup>c1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>, m y w son 0, e Y<sup>c1</sup> es fenileno, entonces R<sup>6</sup> es metilo; cualquiera de una estructura de la fórmula:

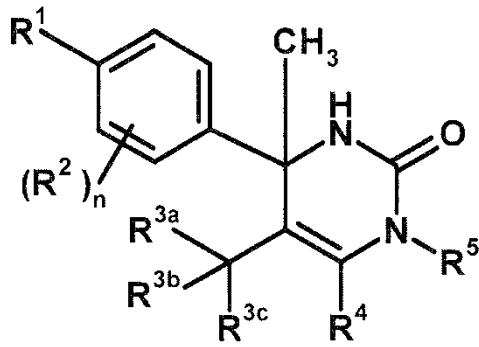


25

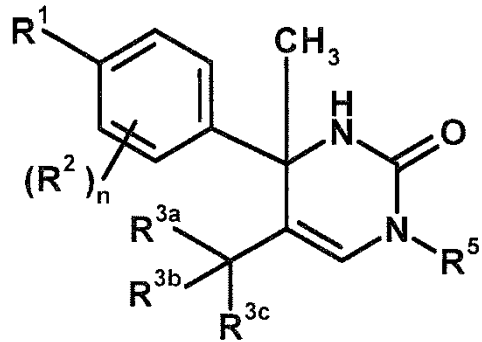
o R<sup>5</sup> o ambas tienen "-COO-".

Una realización más preferible del compuesto de Fórmula [V] incluye los compuestos de las siguientes fórmulas generales.

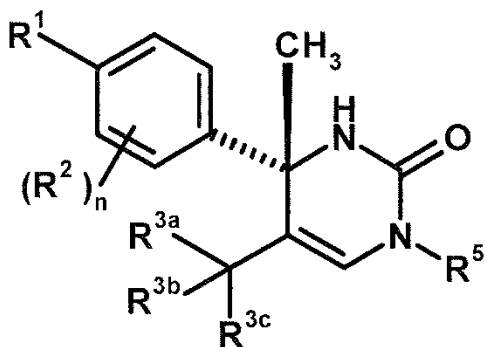
30



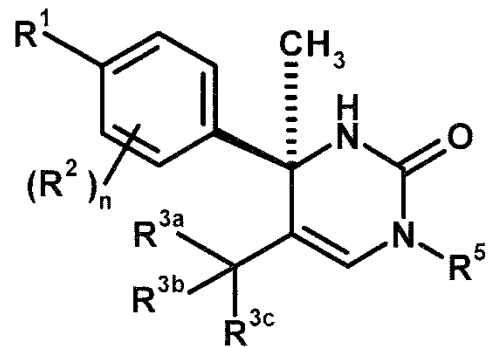
[V-A]



[V-B]

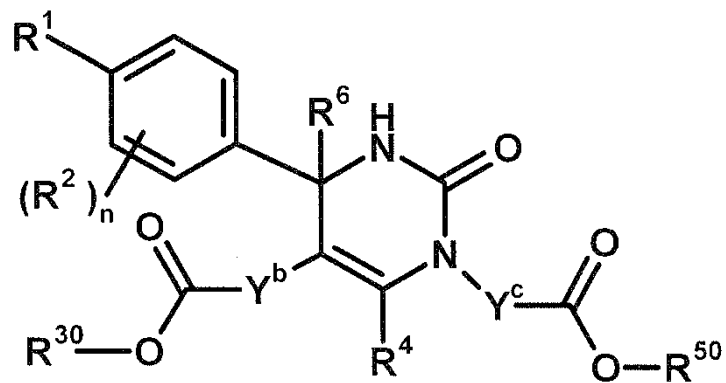


[V-C]



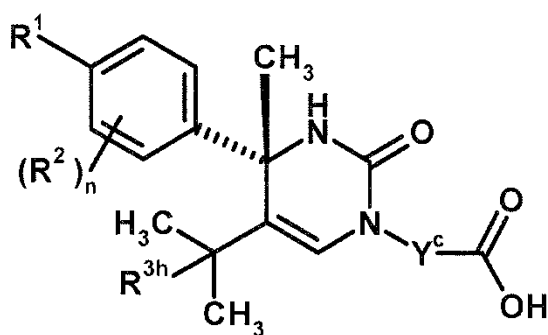
[E-V-C]

5 Otra realización preferible del compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de la siguiente Fórmula [VI]:

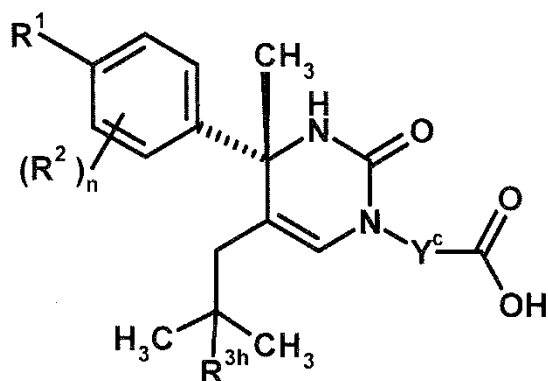


[VI]

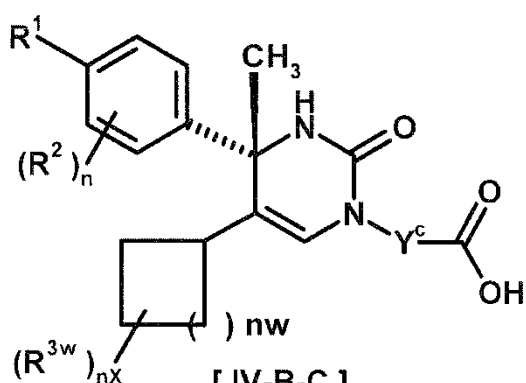
10 Una realización preferible adicional de un compuesto de Fórmula [I] es uno cualquiera los compuestos de las siguientes fórmulas:



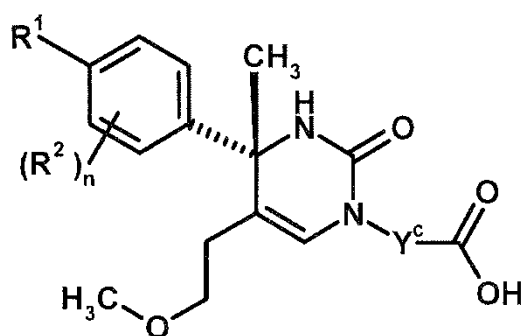
[ IV-B-A ]



[ IV-B-B ]



[ IV-B-C ]



[ IV-B-D ]

5 en las que

$R^{3h}$  es hidrógeno o metilo;

$R^{3w}$  es metilo o flúor;

$n^x$  es un número entero de 0 o 2;

10  $n^w$  es un número entero de 0, 1, 2 o 3; y

los otros símbolos tienen los mismos significados que se definen en [01].

En las Fórmulas [IV-B-A] a [IV-B-D], uno más preferible es uno cualquiera los compuestos en los que  $R^2$  es cloro o trifluorometilo.

15

En las Fórmulas [IV-B-A] a [IV-B-D], uno todavía más preferible es uno cualquiera los compuestos en los que

$Y^c$  es

20 (a) alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con un hidroxilo o

(b)  $(CH_2)_m-Y^{c1}-(CH_2)_w$ ;

$m$  es un número entero de 0, 1 o 2;

$w$  es un número entero de 0, 1 o 2; y

25  $Y^{c1}$  es

(a) cicloalquileo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido con un alquilo  $C_{1-3}$ ,

(b) fenileno,

(c) fenileno sustituido con un halógeno,

30 (d) fenileno sustituido con un alquilo  $C_{1-3}$ ,

(e) fenileno sustituido con un alcoxi  $C_{1-3}$ ,

(f) fenileno sustituido con un trifluorometilo,

(g) cicloalquileo  $C_{5-8}$  reticulado,

(h) pirrolidindiilo,

35 (i) pirrolidindiilo sustituido con un carboxi,

(j) pirrolidindiilo sustituido con un alquilcarbonilo  $C_{1-3}$ ,

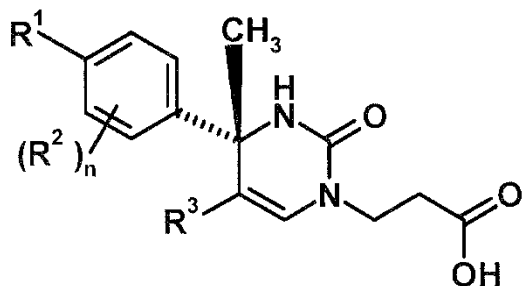
(k) pirrolidindiilo sustituido con un alquilsulfonilo  $C_{1-3}$  o

(I) pirindindilo.

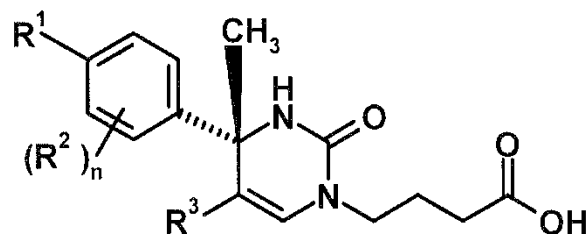
Uno todavía más preferibles es uno cualquiera de los compuestos de Fórmula [IV-B-A] a [IV-B-D] en las que Y<sup>o</sup> es alquileo C<sub>1-6</sub>, fenileno, cicloalquileo C<sub>5-8</sub> reticulado o pirindindilo.

5

Otra realización preferible adicional de un compuesto de Fórmula [I] es uno cualquiera los compuestos de las siguientes fórmulas:

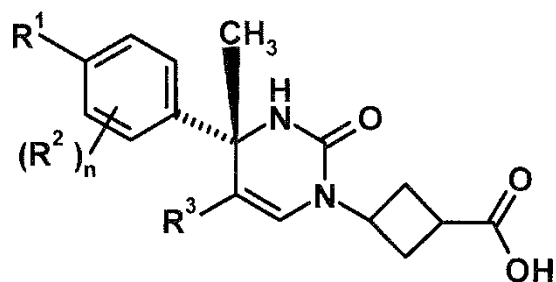


[IV-B-E]

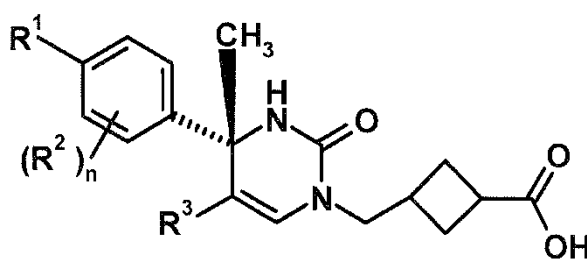


[IV-B-F]

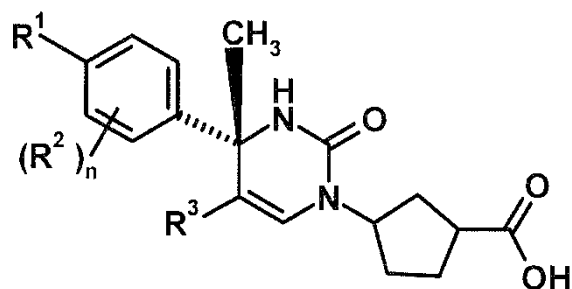
10



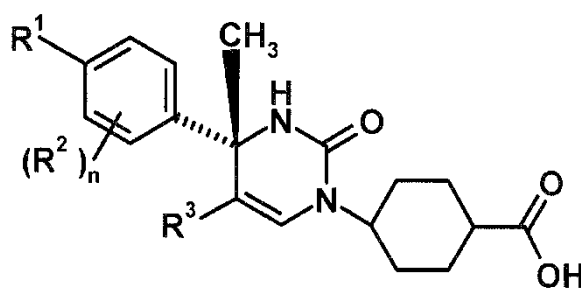
[IV-B-G]



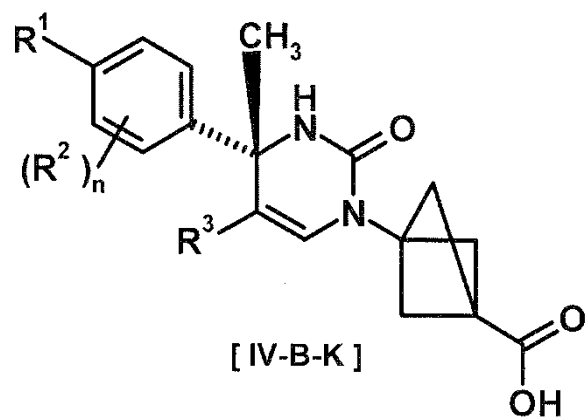
[IV-B-H]



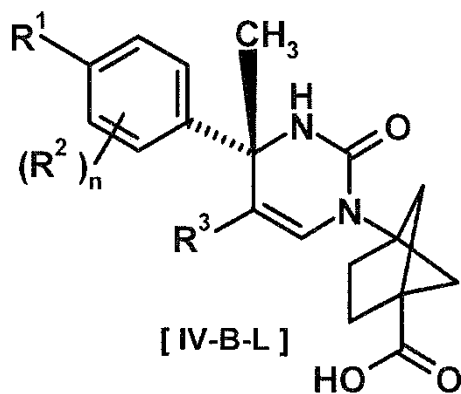
[IV-B-I]



[IV-B-J]



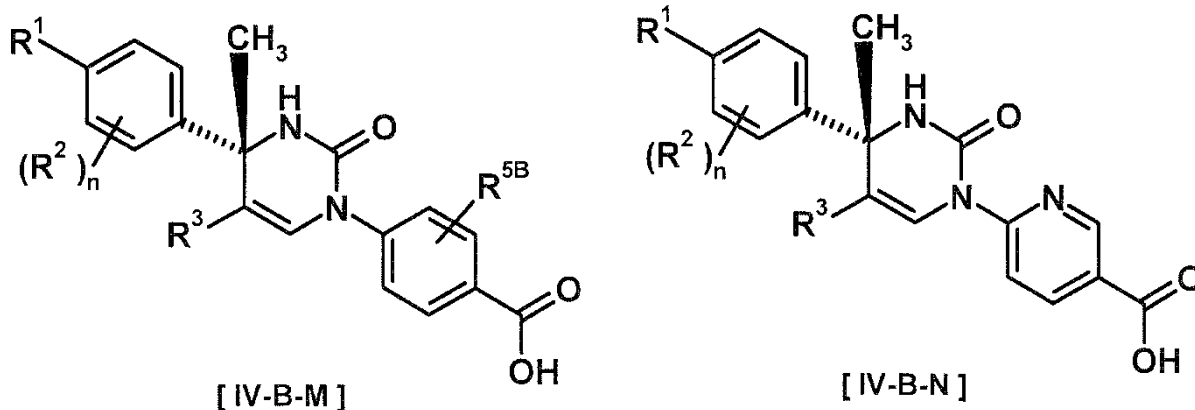
[IV-B-K]



[IV-B-L]

15





en las que

- 5  $R^3$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con un hidroxilo,  
 alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con un alcoxi  $C_{1-4}$  o  
 cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre  
 el Grupo  $X^b$ ;  
 10  $R^{5B}$  es hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-3}$  o trifluorometilo; y  
 los otros símbolos tienen los mismos significados que se definen en [01].

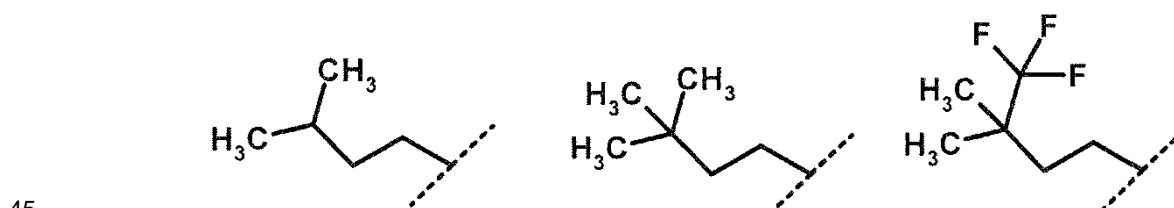
En las Fórmulas [IV-B-A] a [IV-B-N], uno más preferible es uno cualquiera los compuestos en los que

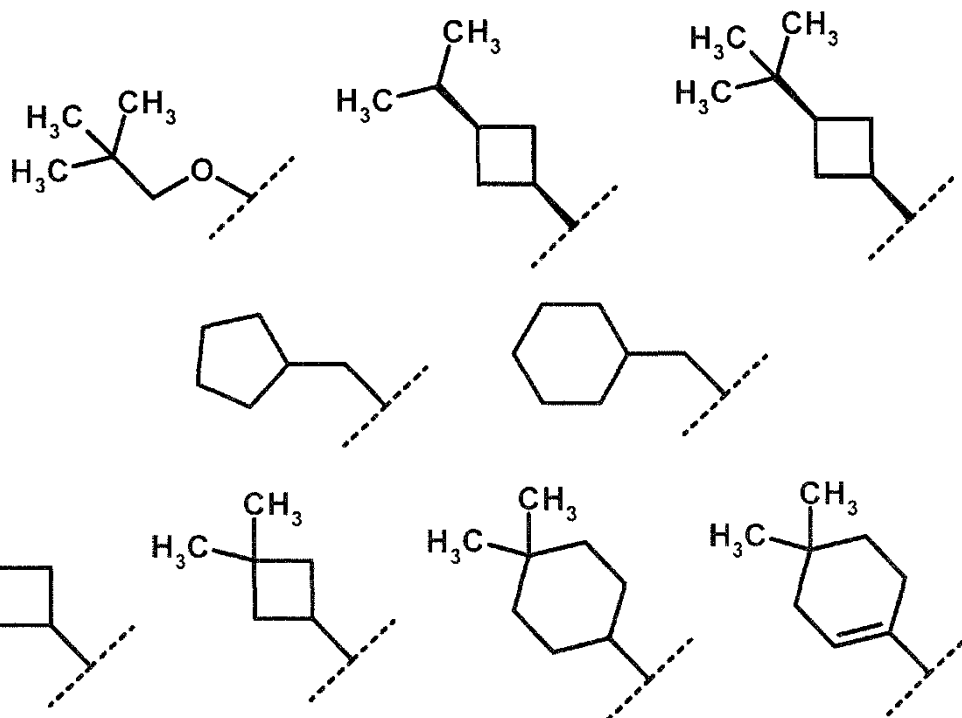
- 15  $R^1$  es  
 alquilo  $C_{4-8}$ ,  
 alquilo  $C_{3-7}$  sustituido con un trifluorometilo,  
 alquilo  $C_{1-5}$  sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo  $X^{a1}$ ,  
 alcoxi  $C_{3-6}$ ,  
 20 alcoxi  $C_{2-7}$  sustituido con un trifluorometilo,  
 alcoxi  $C_{1-3}$  sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo  $X^{a2}$ ,  
 cicloalquilo  $C_{4-6}$ ,  
 cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido con uno a dos alquilos  $C_{1-5}$  iguales o diferentes,  
 cicloalqueno  $C_{5-6}$  opcionalmente sustituido con uno a dos alquilos  $C_{1-4}$  iguales o diferentes, ciclohexilidenometilo  
 opcionalmente sustituido con uno a dos alquilos  $C_{1-3}$  iguales o diferentes, tetrahidropiran-4-ilidenometilo,  
 25 cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido con uno a dos halógenos iguales o  
 cicloalqueno  $C_{5-6}$  sustituido con uno a dos halógenos iguales; y  
 $R^2$  es flúor, cloro o trifluorometilo.

En las Fórmulas [IV-B-A] a [IV-B-N], uno todavía más preferible es uno cualquiera los compuestos en los que

- 30  $R^1$  es  
 alquilo  $C_{4-8}$ ,  
 alquilo  $C_{3-7}$  sustituido con un trifluorometilo,  
 alquilo  $C_{1-5}$  sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo  $X^{a1}$ ,  
 35 alcoxi  $C_{3-6}$ ,  
 cicloalquilo  $C_{4-6}$  sustituido con uno a dos alquilos  $C_{1-5}$  iguales o diferentes,  
 cicloalqueno  $C_{5-6}$  opcionalmente sustituido con uno a dos alquilos  $C_{1-4}$  iguales o diferentes,  
 cicloalquilo  $C_6$  sustituido con uno a dos halógenos iguales o cicloalqueno  $C_6$  sustituido con uno a dos halógenos  
 iguales; y  
 40  $R^2$  es cloro o trifluorometilo.

En una realización todavía más preferible de las Fórmulas [IV-B-A] a [IV-B-N],  $R^1$  es uno cualquiera de los siguientes sustituyentes.

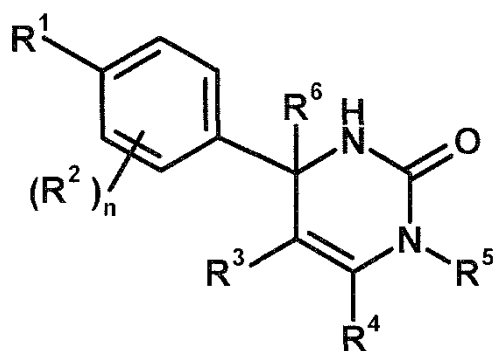




5

Otra realización de la presente invención también incluye las siguientes realizaciones.

10 [01a] Un compuesto de Fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



[I]

en la que

15

R<sup>1</sup> es

20

- (1) alquilo C<sub>4-8</sub>,
- (2) alqueno C<sub>4-8</sub>,
- (3) alquino C<sub>4-8</sub>,
- (4) alquilo C<sub>3-7</sub> sustituido con un trifluorometilo,
- (5) alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a1</sup>,
- (6) alcoxi C<sub>3-6</sub>,
- (7) alcoxi C<sub>2-7</sub> sustituido con un trifluorometilo,
- (8) alcoxi C<sub>1-3</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a2</sup>,
- (9) cicloalquilo C<sub>4-6</sub>,
- (10) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con uno a dos alquilo C<sub>1-4</sub>,
- (11) cicloalqueno C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido con uno a dos alquilo C<sub>1-4</sub>,
- (12) espiro cicloalquilo C<sub>6-11</sub> o
- (13) alcóxicarbonilo C<sub>1-3</sub>;

30

El Grupo X<sup>a1</sup> es

- 5 (a) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con de uno a tres alquilos C<sub>1-5</sub> iguales o diferentes,  
 (b) fenilo,  
 (c) alcoxi C<sub>2-4</sub>, y  
 (d) trimetilsililo;

El Grupo X<sup>a2</sup> es

- 10 (a) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (b) fenilo, y  
 (c) alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es

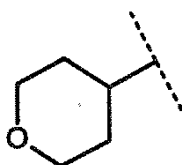
- 15 (1) halógeno,  
 (2) alquilo C<sub>1-6</sub>, o  
 (3) alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con fenilo;

20 n es un número entero de 0, 1 o 2, con la condición de que cuando n es 2, cada R<sup>2</sup> puede ser diferente entre sí; o

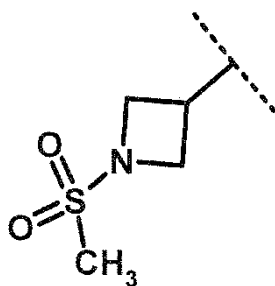
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden combinarse junto con el anillo de benceno al que están unidos para formar indanilo, donde el indanilo puede estar sustituido con de uno a dos alquilos C<sub>1-6</sub> iguales o diferentes;

R<sup>3</sup> es

- 25 (1) -Y<sup>b</sup>-COO-R<sup>30</sup>,  
 (2) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo,  
 (3) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo X<sup>b</sup>,  
 30 (4)



- 35 o  
 (5)



Y<sup>b</sup> es

- 40 (a) alquilenos C<sub>1-6</sub> o (b) cicloalquilenos C<sub>3-6</sub>;

R<sup>30</sup> es

- (a) hidrógeno o (b) alquilo C<sub>1-4</sub>;

El Grupo X<sup>b</sup> es

- 45 (a) halógeno y  
 (b) alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> es

- (1) hidrógeno o (2) metilo;

50 R<sup>5</sup> es

- (1)  $-Y^c-COO-R^{50}$ ,  
 (2) hidrógeno,  
 (3) alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con un alcoxi  $C_{1-3}$  o  
 (4) cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido con un hidroxi-alquilo  $C_{1-4}$ :

5

$Y^c$  es

- (a) alquileno  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con un hidroxilo,  
 (b)  $CH_2-CH_2-O-CH_2$  o  
 (c)  $(CH_2)_m-Y^{c1}-(CH_2)_w$ ;

10

m es un número entero de 0, 1 o 2;

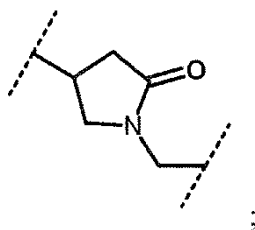
w es un número entero de 0, 1 o 2;

$Y^{c1}$  es

15

- (a) cicloalquileno  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido con un alquilo  $C_{1-3}$ ,  
 (b) fenileno,  
 (c) cicloalquileno  $C_{5-8}$  reticulado o  
 (d)

20



$R^{50}$  es

- (a) hidrógeno o (b) alquilo  $C_{1-4}$

25

$R^6$  es

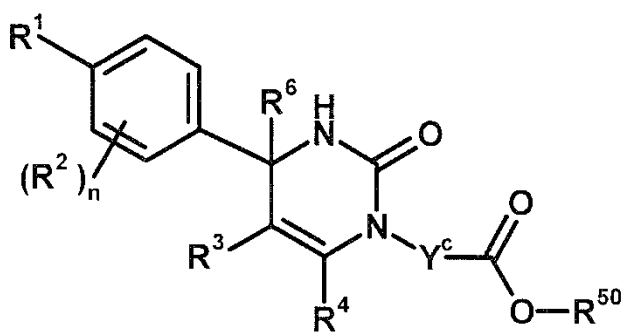
- (1) hidrógeno o (2) metilo;

con la condición de que

cuando  $R^5$  es  $-Y^c-COO-R^{50}$ ,  $Y^c$  es  $(CH_2)_m-Y^{c1}-(CH_2)_w$ , m y w son 0, e  $Y^{c1}$  es fenileno, entonces  $R^6$  es metilo; y  $R^3$  o  $R^5$  o ambos tienen "-COO-".

30

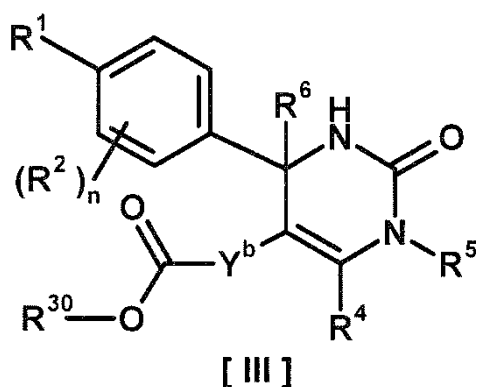
[02a] El compuesto de [01a], en el que el compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de Fórmula [II], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



[ II ]

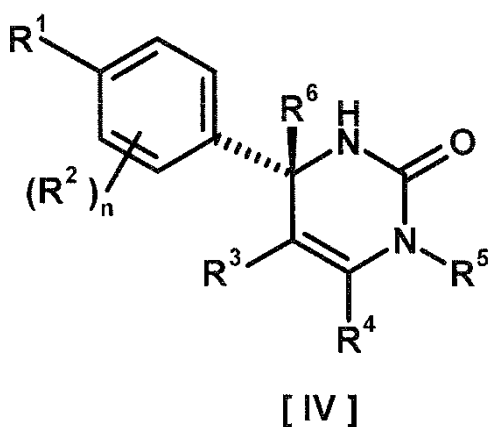
35

[03a] El compuesto de [01a], en el que el compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de Fórmula [III], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



[04a] El compuesto de [01a], en el que el compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de Fórmula [IV], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5



[05a] El compuesto de uno cualquiera de [01a] a [04a], en el que R<sup>6</sup> es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 [06a] El compuesto de uno cualquiera de [01a] a [05a], en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[07a] El compuesto de uno cualquiera de [01a] a [06a], en el que n es un número entero de 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 [08a] El compuesto de uno cualquiera de [01a] a [07a], en el que R<sup>2</sup> es halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[09a] El compuesto de [08a], en el que R<sup>2</sup> es cloro o flúor, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[10a] El compuesto de [02a], en el que R<sup>50</sup> es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[11a] El compuesto de [03a], en el que R<sup>30</sup> es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 [12a] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de uno cualquiera de [01a] a [11a] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[13a] Un antagonista de ROR<sub>γ</sub> que comprende el compuesto de uno cualquiera de [01a] a [11a] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 [14a] Un agente para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad autoinmunitaria, enfermedad alérgica, ojo seco, fibrosis y enfermedad metabólica, que comprende el compuesto de uno cualquiera de [01a] a [11a] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[15a] El agente de [14a], en donde la enfermedad es una enfermedad autoinmunitaria.

30 [16a] El agente de [15a], en donde la enfermedad autoinmunitaria se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, uveítis, polimialgia reumática y diabetes tipo I.

[17a] El agente de [14a], en donde la enfermedad es enfermedad metabólica.

[18a] El agente de [17a], en donde la enfermedad metabólica es diabetes.

35 [25a] Uso del compuesto de uno cualquiera de [01a] a [11a] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un antagonista de ROR<sub>γ</sub>.

[26a] Uso del compuesto de uno cualquiera de [01a] a [11a] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente para el tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad autoinmunitaria, enfermedad alérgica, ojo seco, fibrosis y enfermedad metabólica.

[27a] El uso de [26a], en donde la enfermedad es una enfermedad autoinmunitaria.

[28a] El uso de [27a], en donde la enfermedad autoinmunitaria se selecciona del grupo que consiste en artritis

reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, uveítis, polimialgia reumática y diabetes tipo I.

[29a] El uso de [26a], en donde la enfermedad es enfermedad metabólica.

[30a] El uso de [29a], en donde la enfermedad metabólica es diabetes.

[31a] Un compuesto de uno cualquiera de [01a] a [11a] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un antagonista de ROR $\gamma$ .

[32a] Un compuesto de uno cualquiera de [01a] a [11a] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un agente para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad autoinmunitaria, enfermedad alérgica, ojo seco, fibrosis y enfermedad metabólica.

[33a] El compuesto de [32a], en donde la enfermedad es una enfermedad autoinmunitaria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[34a] El compuesto de [33a], en donde la enfermedad autoinmunitaria se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, uveítis, polimialgia reumática y diabetes tipo I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[35a] El compuesto de [32a], en donde la enfermedad es enfermedad metabólica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. [36a] El compuesto de [35a], en donde la enfermedad metabólica es diabetes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable" puede ser cualquier sal sin toxicidad excesiva conocida en la técnica.

En particular, incluye, por ejemplo, una sal con un ácido inorgánico, una sal con un ácido orgánico, una sal con una base inorgánica y una sal con una base orgánica. Diversas formas de sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica y se enumeran en las siguientes referencias, por ejemplo:

(a) Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, p 1-19 (1977),

(b) Stahl et al., "Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection, and Use" (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002),

(c) Paulekuhn et al., J. Med. Chem., 50, p 6665-6672 (2007)

La sal con un ácido orgánico o ácido inorgánico incluye una sal con ácido acético, ácido adípico, ácido algínico, ácido 4-aminosalicílico, ácido anhidrometilenocítrico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, edetato cálcico, ácido alcanforico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido edético, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido dodecilsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glucoheptónico, ácido glicolilarsanílico, ácido hexilresorcílico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido yodhídrico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxi-1-etanosulfónico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido málico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido metilnitrico, metilenobis(ácido salicílico), ácido galactárico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 2-naftoico, ácido 1,5-naftalenodisulfónico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido péctico, ácido fosfórico, ácido pícrico, ácido propiónico, ácido poligalacturónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido teóclico, ácido tiocianico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecanoico, ácido asparagínico o ácido glutámico.

Una sal preferible con un ácido orgánico incluye una sal con ácido oxálico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido glucurónico, ácido oleico o ácido pamoico. Como alternativa, se ilustra una sal con ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido 2-hidroxi-1-etanosulfónico.

Una sal preferible con un ácido inorgánico incluye una sal con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido bromhídrico.

La sal con una base orgánica incluye una sal con arecolina, betaína, colina, clemizol, etilendiamina, N-metilglucamina, N-bencilfenetilamina, tris(hidroximetil)metilamina, arginina o lisina.

Una sal preferible con una base orgánica incluye una sal con tris(hidroximetil)metilamina, N-metilglucamina o lisina.

La sal con una base inorgánica incluye una sal con amonio, aluminio, bario, bismuto, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio o cinc.

Una sal preferible con una base inorgánica incluye una sal con sodio, potasio, calcio, magnesio o cinc.

De acuerdo con métodos conocidos, cada sal farmacéuticamente aceptable puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula [I] con una base inorgánica, una base orgánica, un ácido inorgánico o un ácido orgánico.

Una sal preferible de un compuesto de Fórmula [I] incluye una sal con sodio, potasio o calcio.

Otra sal preferible de un compuesto de Fórmula [I] incluye una sal con sodio, potasio, L-lisina, tris(hidroximetil)metilamina, dietilamina, piperazina o dicitclohexilamina.

5 Un compuesto de Fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede existir en su solvato.

El término "solvato" significa un compuesto donde una molécula de disolvente se coordina con un compuesto de Fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo e incluye un hidrato.

10 Se prefiere un solvato farmacéuticamente aceptable como el solvato, e incluye, por ejemplo, un hidrato, un etanolato y un dimetilsulfoxidato de un compuesto de Fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En particular, incluye, por ejemplo, un hemihidrato, 1 hidrato, 2 hidrato o 1 etanolato de un compuesto de Fórmula [I], o un monohidrato de una sal sódica de un compuesto de Fórmula [I] o un 1/2 etanolato de diclorhidrato del mismo.

15 De acuerdo con métodos conocidos, pueden obtenerse los solvatos.

Un compuesto de Fórmula [I] puede existir en forma de un tautómero. En ese caso, un compuesto de Fórmula [I] puede existir en forma de un tautómero individual o una mezcla de tautómeros.

20 Un compuesto de Fórmula [I] puede tener un doble enlace carbono-carbono. En ese caso, un compuesto de Fórmula [I] puede existir en forma de un isómero E, un isómero Z o una mezcla de isómeros E y Z.

25 Un compuesto de Fórmula [I] puede existir en forma de un estereoisómero que debe reconocerse como un isómero cis/trans. En ese caso, un compuesto de Fórmula [I] puede existir en forma de un isómero cis, un isómero trans o una mezcla de isómeros cis y trans.

30 Un compuesto de Fórmula [I] puede tener uno o más átomos de carbono asimétricos. En ese caso, un compuesto de Fórmula [I] puede existir en forma de un solo enantiómero, un solo diastereómero, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros.

Un compuesto de Fórmula [I] puede existir en forma de un atropisómero. En ese caso, un compuesto de Fórmula [I] puede existir en forma de un atropisómero individual o una mezcla de atropisómeros.

35 Un compuesto de Fórmula [I] puede tener simultáneamente múltiples características estructurales que pueden proporcionar los isómeros anteriores. Un compuesto de Fórmula [I] también puede contener los isómeros anteriores en cualquier proporción.

40 Las fórmulas, estructuras químicas o nombres químicos sin especificar una estereoquímica en el presente documento incluyen todos los isómeros anteriores que pueden existir, a menos que se especifique de otra manera.

45 Pueden aislarse mezclas de diastereómeros en cada diastereómero por un método convencional, tal como cromatografía o cristalización. Cada diastereómero también puede prepararse usando un material de partida que es un isómero individual en términos de estereoquímica o por un método de síntesis usando una reacción estereoselectiva.

Puede aislarse una mezcla de enantiómeros en cada enantiómero individual por un método bien conocido en la técnica.

50 Por ejemplo, una mezcla de enantiómeros puede hacerse reaccionar con un enantiómero sustancialmente puro que es conocido como un auxiliar quiral para formar una mezcla de diastereómeros, que después puede aislarse en un diastereómero con una proporción isomérica mejorada o un diastereómero individual sustancialmente puro por un método común, tal como cristalización fraccionada o cromatografía. El auxiliar quiral añadido puede retirarse del diastereómero aislado mediante una reacción de escisión para dar un enantiómero deseable.

55 Una mezcla de enantiómeros también puede separarse directamente por una cromatografía bien conocida en la técnica usando una fase estacionaria quiral.

60 Como alternativa, cualquiera de los enantiómeros también puede obtenerse usando un material de partida sustancialmente puro y ópticamente activo o una síntesis estereoselectiva (es decir, inducción asimétrica) a partir de un intermedio proquiral con un auxiliar quiral o catalizador asimétrico.

65 Una configuración absoluta puede determinarse por análisis cristalográfico de rayos X de un intermedio o producto cristalino. En ese caso, puede usarse si se necesita un intermedio o producto cristalino que se induce mediante un agente que tiene un centro asimétrico con una configuración conocida.

Un compuesto de Fórmula [I] puede marcarse con un átomo isotópico, tal como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C y <sup>35</sup>S.

5 Un compuesto de Fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es preferiblemente un compuesto sustancialmente purificado de Fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Uno más preferible es un compuesto de Fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo purificado en un 80 % o más pureza.

10 De acuerdo con los métodos conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica, una composición farmacéutica en la presente invención se puede preparar mezclando opcionalmente un compuesto de Fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos uno o más vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables en cualquier cantidad. Un contenido de un compuesto de Fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición farmacéutica depende de las formas de dosificación y las dosis, y es, por ejemplo, del 0,1 al 100 % en peso de la composición.

15 Una forma de dosificación de un compuesto de Fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluye una preparación oral tales como un comprimido, una cápsula, un gránulo, un polvo, una pastilla, un jarabe, una emulsión y una suspensión o una preparación parenteral tales como una preparación externa, un supositorio, una inyección, una gota ocular, una preparación nasal y una preparación pulmonar.

20 La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye diversas sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas comunes como material de formulación e incluye excipientes, disgregantes, aglutinantes, fluidificantes y lubricantes en una formulación sólida, disolventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes de tonicidad, tampones y agentes calmantes en una formulación líquida y bases, agentes emulsionantes, agentes humectantes, estabilizantes, agentes estabilizantes, dispersantes, plastificantes, reguladores de pH, promotores de absorción, gelificantes, conservantes, cargas, solubilizantes, agentes solubilizantes y agentes de suspensión en una  
25 formulación semisólida.

Un agente conservante, un agente antioxidante, un colorante o un agente edulcorante también pueden usarse opcionalmente como un aditivo.

30 El término "excipiente" incluye, por ejemplo, lactosa, azúcar blanco blando, D-manitol, D-sorbitol, almidón de maíz, dextrina, celulosa microcristalina, celulosa cristalina, carmelosa, carmelosa cálcica, carboximetilalmidón sódico, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y goma arábiga.

35 El término "disgregante" incluye, por ejemplo, carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa y celulosa cristalina.

40 El término "aglutinante" incluye, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, celulosa cristalina, azúcar blanco blando, dextrina, almidón, gelatina, carmelosa sódica y goma arábiga.

El término "fluidizante" incluye, por ejemplo, ácido silícico anhidro ligero y estearato de magnesio.

El término "lubricante" incluye, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato cálcico y talco.

45 El término "disolvente" incluye, por ejemplo, agua purificada, etanol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz y aceite de oliva.

50 La frase "agente solubilizante" incluye, por ejemplo, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trietanolamina, carbonato sódico y citrato sódico.

La frase "agente de suspensión" incluye, por ejemplo, cloruro de benzalconio, carmelosa, hidroxipropilcelulosa, propilenglicol, povidona, metilcelulosa y monoestearato de glicerilo.

55 La frase "agente de tonicidad" incluye, por ejemplo, glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio y D-manitol.

El término "tampón" incluye, por ejemplo, hidrogenofosfato sódico, acetato sódico, carbonato sódico y citrato sódico.

La frase "agente calmante" incluye, por ejemplo, alcohol bencílico.

60 El término "base" incluye, por ejemplo, agua, aceites animales o vegetales tales como aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite de ricino, alcoholes inferiores tales como etanol, propanol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol y fenol, ácido graso superior y un éster del mismo, ceras, alcoholes superiores, polialcoholes, hidrocarburos tales como vaselina blanca, parafina líquida y parafina, vaselina hidrófila, lanolina purificada, pomada absorbente, lanolina hidratada, pomada hidrófila, almidón, pululano, goma arábiga, goma tragacanto, gelatina, dextrano, derivados de celulosa tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, polímeros sintéticos tales como polímero de carboxivinilo, poliacrilato  
65



sódico, alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona, propilenglicol, macrogol tales como macrogol 200 a 600 y una combinación de dos o más de ellos.

5 La frase "agente conservante" incluye, por ejemplo, parahidroxibenzoato de etilo, clorobutanol, alcohol bencílico, deshidroacetato sódico y ácido sórbico.

La frase "agente antioxidante" incluye, por ejemplo, sulfito sódico y ácido ascórbico.

10 El término "colorante" incluye, por ejemplo, colorante alimentario tales como Food Red N.º 2 y N.º 3 y Food Yellow N.º 4 y N.º 5 y  $\beta$ -caroteno.

La frase "agente edulcorante" incluye, por ejemplo sacarina sódica, glicirrizato dipotásico y aspartamo.

15 Una composición farmacéutica en la presente invención puede administrarse tanto a humanos como a mamíferos que no sean humanos, tales como ratones, ratas, hámsteres, cobayas, conejos, gatos, perros, cerdos, ganado bovino, caballos, ovejas y monos por vía oral o parenteral tales como localmente, por vía rectal, por vía intravenosa, por vía intramuscular y por vía subcutánea. Aunque una dosis puede variar dependiendo de los sujetos, las enfermedades, los síntomas, las formas de dosificación, las vías de administración y similares, por ejemplo, cuando se administra por vía oral a un paciente adulto la dosis de un compuesto de Fórmula [I] como principio activo varía  
20 generalmente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1 g por día, que puede administrarse una o varias veces en una cantidad dividida.

25 Un compuesto de Fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una actividad inhibitora del Receptor huérfano y relacionado con retinoide (ROR $\gamma$ ) y es útil para tratar o prevenir diversas enfermedades o afecciones que se espera que mejoren ajustando la actividad inhibitora de ROR $\gamma$ , por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, psoriasis, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), espondilitis anquilosante, uveítis, polimialgia reumática, diabetes tipo I y enfermedad de injerto contra hospedador, enfermedades alérgicas tales como asma, ojo seco, fibrosis tales como fibrosis de pulmón y cirrosis biliar primaria y  
30 enfermedades metabólicas tales como diabetes.

La frase "antagonista de ROR $\gamma$ " significa un compuesto que tiene una capacidad que inhibe la función del Receptor huérfano y relacionado con el retinoide (ROR $\gamma$ ) para hacer que su actividad desaparezca o se reduzca.

35 "Inhibir ROR $\gamma$ " significa que una función de ROR $\gamma$  se inhibe para hacer que su actividad desaparezca o se reduzca, lo que incluye, por ejemplo, que la función de ROR $\gamma$  se inhibe de acuerdo con el Ejemplo de Prueba 1 descrito en lo sucesivo. "Inhibir ROR $\gamma$ " incluye preferentemente "inhibir ROR $\gamma$  humano". Inhibir la función o desaparecer o reducir la actividad puede llevarse a cabo preferentemente durante la indicación clínica en humanos.

40 La frase "inhibidor de ROR $\gamma$ " significa cualquier sustancia que inhibe ROR $\gamma$ , y puede ser un compuesto de bajo peso molecular, un ácido nucleico, polipéptido, proteína, anticuerpo, vacuna y similares. Un "inhibidor de ROR $\gamma$ " preferible es un "inhibidor de ROR $\gamma$  humano".

45 El término "tratar" usado en el presente documento incluye mejorar los síntomas, prevenir enfermedades graves, mantener una remisión, prevenir la exacerbación, así como prevenir la recaída.

El término "prevenir" usado en el presente documento significa suprimir la patogénesis de los síntomas.

50 La frase "enfermedad autoinmunitaria" significa un nombre genérico de enfermedades donde un sistema inmunitario reacciona de forma exagerada y ataca a las células y tejidos normales provocando síntomas y, en particular, incluye artritis reumatoide, psoriasis, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Behcet, sarcoidosis, enfermedad de Harada, espondilitis anquilosante, uveítis, polimialgia reumática, diabetes tipo I y enfermedad de injerto contra hospedador.

55 La frase "enfermedad alérgica" significa una enfermedad derivada de la afección donde se produce una reacción inmunitaria en exceso contra un determinado antígeno y, en particular, incluye dermatitis atópica, rinitis alérgica tales como alergia al polen, conjuntivitis alérgica, gastroenteritis alérgica, asma bronquial, asma infantil, alergia alimentaria, alergia a medicamentos y urticaria.

60 El término "fibrosis" significa una afección con aumento de los tejidos fibroconectivos y, en particular, incluye fibrosis pulmonar y cirrosis biliar primaria.

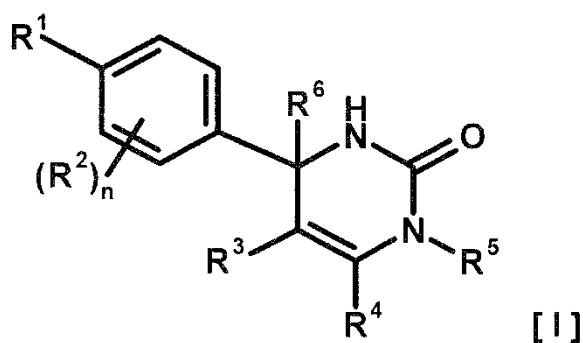
65 La frase "enfermedad metabólica" significa una enfermedad provocada por una anomalía del recambio metabólico o una enfermedad que incluye la anomalía metabólica como un elemento que constituye la patogénesis, e incluye, por ejemplo, diabetes tales como diabetes tipo I o diabetes tipo II.

En el presente documento, la propuesta de preferencias y opciones con respecto a las diferentes características de los compuestos, métodos, usos y composiciones comprende la propuesta de combinaciones de esas preferencias y opciones para las diferentes características, en la medida en que sean combinables y compatibles.

5 Los métodos para preparar un compuesto de Fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se ilustran a continuación. Sin embargo, no se pretende limitar un método para preparar un compuesto de Fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Cada compuesto obtenido en cada etapa puede aislarse y/o purificarse mediante métodos conocidos tales como destilación, recristalización y cromatografía en columna, si es necesario, pero una reacción puede proceder opcionalmente a una etapa secuencial sin aislamiento y purificación.

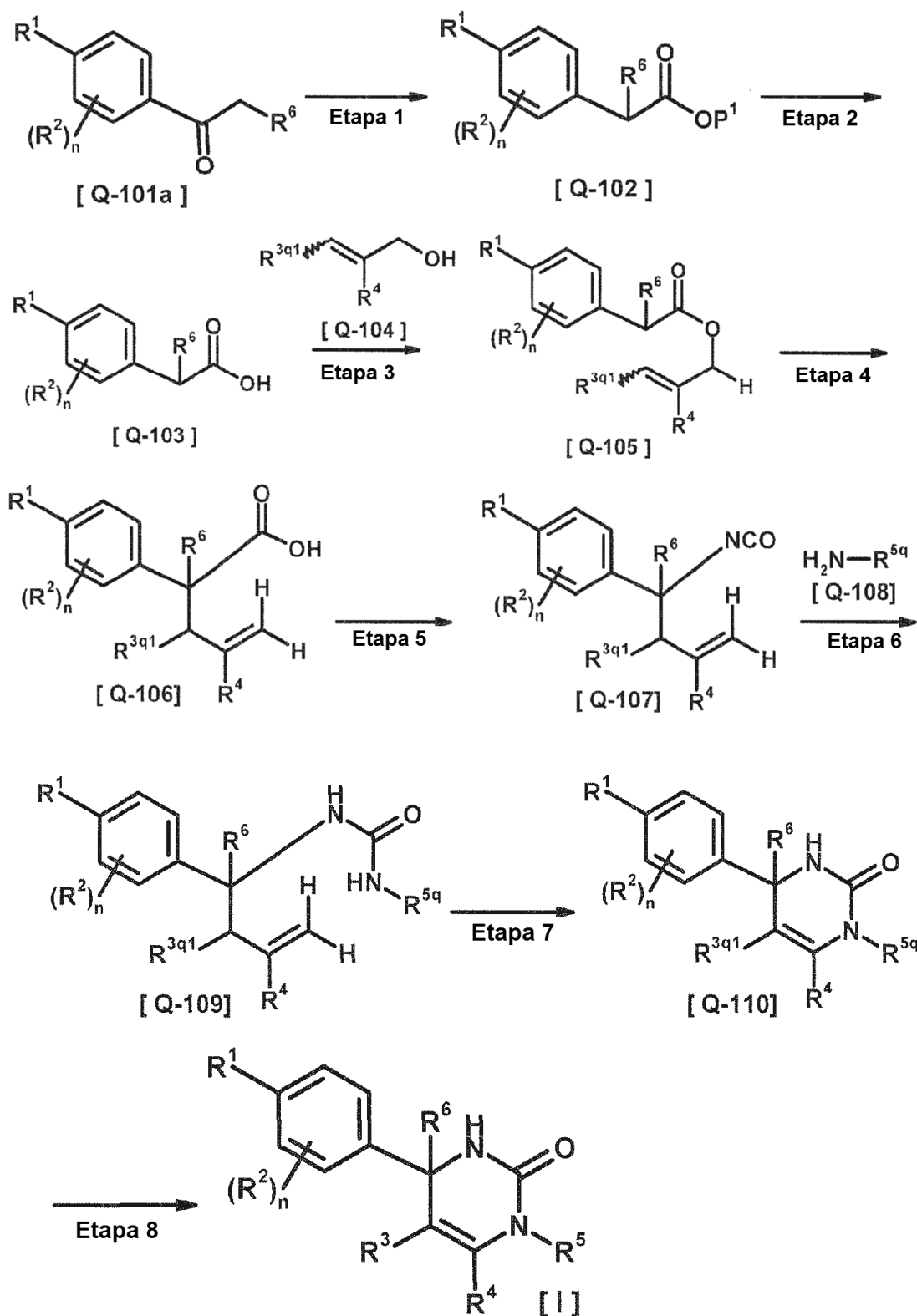
15 En particular, un compuesto de Fórmula [I] puede prepararse de acuerdo con los siguientes Métodos de Preparación 1 a 5, por ejemplo:



20 Cada definición de cada sustituyente en los esquemas en cada Método de Preparación es ilustrativa y no se limita a la misma.

Método de preparación 1

25 Un método para preparar compuestos de dihidropirimidin-2-ona mediante reacción de Claisen (1)



En la fórmula,

5

$P^1$  es, por ejemplo, alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^{3q1}$  es, por ejemplo,  $-Y^b-CH_2OP^2$  (en el que  $P^2$  es un grupo protector, tal como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBDMS)), alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con hidroxilo protegido con un  $P^2$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo  $X^b$ , 4-tetrahidropirano o 1-metanosulfonil-3-azetidino;

10

Y<sup>b</sup> es, por ejemplo, alquileo C<sub>1-6</sub> o cicloalquileo C<sub>3-6</sub>;

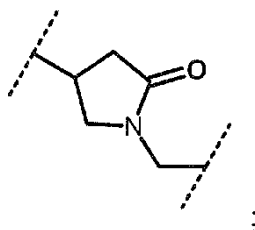
El Grupo X<sup>b</sup> es, por ejemplo, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>5a</sup> es, por ejemplo, -Y<sup>c</sup>-COO-R<sup>50</sup> (en el que R<sup>50</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>), hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> protegido con un P<sup>2</sup>;

Y<sup>c</sup> es alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxialquilo protegido con un P<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Y<sup>c1</sup>- (CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>; m es un número entero de 0, 1 o 2;

w es un número entero de 0, 1 o 2;

Y<sup>c1</sup> es, por ejemplo, cicloalquileo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>, fenileno, cicloalquileo C<sub>5-8</sub> reticulado o



y los otros símbolos tienen los mismos significados que se definen en [01].

#### Etapa 1

Un compuesto de Fórmula [Q-102] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-101a] mediante una reacción de reordenamiento con diacetoxiyodobenceno (por ejemplo, un método descrito en Chem. Pharm. Bull., 1985, 33, 1097-1103).

Un compuesto de Fórmula [Q-101a] puede prepararse por el Método de Preparación 6 descrito más adelante.

#### Etapa 2

Un compuesto de Fórmula [Q-103] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-102] por hidrólisis con una base.

La base incluye hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio. Una base preferible es hidróxido sódico.

Un disolvente incluye metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano y agua, y puede usarse sola o con una mezcla de dos o más de ellas. Un disolvente preferible es un disolvente mixto con etanol y agua.

Una temperatura de la reacción incluye de temperatura ambiente a 100 °C. Una temperatura de la reacción preferible es temperatura ambiente.

#### Etapa 3

Un compuesto de Fórmula [Q-105] puede prepararse mediante una reacción de condensación de un compuesto de Fórmula [Q-103] con un compuesto de Fórmula [Q-104].

Un agente de condensación incluye carbodiimida acuosa (WSC·HCl: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), difenilfosforilazida (DPPA) y carbonildiimidazol (CDI). Por ejemplo, se le pueden añadir opcionalmente monohidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol (HOBt·H<sub>2</sub>O) o 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Un agente de condensación preferible es una mezcla de carbodiimida acuosa (WSC·HCl: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP).

Un disolvente incluye tolueno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y acetona, y puede usarse sola o con una mezcla de dos o más de ellas. Un disolvente preferible es diclorometano.

Una temperatura de la reacción incluye de 0 °C a 100 °C. Una temperatura de la reacción preferible es temperatura ambiente.

Un compuesto de Fórmula [Q-104] puede prepararse por el Método de Preparación 7-1 descrito más adelante.

#### Etapa 4

Un compuesto de Fórmula [Q-106] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-105] en presencia de

una base y un compuesto de clorosilano mediante una reacción de reordenamiento de Irelly Claisen (por ejemplo, un método descrito en *Org. Lett.*, 2007, 9, 4431-4434).

5 La base incluye diisopropilamida de litio (LDA), hexametildisilazida de litio (LHMDS) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidida de litio (LiTMP). Una base preferible es diisopropilamida de litio (LDA).

El compuesto de clorosilano incluye cloruro de trimetilsililo y cloruro de *terc*-butildimetilsililo. Un compuesto de clorosilano preferible es cloruro de trimetilsililo.

10 Puede añadirse triamida hexametilfosfórica (HMPA) o N,N'-dimetilpropilenoúrea (DMPU) como aditivo.

Un disolvente incluye un disolvente de tipo éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano. Un disolvente preferible es tetrahidrofurano.

15 Una temperatura de la reacción incluye de -78 °C a 80 °C. Una temperatura de la reacción preferible es de -78 °C a temperatura ambiente.

#### Etapa 5

20 Un compuesto de Fórmula [Q-107] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-106] en presencia de una base mediante una reacción de azidación, seguido de una reacción de reordenamiento de Curtius.

Un agente de azidación incluye DPPA.

25 La base incluye trietilamina y diisopropiletilamina. Una base preferible es trietilamina.

Un disolvente incluye benceno, tolueno y xileno. Un disolvente preferible es tolueno.

30 Una temperatura de la reacción incluye de 0 °C a 140 °C. Una temperatura de la reacción preferible es 110 °C.

#### Etapa 6

35 Un compuesto de Fórmula [Q-109] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-107] y un compuesto de Fórmula [Q-108]. Cuando un compuesto de Fórmula [Q-108] es clorhidrato, pueden añadirse opcionalmente uno o más equivalentes de una base tal como trietilamina.

Un disolvente incluye benceno, tolueno, diclorometano, cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y acetona, y puede usarse sola o con una mezcla de dos o más de ellas. Un disolvente preferible es tetrahidrofurano.

40 Una temperatura de la reacción incluye de 0 °C a 80 °C. Una temperatura de la reacción preferible es de 0 °C a temperatura ambiente.

45 Un compuesto de Fórmula [Q-108] puede prepararse por el Método de Preparación 8-2 descrito más adelante.

#### Etapa 7

50 Un compuesto de Fórmula [Q-110] puede prepararse mediante una reacción de escisión oxidativa de *exo*-olefina de un compuesto de Fórmula [Q-109], seguido de una reacción de ciclación con un ácido.

La reacción de escisión oxidativa incluye oxidación de ozono mediante tratamiento reductivo. Un agente de reducción usado en la reacción de escisión oxidativa incluye sulfuro de dimetilo y trifenilfosfina. Un agente de reducción preferible es sulfuro de dimetilo.

55 El ácido usado en la reacción de ciclación incluye ácido clorhídrico, ácido acético, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético y ácido *p*-toluenosulfónico. Un ácido preferible es ácido clorhídrico. El ácido usado en la reacción de ciclación puede mezclarse desde el principio con reactantes o pueden añadirse al sistema de reacción después de la finalización de la reacción de escisión oxidativa.

60 Un disolvente incluye metanol, etanol, alcohol isopropílico, *terc*-butanol, diclorometano y cloroformo, y puede usarse sola o con una mezcla de dos o más de ellas. Un disolvente preferible es metanol o un disolvente mixto de metanol con diclorometano.

65 Una temperatura de la reacción incluye de -100 °C a 80 °C. Una temperatura de la reacción preferible es de -78 °C a temperatura ambiente.

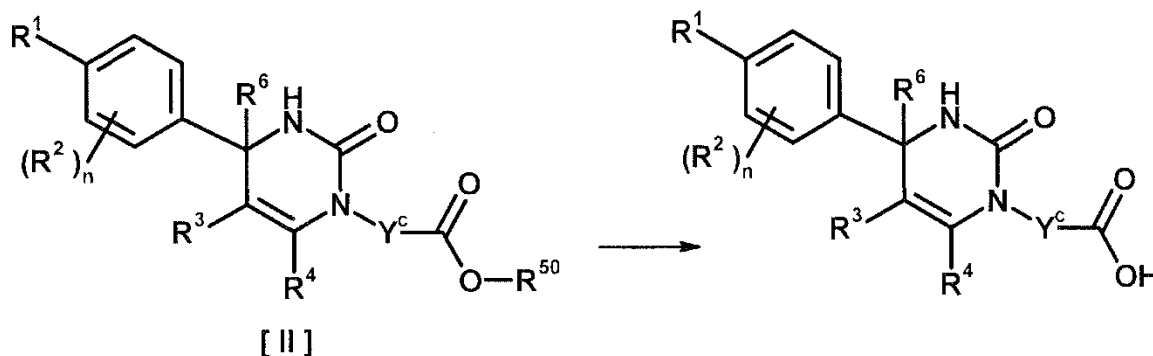
## Etapa 8

Un compuesto de Fórmula [I] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-110] por el siguiente método. Por ejemplo, un compuesto cuyo R<sup>3</sup> o R<sup>5</sup> tiene un grupo hidroxilo como un sustituyente en un compuesto de Fórmula [I] y el grupo hidroxilo se protege con P<sup>2</sup> puede prepararse mediante una reacción de desprotección de P<sup>2</sup>. La reacción de desprotección puede realizarse a partir del compuesto obtenido en la reacción de ciclación por un método descrito en una referencia (por ejemplo, un método descrito en Peter G. M. Wuts (2007). Green's Protective Groups in Organic Synthesis Cuarta Edición, Weinheim, Alemania, Wiley-VCH, 165-215). Como alternativa, la reacción puede realizarse en condiciones ácidas simultáneamente con la reacción de ciclación.

Un compuesto que R<sup>3</sup> tiene un grupo carboxilo como un sustituyente en un compuesto de Fórmula [I] puede prepararse oxidando un compuesto cuyo R<sup>3q1</sup> tiene un grupo hidroxilo primario como un sustituyente con un reactivo de Dess-Martin a un aldehído (por ejemplo, un método descrito en J. Org. Chem., 2000, 65, 5498-5505), seguido de una reacción de oxidación del aldehído con 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo (TEMPO) y ácido cloroso (por ejemplo, un método descrito en J. Org. Chem., 1999, 64, 2564-2566). Como alternativa, un compuesto cuyo R<sup>3</sup> tiene un grupo carboxilo como un sustituyente puede prepararse a partir de un compuesto cuyo R<sup>3q1</sup> tiene un éster como un sustituyente mediante una reacción de hidrólisis. La reacción de hidrólisis puede realizarse por un método de la Etapa 2 anterior o una reacción de hidrólisis con un ácido, tal como ácido trifluoroacético.

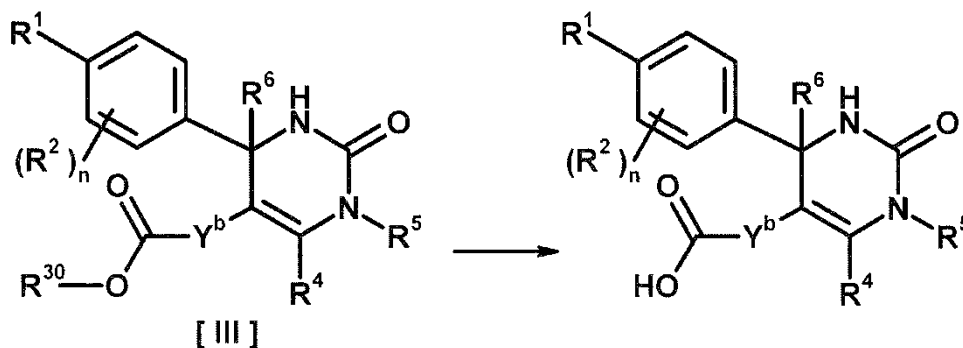
Un compuesto cuyo R<sup>5</sup> tiene un grupo carboxilo como un sustituyente en un compuesto de Fórmula [I] puede prepararse por una reacción de oxidación de un grupo hidroxilo o una reacción de hidrólisis de un éster de acuerdo con el Método de Preparación del compuesto cuyo R<sup>3</sup> tiene un grupo carboxilo como sustituyente.

Por ejemplo, cuando R<sup>5</sup> es "-Y<sup>c</sup>-COO-R<sup>50</sup>", el compuesto puede prepararse mediante la siguiente reacción de hidrólisis:



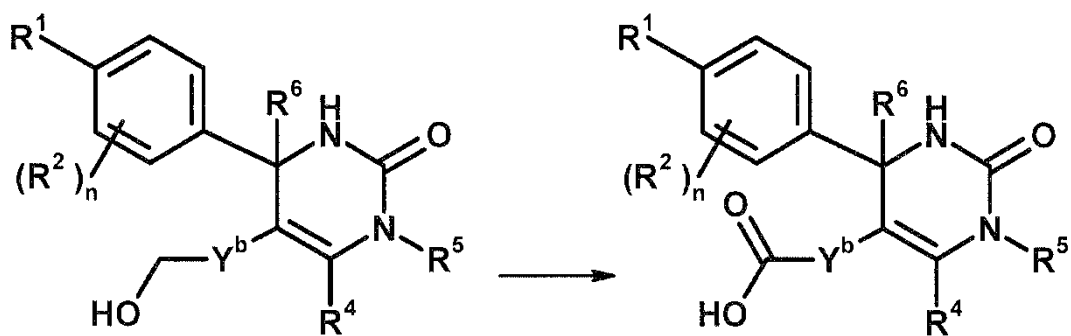
en la que R<sup>50</sup> es, por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub> y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Por ejemplo, cuando R<sup>3</sup> es "-Y<sup>b</sup>-COO-R<sup>30</sup>", el compuesto puede prepararse mediante la siguiente reacción de hidrólisis:



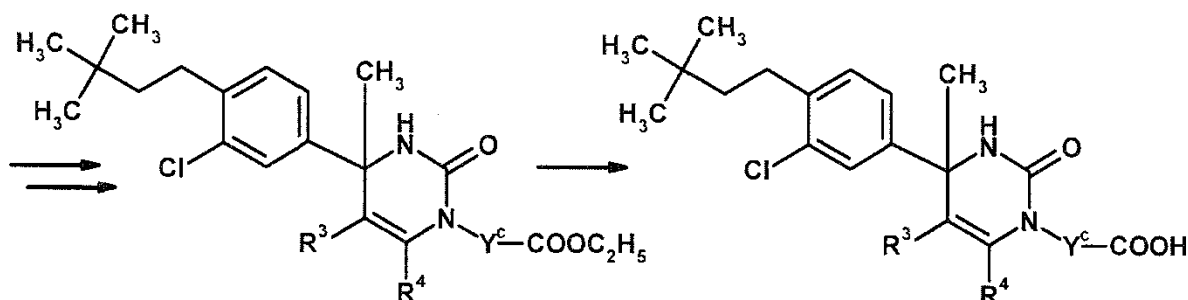
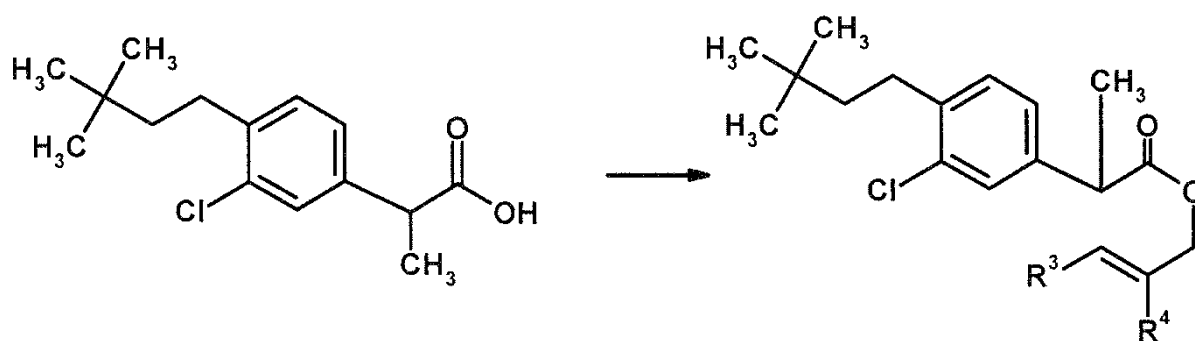
en la que R<sup>30</sup> es, por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub> y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Por ejemplo, cuando R<sup>3</sup> es "-Y<sup>b</sup>-COO-R<sup>30</sup>" en el que R<sup>30</sup> es hidrógeno, el compuesto puede prepararse mediante la siguiente reacción de oxidación:



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

5 Un ejemplo del Método de Preparación 1 es de la siguiente manera.

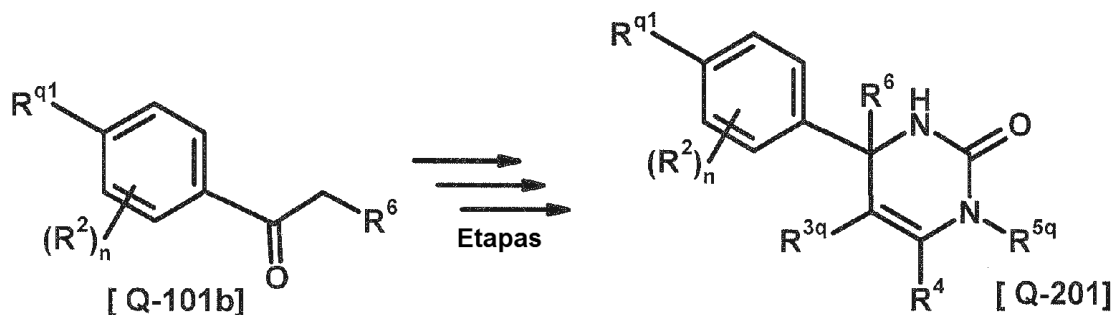


10

Método de preparación 2

Un método para preparar compuestos de dihidropirimidin-2-ona mediante reacción de Claisen (2)

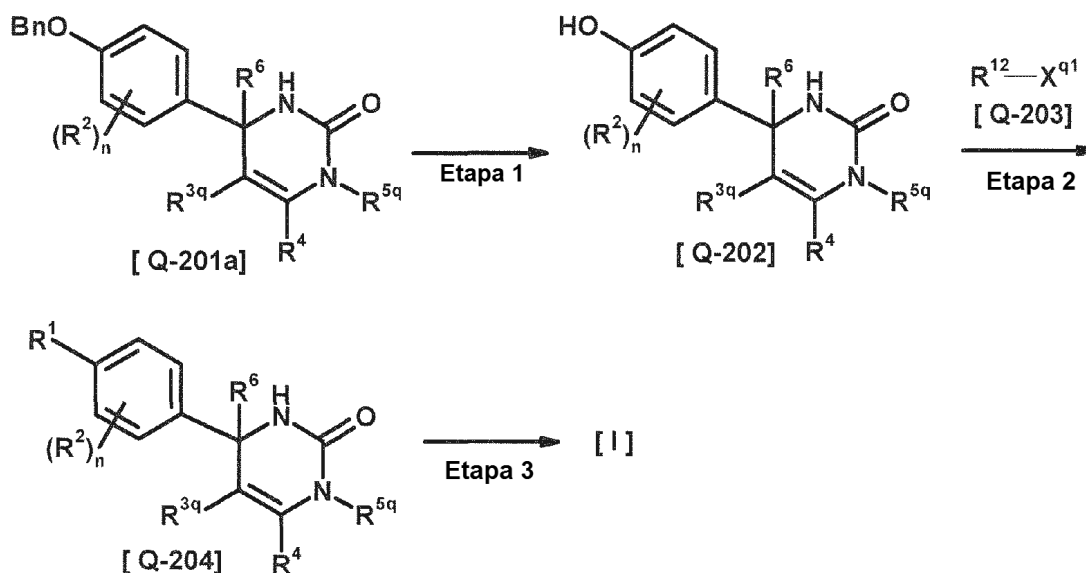
15 Un compuesto de Fórmula [I] también puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-201] preparado a partir de un compuesto de Fórmula [Q-101b] de acuerdo con el Método de Preparación 1.



20 En la fórmula,  $R^{q1}$  es, por ejemplo, bromo, yodo o benciloxi,  $R^{3q}$  es, por ejemplo,  $-Y^b-COO-R^{q30}$  (en el que  $R^{q30}$  es alquilo  $C_{1-4}$ ), alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con un alcoxi  $C_{1-3}$  o cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido con hidroxi-alquilo  $C_{1-4}$  protegido con un  $P^2$ , y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

## Método de Preparación 2-1

5 Un compuesto cuyo R<sup>1</sup> es alcoxi C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>2-7</sub> sustituido con un trifluorometilo o alcoxi C<sub>1-3</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a2</sup> en la Fórmula [I] puede prepararse por el siguiente método.



10 En la fórmula, Bn es bencilo, X<sup>q1</sup> es un grupo saliente, tal como halógeno o un grupo hidroxilo, R<sup>12</sup> es un sustituyente (por ejemplo, alquilo C<sub>3-6</sub>) que se combina junto con el átomo de oxígeno en el anillo de benceno para formar alcoxi C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>2-7</sub> sustituido con un trifluorometilo o alcoxi C<sub>1-3</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a2</sup>, R<sup>1</sup> es, por ejemplo, alcoxi C<sub>3-6</sub> o alcoxi C<sub>2-7</sub> sustituido con un trifluorometilo, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

## 15 Etapa 1

Un compuesto de Fórmula [Q-202] puede prepararse desprotegiendo el grupo bencilo de un compuesto de Fórmula [Q-201a] de acuerdo con un método descrito en una referencia (por ejemplo, un método descrito en Peter G. M. Wuts (2007) Green's Protective Groups in Organic Synthesis Cuarta Edición, Weinheim, Alemania, Wiley-VCH, pp. 102-120). Por ejemplo, el grupo bencilo puede retirarse mediante una reacción en presencia de un ácido de Lewis en la etapa.

25 El ácido de Lewis incluye tribromuro de boro, tricloruro de boro y yoduro de trimetilsililo. Un ácido de Lewis preferible es tribromuro de boro.

Un disolvente incluye benceno, tolueno, diclorometano y cloroformo. Un disolvente preferible es diclorometano.

Una temperatura de la reacción incluye de -78 °C a 80 °C. Una temperatura de la reacción preferible es -78 °C.

## 30 Etapa 2

Un compuesto de Fórmula [Q-204] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-202] y un compuesto de Fórmula [Q-203].

35 Cuando X<sup>q1</sup> es un grupo saliente, tal como halógeno (reacción de alquilación):

Un compuesto de Fórmula [Q-202] puede acoplarse con un compuesto de Fórmula [Q-203] en presencia de una base para dar un compuesto de Fórmula [Q-204].

40 La base incluye carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio e hidrogenocarbonato sódico. Una base preferible es carbonato de cesio.

Un disolvente incluye éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, acetona, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfóxido. Un disolvente preferible es



N,N-dimetilformamida.

Una temperatura de la reacción es de temperatura ambiente a 120 °C. Una temperatura de la reacción preferible es 100 °C.

5

Cuando X<sup>q1</sup> es un grupo hidroxilo (reacción de Mitsunobu):

Un compuesto de Fórmula [Q-202] puede someterse a una reacción de Mitsunobu con un compuesto de Fórmula [Q-203] en un disolvente en presencia de bis(2-metoxietil)azodicarboxilato y trifenilfosfina para dar un compuesto de Fórmula [Q-204].

10

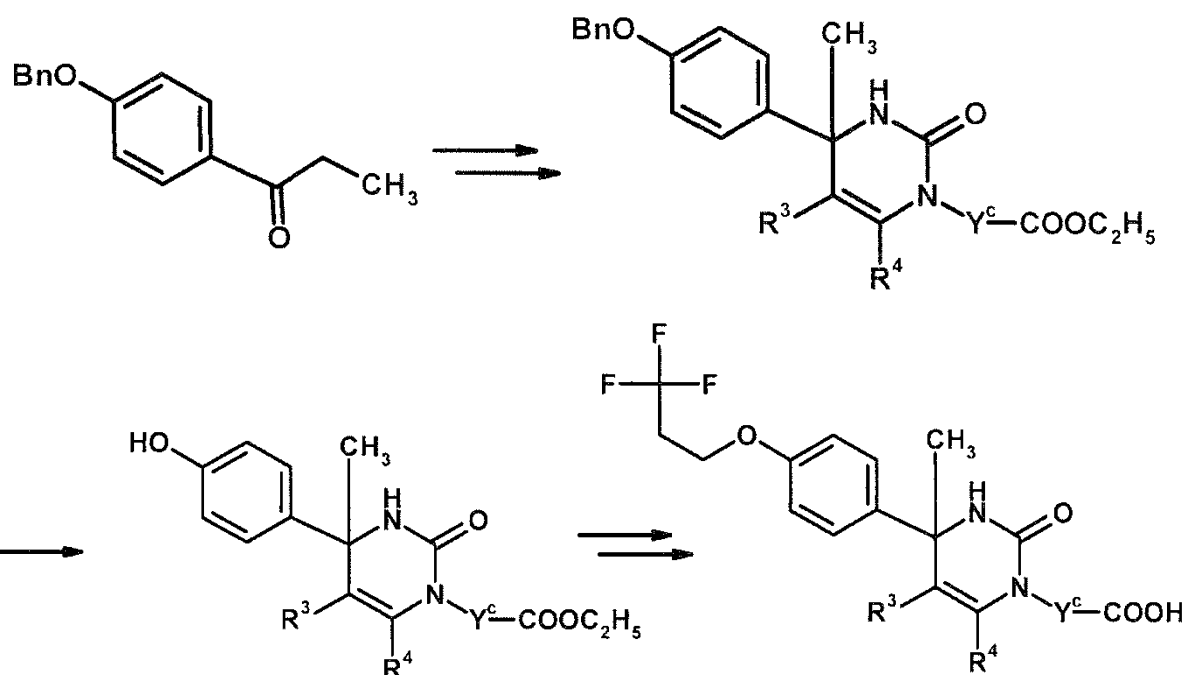
El disolvente incluye cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano y tolueno. Un disolvente preferible es tetrahidrofurano.

15 Una temperatura de la reacción incluye de 0 °C a 100 °C. Una temperatura de la reacción preferible es de temperatura ambiente a 60 °C.

Etapa 3

20 Un compuesto de Fórmula [I] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-204] de acuerdo con la Etapa 8 del Método de Preparación 1.

Un ejemplo del Método de Preparación 2-1 es de la siguiente manera.



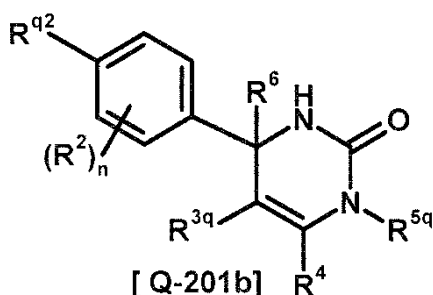
25

Método de Preparación 2-2

30

Un compuesto cuyo R<sup>1</sup> es, por ejemplo, alquilo C<sub>4-8</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a1</sup> en la Fórmula [I] (con la condición de que R<sup>1</sup> no sea alcoxi C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>2-7</sub> sustituido con un trifluorometilo o alcoxi C<sub>1-3</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a2</sup>) puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-201b] mediante una reacción de acoplamiento cruzado o una reacción de inserción de monóxido de carbono:

35

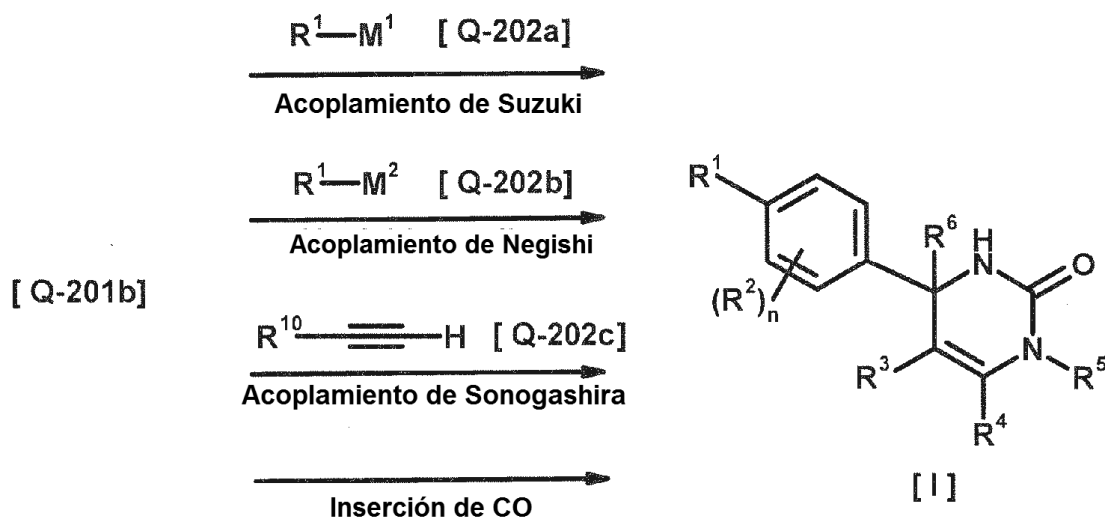


en la que  $R^{q2}$  es, por ejemplo, bromo, yodo o trifluorometano sulfonyloxi y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

5

La reacción de acoplamiento cruzado incluye un método descrito en una referencia (por ejemplo, un método descrito en F. Diederich, P. J. Stang (1998). Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Weinheim, Alemania, Wiley-VCH), y la reacción de inserción de monóxido de carbono incluye un método descrito en una referencia (por ejemplo, M. Schlosser (1994). Organometallics in Synthesis, Weinheim, Alemania, Wiley-VCH).

10



15

En la fórmula,  $R^1$  es, por ejemplo, alquilo  $C_{4-8}$  o alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo  $X^{a1}$  (con la condición de que  $R^1$  no sea alcoxi  $C_{3-6}$ , alcoxi  $C_{2-7}$  sustituido con un trifluorometilo o alcoxi  $C_{1-3}$  sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo  $X^{a2}$ ),  $R^{10}$  es, por ejemplo, alquilo  $C_{2-6}$ ,  $M^1$  es ácido borónico, éster del ácido borónico o sal trifluoroborato,  $M^2$  es cinc o haluro de cinc, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

20

Para compuestos de Fórmula [Q-202a], Fórmula [Q-202b] y Fórmula [Q-202c], puede usarse solo un producto disponible en el mercado (por ejemplo, ácido isobutilborónico, pinacol éster del ácido 1-hexilborónico, (3,3-dimetilbutil)trifluoroborato potásico, bromuro de butilcinc, ciclohexilacetileno) o pueden prepararse, por ejemplo, a partir de un  $R^1\text{—}X^{aq}$  disponible en el mercado (por ejemplo, 1-cloro-3,3-dimetil-butano, bromometil-ciclohexano;  $X^{aq}$  es cloro, bromo o yodo) de acuerdo con métodos conocidos.

25

Por ejemplo, un compuesto de Fórmula [Q-202a] puede prepararse mediante el siguiente método.

30

Un compuesto cuyo  $M^1$  es ácido borónico puede prepararse preparando un reactivo de Grignard a partir de un compuesto disponible en el mercado, tal como  $R^1\text{—}Br$  y magnesio para que reaccione con borato de trimetilo, borato de triisopropilo, por ejemplo.

Un compuesto cuyo  $M^1$  es éster del ácido borónico puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de ácido borónico con pinacol.

35

Un compuesto cuyo  $M^1$  es sal trifluoroborato puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de ácido borónico con hidrogenofluoruro potásico.

Por ejemplo, un compuesto de Fórmula [Q-202b] puede prepararse a partir de un compuesto disponible en el mercado, tal como  $R^1\text{—}I$  y cinc.

Un agente de activación de cinc incluye yodo, cloruro de trimetilsililo y 1,2-dibromoetano, y puede usarse solo o mediante mezcla de dos o más de ellos. Un agente de activación preferible es cloruro de trimetilsililo o 1,2-dibromoetano.

5 Un disolvente incluye tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida. Un disolvente preferible es tetrahidrofurano o dimetilacetamida.

10 Una temperatura de la reacción incluye de temperatura ambiente a 80 °C. Una temperatura de la reacción preferible es temperatura ambiente.

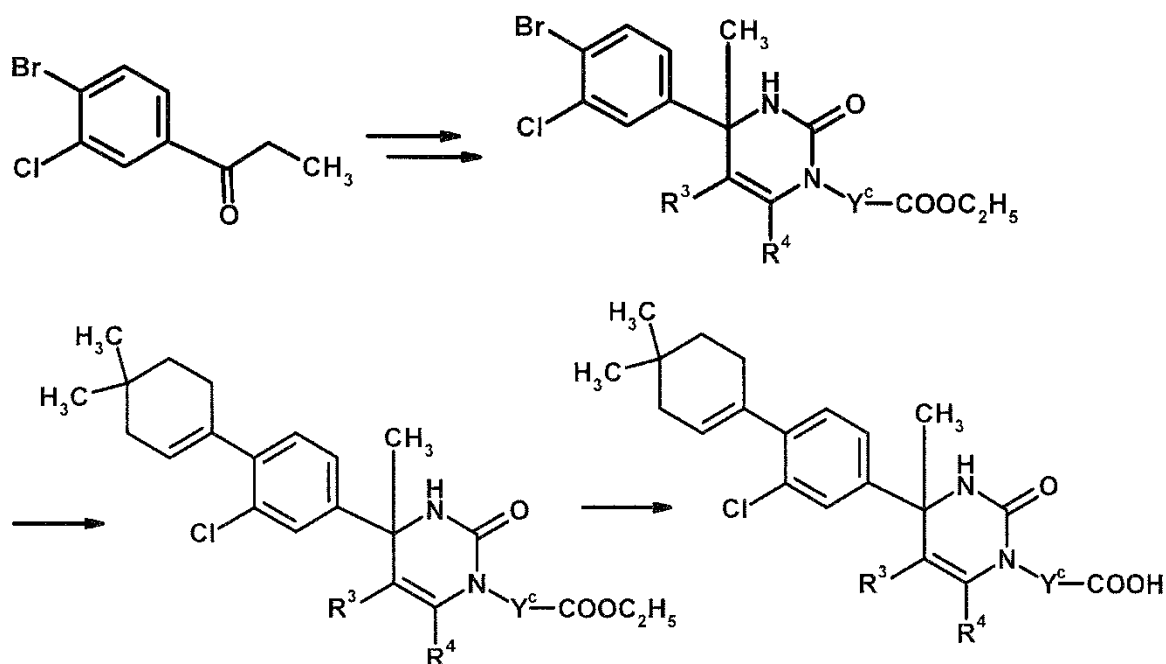
Por ejemplo, un producto disponible en el mercado, tal como 3,3-dimetil-1-butina, ciclohexilacetileno y fenilacetileno puede usarse para un compuesto de Fórmula [Q-202c].

15 Un compuesto de alquíneno de Fórmula [I] obtenido mediante una reacción de Sonogashira puede convertirse en un compuesto de alquilo mediante una reacción catalítica de adición de hidrógeno con un catalizador, tal como paladio sobre carbono, platino sobre carbono y rodio-alúmina.

20 En la reacción de inserción de monóxido de carbono, un compuesto de Fórmula [Q-201b] puede hacerse reaccionar en un disolvente de alcohol, tal como etanol para convertirse en un éster correspondiente al alcohol.

En un compuesto de Fórmula [I], un compuesto cuyo R<sup>3</sup> o R<sup>5</sup> tiene un grupo hidroxilo como un sustituyente, un compuesto cuyo R<sup>3</sup> tiene un grupo carboxilo como un sustituyente o un compuesto cuyo R<sup>5</sup> tiene un grupo carboxilo como un sustituyente puede prepararse de acuerdo con la Etapa 3 del Método de Preparación 2-1.

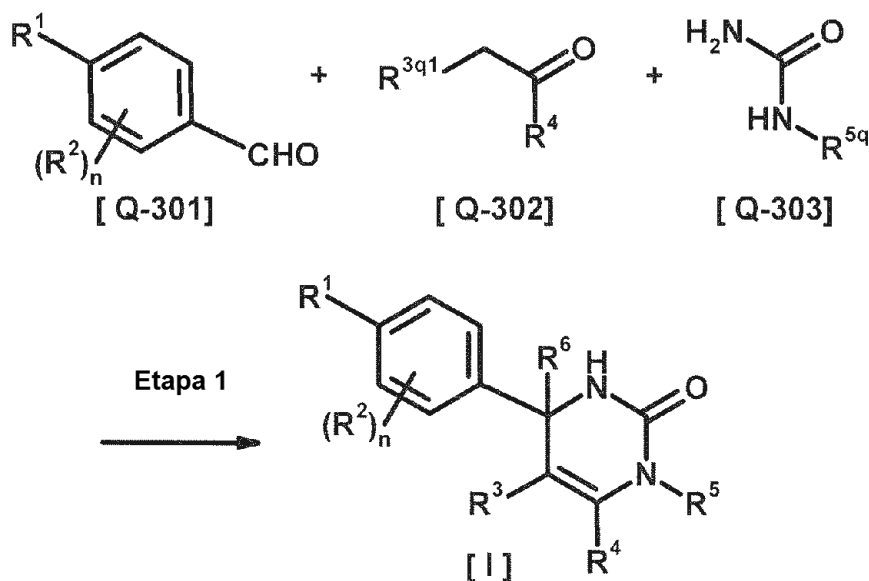
25 Un ejemplo del Método de Preparación 2-2 es de la siguiente manera.



30 Método de preparación 3

Un método para preparar compuestos de dihidropirimidin-2-ona mediante reacción de Biginelli

35 Un compuesto cuyo R<sup>6</sup> es hidrógeno en un compuesto de Fórmula [I] puede prepararse mediante una reacción de Biginelli.



En la fórmula,  $R^6$  es hidrógeno y cada símbolo tiene el mismo significado que se define anteriormente.

#### 5 Etapa 1

Un compuesto de Fórmula [I] puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula [Q-301], un compuesto de Fórmula [Q-302] y un compuesto de Fórmula [Q-303] en presencia de un ácido.

10 El ácido incluye ácido clorhídrico, ácido acético, trimetilclorosilano y ácido p-toluenosulfónico. Un ácido preferible es trimetilclorosilano.

15 Un disolvente incluye tolueno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y acetona, y puede usarse sola o con una mezcla de dos o más de ellas. Un disolvente preferible en la reacción es un disolvente mixto de acetonitrilo y N,N-dimetilformamida.

Una temperatura de la reacción incluye de  $0^\circ\text{C}$  a  $140^\circ\text{C}$ . Una temperatura de la reacción preferible es de temperatura ambiente a  $120^\circ\text{C}$ .

20 Un compuesto de Fórmula [Q-301] puede prepararse por el Método de Preparación 6 descrito más adelante.

Un compuesto de Fórmula [Q-302] puede prepararse por el Método de Preparación 7-2 descrito más adelante.

Un compuesto de Fórmula [Q-303] puede prepararse por el Método de Preparación 8-3 descrito más adelante.

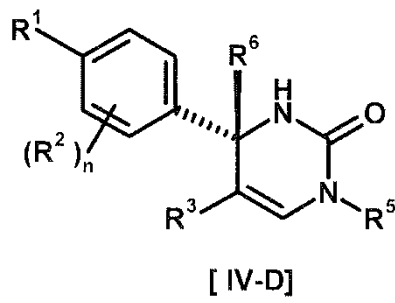
25 Un compuesto cuyo  $R^3$  o  $R^5$  tiene un grupo hidroxilo como un sustituyente, un compuesto cuyo  $R^3$  tiene un grupo carboxilo como un sustituyente o un compuesto cuyo  $R^5$  tiene un grupo carboxilo como un sustituyente en un compuesto de Fórmula [I] puede prepararse de acuerdo con la Etapa 3 del Método de Preparación 2-1.

#### 30 Método de preparación 4

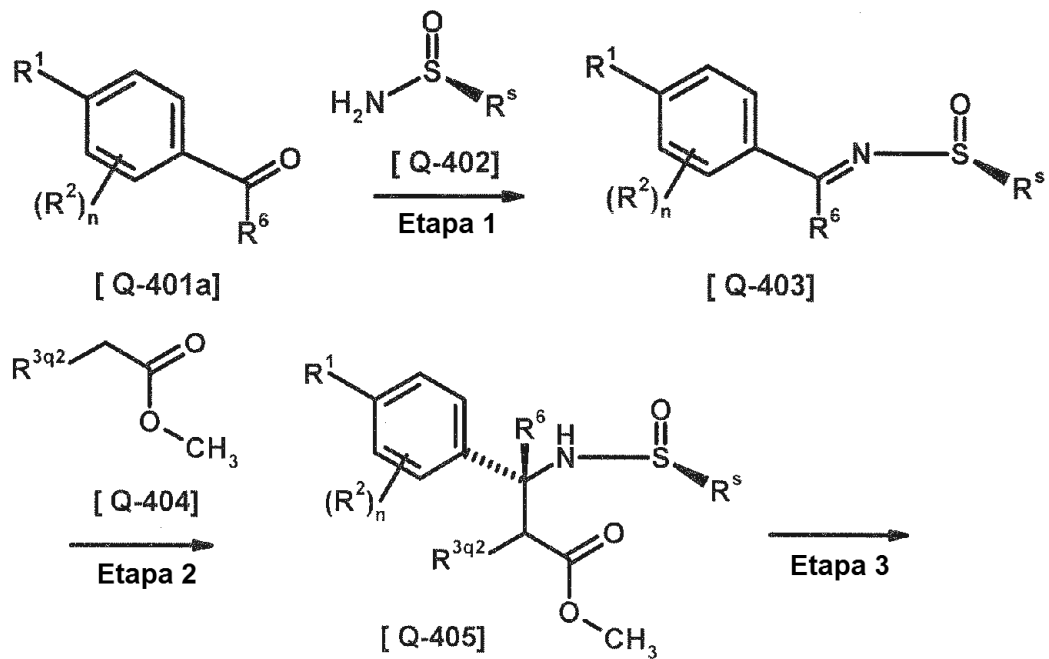
Un método para preparar compuestos de dihidropirimidin-2-ona usando sulfonilamida ópticamente activa (1)

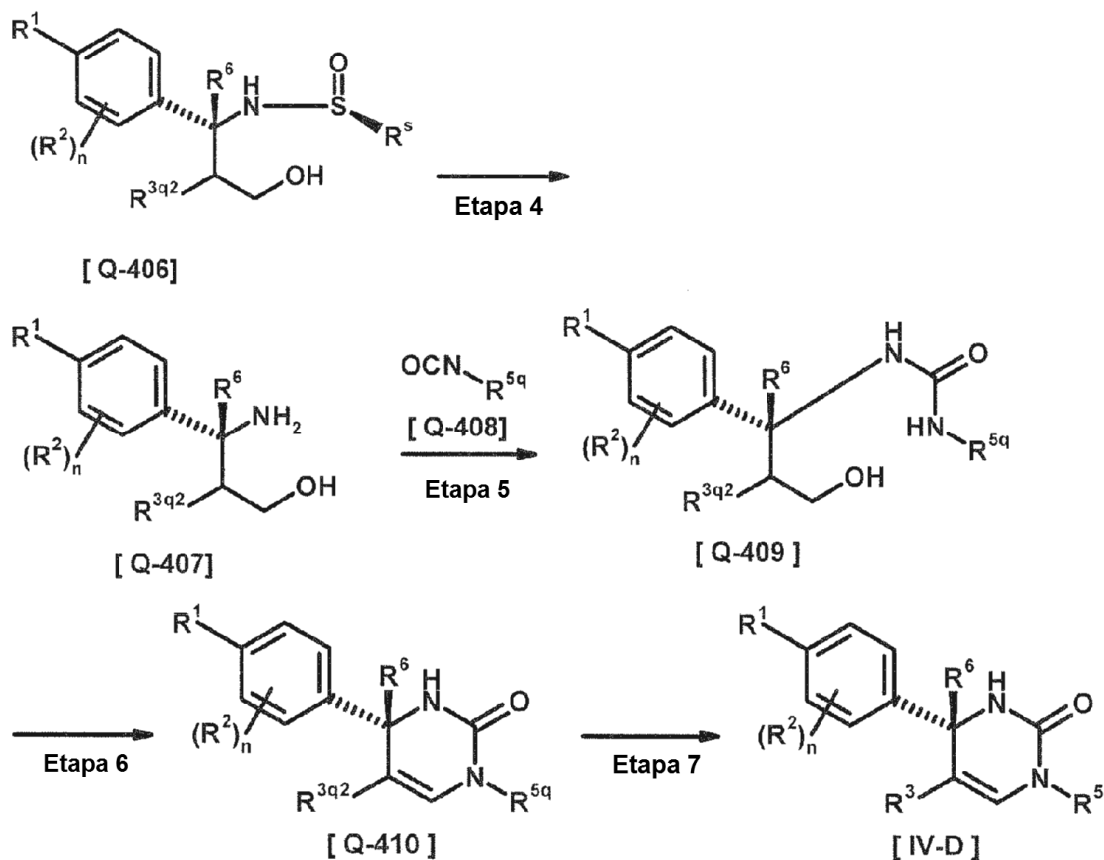
Un compuesto de Fórmula [IV-D] en la que  $R^4$  es hidrógeno en un compuesto de Fórmula [I]:

35



puede prepararse mediante una síntesis asimétrica con sulfonilamida ópticamente activa.



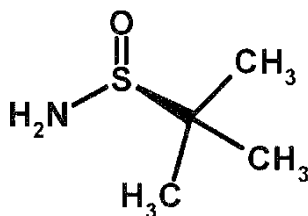


En la fórmula,  $R^{3q2}$  es, por ejemplo,  $-Y^b-CH_2OP^3$  (en el que  $P^3$  es un grupo protector, tal como *tert*-butildifenilsililo (TBDPS) y bencilo), alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo protegido con un  $P^3$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo  $X^b$ , 4-tetrahidropirano o 1-metanosulfonil-3-azetidino;  $R^5$  es, por ejemplo, *tert*-butilo; y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Etapa 1

10 Un compuesto de Fórmula [Q-403] puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula [Q-401a] y un compuesto de Fórmula [Q-402] en presencia de un ácido de Lewis de acuerdo con un método descrito en una referencia (por ejemplo, un método descrito en G. K. Datta; J. A. Ellman, J. Org. Chem. 2010, 75, 6283-6285).

15 Un ejemplo ilustrativo de un compuesto de Fórmula [Q-402] incluye el siguiente compuesto.



20 El ácido de Lewis incluye un ácido de Lewis, tal como ortotitanato de tetraalquilo. Un ácido de Lewis preferible es ortotitanato de tetraetil.

Un disolvente incluye benceno, tolueno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y ciclopentilmetil éter. Un disolvente preferible es ciclopentilmetil éter.

25 Una temperatura de la reacción incluye de temperatura ambiente a 120 °C. Una temperatura de la reacción preferible es 110 °C.

Un producto disponible en el mercado puede usarse para un compuesto de Fórmula [Q-401a] o puede prepararse

por métodos conocidos o el Método de Preparación 6.

Etapa 2

5 Un compuesto de Fórmula [Q-405] puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula [Q-403] y un compuesto de Fórmula [Q-404] en presencia de una base de acuerdo con un método descrito en una referencia (por ejemplo, un método descrito en T. P. Tang; J. A. Ellman, J. Org. Chem. 2002, 67, 7819-7832).

10 La base incluye diisopropilamida de litio (LDA), hexametildisilazida de litio (LHMDS) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidida de litio (LiTMP). Una base preferible es diisopropilamida de litio (LDA) o hexametildisilazida de litio (LH-MDS).

Un disolvente incluye benceno, tolueno, xileno, hexano, tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxietano, y puede usarse solo o con una mezcla de dos o más de ellas. Un disolvente preferible es tetrahidrofurano.

15 Una temperatura de la reacción incluye de -78 °C a temperatura ambiente. Una temperatura de la reacción preferible es de -78 °C a 0 °C.

Para mejorar la diastereoselectividad, también puede añadirse un aditivo, tal como clorotriisopropoxi titanio (IV).

20 Una cantidad equivalente de la base incluye de 1 a 3 equivalentes. Una cantidad preferible es 2,1 equivalentes.

Un producto disponible en el mercado puede usarse para un compuesto de Fórmula [Q-404] o puede prepararse por métodos conocidos o el Método de Preparación 6.

25 Etapa 3

Un compuesto de Fórmula [Q-406] puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula [Q-405] con un agente reductor.

30 El agente de reducción incluye hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio y aluminio y borohidruro de litio. Un agente de reducción preferible es hidruro de diisobutilaluminio.

Un disolvente incluye tolueno, diclorometano, éter dietílico y tetrahidrofurano. Un disolvente preferible es tolueno.

35 Una temperatura de la reacción incluye de -78 °C a temperatura ambiente. Una temperatura de la reacción preferible es de -78 °C a 0 °C.

Etapa 4

40 Un compuesto de Fórmula [Q-407] puede prepararse mediante hidrólisis de un compuesto de Fórmula [Q-406] en condiciones ácidas.

El ácido incluye ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético y ácido p-toluenosulfónico. Un ácido preferible es ácido clorhídrico.

45 Un disolvente incluye tetrahidrofurano, metanol, etanol y alcohol isopropílico, y puede usarse sola o mediante una mezcla de dos o más de ellas. Un disolvente preferible es metanol.

50 Una temperatura de la reacción incluye de 0 °C a 60 °C. Una temperatura de la reacción preferible es de 0 °C a temperatura ambiente.

Etapa 5

55 Un compuesto de Fórmula [Q-409] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-407] y un compuesto de Fórmula [Q-408].

Un disolvente incluye benceno, tolueno, diclorometano, cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y acetona, y puede usarse sola o con una mezcla de dos o más de ellas. Un disolvente preferible es tetrahidrofurano.

60 Una temperatura de la reacción incluye de 0 °C a 80 °C. Una temperatura de la reacción preferible es de 0 °C a temperatura ambiente.

Etapa 6

65 Un compuesto de Fórmula [Q-410] puede prepararse mediante una reacción de oxidación de un compuesto de

Fórmula [Q-409], seguido de una reacción de ciclación.

El agente de oxidación incluye 2-azaadamantano-N-óxido (AZADO), radical 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) y reactivo de Dess-Martin (DMP). Puede añadirse opcionalmente diacetoxiyodobenceno o hidrocloreto sódico, por ejemplo, como un agente de co-oxidación. Un agente de oxidación preferible en la reacción es una mezcla de radical 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) y diacetoxiyodobenceno.

El ácido en la reacción de ciclación incluye ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y ácido p-toluenosulfónico. Un ácido preferible es ácido trifluoroacético.

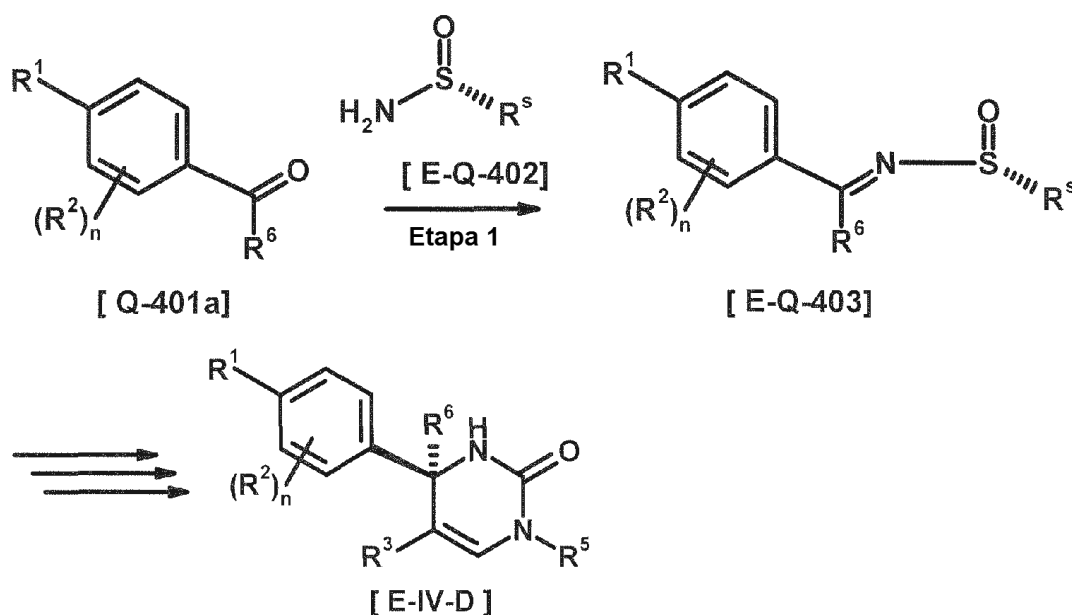
Un disolvente incluye *tert*-butanol, benceno, tolueno, diclorometano, cloroformo, acetato de etilo y acetonitrilo. Un disolvente preferible en la reacción es diclorometano o cloroformo.

Una temperatura de la reacción incluye de 0 °C a 80 °C. Una temperatura de la reacción preferible es de 0 °C a temperatura ambiente.

Etapa 7

Un compuesto cuyo R<sup>3</sup> o R<sup>5</sup> tiene un grupo hidroxilo como un sustituyente, un compuesto cuyo R<sup>3</sup> tiene un grupo carboxilo como un sustituyente o un compuesto cuyo R<sup>5</sup> tiene un grupo carboxilo como un sustituyente en un compuesto de Fórmula [IV-D] puede prepararse de acuerdo con la Etapa 8 del Método de Preparación 1.

El siguiente compuesto de Fórmula [E-IV-D] puede prepararse usando un enantiómero (es decir, un compuesto de Fórmula [E-Q-402]) de un compuesto de Fórmula [Q-402] de acuerdo con el Método de Preparación 4.



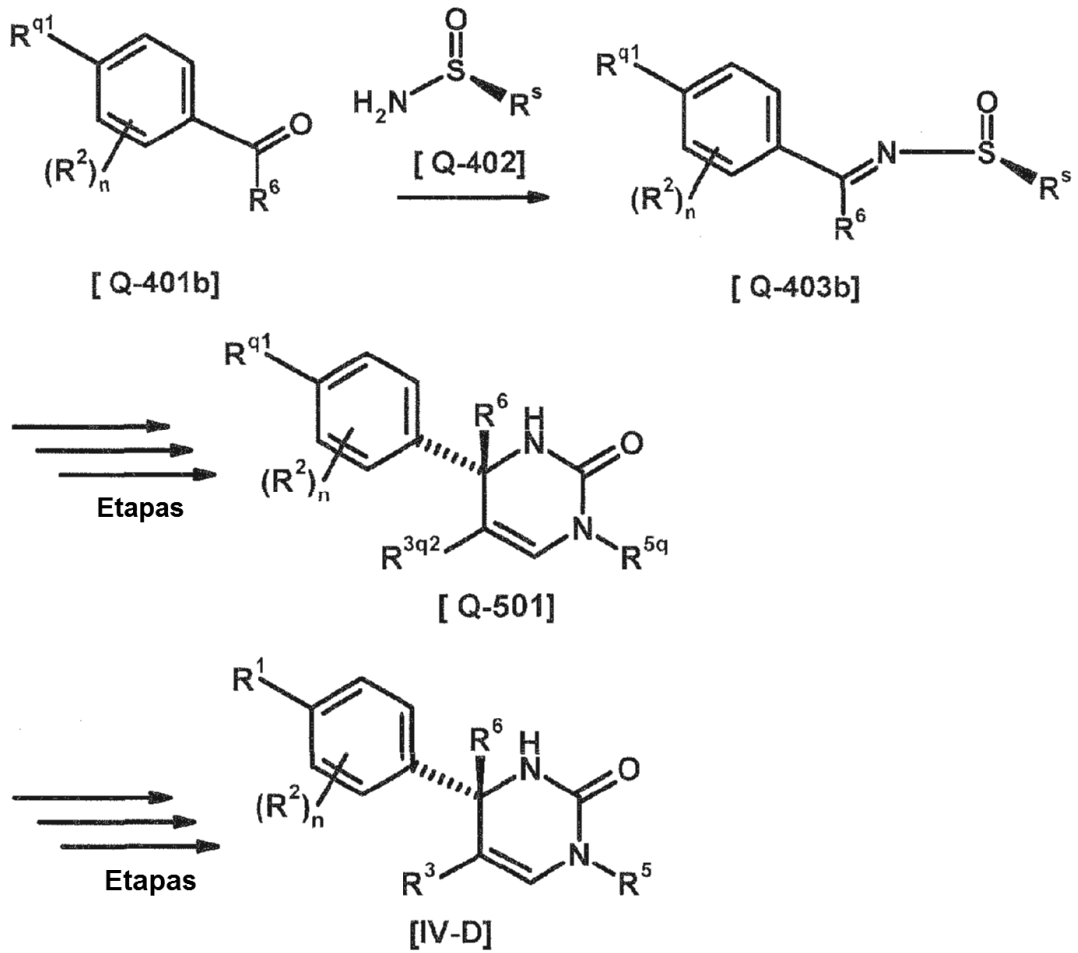
Método de preparación 5

Un método para preparar compuestos de dihidropirimidin-2-ona usando sulfonamida ópticamente activa (2)

Método alternativo para preparar un compuesto de Fórmula [IV-D]

Un compuesto de Fórmula [Q-501] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-401b] y un compuesto de Fórmula [Q-402] de acuerdo con el Método de Preparación 4. Un compuesto de Fórmula [IV-D] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-501] de acuerdo con el siguiente Método de Preparación 5-1 o 5-2.





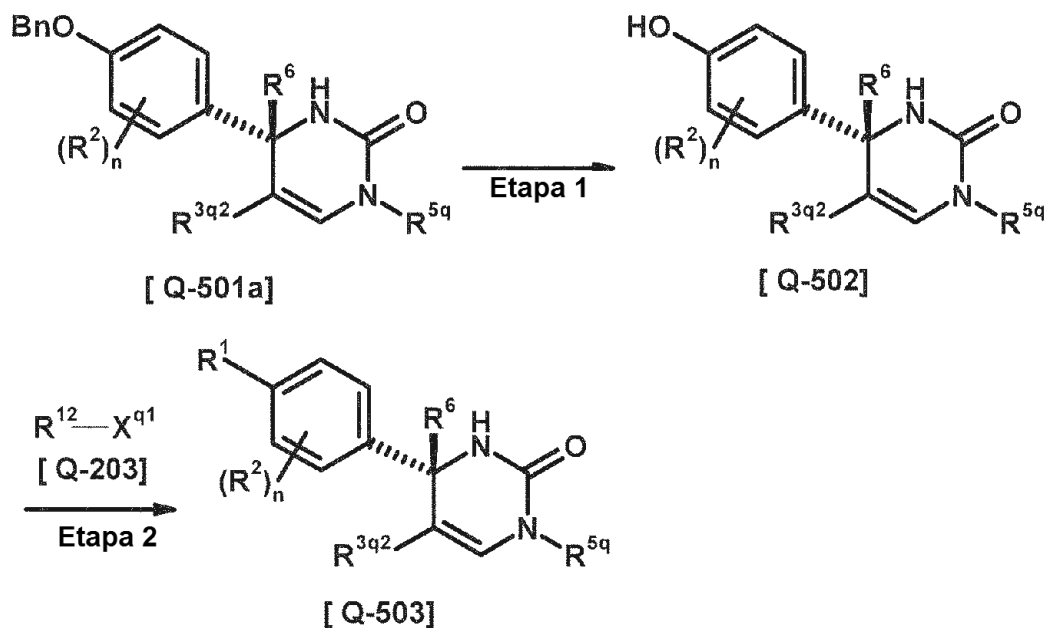
En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

5 Método de Preparación 5-1

Cuando R<sup>q1</sup> es, por ejemplo, un grupo hidroxilo en un compuesto de Fórmula [Q-501]:

Por ejemplo, un compuesto de Fórmula [Q-503] cuyo R<sup>1</sup> es alcoxi C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>2-7</sub> sustituido con un trifluorometilo o alcoxi C<sub>1-3</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a2</sup> en la Fórmula [IV-D] puede prepararse

10 mediante el siguiente método.



5 En la fórmula, R<sup>1</sup> es alcoxi C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>2-7</sub> sustituido con un trifluorometilo o alcoxi C<sub>1-3</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a2</sup>, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

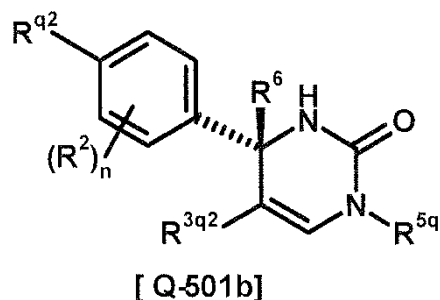
Un compuesto de Fórmula [Q-501a] puede prepararse a partir de un compuesto cuyo R<sup>q1</sup> es un grupo bencil éter en un compuesto de Fórmula [Q-401 b] de acuerdo con el Método de Preparación 4.

10 Un compuesto de Fórmula [Q-503] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-501a] de acuerdo con el Método de Preparación 2-1.

Método de Preparación 5-2

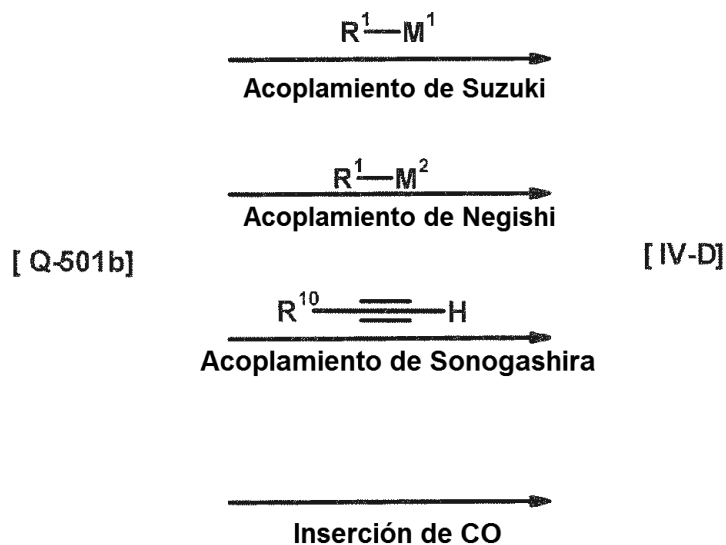
15 Cuando R<sup>q1</sup> es, por ejemplo, bromo, yodo o un grupo trifluorometanosulfoniloxi en un compuesto de Fórmula [Q-501]: Un compuesto cuyo R<sup>1</sup> es un sustituyente, tal como alquilo C<sub>4-8</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a1</sup> en la Fórmula [IV-D] (con la condición de que R<sup>1</sup> no sea alcoxi C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>2-7</sub> sustituido con un trifluorometilo o alcoxi C<sub>1-3</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a2</sup>) puede prepararse a partir de un compuesto de la siguiente Fórmula [Q-501b] mediante una reacción de acoplamiento cruzado o una reacción de inserción de monóxido de carbono.

20



En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

25

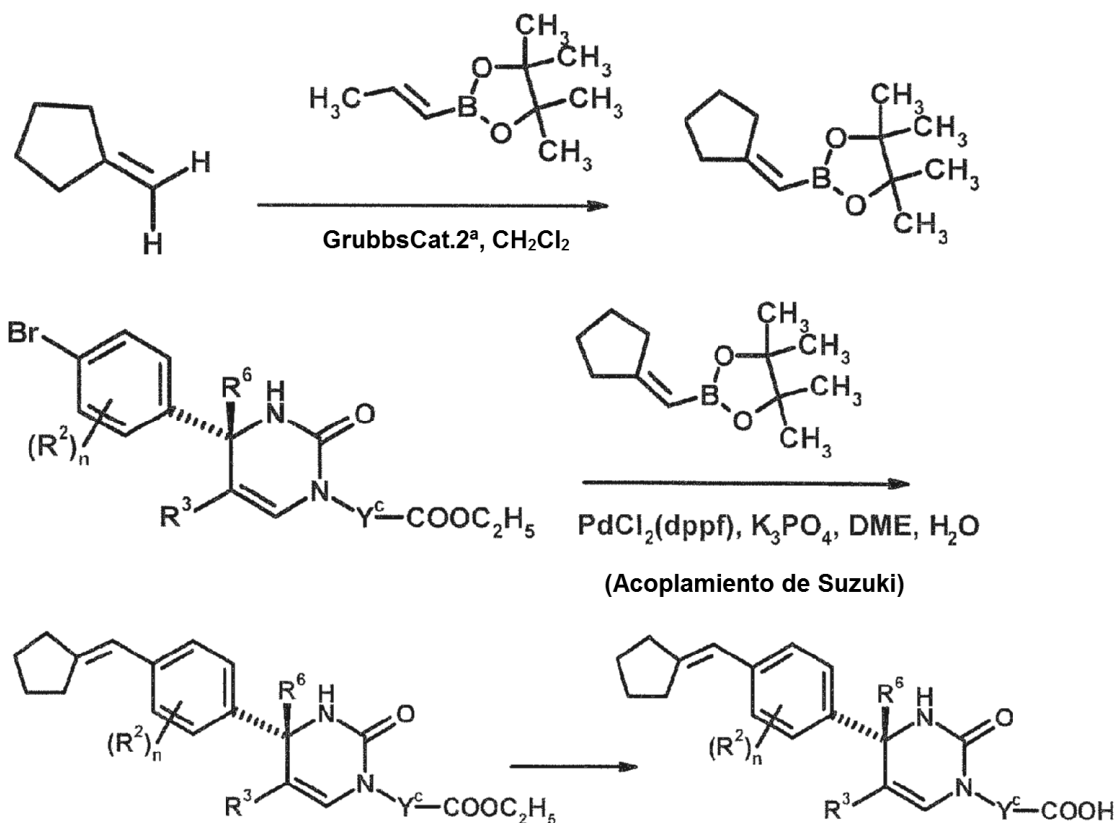


En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

- 5 Un compuesto de Fórmula [IV-D] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-501b] de acuerdo con el Método de Preparación 2-2.

En particular, el Método de Preparación 5-2 (acoplamiento de Suzuki) es, por ejemplo, de la siguiente manera. Un compuesto de Fórmula [R<sup>1</sup>-M<sup>1</sup>] puede sintetizarse mediante un procedimiento común.

10



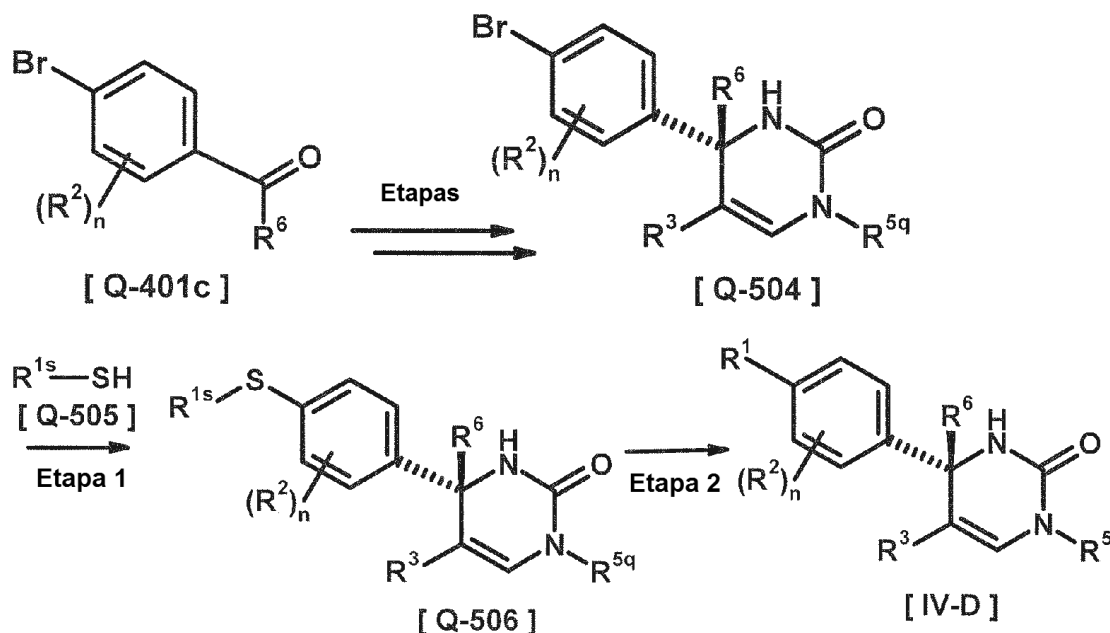
En la fórmula, GrubbsCat.2<sup>a</sup> significa un catalizador Grubbs de segunda generación, (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)-rutenio, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

15

## Método de Preparación 5-3

Cuando  $R^{q1}$  es bromo en un compuesto de Fórmula [Q-501] (es decir, un compuesto de Fórmula [Q-504]):

Un compuesto cuyo  $R^1$  es alquilsulfanilo  $C_{3-6}$ , alquilsulfinilo  $C_{3-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{3-6}$ , cicloalquilsulfanilo  $C_{3-6}$ , cicloalquilsulfinilo  $C_{3-6}$  o cicloalquilsulfonilo  $C_{3-6}$  en la Fórmula [IV-D] puede prepararse por el siguiente método.



En la fórmula,

10

$R^{1s}$  es alquilo  $C_{3-6}$  o cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,

$R^1$  es alquilsulfanilo  $C_{3-6}$  o cicloalquilsulfanilo  $C_{3-6}$ ,

$R^{5q}$  es  $-Y^c-COOR^{q50}$  en el que  $Y^c$  es alquileno  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con un hidroxilo y

15

$R^{q50}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ,

$R^5$  es  $-Y^c-COOH$ ,

$R^6$  es metilo y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Un compuesto de Fórmula [Q-504] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-401c] usando el Método de Preparación 5.

20

## Etapa 1

Un compuesto de Fórmula [Q-506] puede prepararse mediante una reacción de acoplamiento de un compuesto de Fórmula [Q-504] y un compuesto de Fórmula [Q-505] de acuerdo con un método descrito en la literatura, tal como un método descrito en Org. Lett. 2004, 6, 4587-4590, por ejemplo.

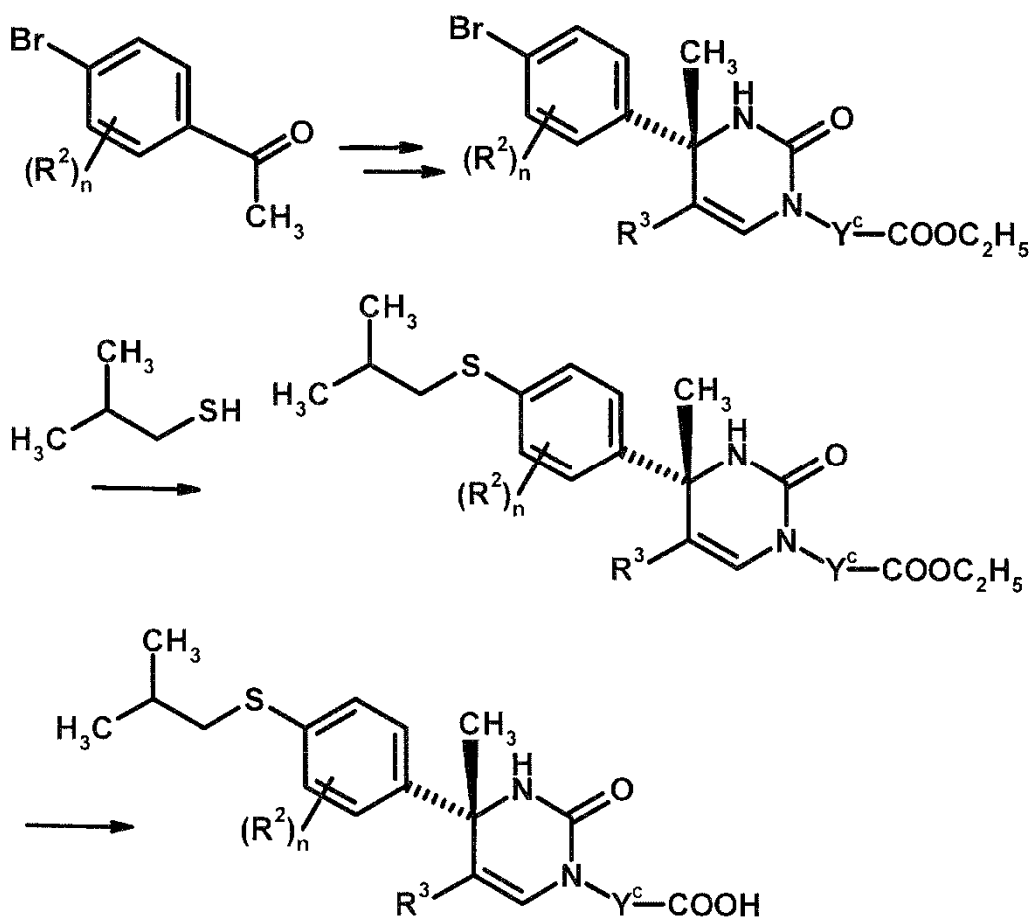
25

## Etapa 2

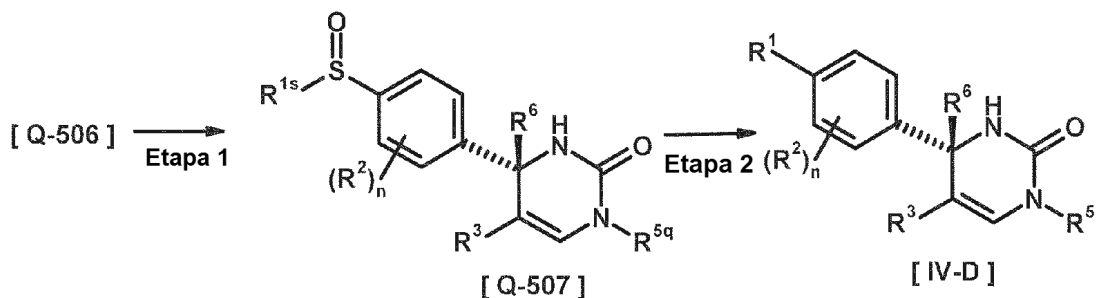
Un compuesto de Fórmula [IV-D] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-506] de acuerdo con la Etapa 8 del Método de Preparación 1.

30

Por ejemplo, un ejemplo ilustrativo del Método de Preparación 5-3 incluye las siguientes reacciones:



Método de Preparación 5-3-A



5

En la fórmula,

- 10 R<sup>1s</sup> es alquilo C<sub>3-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,
- R<sup>1</sup> es alquilsulfinilo C<sub>3-6</sub> o cicloalquilsulfinilo C<sub>3-6</sub>,
- R<sup>5a</sup> es -Y<sup>c</sup>-COOR<sup>q50</sup> en el que Y<sup>c</sup> es alquileno C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo y
- R<sup>q50</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>,
- R<sup>5</sup> es -Y<sup>c</sup>-COOH,
- R<sup>6</sup> es metilo y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

15

Etapa 1

Un compuesto de Fórmula [Q-507] puede prepararse mediante una reacción de oxidación de sulfuro de un compuesto de Fórmula [Q-506].

20

Un agente de oxidación incluye peróxido de hidrógeno, ácido peracético, hidroperóxido, permanganato, ácido meta-cloroperbenzoico e hipoclorito sódico. Un agente de oxidación preferible es ácido meta-cloroperbenzoico.

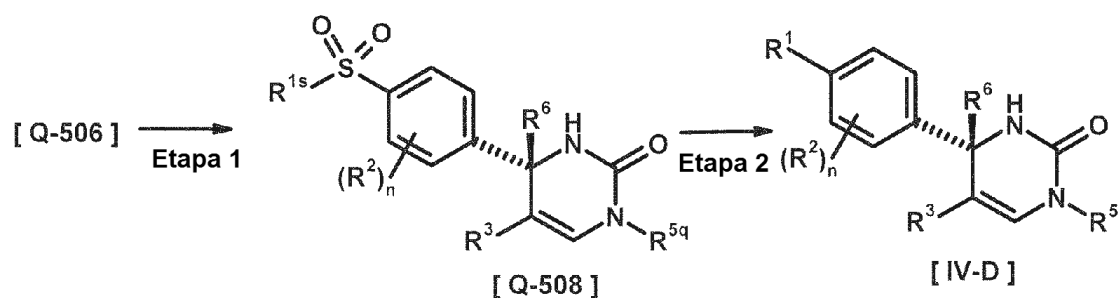
Un disolvente incluye benceno, diclorometano, acetonitrilo y agua, y puede usarse sola o con una mezcla de dos o más de ellas. Un disolvente preferible es diclorometano.

Una temperatura de la reacción incluye de -78 °C a temperatura ambiente. Una temperatura de la reacción preferible es -78 °C.

Etapa 2

Un compuesto de Fórmula [IV-D] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-507] de acuerdo con la Etapa 8 del Método de Preparación 1.

Método de Preparación 5-3-B



En la fórmula,

R<sup>1s</sup> es alquilo C<sub>3-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

R<sup>1</sup> es alquilsulfonilo C<sub>3-6</sub> o cicloalquilsulfonilo C<sub>3-6</sub>,

R<sup>5q</sup> es -Y<sup>c</sup>-COOR<sup>q50</sup> en el que Y<sup>c</sup> es alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo y

R<sup>q50</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>,

R<sup>5</sup> es -Y<sup>c</sup>-COOH,

R<sup>6</sup> es metilo y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Etapa 1

Un compuesto de Fórmula [Q-508] puede prepararse mediante una reacción de oxidación de sulfuro de un compuesto de Fórmula [Q-506].

Un agente de oxidación incluye oxona, ácido meta-cloroperbenzoico y permanganato potásico. Un agente de oxidación preferible es ácido meta-cloroperbenzoico.

Un disolvente incluye benceno, diclorometano, acetonitrilo y agua, y puede usarse sola o con una mezcla de dos o más de ellas. Un disolvente preferible es diclorometano.

Una temperatura de la reacción incluye de -78 °C a temperatura ambiente. Una temperatura de la reacción preferible es temperatura ambiente.

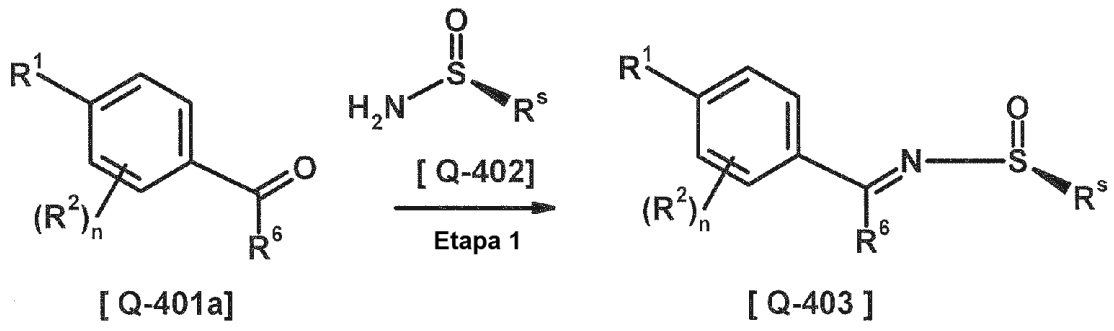
Etapa 2

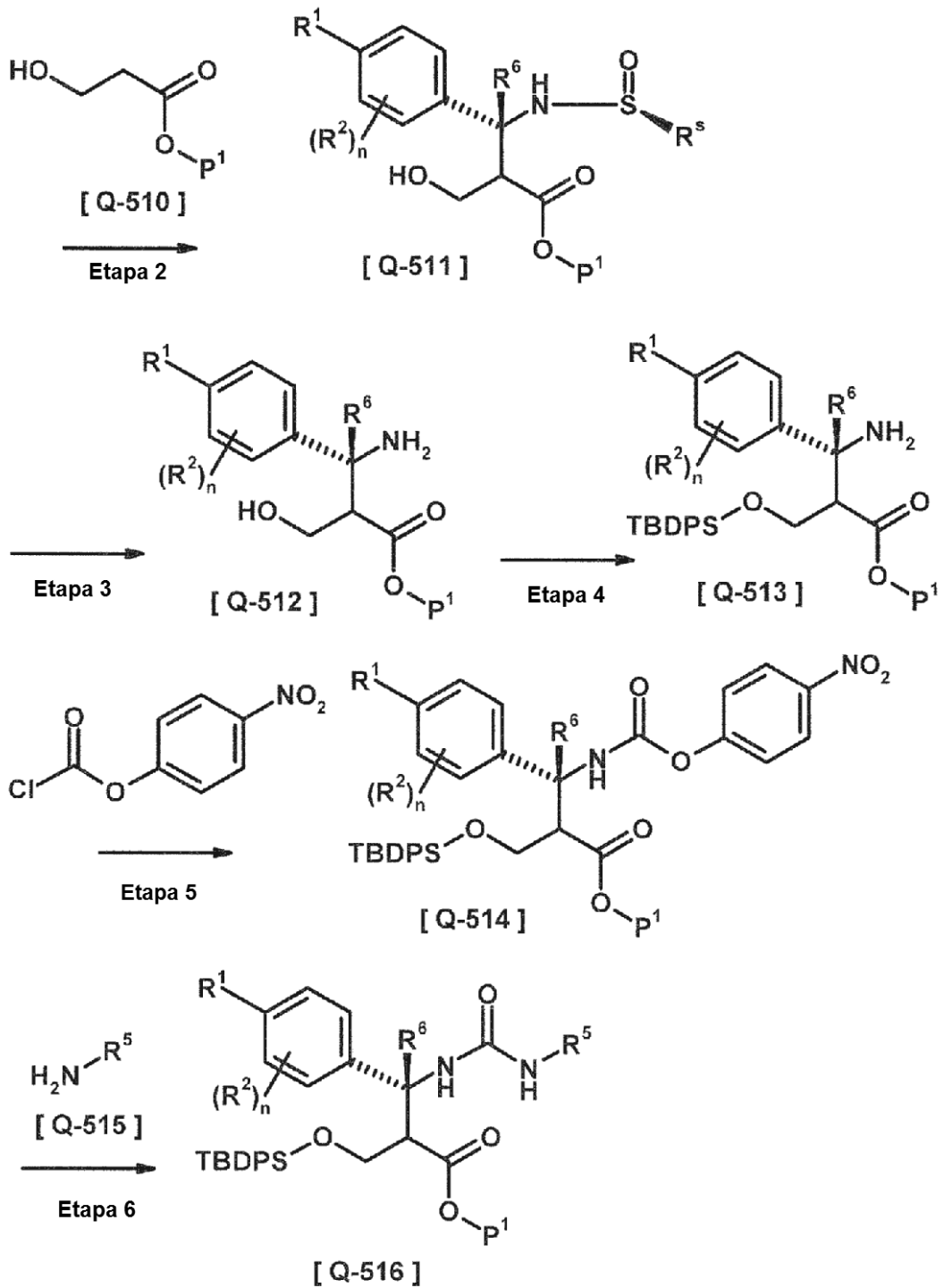
Un compuesto de Fórmula [IV-D] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-508] de acuerdo con la Etapa 8 del Método de Preparación 1.

Método de Preparación 5-4

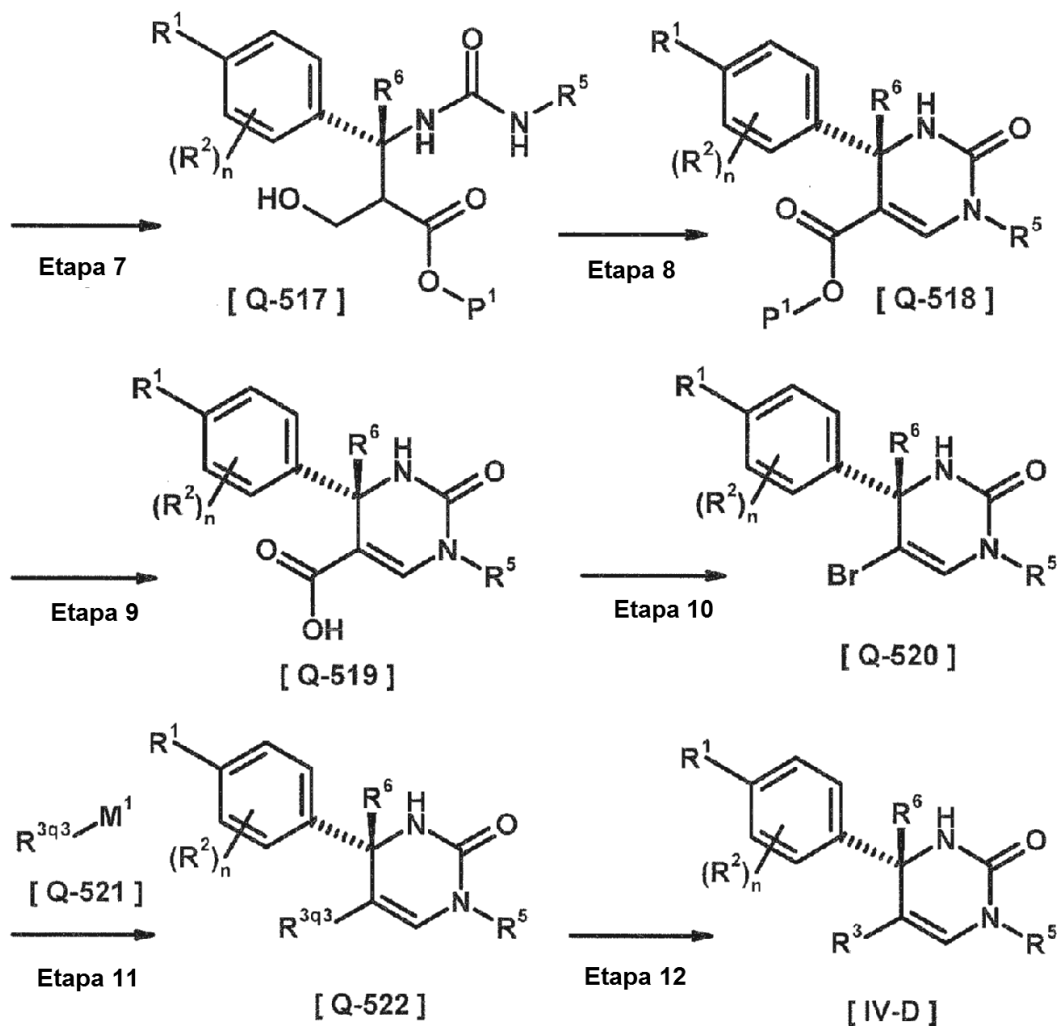
Método de preparación de compuestos de dihidropirimidin-2-ona usando sulfonilamida ópticamente activa (4) (es decir, Un método alternativo para preparar un compuesto de Fórmula [IV-D] usando clorofornato de p-nitrofenilo)

Un compuesto de Fórmula [Q-520] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-401a] de acuerdo con el Método de Preparación 4. Un compuesto de Fórmula [IV-D] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-520] usando una reacción de acoplamiento cruzado.









En la fórmula,  $R^{3q3}$  es  $-Y^b-COOR^{q30}$ , en el que  $Y^b$  es fenilo y  $R^{q30}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ,  $R^6$  es metilo y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

5

Etapa 1

La reacción se realiza de un modo similar a la Etapa 1 del Método de Preparación 4.

10 Etapa 2

Un compuesto de Fórmula [Q-511] puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula [Q-403] con un compuesto de Fórmula [Q-510] en condiciones básicas.

15 Una base incluye diisopropilamida de litio (LDA), hexametildisilazida de litio (LHMDS) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidida de litio (LiTMP). Una base preferible es diisopropilamida de litio (LDA) o hexametildisilazida de litio (LH-MDS).

Un disolvente incluye benceno, tolueno, xileno, hexano, tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxietano, y puede usarse solo o con una mezcla de dos o más de ellas. Un disolvente preferible es tetrahidrofurano.

20

Una temperatura de la reacción incluye de  $-78^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente. Una temperatura de la reacción preferible es de  $-78^\circ\text{C}$  a  $0^\circ\text{C}$ .

Para mejorar la diastereoselectividad, puede añadirse adicionalmente un aditivo, tal como clorotrisopropoxi titanio (IV).

25

Una cantidad equivalente de una base incluye de 1 a 3 cantidades equivalentes. Una cantidad equivalente preferible es 2,1 cantidades equivalentes.

Como compuesto de Fórmula [Q-510], puede usarse un producto disponible en el mercado, tal como éster metílico del ácido 3-hidroxi-propiónico, éster etílico del ácido 3-hidroxi-propiónico y éster t-butílico del ácido 3-hidroxi-propiónico.

5  
Etapa 3

Un compuesto de Fórmula [Q-512] puede prepararse hidrolizando un compuesto de Fórmula [Q-511] en condiciones ácidas.

10 Un ácido incluye ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético y ácido p-toluenosulfónico. Un ácido preferible es ácido clorhídrico.

15 Un disolvente incluye tetrahidrofurano, metanol, etanol y alcohol isopropílico, y puede usarse sola o mediante una mezcla de dos o más de ellas. Un disolvente preferible es metanol.

Una temperatura de la reacción incluye de 0 °C a 60 °C. Una temperatura de la reacción preferible es de 0 °C a temperatura ambiente.

20 Etapa 4

25 Un compuesto de Fórmula [Q-513] puede prepararse protegiendo un compuesto de Fórmula [Q-512] con *tert*-butildifenilsililo (TBDPS) de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, un método descrito en Peter G. M. Wuts (2007). Green's Protective Groups in Organic Synthesis Cuarta Edición, Weinheim, Alemania, Wiley-VCH, 141-144).

Etapa 5

30 Un compuesto de Fórmula [Q-514] puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula [Q-513] con cloroformiato de p-nitrofenilo en condiciones básicas.

Una base incluye trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, N-metilmorfolina y carbonato potásico. Una base preferible es trietilamina.

35 Un disolvente incluye cloroformo, diclorometano, tolueno, tetrahidrofurano y acetonitrilo. Un disolvente preferible es cloroformo.

Una temperatura de la reacción incluye de 0 °C a 85 °C. Una temperatura de la reacción preferible es 0 °C.

40 Etapa 6

Un compuesto de Fórmula [Q-516] puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula [Q-514] con un compuesto de Fórmula [Q-515] en condiciones básicas.

45 Una base incluye trietilamina y diisopropiletilamina. Una base preferible es trietilamina.

Un disolvente incluye cloroformo, diclorometano y tetrahidrofurano. Un disolvente preferible es cloroformo.

50 Una temperatura de la reacción incluye de temperatura ambiente a 60 °C. Una temperatura de la reacción preferible es 60 °C.

Etapa 7

55 Un compuesto de Fórmula [Q-517] puede prepararse desprotegiendo *tert*-butildifenilsililo (TBDPS) de un compuesto de Fórmula [Q-516] de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, un método descrito en Peter G. M. Wuts (2007). Green's Protective Groups in Organic Synthesis Cuarta Edición, Weinheim, Alemania, Wiley-VCH, 142-143).

Etapa 8

60 Un compuesto de Fórmula [Q-518] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-517] de acuerdo con la Etapa 6 del Método de Preparación 4.

Etapa 9

65 Un compuesto de Fórmula [Q-519] puede prepararse desprotegiendo éster *tert*-butílico de un compuesto de Fórmula

[Q-518] en la que P<sup>1</sup> es, por ejemplo, *tert*-butilo, de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, un método descrito en Peter G. M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis* Tercera Edición, Wiley-Interscience, 406-407).

5 Etapa 10

Un compuesto de Fórmula [Q-520] puede prepararse bromando un compuesto de Fórmula [Q-519] de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, un método descrito en A. J. Zych; H. Wang; S. A. Sakwa, *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 5103-5105).

10

Etapa 11

Un compuesto de Fórmula [Q-522] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-520] y un compuesto de Fórmula [Q-521] de acuerdo con el Método de Preparación 2-2 (incluyendo acoplamiento cruzado).

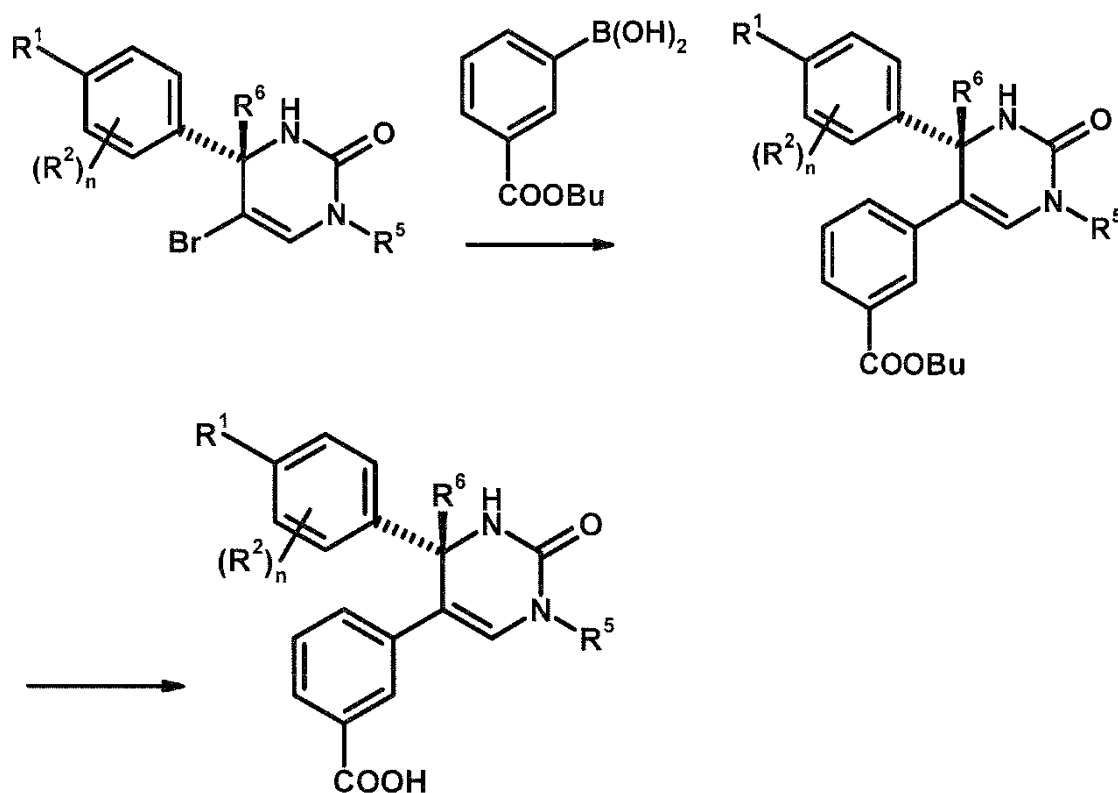
15

Etapa 12

Un compuesto de Fórmula [IV-D] puede prepararse, por ejemplo, por ejemplo, hidrolizando un compuesto de Fórmula [Q-522].

20

En el Método de Preparación 5-4. La Etapa 11 (reacción de acoplamiento) y la Etapa 12 (reacción de hidrólisis) se ilustran de la siguiente manera.



25

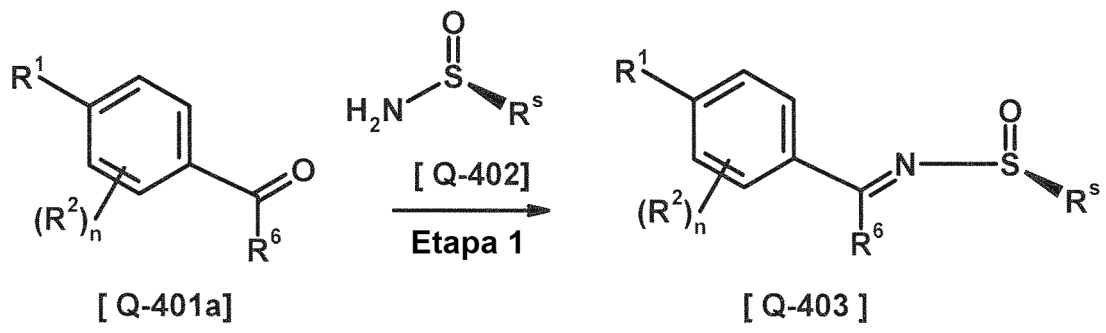
En la fórmula, R<sup>6</sup> es metilo y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

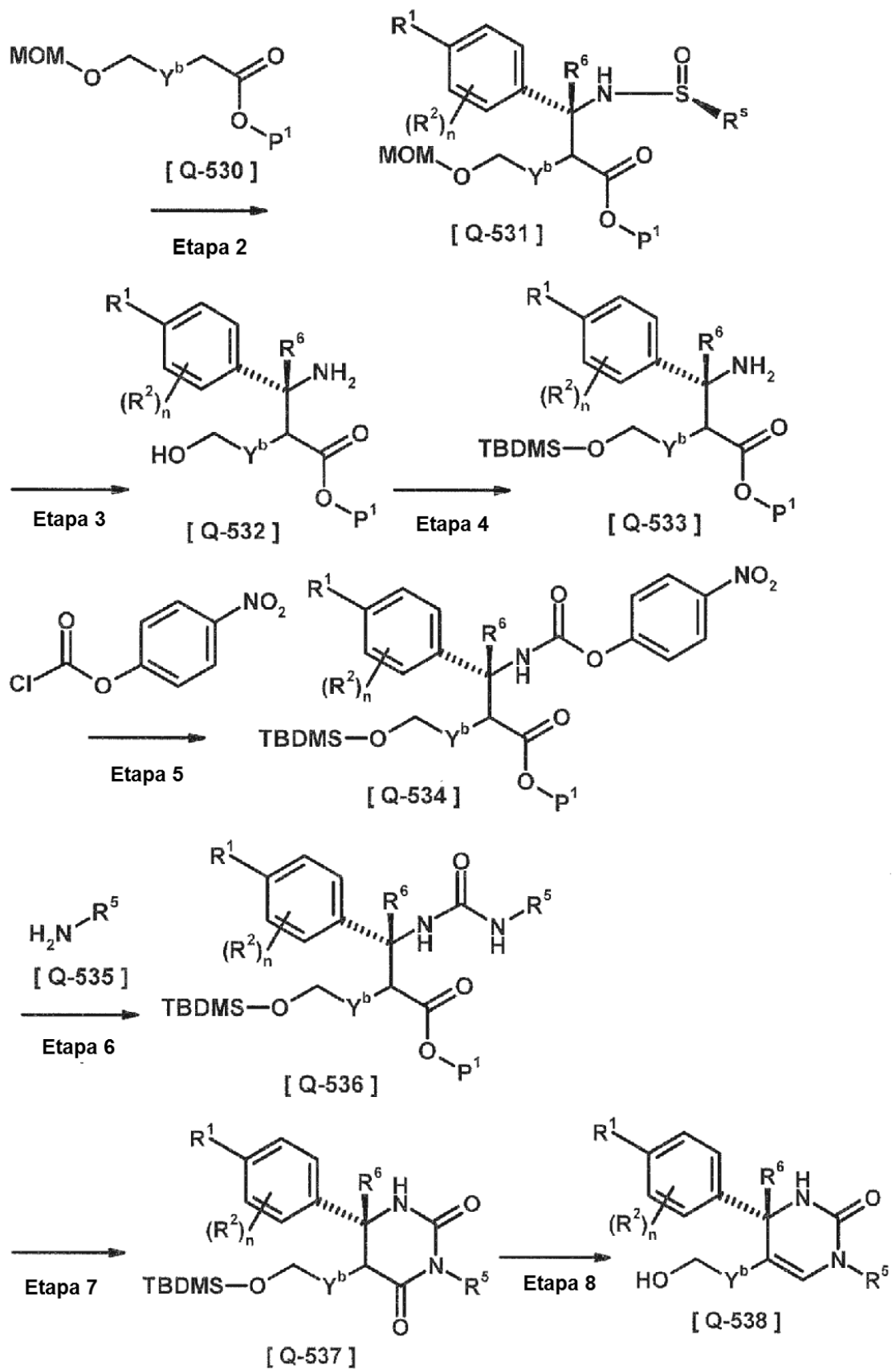
Método de Preparación 5-5

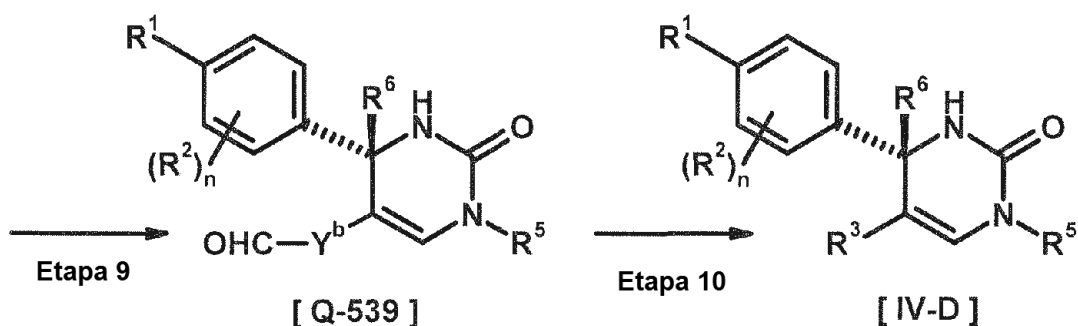
30 Método de preparación de compuestos de dihydropirimidin-2-ona usando sulfonilamida ópticamente activa (5) (es decir, un método alternativo para preparar un compuesto de Fórmula [IV-D])

Un compuesto de Fórmula [Q-536] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-401a] usando los Métodos de Preparación 4 y 5-4. Un compuesto de Fórmula [IV-D] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-536] mediante una reacción de ciclación en condiciones básicas, una reacción de reducción usando un reactivo de Schwartz, una reacción de oxidación usando un reactivo de Dess-Martin en un compuesto de aldehído, seguido de oxidación de Pinnic en un compuesto de ácido carboxílico.

35







En la fórmula, Y<sup>b</sup> es cicloalquileo C<sub>3-6</sub>, R<sup>3</sup> es -Y<sup>b</sup>-COOH, R<sup>6</sup> es metilo; y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

5 Los grupos protectores en la fórmula pueden cambiarse opcionalmente. Por ejemplo, puede reemplazarse TBDMS (*tert*-butildimetilsililo) por TBDPS (*tert*-butildifenilsililo) y puede reemplazarse MOM (metoximetilo) por metilo.

Etapa 1

10 Un compuesto de Fórmula [Q-403] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-401a] de acuerdo con la Etapa 1 del Método de Preparación 4.

Etapa 2

15 Un compuesto de Fórmula [Q-531] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-403] y un compuesto de Fórmula [Q-530] de acuerdo con la Etapa 2 del Método de Preparación 4. Un compuesto de Fórmula [Q-530] puede estar disponible en el mercado o puede sintetizarse mediante un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, un método descrito en el documento WO 2009/019174).

Etapa 3

20 Un compuesto de Fórmula [Q-403] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-401a] de acuerdo con la Etapa 4 del Método de Preparación 4.

Etapa 4

25 Un compuesto de Fórmula [Q-533] puede prepararse protegiendo un compuesto de Fórmula [Q-532] con *tert*-butildimetilsililo (TBDMS) de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, un método descrito en Peter G. M. Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis Tercera Edición, Wiley-Interscience, 127-131).

Etapa 5

30 Un compuesto de Fórmula [Q-534] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-533] de acuerdo con la Etapa 5 del Método de Preparación 5.

Etapa 6

35 Un compuesto de Fórmula [Q-536] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-534] y un compuesto de Fórmula [Q-535] de acuerdo con la Etapa 6 del Método de Preparación 5.

Etapa 7

40 Un compuesto de Fórmula [Q-537] puede prepararse ciclando un compuesto de Fórmula [Q-536] de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, un método descrito en R. Patino-Molina; I. Cubero-Lajo; M. J. P. Vega; M. T. Garcia-Lopez, Tetrahedron Lett. 2007, 48, 3615-3616).

Etapa 8

45 Un compuesto de Fórmula [Q-538] puede prepararse reduciendo un compuesto de Fórmula [Q-537] con un reactivo de Schwartz de acuerdo con un método descrito, por ejemplo, en S. R. Dandepally; R. Elgoumadi; A. L. Williams, Tetrahedron Lett. 2013, 54, 925-928.

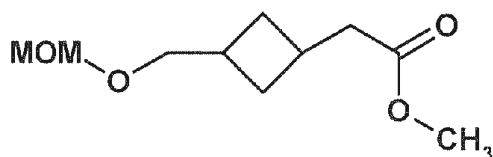
Etapa 9

Un compuesto de Fórmula [Q-539] puede prepararse oxidando un compuesto de Fórmula [Q-538] con un reactivo de Dess-Martin (por ejemplo, un método descrito en E. Vedejs; D. W. Piotrowski; F. C. Tucci, J. Org. Chem. 2000, 65, 5498-5505).

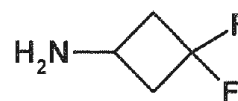
5  
Etapa 10

Un compuesto de Fórmula [IV-D] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-539] mediante oxidación de Pinnick (por ejemplo, un método descrito en G. A. Kraus; B. Roth, J. Org. Chem. 1980, 45, 4825-4830).

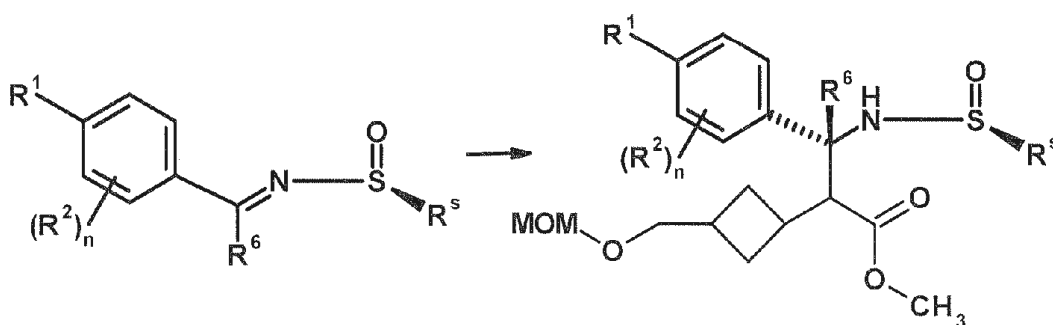
10  
El Método de Preparación 5-5 se ilustra en las siguientes reacciones cuando el nombre químico: éster metílico del ácido (3-metoximetoximetilciclobutil)-acético se usa como un compuesto de Fórmula [Q-530] y el nombre químico: 3,3-difluoro-ciclobutilamina se usa como un compuesto de Fórmula [Q-535].



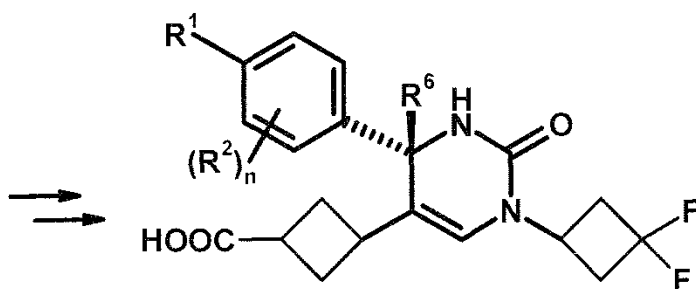
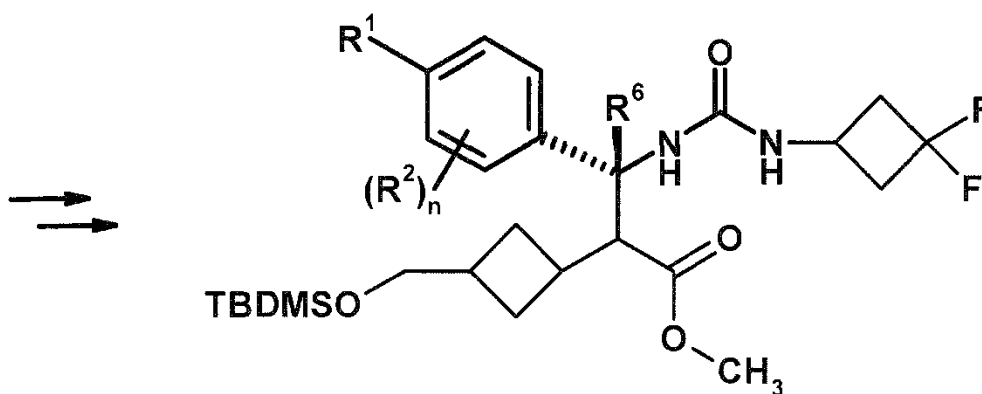
Fórmula [Q-530]



Fórmula [Q-535]



15



En la fórmula, R<sup>6</sup> es metilo y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

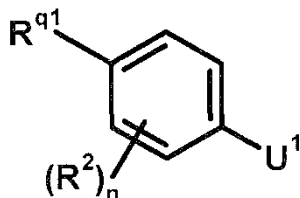
20

Método de preparación 6

Métodos para preparar materiales de partida de los Métodos de Preparación 1 a 5

5 Método de Preparación 6-1

Un compuesto de Fórmula [Q-101b], Fórmula [Q-301a] o [Q-401b] que es un material de partida del Método de Preparación 2 o 5 se representa mediante la siguiente fórmula general:

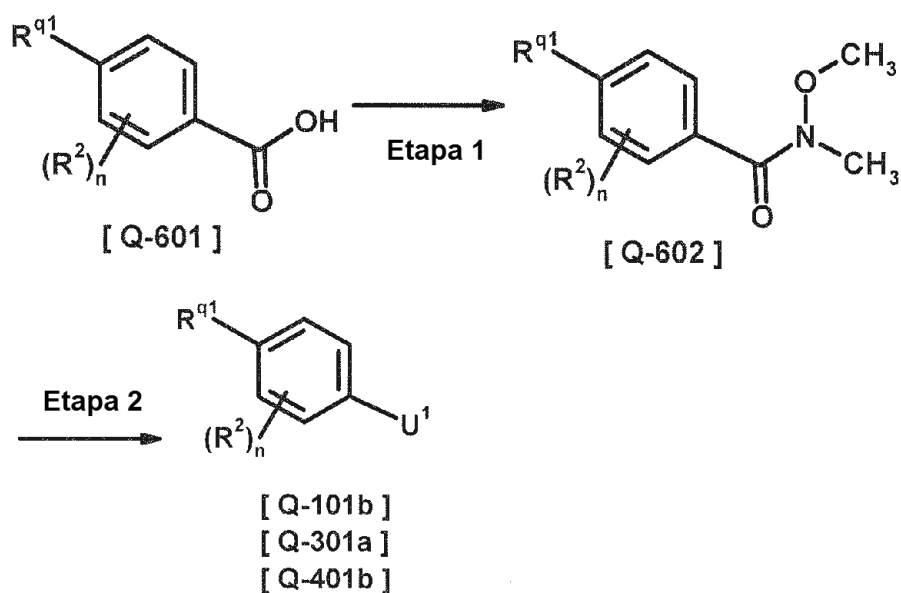


10

en la que  $U^1$  es formilo, acetilo o etilcarbonilo (lo que significa cada realización de  $-(C=O)-H$ ,  $-(C=O)-R^6$  o  $-(C=O)-CH_2-R^6$  en los que  $R^6$  es hidrógeno o metilo, respectivamente), y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente. Un producto disponible en el mercado (por ejemplo, 4-bromo-3-clorobenzaldehído, 1-(4-bromo-3-cloro-fenil)-etanon, 1-(4-bromo-3-clorofenil)-propan-1-ona) puede usarse para el compuesto o puede prepararse por métodos conocidos.

15

Por ejemplo, puede prepararse mediante el siguiente método.



20

En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Etapa 1

25

Un compuesto de Fórmula [Q-602] puede prepararse mediante una reacción de condensación de un compuesto de Fórmula [Q-601] con N,O-dimetilhidroxilamina o clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina.

30

El agente de condensación incluye carbodiimida acuosa (WSC·HCl: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), difenilfosforilazida (DPPA) y carbonildiimidazol (CDI). Por ejemplo, puede añadirse opcionalmente monohidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol (HOBt·H<sub>2</sub>O) o 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Un agente de condensación preferible en la etapa es una mezcla de carbodiimida acuosa (WSC·HCl: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) y monohidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol (HOBt·H<sub>2</sub>O).

35

Un disolvente incluye tolueno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y acetona, y puede usarse sola o con una mezcla de dos o más de ellas. Un disolvente preferible en la reacción es N,N-dimetilformamida o acetonitrilo.



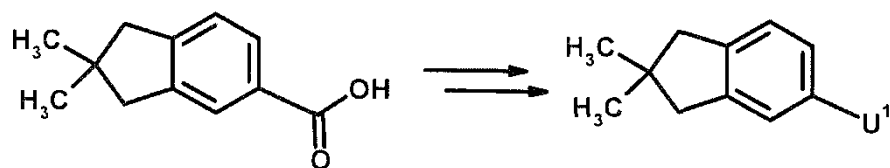
Etapa 2

5 Un compuesto de Fórmula [Q-101b] o Fórmula [Q-401b] puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula [Q-602] con un reactivo de Grignard, tal como MeMgX y EtMgX (en los que X es cloro o bromo).

Un disolvente incluye un disolvente de éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano (DME). Un disolvente preferible es THF.

10 Un compuesto de Fórmula [Q-301a] puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula [Q-602] con un agente reductor tal como hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H).

15 Por ejemplo, un compuesto cuyo U<sup>1</sup> es formilo o cetona también puede prepararse a partir de un compuesto disponible en el mercado, tal como ácido 2,2-dimetil-indano-5-carboxílico en lugar de un compuesto de Fórmula [Q-601] mediante las Etapas 1 y 2 anteriores.



20 En la fórmula, U<sup>1</sup> es formilo, acetilo o etilcarbonilo y cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

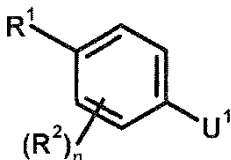
Método de Preparación 6-2

Método de Preparación 6-2A

25

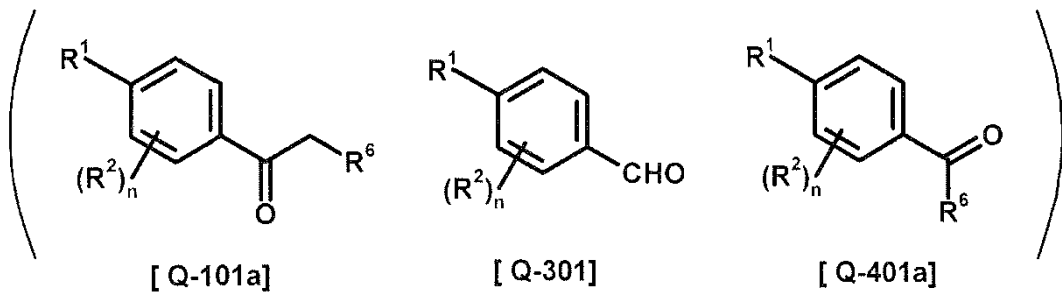
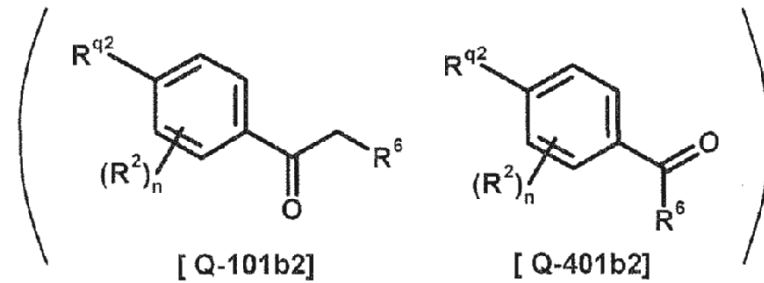
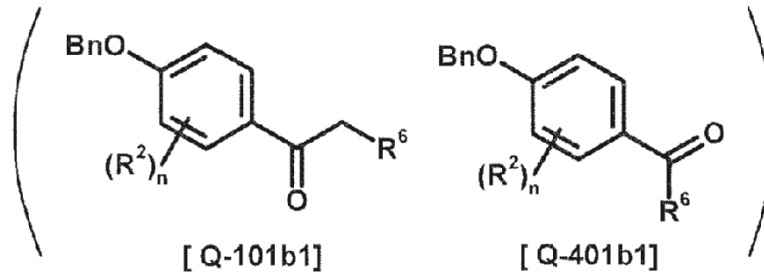
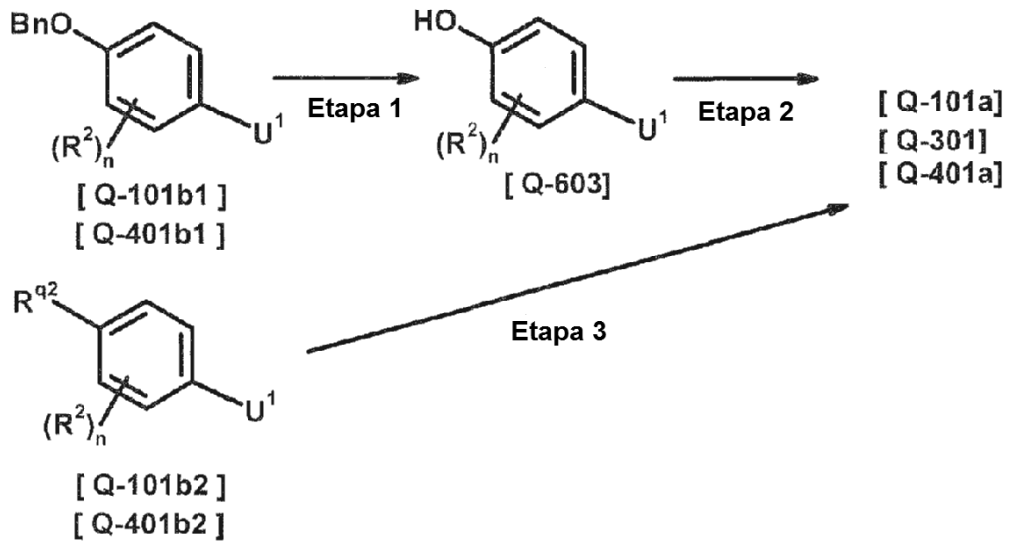
Síntesis del material de partida en el Método de Preparación 1, 3 o 4

30 Un compuesto de Fórmula [Q-101a], un material de partida del Método de Preparación 1, un compuesto de Fórmula [Q-301], un material de partida del Método de Preparación 3, y un compuesto de Fórmula [Q-401a], un material de partida del Método de Preparación 4, se representan mediante la siguiente fórmula general:



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

El compuesto anterior puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método.



5 En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Etapa 1 a Etapa 2

10 Por ejemplo, un compuesto de Fórmula [Q-101a], Fórmula [Q-301] o Fórmula [Q-401a] en las que R<sup>1</sup> es alcoxi C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>2-7</sub> sustituido con un trifluorometilo o alcoxi C<sub>1-3</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo

X<sup>a2</sup> puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-101b1] o Fórmula [Q-401b1] mediante un compuesto de Fórmula [Q-603].

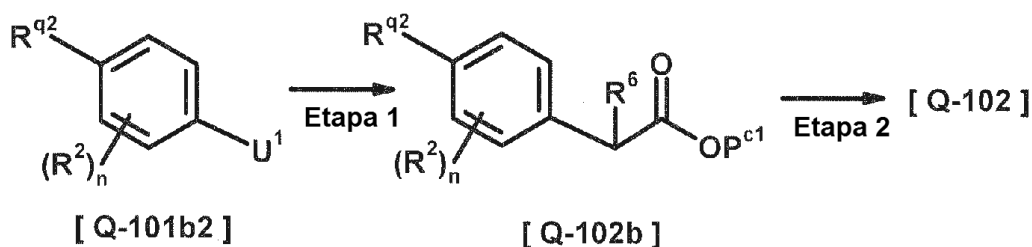
5 Cada Etapa puede realizarse de acuerdo con la Etapa 1 (una reacción de desprotección de grupo bencilo) y la Etapa 2 (una reacción con un compuesto de Fórmula [Q-203]) del Método de Preparación 2-1.

Etapa 3

10 Por ejemplo, un compuesto de Fórmula [Q-101a], Fórmula [Q-301] o Fórmula [Q-401a] en las que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>4-8</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a1</sup> pero R<sup>1</sup> no es alcoxi C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>2-7</sub> sustituido con un trifluorometilo o alcoxi C<sub>1-3</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a2</sup> puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-101b2] o Fórmula [Q-401b2].

15 En la etapa, puede realizarse una reacción de acoplamiento cruzado usando paladio (incluyendo reacción de Suzuki) de acuerdo con el Método de Preparación 2-2.

Método de Preparación 6-2B



20 En la fórmula, U<sup>1</sup> es acetilo o etilcarbonilo y cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Etapa 1

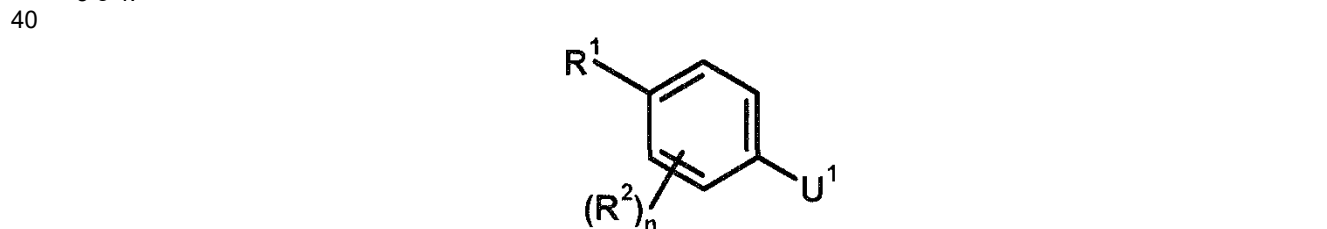
25 Un compuesto de Fórmula [Q-102b] puede prepararse a partir de éster metílico del ácido 2-(3-cloro-4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-propiónico preparado a partir de un éster metílico del ácido 2-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-propiónico conocido o un compuesto de la siguiente Fórmula [Q-101b2] de acuerdo con la Etapa 1 del Método de Preparación 1.

Etapa 2

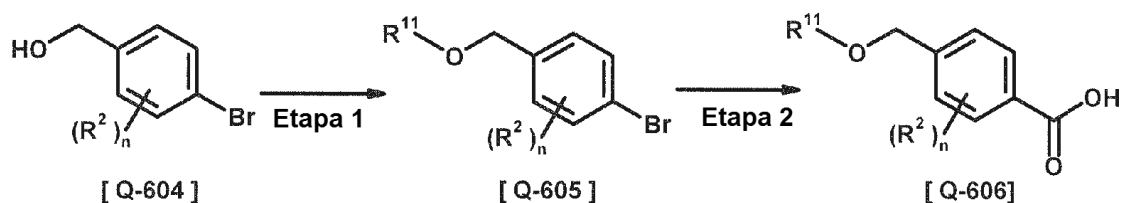
30 Un compuesto de Fórmula [Q-102] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-102b] de acuerdo con el Método de Preparación 2-2.

Método de Preparación 6-3

35 Un compuesto de Fórmula [Q-101a], [Q-301] o [Q-401a] que es un material de partida del Método de Preparación 1, 3 o 4:



45 en la que cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente puede prepararse mediante el siguiente método, por ejemplo.



En la fórmula, R<sup>11</sup> es, por ejemplo, alquilo C<sub>2-4</sub>, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

5

Etapa 1

Como compuesto de Fórmula [Q-604], puede usarse un compuesto disponible en el mercado, tal como (4-bromo-3-cloro-fenil)-metanol, (4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-metanol, y (4-bromo-2-metoxi-fenil)-metanol. Un compuesto de Fórmula [Q-605] puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula [Q-604] con un compuesto disponible en el mercado, tal como R<sup>11</sup>-Br en presencia de una base, tal como hidruro sódico.

10

Un disolvente incluye N,N-dimetilformamida.

Un compuesto de Fórmula [Q-605] en la que R<sup>11</sup> es *tert*-butilo puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula [Q-604] con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de perclorato de magnesio (por ejemplo, un método descrito en Org. Lett., 2005, 7, 427-430).

15

Etapa 2

20

Un compuesto de Fórmula [Q-606] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-605] de acuerdo con una reacción de inserción de monóxido de carbono en el Método de Preparación 2-2.

Un disolvente incluye un disolvente mixto de tolueno y agua.

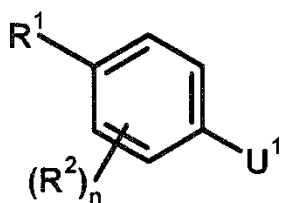
25

El compuesto de formilo, acetilo o etilcarbonilo correspondiente de Fórmula [Q-101a], [Q-301] o [Q-401a] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-606] de acuerdo con el Método de Preparación 6-1.

Método de Preparación 6-4

30

Un compuesto de Fórmula [Q-101a], [Q-301] o [Q-401a] que es un material de partida del Método de Preparación 1, 3 o 4:



35

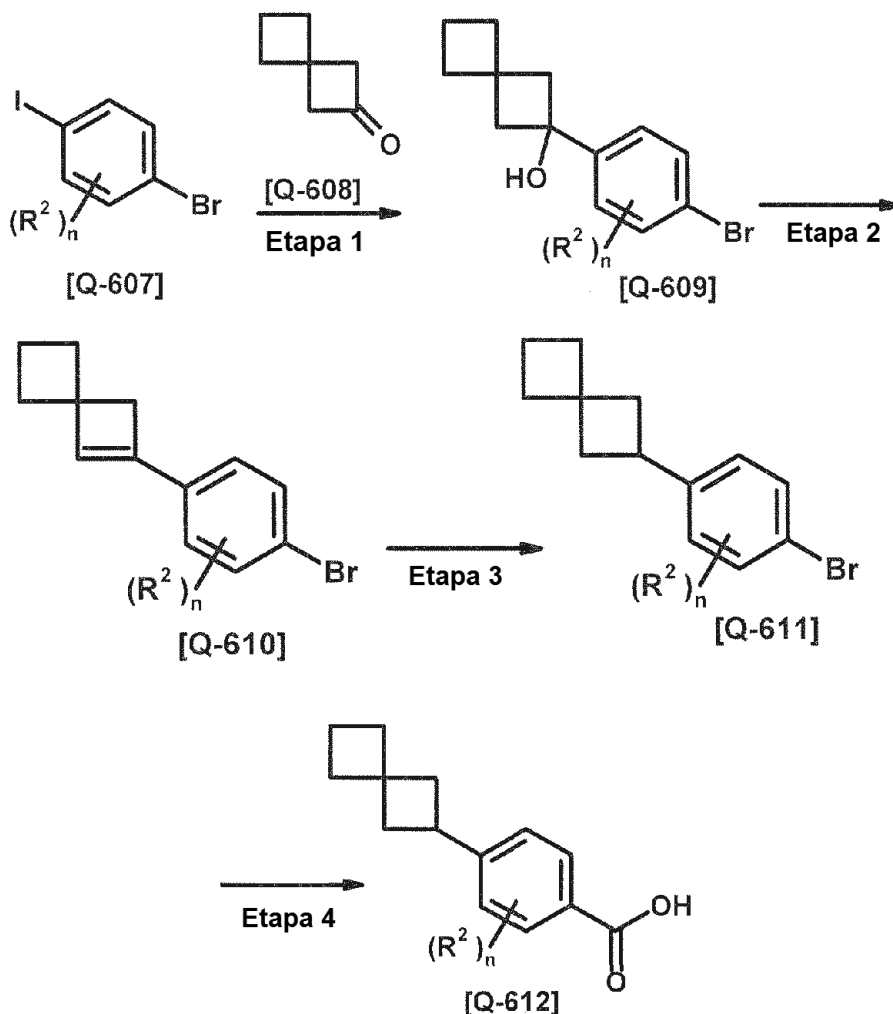
en el que cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente también puede prepararse mediante una reacción de formación de un enlace carbono-carbono de un compuesto de la siguiente Fórmula [Q-607] y el compuesto que tiene cetona o formilo.

Como compuesto de Fórmula [Q-607], puede usarse un producto disponible en el mercado, tal como 4-bromo-2-cloro-1-yodobenceno, 5-bromo-1,3-difluoro-2-yodobenceno, 4-bromo-2-etilyodobenceno y 5-bromo-2-yodo-*m*-xileno. Como alternativa, también se ilustra 2-benciloxi-4-bromo-1-yodo-benceno en el que 5-bromo-2-yodofenol se bencila por un método conocido.

El compuesto que tiene cetona o formilo incluye el compuesto que tiene cetona, tal como espiro-cicloalcanona C<sub>6-11</sub> y cicloalcanona C<sub>4-6</sub> o el compuesto que tiene formilo, tal como alquilaldehído C<sub>4-8</sub>.

Por ejemplo, cuando la espiro-cicloalcanona C<sub>6-11</sub> como el compuesto que tiene cetona o formilo es espiro[3.3]heptan-2-ona, un compuesto de Fórmula [Q-607] puede hacerse reaccionar de la siguiente manera para preparar un compuesto de la siguiente Fórmula [Q-612].

50



En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

5 Etapa 1

Un compuesto de Fórmula [Q-609] puede prepararse mediante una reacción de intercambio de halógeno-metal de un compuesto de Fórmula [Q-607] con cloruro de isopropilmagnesio y similares, seguido de una reacción de adición con un compuesto de Fórmula [Q-608].

10

Un disolvente incluye THF y DME. Una temperatura de la reacción incluye de  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente.

Etapa 2

15 Un compuesto de Fórmula [Q-610] puede prepararse mediante una reacción de mesilación de un compuesto de Fórmula [Q-609] en presencia de una base.

Un agente de mesilación incluye cloruro de metanosulfonilo.

20 Una base incluye trietilamina y diisopropilamina. Una base preferible es trietilamina. Si se necesita, puede añadirse una cantidad catalítica de clorhidrato de trimetilamina y similares.

Un disolvente incluye benceno, tolueno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo y acetona. Un disolvente preferible es tolueno.

25

Una temperatura de la reacción incluye de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Una temperatura de la reacción preferible es de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente.

Etapa 3

Un compuesto de Fórmula [Q-611] puede prepararse mediante una hidrogenación catalítica de un compuesto de Fórmula [Q- 610] en presencia de un catalizador.

5 Un catalizador incluye paladio carbono, platino carbono, rodio carbono y rodio-alúmina. Un catalizador preferible es rodio carbono.

10 Un disolvente incluye metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y acetato de etilo, y puede usarse solo o como una mezcla de dos o más de ellos. Un disolvente preferible es un disolvente mixto de metanol y tetrahidrofurano.

Un compuesto de Fórmula [Q-611] también puede prepararse reduciendo un compuesto de Fórmula [Q-609] en presencia de un ácido de Lewis.

15 El ácido de Lewis incluye éter dietílico de trifluoruro de boro.

Un agente de reducción incluye trietilsilano.

20 Un disolvente incluye diclorometano y tetrahidrofurano. Un disolvente preferible es diclorometano.

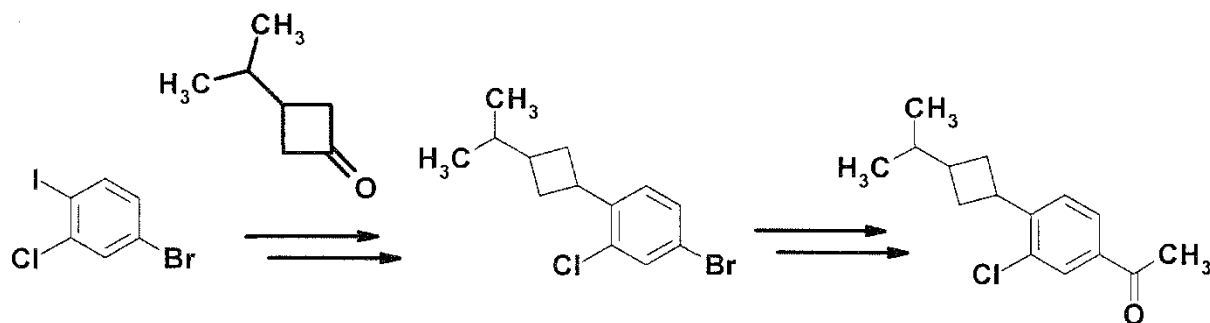
Una temperatura de la reacción incluye de -78 °C a temperatura ambiente. Una temperatura de la reacción preferible es de -78 °C a temperatura ambiente.

Etapa 4

25 Un compuesto de Fórmula [Q-612] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-611] de acuerdo con una reacción de inserción de monóxido de carbono en el Método de Preparación 6-3.

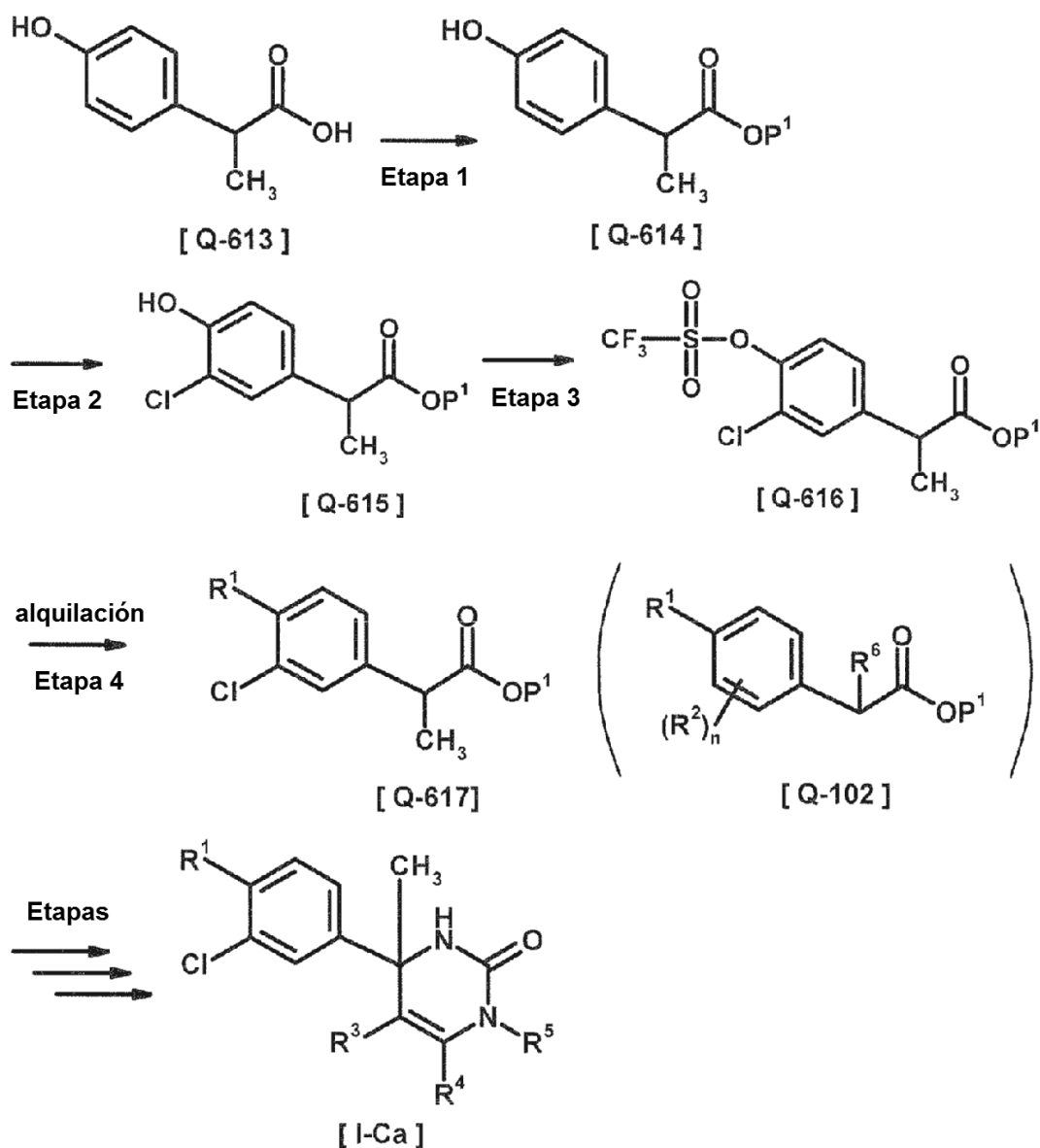
30 El compuesto de formilo, acetilo o etilcarbonilo correspondiente de Fórmula [Q-101a], [Q-301] o [Q-401a] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-612] de acuerdo con el Método de Preparación 6-1.

El siguiente compuesto puede prepararse con un compuesto de cetona de "cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con uno a dos alquilos C<sub>1-5</sub> iguales o diferentes", por ejemplo 3-isopropil-ciclobutanona, como se ha descrito anteriormente.



Método de Preparación 6-5

40 Un compuesto de Fórmula [Q-102], un intermedio del Método de Preparación 1, por ejemplo un compuesto de Fórmula [Q- 617] en la que R<sup>2</sup> es cloro y R<sup>6</sup> es metilo y similares, puede prepararse mediante el siguiente método.



Etapa 1

- 5 Un compuesto de Fórmula [Q-614] puede prepararse esterificando un compuesto de Fórmula [Q-613]. Por ejemplo, cuando se usan cloruro de tionilo y metanol, puede obtenerse éster metílico. Como compuesto de Fórmula [Q-613], puede usarse un producto disponible en el mercado, tal como ácido 2-(4-hidroxi-fenil)-propiónico.

Etapa 2

- 10 Un compuesto de Fórmula [Q-615] puede prepararse mediante cloración de un compuesto de Fórmula [Q-614] con N-clorosuccinimida (NCS) y similares.

Un disolvente incluye acetonitrilo y N,N-dimetilformamida. Un disolvente preferible es N,N-dimetilformamida.

15

Etapa 3

Un compuesto de Fórmula [Q-616] puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula [Q-615] con anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de una base.

20

Una base incluye trietilamina y piridina. Una base preferible es piridina.

Un disolvente incluye tolueno, diclorometano, cloroformo y tetrahidrofurano. Un disolvente preferible es

diclorometano.

Una temperatura de la reacción incluye de 0 °C a temperatura ambiente. Una temperatura de la reacción preferible es 0 °C.

5 Etapa 4

Un compuesto de Fórmula [Q-617] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-616] mediante una reacción de acoplamiento cruzado (por ejemplo, una reacción de Suzuki y una reacción de Sonogashira) como se describe en el Método de Preparación 2-2.

15 Cuando se realiza una reacción de Sonogashira, el compuesto de alqueno resultante puede convertirse en un compuesto de alqueno mediante hidrogenación catalítica con un catalizador, tal como paladio carbono, platino carbono y rodio-alúmina.

Etapas después de la Etapa 4

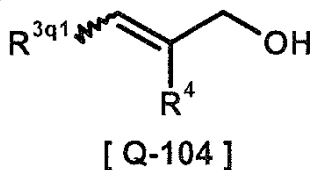
20 Un compuesto de Fórmula [I] en la que R<sup>2</sup> es cloro y R<sup>6</sup> es metilo y similares (es decir, un compuesto de Fórmula [I-Ca]) puede prepararse con un compuesto de Fórmula [Q-617] mediante las reacciones descritas en el Método de Preparación 1.

Método de preparación 7

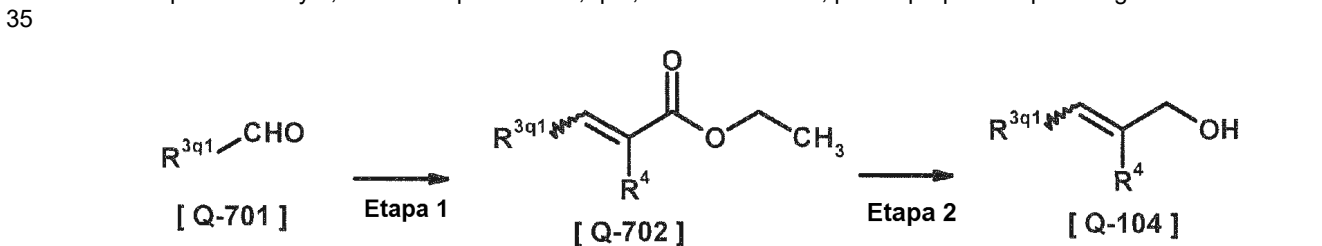
25 Un método para preparar materiales de partida (1)

Método de Preparación 7-1

Como un compuesto de Fórmula [Q-104]:



30 en la que cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, puede usarse un compuesto disponible en el mercado, tal como 4-metil-2-pentan-1-ol, 4-metil-2-hexen-1-ol, 4,4-dimetil-2-penten-1-ol y 2,4-dimetil-2-penten-1-ol, que, como alternativa, puede prepararse por el siguiente método.



En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

40 Etapa 1

Un compuesto de Fórmula [Q-702] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-701] y diéster alquilfosfónico, tal como fosonoacetato de trietilo en condiciones de reacción de Horner-Wadsworth-Emmons.

45 Etapa 2

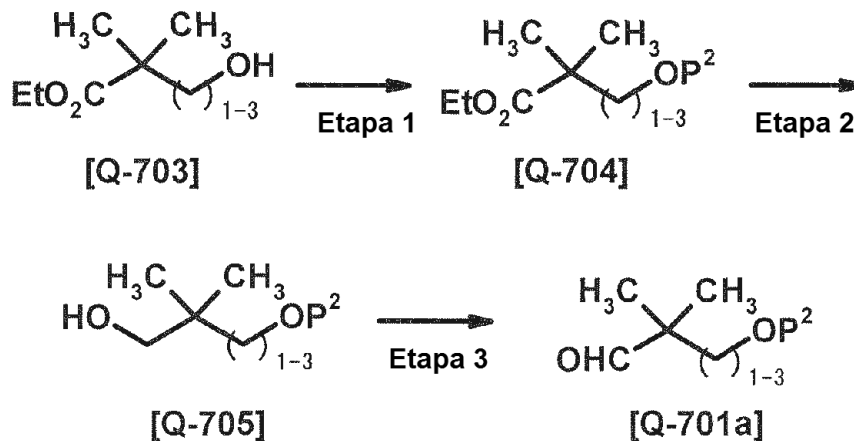
Un compuesto de Fórmula [Q-104] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-702] mediante reducción de DIBAL de acuerdo con la Etapa 2 del Método de Preparación 6-1.

50 Como compuesto de Fórmula [Q-701], puede usarse un aldehído disponible en el mercado, tal como 2-metilpropionaldehído, isovaleraldehído, 3,3-dimetilbutiraldehído y 4-metilpentilaldehído, que, como alternativa, puede prepararse por un método conocido.



Un método para preparar un compuesto de Fórmula [Q-701] (1)

Por ejemplo, un compuesto de Fórmula [Q-701a] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-703].



5

En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Etapa 1

10

Un compuesto de Fórmula [Q-704] puede prepararse protegiendo un grupo hidroxilo de un compuesto de Fórmula [Q-703] (por ejemplo, un compuesto disponible en el mercado, tal como éster metílico del ácido 2,2-dimetil-3-hidroxi-propanoico, éster metílico del ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-butanoico y éster metílico del ácido 5-hidroxi-2,2-dimetil-pentanoico) con trimetilsililo (TMS), *tert*-butildimetilsililo (TBS) y similares, de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, un método descrito en Peter G. M. Wuts (2007). *Green's Protective Groups in Organic Synthesis* Cuarta Edición, Weinheim, Alemania, Wiley-VCH, 165-215).

15

Etapa 2

20

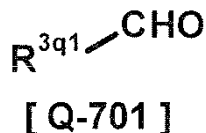
Un compuesto de Fórmula [Q-705] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-704] en una reducción de DIBAL de acuerdo con la Etapa 2 del Método de Preparación 6-1.

Etapa 3

25

Un compuesto de Fórmula [Q-701a] puede prepararse, por ejemplo, mediante una reacción de oxidación de Parikh-Doering de un compuesto de Fórmula [Q-705] con  $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ .

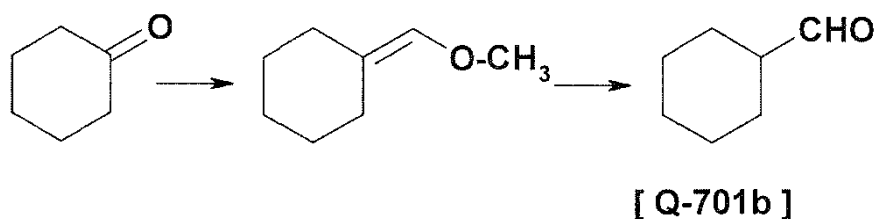
Un método para preparar un compuesto de Fórmula [Q-701] (2)



30

Un compuesto de Fórmula [Q-701b] también puede prepararse a partir de cicloalcanona  $\text{C}_{3-6}$  opcionalmente sustituida con uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo  $\text{X}^b$  y un reactivo de Wittig de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, un método descrito en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14(20), 5199-5203). Por ejemplo, cuando  $\text{R}^{3q1}$  es ciclohexilo, se ilustra lo siguiente.

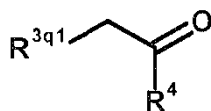
35



## Método de Preparación 7-2

Como un compuesto de Fórmula [Q-302]:

5



[ Q-302]

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

10

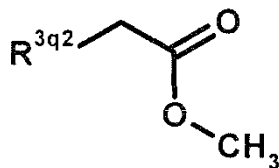
puede usarse un aldehído o cetona disponible en el mercado, tal como 3,3-dimetil-butiraldehído, 4-metilpentanal, ciclohexil-acetaldehído y 2-butanona, que, como alternativa, puede prepararse por un método conocido. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula [Q-302] en la que R<sup>4</sup> es H (es decir, un compuesto de aldehído) puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-701] en una reacción de carbonación de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, un método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14 (20), 5199-5203). Por ejemplo,

15

un compuesto de Fórmula [Q-302] en la que R<sup>4</sup> es metilo (es decir, un compuesto de cetona) puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-701] en una reacción de carbonación de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, un método descrito en Tetrahedron Lett. 2009, 50, 1276-1278).

## Método de Preparación 7-3

20 Como un compuesto de Fórmula [Q-404]:



[ Q-404]

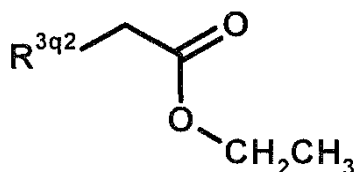
en la que cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente,

25

puede usarse un éster disponible en el mercado, tal como éster metílico del ácido 3-metil-butanoico, éster metílico del ácido 4-metilvalérico (es decir, éster metílico del ácido 4-metil-pentanoico), y éster metílico del ácido 5-metilhexanoico, que, como alternativa, puede prepararse por un método conocido.

30

Un éster metílico de un compuesto de Fórmula [Q-404] puede reemplazarse con un éster etílico.

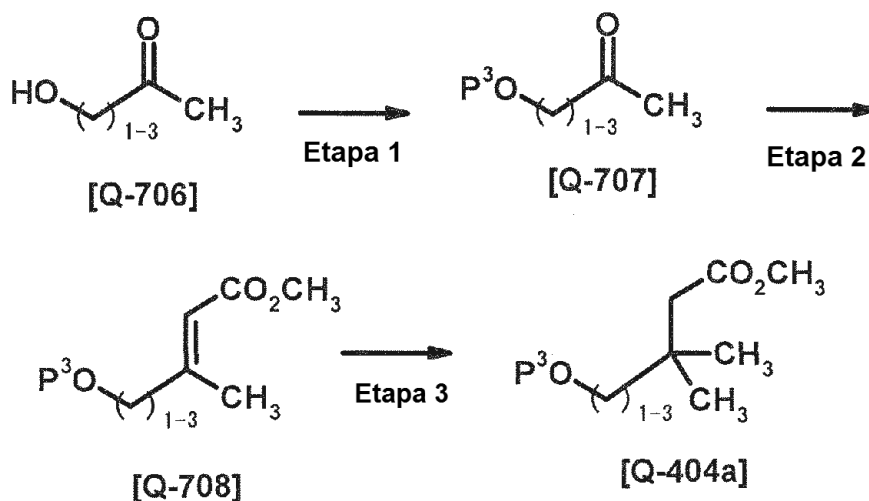


35

El compuesto de éster puede prepararse, por ejemplo, a partir de un compuesto donde un grupo hidroxilo de cicloalcanona C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituida con uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo X<sup>b</sup> o un producto disponible en el mercado, tal como 1-hidroxipropan-2-ona, 1-hidroxibutan-2-ona y 1-hidroxipentan-2-ona se protege con TBDPS, bencilo y similares, en condiciones de reacción de Horner-Wadsworth-Emmons y similares usando diéster alquilfosfónico.

40

Por ejemplo, un compuesto de Fórmula [Q-404a] puede sintetizarse mediante el siguiente método de preparación.



En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

5 Etapa 1

Un compuesto de Fórmula [Q-707] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-706] mediante una reacción de protección de alcohol de acuerdo con el Método de Preparación 7-1.

10 Etapa 2

Un compuesto de Fórmula [Q-708] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-707] en condiciones de reacción de Horner-Wadsworth-Emmons de acuerdo con la Etapa 1 del Método de Preparación 7-1.

15 Etapa 3

Un compuesto de Fórmula [Q-404a] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-708] mediante una reacción de 1,4-adición con metil-litio en presencia de un catalizador de cobre (por ejemplo, un método descrito en J. Am. Chem. Soc. 2009, 131(44), 16016-16017).

20

Método de preparación 8

Un método para preparar materiales de partida (2)

25 Método de Preparación 8-1

Como un compuesto de Fórmula [Q-408]:



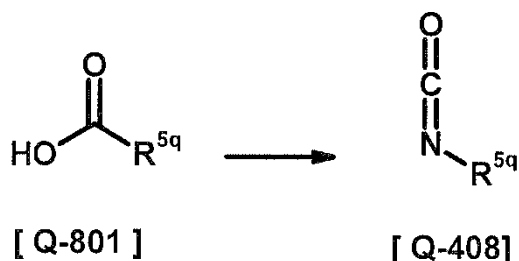
**[ Q-408 ]**

30

en la que cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, puede usarse un producto disponible en el mercado, tal como éster etílico del ácido 6-isocianato-hexanoico, éster metílico del ácido 2-isocianato-2-metil-propiónico, éster metílico del ácido 3-isocianato-propiónico, éster metílico del ácido 4-isocianato-ciclohexanocarboxílico y éster etílico del ácido 4-isocianatobenzoico, que, como alternativa, puede prepararse por un método conocido.

35

Por ejemplo, un compuesto de Fórmula [Q-408] puede prepararse siguiendo el siguiente método.



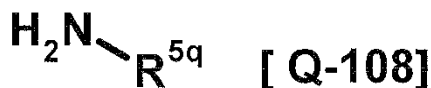
En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

- 5 Un compuesto de Fórmula [Q-408] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-801] (por ejemplo, un producto disponible en el mercado, tal como ácido 3-(metoxicarbonil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico, ácido 1-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico y ácido 3-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]propanoico) mediante una reacción de azidación, seguido de una reacción de reordenamiento de Curtius de acuerdo con la Etapa 5 del Método de Preparación 1.

10

Método de Preparación 8-2

Como un compuesto de Fórmula [Q-108]:



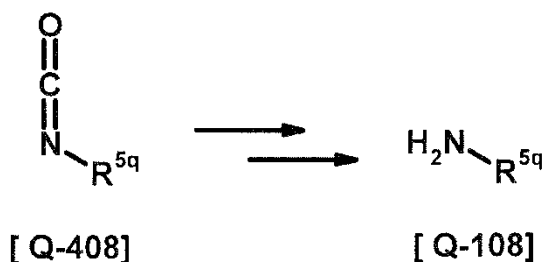
15

en la que cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, puede usarse un producto disponible en el mercado, tal como 3-aminopropanoato de metilo, 3-aminociclopentanocarboxilato de metilo, 2-(2-aminoetoxi)acetato de *tert*-butilo, 4-aminobenzoato de etilo y clorhidrato de 3-aminobiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo, que, como alternativa, puede prepararse por un método conocido.

20

Por ejemplo, un compuesto de Fórmula [Q-108] puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula [Q-408] con alcohol bencílico o *t*-BuOH para proteger un grupo amino con un grupo *tert*-butoxicarbonilo (grupo Boc) o grupo benciloxycarbonilo (grupo Cbz), seguido de desprotección del grupo Boc o grupo Cbz de acuerdo con un método conocido (por ejemplo, un método descrito en Peter G. M. Wuts (2007). Green's Protective Groups in Organic Synthesis Cuarta Edición, Weinheim, Alemania, Wiley-VCH. 725-735, 748-756).

25

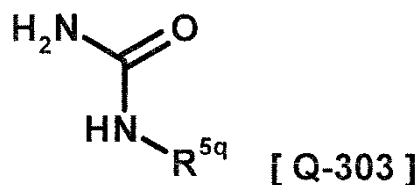


30

En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Método de Preparación 8-3

35 Como un compuesto de Fórmula [Q-303]:

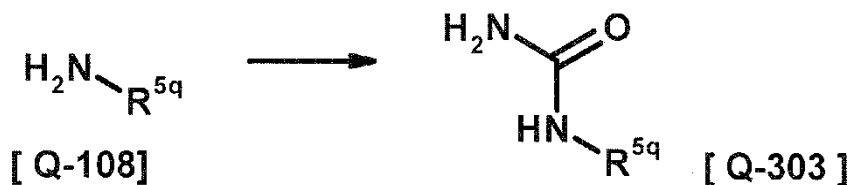


40

en la que cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, puede usarse un compuesto de urea disponible en el mercado, tal como, tal como éster etílico del ácido ureidoacético, éster etílico del ácido 2,2-dimetil-3-ureido-propiónico, éster etílico del ácido 3-ureido-ciclohexanocarboxílico

y éster etílico del ácido 4-ureido-benzoico, que, como alternativa, puede prepararse por un método conocido.

Por ejemplo, un compuesto de Fórmula [Q-303] puede prepararse por el siguiente método.



En la fórmula, cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

10 Un compuesto de Fórmula [Q-303] puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula [Q-108] e isocianato de trimetilsililo.

Una base incluye trietilamina, diisopropiletilamina y dimetilaminopiridina (DMAP), y puede usarse sola o con una mezcla de dos o más de ellas. Una base preferible es una mezcla de trietilamina y dimetilaminopiridina.

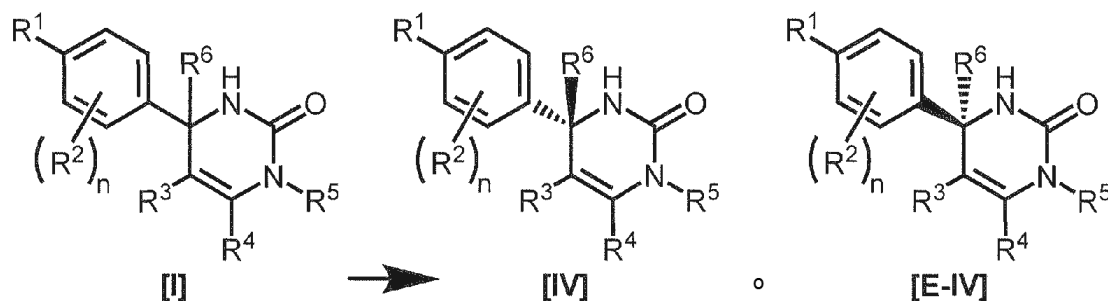
15 Un disolvente incluye benceno, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, acetato de etilo y acetonitrilo. Un disolvente preferible es tetrahidrofurano.

Una temperatura de la reacción incluye de refrigeración con hielo a 120 °C. Una temperatura de la reacción preferible es 80 °C.

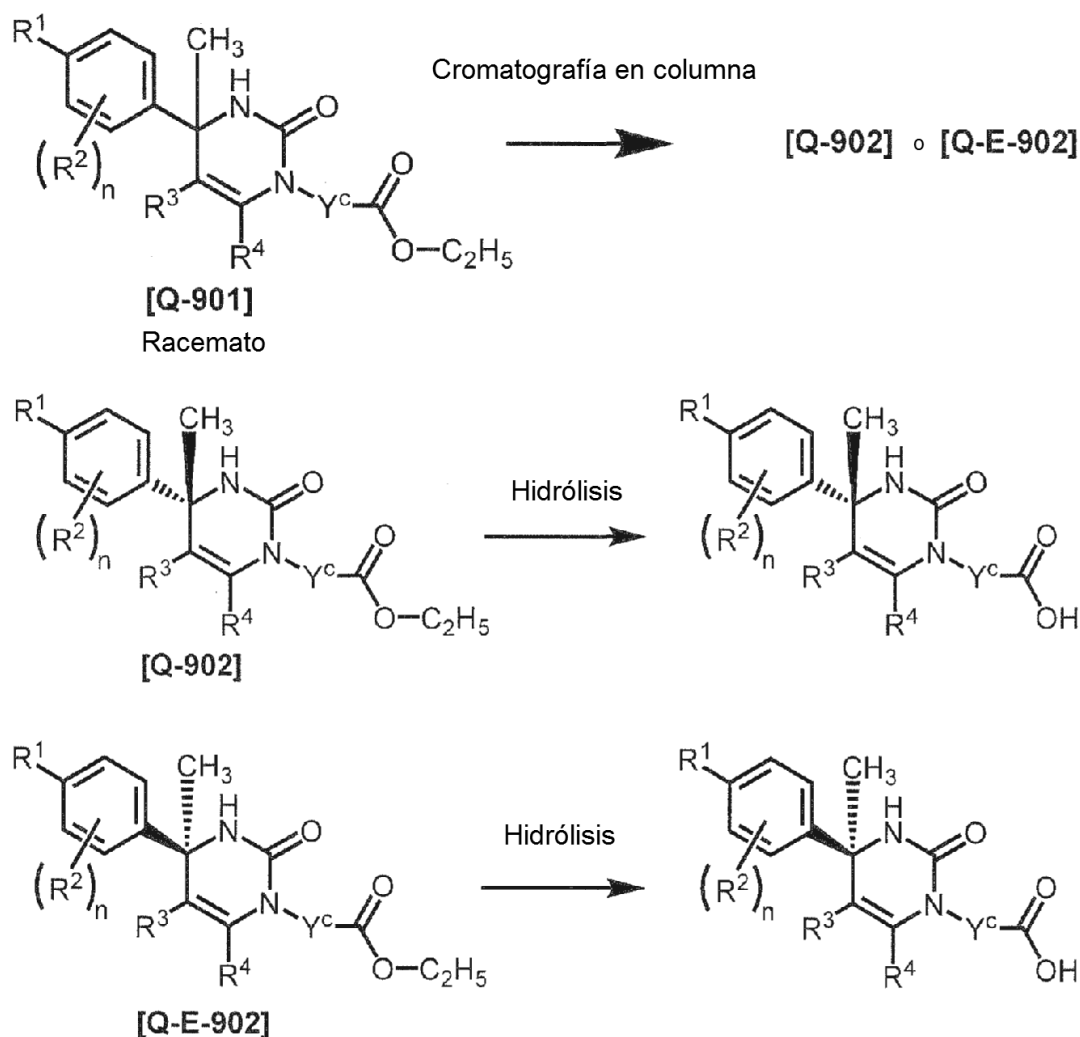
20

Método de preparación 9

25 Un racemato de Fórmula [I] obtenido en el Método de Preparación 1, 2 o 3 o un racemato de Fórmula [Q-110] o Fórmula [Q-201], un intermedio de un compuesto de Fórmula [I], puede separarse en un enantiómero deseable mediante cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral.



30 Por ejemplo, un racemato [Q-901] cuyo "R<sup>6</sup> es metilo" y "R<sup>5</sup> es -Y<sup>c</sup>-COO-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>" en la siguiente fórmula puede separarse y aislarse en un compuesto de Fórmula [Q-902] y un compuesto de Fórmula [Q-E-902] mediante cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral, seguido de hidrólisis de cada enantiómero aislado para dar un compuesto deseable.



Una condición de separación es, por ejemplo, cualquiera de las siguientes. Una fase móvil puede ajustarse opcionalmente dependiendo de las polaridades de los compuestos y puede modificarse una proporción de mezclado de cada disolvente.

Condición de separación A:

Instrumento de separación; Cromatógrafo de reciclaje preparativo LC-9225 NEXT SERIES Japan Analytical Industry Co., Ltd.  
 Columna; DAICEL CHIRALPAK IA, 2,0 cmø × 25 cm  
 Fase móvil; hexano:2-propanol = 90:10  
 Caudal; 10,0 ml/min  
 Detección; UV (254 nm)

Condición de separación B:

Instrumento de separación; Cromatógrafo de reciclaje preparativo LC-9225 NEXT SERIES Japan Analytical Industry Co., Ltd.  
 Columna; Japan Analytical Industry Co., Ltd. JAIGEL-ODS-AP, SP-120-10, 2,0 cmø × 25 cm  
 Fase móvil; acetonitrilo:H<sub>2</sub>O:ácido fórmico = 90:10:0,1  
 Caudal; 10,0 ml/min  
 Detección; UV (220 nm)

En el presente documento pueden usarse, por ejemplo, las siguientes abreviaturas:

DMF: dimetilformamida  
 TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio

NMP: N-metilpirrolidona

Grubbs Cat. 2<sup>a</sup>: (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro-(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio

PdCl<sub>2</sub>(dppf): dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio

## 5 Ejemplos

En particular, un método para preparar un compuesto de Fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se ilustra mediante Ejemplos. Sin embargo, un método para la preparación de un compuesto de Fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no se limita al método de preparación.

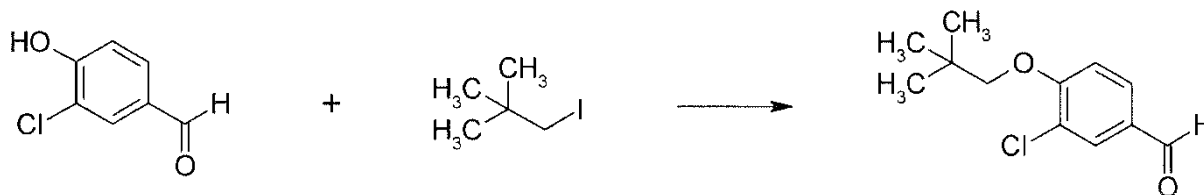
10 Por ejemplo, "purificar a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:50 -> 1:5)" significa un procedimiento para elución con una solución mixta con una proporción de mezclado de 1:50 (acetato de etilo:hexano), seguido de elución con una solución mixta con una proporción de mezclado de 1:5 (acetato de etilo: hexano) en una purificación a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice. "p.d." significa una proporción diastereomérica. Un punto de fusión se determina mediante un aparato de determinación de punto de fusión (Yanaco MP-500D, fabricado por Yanagimoto Seisakujo).

Ejemplo 5

20 Preparación de ácido 4-{5-*terc*-butil-4-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)-fenil]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-butanoico (compuesto ópticamente activo)

Etapa 1

25 3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)-benzaldehído

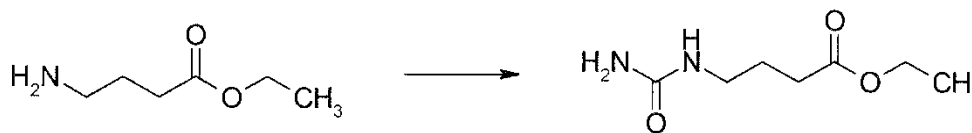


30 Se mezclaron 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (5 g) y 1-yodo-2,2-dimetilpropano (8,5 ml) en N,N-dimetilformamida (25 ml). A la solución de reacción se añadió carbonato de cesio (4,43 g) y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante una noche. A la solución de reacción se añadió agua y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (4,82 g).

35

Etapa 2

Éster etílico del ácido 4-carbamoilaminobutanoico

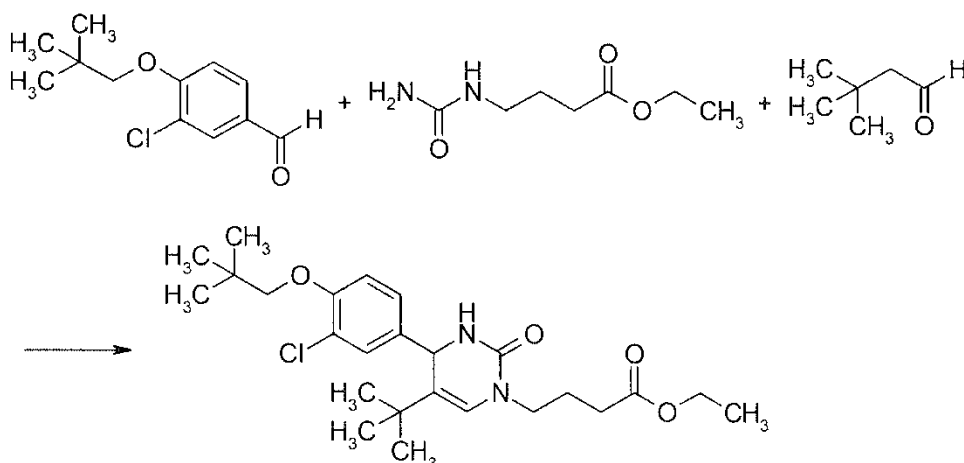


40

45 Se mezclaron clorhidrato de etilo del ácido 4-aminobutírico (3,00 g), trietilamina (2,49 ml) y 4-dimetilaminopiridina (218 mg) en tetrahidrofurano (40 ml). A la solución de reacción se añadió isocianato de trimetilsililo (2,37 ml) y la solución de reacción se agitó a 80 °C durante 3,5 horas. A la solución de reacción se añadió acetato de etilo en refrigeración con hielo. Después de retirar el material insoluble en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido precipitado añadiendo éster diisopropílico al residuo resultante se filtró para dar el compuesto del título (2,48 g).

Etapa 3

50 Éster etílico del ácido 4-{5-*terc*-butil-4-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)-fenil]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-butanoico (compuesto ópticamente activo)



Se mezclaron 3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)-benzaldehído (510 mg) y éster etílico del ácido 4-carbamoilaminobutanoico (261 mg) en acetonitrilo (1,6 ml) y N,N-dimetilformamida (0,8 ml). A la solución de reacción se añadió trimetilclorosilano (0,19 ml) y la solución de reacción se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió 3,3-dimetilbutilaldehído (0,19 ml), y la solución de reacción se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción a temperatura ambiente, que se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:cloroformo = 1:2), seguido de cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo:cloroformo = 1:2), para dar un del compuesto del título (147,4 mg). El racemato se separó y se purificó mediante un cromatógrafo de reciclaje preparativo.

El compuesto del título (64,5 mg) se obtuvo como un compuesto en una fracción eluída anteriormente en un cromatógrafo de reciclaje preparativo (condición de separación A1). El compuesto se analizó mediante una columna analítica DAICEL CHIRALPAK IA-3 (condición analítica B1) para determinar 6,6 min como el tiempo de retención y > 99 % ee como la pureza óptica.

Un enantiómero del compuesto del título (es decir, un éster etílico del Ejemplo 6) se obtuvo como un compuesto en una fracción eluída más tarde en un cromatógrafo de reciclaje preparativo (condición de separación A1). El compuesto se analizó mediante una columna analítica DAICEL CHIRALPAK IA-3 (condición analítica B1) para determinar 9,5 min como el tiempo de retención y > 99 % ee como la pureza óptica.

La condición de separación fue de la siguiente manera.

(Condición de separación A1)

Instrumento de separación; Cromatógrafo de reciclaje preparativo LC-9225 NEXT SERIES Japan Analytical Industry Co., Ltd.  
 Columna; DAICEL CHIRALPAK IA, 2,0 cmø x 25 cm  
 Fase móvil; hexano:2-propanol = 70:30  
 Caudal; 10,0 ml/min  
 Detección; UV (220 nm)

La condición analítica usada en la columna quiral fue de la siguiente manera.

(Condición analítica B1)

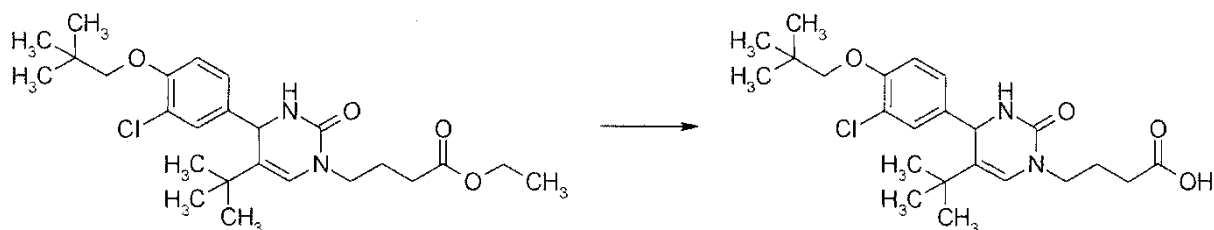
Instrumento de medición; Sistema de HPLC Shimadzu Corporation prominencia de cromatografía líquida de alto rendimiento  
 Columna; DAICEL CHIRALPAK IA-3, 0,46 cmø x 15 cm  
 Temperatura de la columna; 40 °C  
 Fase móvil; hexano:2-propanol = 80:20  
 Caudal; 1,0 ml/min  
 Detección; UV (220 nm)

Etapa 4

Ácido 4-{5-*terc*-butil-4-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)-fenil]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-butanoico (compuesto



ópticamente activo)



- 5 Se mezcló éster etílico del ácido 4-{{5-*terc*-butil-4-[3-cloro-4-(2,2-dimetilproproxi)-fenil]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-butanoico (63 mg) obtenido en la Etapa 3 en etanol (0,5 ml). A la solución de reacción se añadió una solución acuosa 4 M de hidróxido de litio (0,07 ml) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. A la solución de reacción se añadieron una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico y agua en refrigeración con hielo, que se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió un disolvente mixto de hexano-éter diisopropílico (1:1) y el sólido precipitado se filtró para dar el compuesto del título (47,8 mg).

15 Los compuestos resultantes se analizaron con una columna quiral para determinar 13,5 min como el tiempo de retención y > 99 % ee como la pureza óptica del compuesto enantiomérico resultante. El tiempo de retención del otro enantiómero fue 16,7 min.

La condición analítica usada en la columna quiral fue de la siguiente manera.

- 20 Instrumento de medición; Sistema de HPLC Shimadzu Corporation prominencia de cromatografía líquida de alto rendimiento  
 Columna; DAICEL CHIRALPAK AS-3R, 0,46 cmø x 15 cm  
 Temperatura de la columna; 40 °C  
 Fase móvil; agua:acetonitrilo:ácido trifluoroacético = 30:70:0,1  
 25 Caudal; 0,5 ml/min  
 Detección; UV (220 nm)

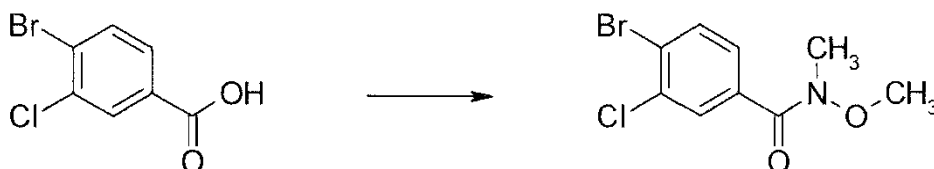
Ejemplo 87

- 30 Preparación de ácido 3-{{(S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-propiónico

(Un método de preparación usando una sulfonamida ópticamente activa)

35 Etapa 1

4-Bromo-3-cloro-N-metoxi-N-metil-benzamida



- 40 Se mezclaron ácido 4-bromo-3-cloro-benzoico (100 g), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (49,7 g), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (13,0 g) y diisopropiletilamina (103,8 ml) en acetonitrilo (800 ml). A la solución de reacción se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (97,6 g) en cuatro lotes en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se añadieron tolueno (1 l) y agua (500 ml), y la mezcla se separó y después la capa acuosa se extrajo dos veces con tolueno (500 ml). La capa orgánica resultante se recogió y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M, agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (115,8 g) en forma de un producto en bruto.
- 50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,36 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 7,47 (dd, J = 8,32, 1,85 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,32 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,85 Hz, 1H)

Etapa 2

## 1-(4-Bromo-3-cloro-fenil)-etanona

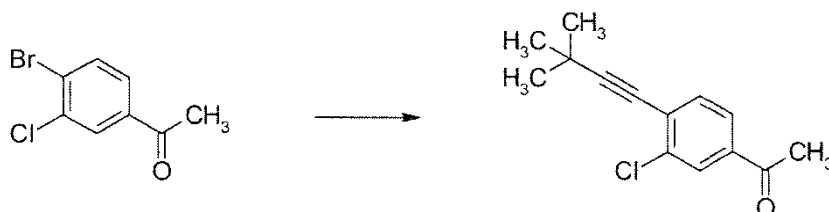


- 5 Se mezcló 4-bromo-3-cloro-N-metoxi-N-metil-benzamida (115 g) en tetrahidrofurano (575 ml). A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio 1 M/tetrahidrofurano (516 ml) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó durante 2 horas en refrigeración con hielo. A la solución de reacción se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 M (550 ml) en refrigeración con hielo y después a la mezcla se le añadió acetato de etilo (500 ml). La solución mixta se separó y después la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se recogió y se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron éter diisopropílico y hexano, y el sólido precipitado se filtró para dar el compuesto del título (91,5 g).  
 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,59 (s, 3H), 7,68 (dd, J = 8,32, 1,85 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,32 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,85 Hz, 1H)

## Etapa 3

## 1-[3-Cloro-4-(3,3-dimetil-but-1-inil)-fenil]-etanona

20

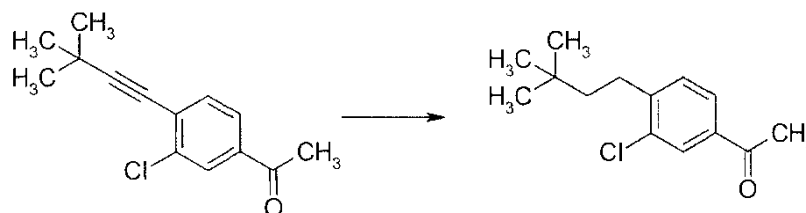


- 25 Se mezclaron 1-(4-bromo-3-cloro-fenil)-etanona (78 g), trietilamina (390 ml), 3,3-dimetil-but-1-ina (53,2 ml) y yoduro de cobre (6,4 g) en N,N-dimetilformamida (46 ml) en una atmósfera de gas de argón. A la solución de reacción se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (23,5 g) y la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado, una solución mixta de acetato de etilo-hexano (1:1) y Celite a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después de retirar el material insoluble en un filtro, el filtrado se extrajo con una solución mixta de acetato de etilo-hexano (1:1). La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, ácido clorhídrico 0,5 M, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:30 -> 1:13) para dar el compuesto del título (75,37 g).  
 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,35 (s, 9H), 2,58 (s, 3H), 7,49 (d, J = 7,97 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,97, 1,69 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,69 Hz, 1H)

## Etapa 4

## 1-[3-Cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-etanona

40

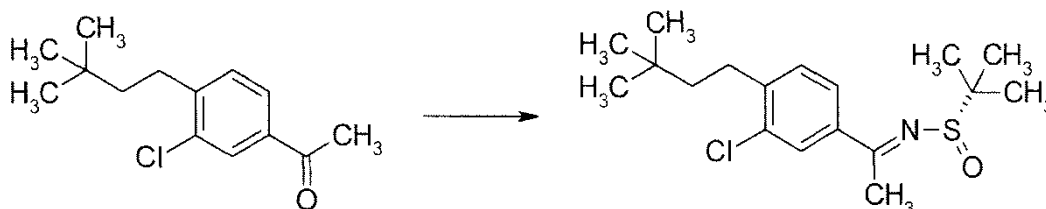


- 45 Se mezcló 1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-but-1-inil)-fenil]-etanona (22,3 g) en tetrahidrofurano (112 ml) y metanol (112 ml). A la solución de reacción se añadió rodio al 5 %p/p/alúmina (2,23 g), y la solución de reacción se agitó durante 8,5 horas en una atmósfera de gas de hidrógeno a presión ordinaria. Después de retirar el rodio/alúmina en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El procedimiento se repitió dos veces más y el residuo resultante se recogió y purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:50) para dar el compuesto del título (58,0 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,98 (s, 9H), 1,45 - 1,48 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,72 - 2,76 (m,

2H), 7,31 (d, J = 7,92Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,92, 1,79Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,79Hz, 1H)

#### Etapa 5

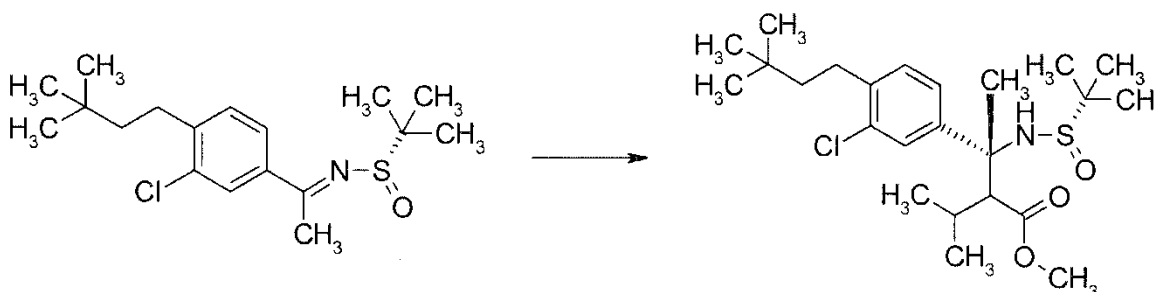
#### 5 [1-[3-Cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico



- 10 Se mezclaron 1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-etanona (56,1 g) y amida del ácido (S)-(-)-2-metilpropano-2-sulfínico (29,05 g) en ciclopentilmetil éter (234 ml). A la solución de reacción se añadió ortotitanato de tetraetilo (98,3 ml) y la solución de reacción se agitó a 110 °C durante 4,5 horas. La solución se añadió gota a gota a una solución mixta de una solución acuosa al 10 %p/p de cloruro de amonio (300 ml)-acetato de etilo (200 ml) en refrigeración con hielo y la solución mixta se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución mixta se añadió Celite y la solución mixta se agitó durante 30 minutos más a temperatura ambiente. Después de retirar el material insoluble en un filtro, el filtrado se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 30 %p/p de cloruro de amonio y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:50 -> 1:33 -> 1:20 -> 1:10 -> 1:5) para dar el compuesto del título (69,86 g).
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,99 (s, 9H), 1,32 (s, 9H), 1,45 - 1,47 (m, 2H), 2,70 - 2,75 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 7,26 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,09, 1,74Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,74Hz, 1H)

#### Etapa 6

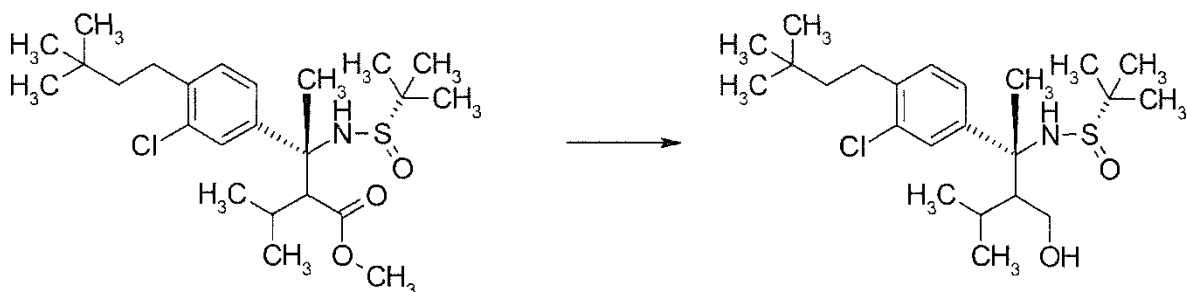
#### 25 Éster metílico del ácido (R)-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-isopropil-3-((S)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butanoico



- 30 Se mezcló diisopropilamina (52,7 ml) en tetrahidrofurano (341 ml) en una atmósfera de gas de argón. A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución de n-butillitio 1,63 M/hexano (220 ml) a -78 °C, y la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 40 minutos. A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución mixta de éster metílico del ácido 3-metil-butanoico (45 ml) en tetrahidrofurano (34 ml) y la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora más. A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución de triisopropóxido de cloro titanio (IV) 1 M/hexano (682 ml) y la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos más. A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución mixta de [1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (60,73 g) en tetrahidrofurano (34 ml), y la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos, después a -40 °C durante 2 horas más. La solución de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota en refrigeración con hielo a una solución acuosa de cloruro de amonio. La solución mixta resultante se agitó en refrigeración con hielo durante 1 hora y después un material insoluble se retiró en un filtro. El filtrado se separó y la capa orgánica se lavó secuencialmente con cloruro de amonio, agua y una solución acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:20 -> 1:10 -> 1:4 -> 1:3) para dar el compuesto del título (64,91 g) en forma de una mezcla de diastereómeros generada por un grupo isopropilo en la posición α de éster (p.d. = 90:10).
- 45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,72 (d, J = 6,82 Hz, 0,3H), 0,92 (d, J = 2,31 Hz, 2,7H), 0,93 (d, J = 2,31 Hz, 2,7H), 0,98 (s, 8,1H), 0,99 (s, 0,9H), 1,01 (d, J = 6,82 Hz, 0,3H), 1,25 (s, 8,1H), 1,34 (s, 0,9H), 1,44 - 1,49 (m, 2H), 1,86 (s, 0,3H), 1,89 (s, 2,7H), 2,01 - 2,11 (m, 1H), 2,46 (d, J = 3,93 Hz, 0,1H), 2,63 - 2,72 (m, 2H), 2,83 (d, J = 3,93 Hz, 0,9H), 3,59 (s, 2,7H), 3,70 (s, 0,3H), 5,04 (s a, 0,9H), 5,42 (s a, 0,1H), 7,13 - 7,27 (m, 2H), 7,39 (d, J = 2,08 Hz, 0,9H), 7,43 (d, J = 1,85 Hz, 0,1H)
- 50

## Etapa 7

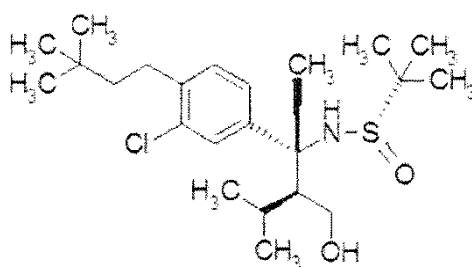
5  $\{(R)-1-[3\text{-Cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil}]-2\text{-hidroximetil-1,3-dimetilbutil}\}$  amida del ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico



10 Se mezcló éster metílico del ácido (R)-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-isopropil-3-((S)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butanoico (54,9 g) en tolueno (384 ml) en una atmósfera de gas de argón. A la reacción se añadió gota a gota una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1 M/tolueno (415 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la solución de reacción se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 50 minutos, después se calentó gradualmente a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  para agitar durante 3 horas. A la solución de reacción se añadió gota a gota, en refrigeración con hielo, metanol, después una solución acuosa de sal de Rochelle. A la solución mixta se añadió acetato de etilo y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente

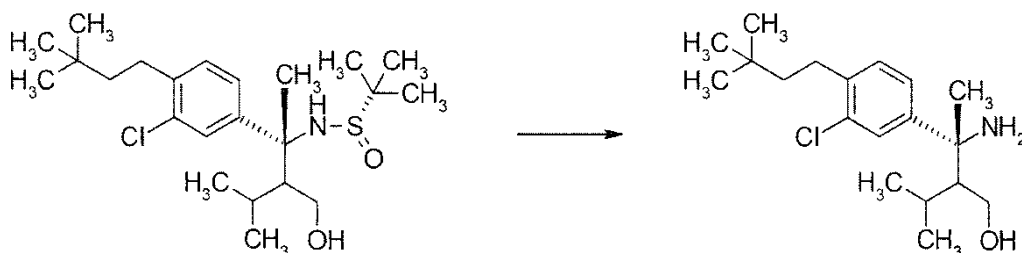
15 durante 3 horas. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter diisopropílico y el sólido precipitado se filtró para dar el compuesto del título (42,0 g, p.d. = 95:5).  
 20 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,70 (d,  $J = 7,06\text{ Hz}$ , 3H), 0,75 (d,  $J = 7,06\text{ Hz}$ , 3H), 0,99 (s, 9H), 1,15 (s, 9H), 1,17 - 1,26 (m, 1H), 1,47 - 1,52 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 2,04 - 2,09 (m, 1H), 2,65 - 2,71 (m, 2H), 3,91 - 3,96 (m, 1H), 3,99 - 4,06 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,17 (d,  $J = 8,04\text{ Hz}$ , 1H), 7,23 (dd,  $J = 8,04, 1,91\text{ Hz}$ , 1H), 7,40 (d,  $J = 1,91\text{ Hz}$ , 1H) (para el isómero principal)

25 Se determinó una configuración absoluta del carbono asimétrico cuaternario en el compuesto del título mediante purificación del isómero principal del compuesto del título (es decir, el siguiente compuesto), seguido de análisis estructural de rayos X de un solo cristal del mismo.



## 30 Etapa 8

(R)-3-Amino-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-isopropil-butan-1-ol



35 Se mezcló  $\{(R)-1-[3\text{-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil}]-2\text{-hidroximetil-1,3-dimetilbutil}\}$  amida del ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (41,4 g) en metanol (207 ml) y tetrahidrofurano (21 ml). A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno 2 M/metanol (193 ml) en refrigeración con hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se añadió cloroformo al residuo. Se añadió una solución acuosa de carbonato sódico a la solución mixta

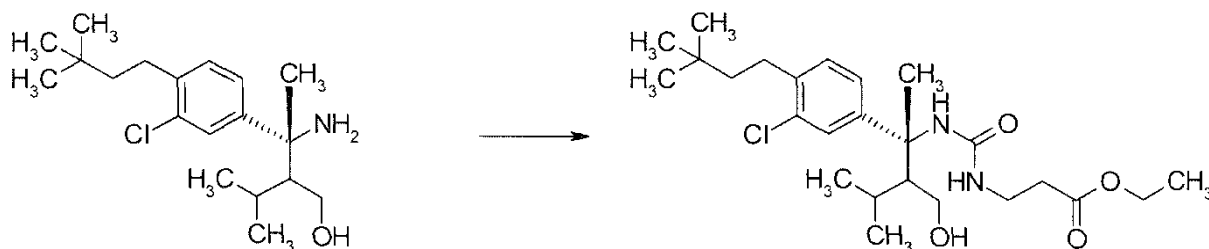
en refrigeración con hielo de modo que la capa acuosa se ajustó pH 10. La solución mixta se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (29,0 g, p.d. = 95:5) como un producto en bruto.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,80 (d, J = 7,00 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 7,00 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H), 1,35 - 1,42 (m, 1H), 1,43 - 1,49 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,86 - 1,91 (m, 1H), 2,65 - 2,70 (m, 2H), 3,70 (dd, J = 11,59, 3,38 Hz, 5H), 3,92 (dd, J = 11,59, 9,18 Hz, 1H), 7,21 - 7,22 (m, 2H), 7,36 (d, J = 1,69 Hz, 1H) (para el isómero principal)

Etapa 9

10

Éster etílico del ácido 3-(3-((R)-1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-hidroximetil-1,3-dimetil-butil)-ureido)-propiónico



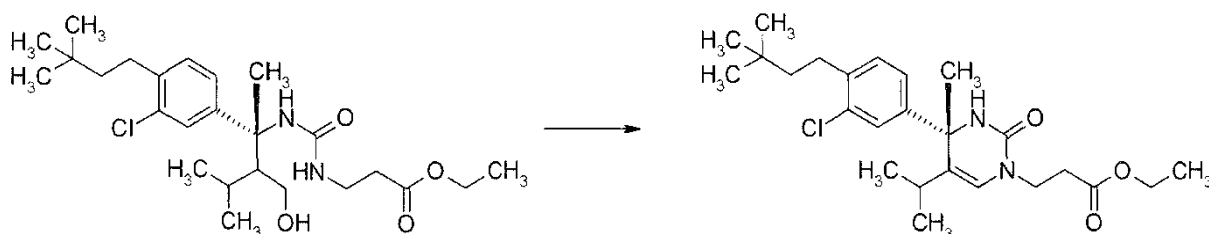
15 Se mezcló (R)-3-amino-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-isopropil-butan-1-ol (29,0 g) en tetrahidrofurano (203 ml). A la solución de reacción se añadió éster etílico del ácido 3-isocianatopropiónico (11,8 ml) en refrigeración con hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 100 minutos. A la solución de reacción se añadió éster etílico del ácido 3-isocianatopropiónico (1,18 ml) en refrigeración con hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. A la solución de reacción se añadió éster etílico del ácido 3-isocianatopropiónico (0,59 ml) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución mixta se añadió N,N,N'-trimetiletildiamina (1,73 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 0,1 M, que se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, una solución acuosa saturada de cloruro sódico y una solución acuosa de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, la solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:cloroformo = 1:10 -> 1:5 -> 1:3) para dar el compuesto del título (41,6 g, p.d. = 95:5).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,77 (d, J = 6,94 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,94 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H), 1,25 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,48 (dt, J = 9,02, 4,05 Hz, 2H), 1,52 - 1,58 (m, 1H), 1,71 - 1,74 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 2,33 - 2,45 (m, 2H), 2,63 - 2,68 (m, 2H), 2,82 (s, 1H), 3,31 (c, J = 6,17 Hz, 2H), 3,80 (d, J = 11,10 Hz, 1H), 3,90 - 3,95 (m, 1H), 4,12 (c, J = 7,03 Hz, 2H), 4,49 (t, J = 6,01 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,15 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,15, 2,03 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,03 Hz, 1H) (para el isómero principal)

Etapa 10

35

Éster etílico del ácido 3-((S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-propiónico



40

Se mezclaron éster etílico del ácido 3-(3-((R)-1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-hidroximetil-1,3-dimetil-butil)-ureido)-propiónico (17,1 g) y diacetato de yodobenceno (13,3 g) en diclorometano (143 ml). A la solución de reacción se añadió una solución mixta de radical libre de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (17,5 mg) en diclorometano (2 ml) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la solución de reacción se añadió ácido trifluoroacético (10,78 ml) en refrigeración con hielo y después la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de sulfito sódico en refrigeración con hielo y después se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato potásico. La solución mixta resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en

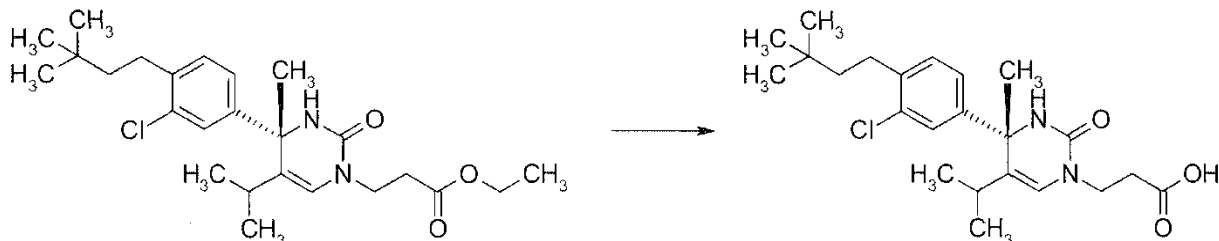
50

columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:20 -> 1:9 -> 1:7 -> 1:4 -> 1:3) para dar el compuesto del título (18,3 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,71 (d, J = 6,94Hz, 3H), 0,98 (s, 9H), 1,04 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,17Hz, 4H), 1,41 - 1,48 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,83 - 1,90 (m, 1H), 2,64 - 2,69 (m, 4H), 3,78 (t, J = 6,59Hz, 2H), 4,16 (c, J = 7,17Hz, 3H), 4,61 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,04Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,94, 2,02Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,02Hz, 1H)

Etapas 11

10 Ácido 3-[(S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico



15 Se mezcló éster etílico del ácido 3-[(S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico (34,8 g) obtenido repitiendo las Etapas 1 a 10 del Ejemplo 87 (un método para la preparación usando una sulfonamida ópticamente activa) en etanol (350 ml). A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (38,7 ml) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió agua al residuo. A la solución mixta se añadió ácido clorhídrico 6 M (25,8 ml) en refrigeración con hielo. El sólido precipitado se disolvió en acetato de etilo y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió etanol (500 ml), que se concentró de nuevo a presión reducida. El residuo resultante se mezcló en agua (600 ml). A la solución de reacción se añadió una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (26,85 ml) en refrigeración con hielo. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 6 M (17,9 ml) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó en refrigeración con hielo durante 30 minutos. Después, se añadió ácido clorhídrico 6 M a la solución de modo que la solución de reacción se ajustó a pH 2, y la solución de reacción se agitó en refrigeración con hielo durante 30 minutos. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto del título (28,9 g).

30 Una rotación óptica específica del compuesto resultante fue  $[\alpha]_D^{25} = +112,6^\circ$  (c=1,00, metanol).

El compuesto resultante se analizó con una columna quiral y el tiempo de retención del compuesto del título resultante (enantiómero S) fue 9,0 minutos, la pureza óptica del cual fue > 99 %ee.

35 La condición analítica usando una columna quiral fue de la siguiente manera.

Instrumento de medición; Sistema de HPLC Shimadzu Corporation prominencia de cromatografía líquida de alto rendimiento  
 40 Columna; DAICEL CHIRALPAK AD-3R, 0,46 cmø x 15 cm  
 Temperatura de la columna; 40 °C  
 Fase móvil; agua: acetonitrilo:ácido fórmico = 30:70:0,1  
 Caudal; 0,5 ml/min  
 45 Detección; UV (220 nm)

El sólido resultante (20 mg) se mezcló en un disolvente mixto de 2-propanol-agua (1:20, 0,21 ml) y la suspensión se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente durante 1 hora y después el sólido precipitado se filtró para dar un cristal del compuesto del título (18 mg). El punto de fusión del cristal fue 117,5-118,7 °C.

50 Ejemplo 87

Preparación de ácido 3-[(S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico

55 (Un método para la preparación usando reacción de Cleisen)

Etapas 1

Éster metílico del ácido 2-(4-hidroxi-fenil)-propiónico



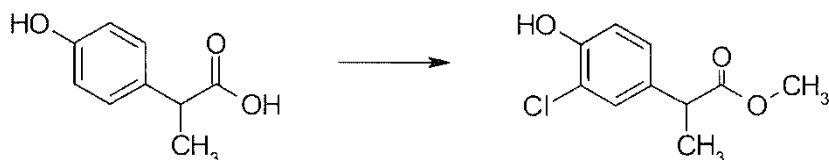
5

Se mezcló ácido 2-(4-hidroxi-fenil)propiónico (75 g) en metanol (750 ml). A la solución de reacción se añadió gota a gota cloruro de tionilo (49 ml) y la solución de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua al residuo, que se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (97 g) en forma de un producto en bruto.

10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,45 (d, J = 7,40Hz, 3H), 3,64 - 3,66 (m, 4H), 5,08 (s, 1H), 6,75 - 6,78 (m, 2H), 7,14 - 7,15 (m, 2H) Etapa 2

15 Éster metílico del ácido 2-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-propiónico



20

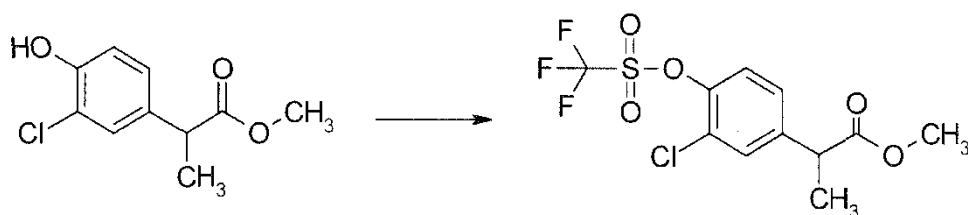
Se mezcló éster metílico del ácido 2-(4-hidroxi-fenil)-propiónico (97,0 g) en N,N-dimetilformamida (450 ml). A la solución de reacción se añadió N-clorosuccinimida (60,1 g) y la solución de reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas. A la solución de reacción se añadió agua, que después se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (101,5 g) como un producto en bruto.

25

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,45 (d, J = 7,17Hz, 3H), 3,61 - 3,66 (m, 4H), 5,58 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,55Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,44, 1,97Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,55Hz, 1H)

Etapa 3

30 Éster metílico del ácido 2-(3-cloro-4-trifluorometanosulfonyloxyfenil)propiónico



35

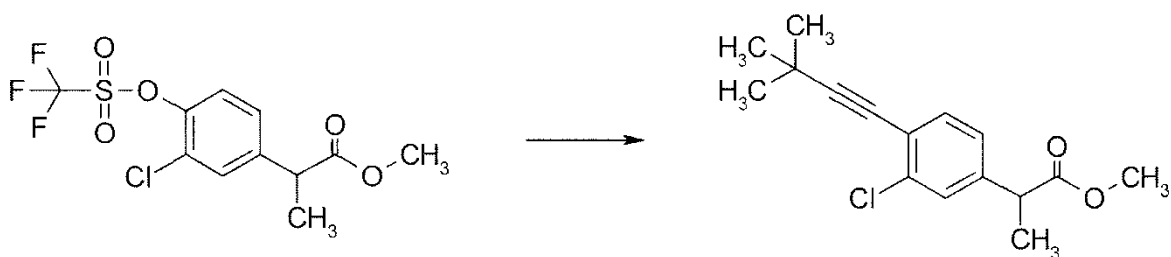
Se mezcló éster metílico del ácido 2-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-propiónico (101,5 g) en cloruro de metileno (600 ml) y piridina (73 ml) en una atmósfera de gas de argón. A la solución de reacción se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (91 ml) en refrigeración con hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 horas. Después, a la solución de reacción se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (11,4 ml) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se añadió agua, que después se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (156,69 g) en forma de un producto en bruto.

40

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,50 (d, J = 7,17Hz, 3H), 3,67 - 3,71 (m, 4H), 7,27 - 7,28 (m, 1H), 7,46 (d, J = 1,85Hz, 1H)

45 Etapa 4

éster metílico del ácido 2-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-but-1-inil)-fenil]-propiónico

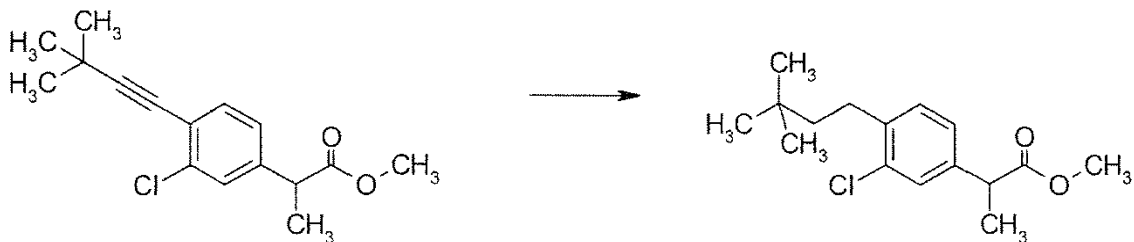


Se mezclaron éster metílico del ácido 2-(3-cloro-4-trifluorometanosulfoxifenil)propiónico (60 g), yoduro de tetrabutilamonio (128 g), 3,3-dimetil-but-1-ina (42,4 ml), trietilamina (60 ml), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (12,2 g) y yoduro de cobre (9,88 g) en N,N-dimetilformamida (300 ml) en una atmósfera de gas de argón. La solución de reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió agua, que después se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M, agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y cloruro sódico acuso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:30 -> 1:20) para dar el compuesto del título (37,15 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,31 (s, 9H), 1,45 (d, J = 7,17Hz, 3H), 3,62 - 3,67 (m, 4H), 7,08 (dd, J = 7,86, 1,85Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,62Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,09Hz, 1H)

#### 15 Etapa 5

Éster metílico del ácido 2-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-but-1-ynil)-fenil]-propiónico



Se mezcló éster metílico del ácido 2-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-but-1-ynil)-fenil]-propiónico (18,5 g) en metanol (185 ml). A la solución mixta se añadió platino al 5 %p/p/carbono activado (1,85 g) y la solución de reacción se agitó durante 9 horas en una atmósfera de gas de hidrógeno a 4 atm. La retirada de la solución de reacción de platino/carbono activado en un filtro dio un filtrado (denominado en lo sucesivo en el presente documento Filtrado A).

De acuerdo con el procedimiento de reducción, se trató éster metílico del ácido 2-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-but-1-ynil)-fenil]-propiónico (18,5 g) para dar un filtrado (denominado en lo sucesivo en el presente documento Filtrado B).

El Filtrado A y el Filtrado B se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo (34,08 g/denominado en lo sucesivo en el presente documento Residuo C).

El Residuo C se analizó (medición de RMN <sup>1</sup>H), lo que mostró que la reacción de reducción no estaba completa (es decir, existía material de partida) y la reacción de reducción se repitió.

El Residuo C (34 g) se dividió en dos mitades, el Residuo D (17 g) y el Residuo E (17 g). El Residuo D (17 g) se mezcló en metanol (185 ml). A la solución mixta se añadió platino al 5 %p/p/carbono activado (1,85 g) y la solución de reacción se agitó durante 5 horas en una atmósfera de gas de hidrógeno a 4 atm. Después se retiró el platino/carbono activado de la solución de reacción en un filtro para dar un filtrado (denominado en lo sucesivo en el presente documento Filtrado F).

El Residuo E (17 g) se trató de acuerdo con el procedimiento de reducción para dar un filtrado (denominado en lo sucesivo en el presente documento Filtrado G).

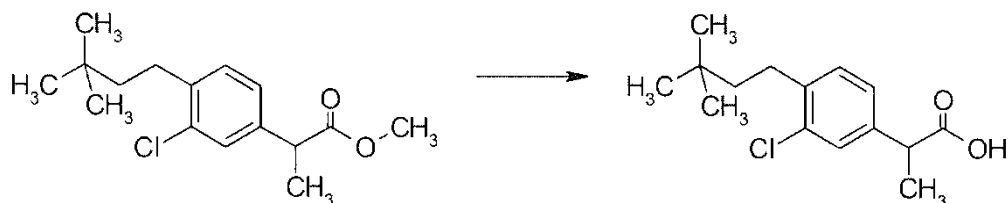
El Filtrado F y el Filtrado G se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (35,06 g) como un producto en bruto.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,97 (s, 9H), 1,42 - 1,48 (m, 5H), 2,63 - 2,68 (m, 2H), 3,65 - 3,66 (m, 4H), 7,10 (dd, J = 7,85, 1,81Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,97 Hz, 1H), 7,26 - 7,27 (m, 1H)

#### 50 Etapa 6



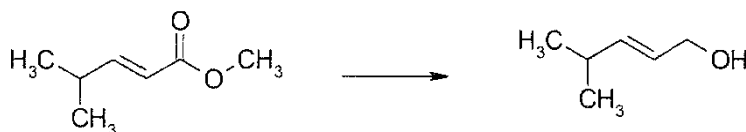
Ácido 2-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-propiónico



- 5 Se mezcló éster metílico del ácido 2-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-propiónico (35,0 g) en tetrahidrofurano (110 ml) y metanol (110 ml). A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (93 ml) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, a la solución de reacción se añadió gota a gota ácido clorhídrico 2 M (186 ml) en refrigeración con hielo y la solución en bruto resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y cloruro sódico acuoso saturado, y después se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una solución mixta de hexano-éter diisopropílico (10:1), y después el sólido precipitado se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida y al residuo se añadió de nuevo una solución mixta de hexano-éter diisopropílico (10:1) y el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se recogió para dar el compuesto del título (30,4 g).
- 10
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,96 (s, 9H), 1,42 - 1,44 (m, 2H), 1,48 (d, J = 7,17Hz, 3H), 2,63 - 2,65 (m, 2H), 3,67 (c, J = 7,17Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,98, 1,73Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,85Hz, 1H)

Etapa 7

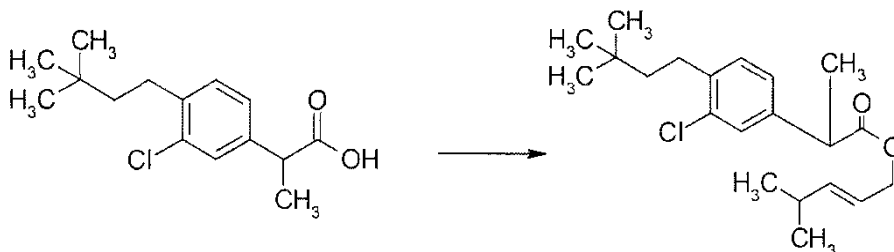
- 20 (E)-4-Metil-pent-2-en-1-ol



- 25 Se mezcló éster metílico del ácido (E)-4-metil-pent-2-enoico (16,72 g) en diclorometano (50 ml). A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1 M/diclorometano (300 ml) a -78 °C y la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. La solución de reacción se añadió gota a gota a una solución acuosa 1,5 M de ácido sulfúrico (350 ml) en refrigeración con hielo y después la solución mixta se agitó en refrigeración con hielo durante 1,5 horas. La solución de reacción se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa 1 M de ácido sulfúrico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en una solución de diclorometano (73,3 %p/p, 18,81 g).
- 30
- 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,00 (d, J = 6,94Hz, 6H), 1,25 (s, 1H), 2,31 (td, J = 13,58, 6,78 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 5,78Hz, 2H), 5,59 (tdd, J = 10,63, 5,20, 0,89 Hz, 1H), 5,67 (ddt, J = 15,26, 6,17, 0,90 Hz, 1H)

Etapa 8

(E)-4-Metil-pent-2-enil éster del ácido 2-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-propiónico



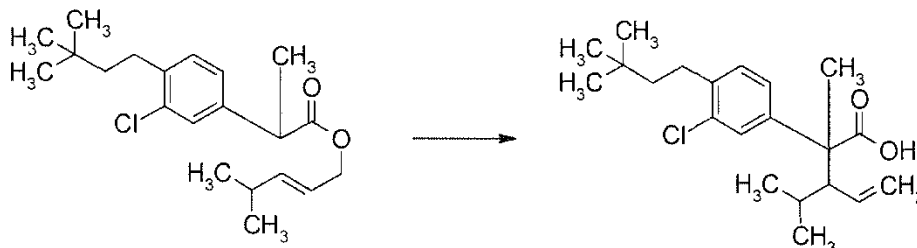
- 40
- 45 Se mezclaron un 73,3 %p/p de una solución de (E)-4-metil-pent-2-en-1-ol/diclorometano (5,33 g), ácido 2-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-propiónico (10,0 g) y 4-dimetilaminopiridina (1,36 g) en cloroformo (150 ml). A la solución de reacción se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (4,7 g) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M, que se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado

se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (13,0 g) en forma de un producto en bruto.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,92 - 1,04 (m, 10H), 1,37 - 1,51 (m, 5H), 1,56 (s, 3H), 2,22 - 2,33 (m, 1H), 2,59 - 2,72 (m, 2H), 3,61 - 3,70 (m, 1H), 4,42 - 4,60 (m, 2H), 5,45 (tt, J = 10,87, 3,38 Hz, 1H), 5,65 (dd, J = 15,45, 6,52Hz, 1H), 7,08 - 7,17 (m, 2H), 7,27 - 7,30 (m, 1H)

5

Etapa 9

Ácido 2-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-3-isopropil-2-metil-pent-4-enoico



10

Se mezcló diisopropilamina (10,9 ml) en tetrahidrofurano (130 ml). A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución de n-butililitio 1,64 M/hexano (45,2 ml) a -78 °C, y la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 20 minutos. A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución mixta de (E)-4-metil-pent-2-enil éster del ácido 2-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-propiónico (13,0 g) en tetrahidrofurano (130 ml) durante 30 minutos a -78 °C, y la solución de reacción se agitó en refrigeración con hielo durante 60 minutos. Después, se le añadió gota a gota clorotrimetilsilano (9,87 ml) a -78 °C y la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, que después se agitó en refrigeración con hielo durante 130 minutos, después a temperatura ambiente durante 150 minutos. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 M en refrigeración con hielo, que se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:30 -> 1:15 -> 1:7) para dar el compuesto del título (14,49 g).

15

20

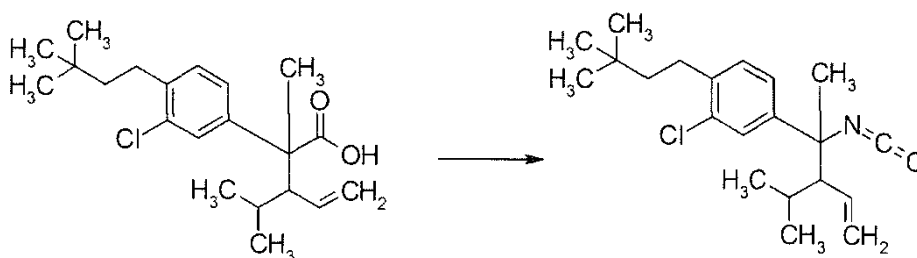
25

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,67 (d, J = 6,94 Hz, 2H), 0,74 (d, J = 6,70Hz, 2H), 0,83 (d, J = 6,70Hz, 1H), 0,95 (t, J = 4,05Hz, 10H), 1,39 - 1,47 (m, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,60 - 2,65 (m, 2H), 2,79 - 2,83 (m, 1H), 4,69 (dd, J = 16,88, 2,08 Hz, 0,3H), 4,83 (dd, J = 10,17, 2,08 Hz, 0,3H), 5,12 (dd, J = 7,86, 2,31 Hz, 0,7H), 5,16 (s, 0,7H), 5,31 (dt, J = 19,34, 8,44 Hz, 0,3H), 5,65 - 5,74 (m, 0,7H), 7,09 (d, J = 8,09Hz, 0,3H), 7,15 (d, J = 8,32Hz, 0,3H), 7,19 (dd, J = 8,21, 1,97Hz, 0,3H), 7,31 (dt, J = 12,10, 4,28Hz, 0,3H), 7,43 (d, J = 2,08 Hz, 0,3H)

30

Etapa 10

2-Cloro-1-(3,3-dimetil-butil)-4-(1-isocianato-2-isopropil-1-metil-but-3-enil)-benceno



35

Se mezclaron ácido 2-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-3-isopropil-2-metil-pent-4-enoico (12,0 g) y trietilamina (7,2 ml) en tolueno (120 ml). A la solución de reacción se añadió difenil fosforil azida (11,1 ml) y la solución de reacción se agitó a 120 °C durante 7,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:30) para dar el compuesto del título (9,6 g).

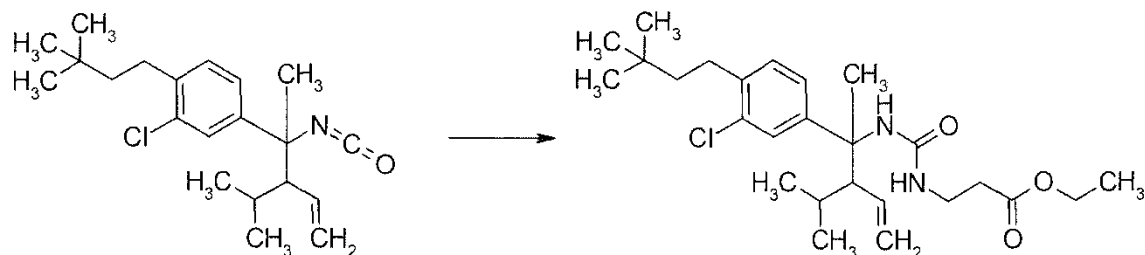
40

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,64 (d, J = 6,70Hz, 2H), 0,67 (d, J = 6,94Hz, 1H), 0,82 (d, J = 6,94Hz, 1H), 0,84 (d, J = 6,70Hz, 2H), 0,98 (s, 6H), 0,98 (s, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,62 (s, 1H), 1,74 (s, 2H), 1,99 - 2,01 (m, 0,65H), 2,17 - 2,20 (m, 1H), 2,35 (s a, 0,35H), 2,64 - 2,70 (m, 2H), 4,88 - 4,93 (m, 0,65H), 5,12 - 5,17 (m, 1H), 5,34 - 5,36 (m, 0,35H), 5,60 - 5,64 (m, 0,65H), 5,81 - 5,88 (m, 0,35H), 7,15 - 7,15 (m, 1H), 7,17 - 7,18 (m, 1H), 7,31 - 7,32 (m, 0,65H), 7,35 - 7,36 (m, 0,35H)

45

Etapa 11

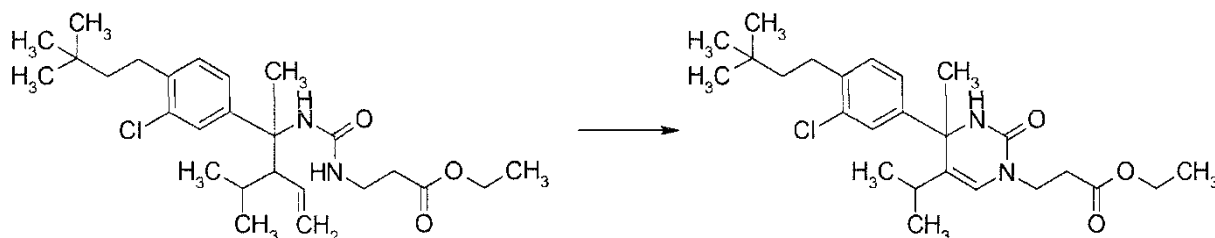
Éster etílico del ácido 3-{3-[1-(3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil)-2-isopropil-1-metil-but-3-enil]-ureido}-propiónico



- 5 Se mezclaron 2-cloro-1-(3,3-dimetil-butil)-4-(1-isocianato-2-isopropil-1-metil-but-3-enil)-benceno (400 mg) y clorhidrato de éster etílico del ácido 3-amino-propiónico (194 mg) en 1,4-dioxano (4 ml). A la solución de reacción se añadió trietilamina (0,18 ml) y la solución de reacción se agitó a 60 °C durante aproximadamente 40 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:99 -> 2:98 -> 4:96) para dar el compuesto del título (478 mg).
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,21 - 0,26 (m, 0,33H), 0,54 - 0,60 (m, 0,67H), 0,70 - 0,75 (m, 0,67H), 0,80 - 0,84 (m, 0,33H), 0,97 - 0,99 (m, 9H), 1,40 - 1,53 (m, 2H), 1,66 - 1,69 (m, 2H), 1,79 - 1,82 (m, 1H), 1,64 - 1,83 (m, 3H), 1,84 - 2,04 (m, 1H), 2,25 - 2,45 (m, 2H), 2,61 - 2,72 (m, 2H), 3,22 - 3,38 (m, 2H), 4,01 - 4,14 (m, 2H), 4,35 - 4,59 (m, 1H), 4,87 - 5,41 (m, 1H), 5,53 - 5,88 (m, 1H), 7,10 - 7,43 (m, 2H)

## Etapa 12

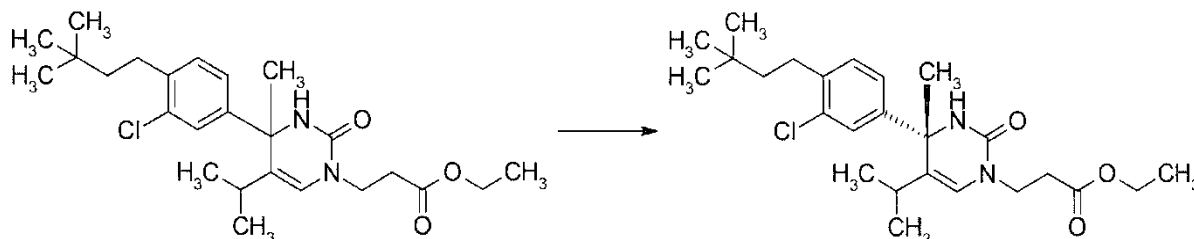
- 15 Éster etílico del ácido 3-{4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-propiónico



- 20 Se mezcló éster etílico del ácido 3-{3-[1-(3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil)-2-isopropil-1-metil-but-3-enil]-ureido}-propiónico (478 mg) en metanol (8 ml). La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos en un flujo de ozono. Después, la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 3 minutos en un flujo de nitrógeno. Después, a la solución de reacción se añadieron sulfuro de metilo (0,76 ml) a -78 °C y metanol (4 ml) a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 2 M/metanol (1 ml), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó dos veces a través de cromatografía sobre gel de sílice (metanol:cloroformo = 4:96) para dar el compuesto del título (191 mg).
- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,67 - 0,72 (m, 3H), 0,96 (s, 9H), 1,00 - 1,05 (m, 3H), 1,22 - 1,29 (m, 3H), 1,40 - 1,46 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,80 - 1,89 (m, 1H), 2,62 - 2,69 (m, 4H), 3,74 - 3,79 (m, 2H), 4,11 - 4,18 (m, 2H), 4,61 (s a, 1H), 5,88 (s, 1H), 7,13 - 7,17 (m, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 1H), 7,35 - 7,37 (m, 1H)

## Etapa 13

- 35 Éster etílico del ácido 3-{(S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-propiónico



- 40 Se purificó éster etílico del ácido 3-{4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-propiónico (racemato/191 mg) usando un cromatógrafo de reciclaje preparativo para dar 61 mg como una fracción de compuesto eluída más tarde (columna analítica DAICEL CHIRALPAK IA-3, tiempo de retención 7,1

minutos) y 58 mg como una fracción de compuesto eluída antes (columna analítica DAICEL CHIRALPAK IA-3, tiempo de retención 4,9 minutos).

La condición de separación por el cromatógrafo de reciclaje preparativo se muestra de la siguiente manera.

- 5 Instrumento de separación; Cromatógrafo de reciclaje preparativo LC-9225 NEXT SERIES Japan Analytical Industry Co., Ltd.  
 Columna; DAICEL CHIRALPAK IA, 2,0 cmø x 25 cm  
 Fase móvil; hexano:2-propanol = 90:10  
 10 Caudal; 10,0 ml/min  
 Detección; UV (254 nm)

La condición analítica usando una columna quiral es de la siguiente manera.

- 15 Instrumento de medición; Sistema de HPLC Shimadzu Corporation prominencia de cromatografía líquida de alto rendimiento  
 Columna; DAICEL CHIRALPAK IA-3, 0,46 cmø x 15 cm  
 Temperatura de la columna; 40 °C  
 Fase móvil; hexano:2-propanol = 90:10  
 20 Caudal; 1,0 ml/min  
 Detección; UV (254 nm)

- 25 El compuesto de éster etílico obtenido como una fracción eluída más tarde se convirtió en un compuesto de ácido carboxílico en la siguiente etapa (Etapa 14, reacción de hidrólisis). El tiempo de retención y el espectro de RMN del compuesto de ácido carboxílico en una columna quiral coincidieron con los de una columna quiral del compuesto de ácido carboxílico (enantiómero S) obtenido en el método usando la sulfonamida ópticamente activa.

El compuesto de éster obtenido como una fracción eluída más tarde se estimó de este modo como un enantiómero S. (enantiómero S)

- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,67 - 0,72 (m, 3H), 0,96 (s, 9H), 1,00 - 1,05 (m, 3H), 1,22 - 1,29 (m, 3H), 1,40 - 1,46 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,80 - 1,89 (m, 1H), 2,62 - 2,69 (m, 4H), 3,74 - 3,79 (m, 2H), 4,11 - 4,18 (m, 2H), 4,61 (s a, 1H), 5,88 (s, 1H), 7,13 - 7,17 (m, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 1H), 7,35 - 7,37 (m, 1H)

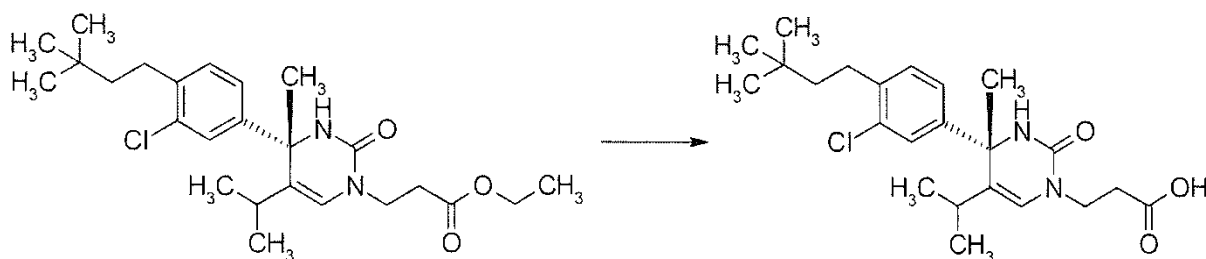
- 35 (enantiómero R)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,67 - 0,72 (m, 3H), 0,96 (s, 9H), 1,00 - 1,05 (m, 3H), 1,22 - 1,29 (m, 3H), 1,40 - 1,46 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,80 - 1,89 (m, 1H), 2,62 - 2,69 (m, 4H), 3,74 - 3,79 (m, 2H), 4,11 - 4,18 (m, 2H), 4,61 (s a, 1H), 5,88 (s, 1H), 7,13 - 7,17 (m, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 1H), 7,35 - 7,37 (m, 1H)

- 40

Etapa 14

Ácido 3-((S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-propiónico



- 45

Se mezcló éster etílico del ácido 3-((S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-propiónico (57 mg) en metanol (2 ml). A la solución de reacción se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sodico (0,25 ml) y la solución de reacción se agitó a 60 °C. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadió agua. A la solución mixta resultante se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,25 ml), que después se agitó a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró para dar el compuesto del título (49 mg).

- 50

El compuesto resultante se analizó mediante una columna quiral y el tiempo de reacción del compuesto del título resultante (enantiómero S) fue 9,0 minutos, la pureza óptica del cual fue >99 %ee. La condición analítica en la columna quiral fue de la siguiente manera.

- 55

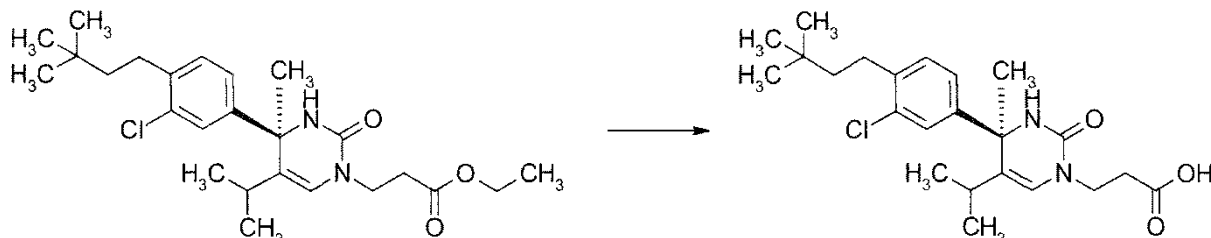
Instrumento de medición; Sistema de HPLC Shimadzu Corporation prominencia de cromatografía líquida de alto rendimiento, Columna; DAICEL CHIRALPAK AD-3R, 0,46 cmø x 15 cm

Temperatura de la columna; 40 °C  
 Fase móvil; agua:acetonitrilo:ácido fórmico = 30:70:0,1  
 Caudal; 0,5 ml/min  
 Detección; UV (220 nm)

5

Ejemplo 86 (El enantiómero del Ejemplo 87)

Ácido 3-{(R)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-propiónico



10

Se trató éster etílico del ácido 3-{(R)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-propiónico obtenido en la Etapa 13 del Ejemplo 87 de acuerdo con la reacción en la Etapa 14 del Ejemplo 87 para dar el compuesto del título (36 mg). El tiempo de retención del enantiómero resultante (enantiómero R) fue 6,0 minutos.

15

La condición analítica en una columna quiral fue de la siguiente manera.

Instrumento de medición; Sistema de HPLC Shimadzu Corporation prominencia de cromatografía líquida de alto rendimiento

20

Columna; DAICEL CHIRALPAK AD-3R, 0,46 cmø x 15 cm

Temperatura de la columna; 40 °C

Fase móvil; agua:acetonitrilo:ácido fórmico = 30:70:0,1

Caudal; 1,0 ml/min

Detección; UV (220 nm)

25

Ejemplo 116

Preparación de ácido 3-{(S)-4-[3-cloro-4-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-propiónico

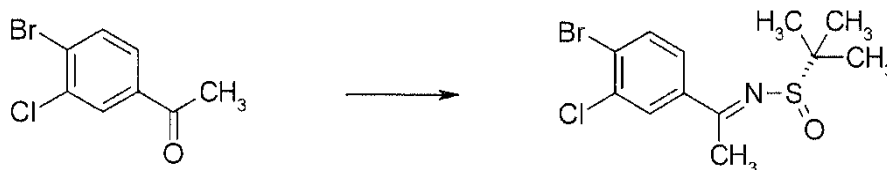
30

(Un método de preparación usando una sulfenamida ópticamente activa)

Etapa 1

35

[1-(4-Bromo-3-cloro-fenil)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico



40

Se mezclaron 1-(4-bromo-3-cloro-fenil)-etanona (20 g) preparada de acuerdo con las Etapas 1 a 2 del Ejemplo 87 (un método de preparación usando una sulfenamida ópticamente activa) y amida del ácido (S)-(-)-2-metilpropano-2-sulfínico (11,4 g) en ciclopentilmetil éter (100 ml). A la solución de reacción se añadió ortotitanato de tetraetilo (23,3 ml) y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 5 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa al 25 %p/p de ácido cítrico en refrigeración con hielo, y la solución mixta se agitó a temperatura ambiente. Después de retirar el material insoluble en un filtro, el filtrado se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:20 -> 1:10 -> 1:5) para dar el compuesto del título (23 g).

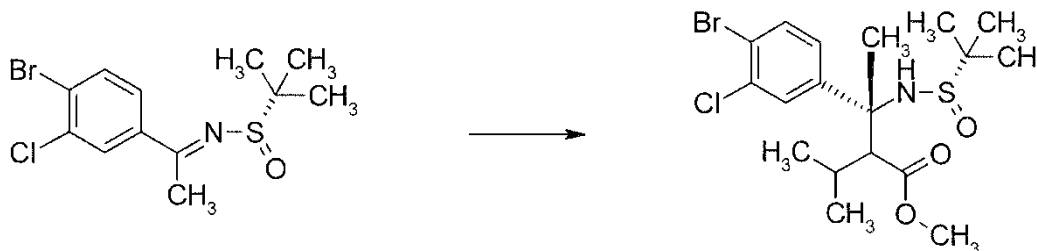
45

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,30 (s, 9H), 2,72 (s, 3H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,55Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,08Hz, 1H)

50

Etapa 2

Éster metílico del ácido (R)-3-(4-bromo-3-cloro-fenil)-2-isopropil-3-((S)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butanoico

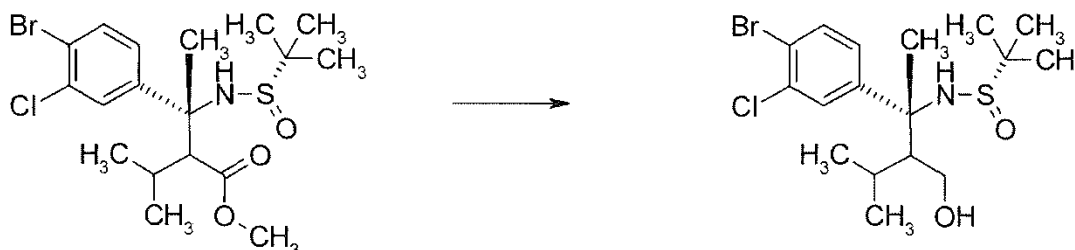


- 5 Se mezcló diisopropilamina (21,1 ml) en THF (138 ml) en una atmósfera de gas de argón. A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución n-butillitio 1,63 M/hexano (88 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la solución de reacción se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos. A la solución de reacción se añadió gota a gota éster metílico del ácido 3-metil-butanoico (18 ml) y la solución de reacción se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadieron gota a gota una solución de triisopropóxido de clorotitanio (IV) 1 M/hexano (100 ml) y después una solución mixta de triisopropóxido de cloro titanio (IV) (48,7 g) en tetrahidrofurano (80 ml) y la solución de reacción se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución mixta de [1-(4-bromo-3-cloro-fenil)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (23 g) en THF (138 ml) y la solución de reacción se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 75 minutos y después a  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. La solución de reacción se añadió gota a gota a una solución acuosa saturada de sal de Rochelle. La solución mixta se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, y después se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:10) para dar el compuesto del título (16 g) en forma de una mezcla de diastereómeros generada por el grupo isopropilo en la posición  $\alpha$  de éster (p.d. = 72: 28).
- 20 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,75 - 1,01 (m, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,33 (s, 3H), 1,87 - 1,88 (m, 3H), 2,04 - 2,12 (m, 1H), 2,46 (d,  $J = 4,11\text{ Hz}$ , 0,3H), 2,80 (d,  $J = 3,86\text{ Hz}$ , 0,7H), 3,60 (t,  $J = 6,64\text{ Hz}$ , 2H), 3,71 (s, 1H), 5,13 (s, 0,7H), 5,42 (s, 0,3H), 7,14 - 7,22 (m, 1H), 7,52 - 7,56 (m, 1H), 7,57 - 7,59 (m, 1H)

Etapa 3

25

[(R)-1-(4-Bromo-3-cloro-fenil)-2-hidroximetil-1,3-dimetil-butil]amida del ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico

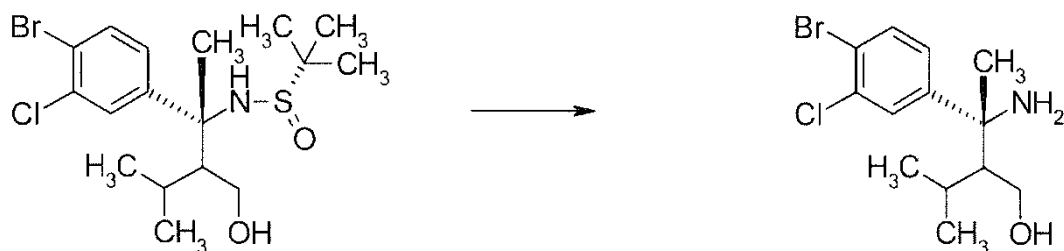


- 30 Se mezcló éster metílico del ácido (R)-3-(4-bromo-3-cloro-fenil)-2-isopropil-3-((S)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butanoico (16 g) en tolueno (160 ml) en una atmósfera de gas de argón. A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1,01 M/tolueno (140 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la solución de reacción se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos, y después se calentó gradualmente a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y después se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción se añadieron gota a gota metanol y después una solución acuosa de sal de Rochelle en refrigeración con hielo, y después la solución mixta se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, y después se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:5  $\rightarrow$  1:3  $\rightarrow$  1:1, después únicamente acetato de etilo, después metanol: cloroformo = 1:20) para dar el compuesto del título (11,5 g).
- 40 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,66 - 0,85 (m, 6H), 1,13 (s, 7H), 1,29 (s, 2H), 1,69 - 1,81 (m, 2H), 1,89 - 2,00 (m, 3H), 2,01 - 2,12 (m, 1H), 3,83 - 4,12 (m, 2H), 5,06 - 5,28 (m, 1H), 6,81 - 6,93 (m, 1H), 7,12 - 7,23 (m, 1H), 7,50 - 7,62 (m, 2H)

Etapa 4

45

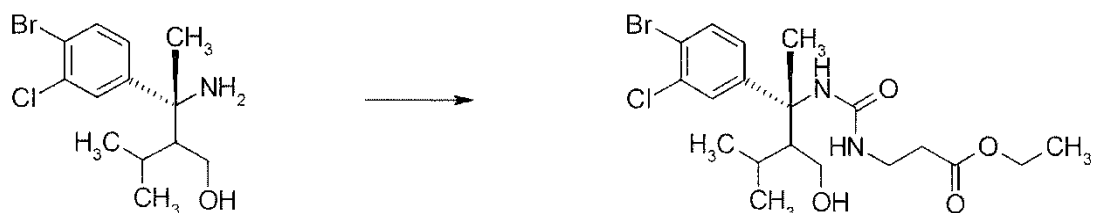
(R)-3-Amino-3-(4-bromo-3-cloro-fenil)-2-isopropil-butan-1-ol



- Se mezcló [(R)-1-(4-bromo-3-cloro-fenil)-2-hidroxitetil-1,3-dimetilbutil]amida del ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (11,5 g) en metanol (66 ml). A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno 2 M/metanol (54 ml) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se añadió una solución acuosa de carbonato sódico al residuo de modo que la capa acuosa se ajustó a pH 10, y después la solución de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, y después se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (14 g) en forma de un producto en bruto.
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,66 - 0,89 (m, 6H), 1,34 - 1,49 (m, 1H), 1,58 - 1,61 (m, 3H), 1,62 - 1,76 (m, 1H), 1,83 - 1,88 (m, 1H), 3,65 - 3,72 (m, 1H), 3,87 - 4,00 (m, 1H), 7,12 - 7,25 (m, 3H), 7,48 - 7,55 (m, 1H), 7,55 - 7,63 (m, 1H)

## Etapa 5

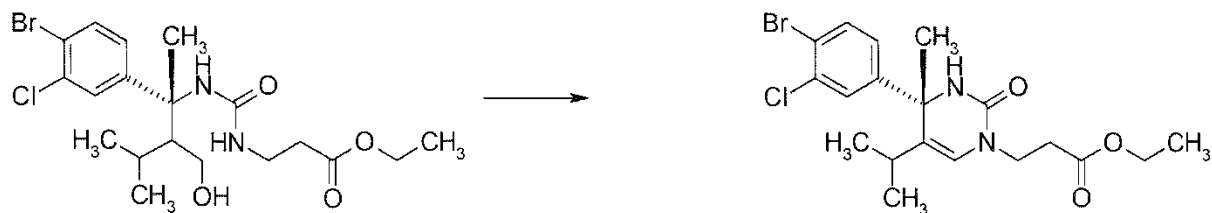
- 15 Éster etílico del ácido 3-{3-[(R)-1-(4-bromo-3-cloro-fenil)-2-hidroxitetil-1,3-dimetil-butil]-ureido}-propiónico



- 20 Se mezcló (R)-3-amino-3-(4-bromo-3-cloro-fenil)-2-isopropil-butan-1-ol (14 g) en tetrahidrofurano (50 ml). A la solución de reacción se añadió una solución mixta de éster etílico del ácido 3-isocianato-propiónico (3,56 ml) en tetrahidrofurano (50 ml) en refrigeración con hielo, y la solución de reacción se agitó en refrigeración con hielo durante 1,5 horas. A la solución de reacción se añadió agua, que se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,1 M, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y después se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:10 -> 1:5 -> 1:3 -> 1:1, después metanol:cloroformo = 1:20) para dar el compuesto del título (13,7 g).
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,26 - 0,80 (m, 3H), 0,80 - 0,97 (m, 3H), 1,23 - 1,31 (m, 3H), 1,46 - 1,55 (m, 1H), 1,64 - 1,71 (m, 1H), 1,79 - 1,90 (m, 3H), 2,38 - 2,48 (m, 2H), 3,28 - 3,39 (m, 2H), 3,76 - 3,85 (m, 1H), 3,88 - 3,99 (m, 1H), 4,08 - 4,18 (m, 2H), 4,55 - 4,71 (m, 1H), 7,06 - 7,13 (m, 1H), 7,14 - 7,22 (m, 1H), 7,43 - 7,58 (m, 2H)

## Etapa 6

- 35 Éster etílico del ácido 3-[(S)-4-(4-bromo-3-cloro-fenil)-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico



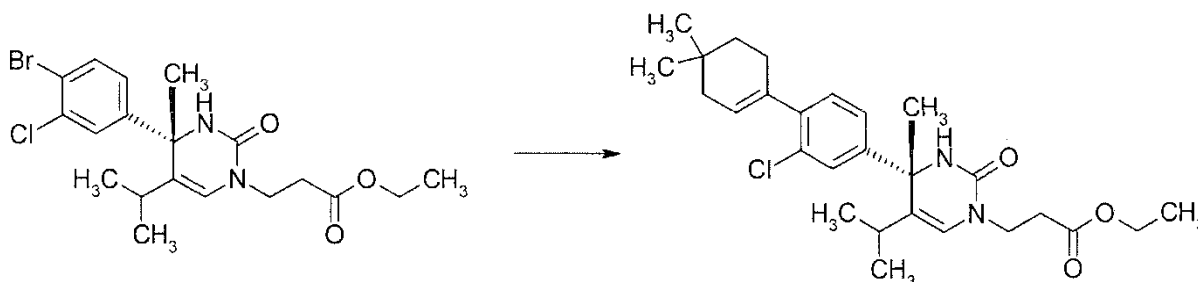
- 40 Se mezclaron éster etílico del ácido 3-{3-[(R)-1-(4-bromo-3-cloro-fenil)-2-hidroxitetil-1,3-dimetil-butil]-ureido}-propiónico (9,49 g) y diacetato de yodobenceno (7,26 g) en diclorometano (95 ml). A la solución de reacción se añadió radical libre de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (319 mg) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. A la solución de reacción se añadió TFA (6,1 ml) en refrigeración con hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. A la solución de reacción se añadieron una solución acuosa al 20 %p/p de sulfito sódico y una solución acuosa al 25 %p/p de
- 45

hidrogenocarbonato potásico y después la solución mixta se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 25 %p/p de hidrogenocarbonato potásico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:6 -> 1:3 -> 1:2) para dar el compuesto del título (7,77 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,68 - 0,74 (m, 3H), 1,00 - 1,07 (m, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,80 - 1,89 (m, 1H), 2,60 - 2,67 (m, 2H), 3,72 - 3,78 (m, 2H), 4,08 - 4,19 (m, 2H), 4,82 (s a, 1H), 5,91 (s, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,47 - 7,51 (m, 1H), 7,53 - 7,58 (m, 1H)

#### 10 Etapa 7

Éster etílico del ácido 3-[(S)-4-[3-cloro-4-(4,4-dimetil-1-ciclohex-1-enil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico



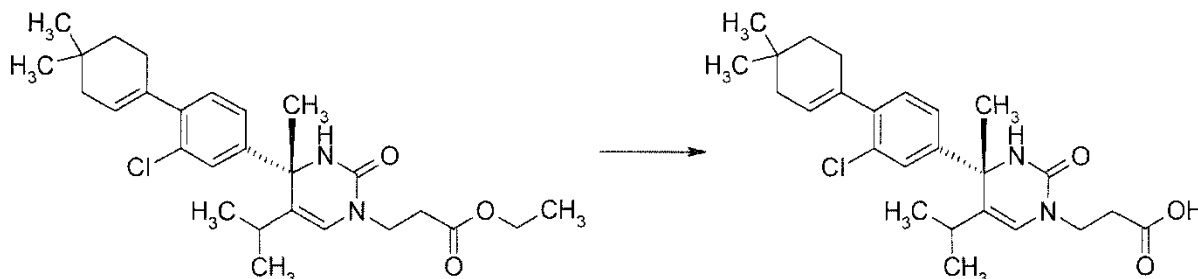
15

Se mezclaron éster etílico del ácido 3-[(S)-4-(4-bromo-3-cloro-fenil)-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico (58,1 g) preparado de acuerdo con las Etapas 1 a 6 del Ejemplo 116 (un método de preparación usando una sulfonamida ópticamente activa), éster etílico del ácido 3-[(S)-4-(4-bromo-3-cloro-fenil)-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico obtenido en la etapa 6 previa (2,9 g), 2-(4,4-dimetil-1-ciclohexenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (48,9 g) y fosfato tripotásico (87,7 g) en 1,2-dimetoxietano (777 ml) y agua (194 ml) en una atmósfera de gas de argón. A la solución de reacción se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (5,6 g) y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas. A la solución de reacción se añadió acetato de etilo a temperatura ambiente y después un material insoluble se retiró en un filtro. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó dos veces a través de cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (48,3 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,73 (d, J = 6,76Hz, 3H), 1,00 (s, 6H), 1,05 (d, J = 7,00Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,00Hz, 2H), 1,50 (t, J = 6,52Hz, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,85 - 1,92 (m, 1H), 1,95 - 1,97 (m, 2H), 2,28 - 2,32 (m, 2H), 2,67 (t, J = 6,64Hz, 2H), 3,78 (t, J = 6,64Hz, 2H), 4,13 - 4,19 (m, 2H), 4,62 (s, 1H), 5,58 - 5,61 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,97 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,97, 1,93Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,93Hz, 1H)

#### 35 Etapa 8

Ácido 3-[(S)-4-[3-cloro-4-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico



40

Se mezcló éster etílico del ácido 3-[(S)-4-[3-cloro-4-(4,4-dimetil-1-ciclohex-1-enil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico (48,3 g) en etanol (480 ml). A la solución de reacción se añadió una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (51 ml) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadió agua (960 ml). A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 2 M (102 ml) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó en refrigeración con hielo durante 3 horas. El sólido precipitado se filtró para dar el compuesto del título (41 g) en forma de un cristal. La rotación óptica específica del compuesto resultante fue  $[\alpha]_D^{25} = +106,1^\circ$  (c=1,00, metanol). El punto de fusión del cristal resultante fue 90-95 °C.

45



El compuesto resultante se analizó usando una columna quiral y el tiempo de reacción del compuesto del título resultante (enantiómero S) fue 9,2 minutos, la pureza óptica del cual fue >99 %ee.

5 La condición analítica en la columna quiral se muestra de la siguiente manera.

Instrumento de medición; Sistema de HPLC Shimadzu Corporation prominencia de cromatografía líquida de alto rendimiento, Columna; DAICEL CHIRALPAK AD-3R, 0,46 cmø x 15 cm

Temperatura de la columna; 40 °C

10 Fase móvil; agua:acetonitrilo:ácido fórmico = 30:70:0,1

Caudal; 1,0 ml/min

Detección; UV (220 nm)

Ejemplo 116

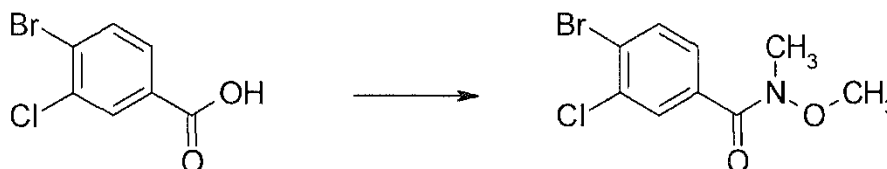
15 Preparación de ácido 3-((S)-4-[3-cloro-4-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-propiónico

(Un método para la preparación usando reacción de Cleisen)

20

Etapa 1

4-Bromo-3-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida



25

Se mezclaron ácido 4-bromo-3-clorobenzoico (25,0 g), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (12,4 g), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (19,5 g) y trietilamina (22,2 ml) en N,N-dimetilformamida (100 ml). A la solución de reacción se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (24,4 g) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa al 5 %p/v de hidrogenocarbonato sódico, que se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (31 g) en forma de un producto en bruto.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,36 (d, J = 1,16Hz, 3H), 3,55 (d, J = 0,92Hz, 3H), 7,47 (dt, J = 8,17, 1,50 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,32, 1,16Hz, 1H), 7,81 (t, J = 1,50 Hz, 1H)

Etapa 2

40 1-(4-Bromo-3-cloro-fenil)-propan-1-ona

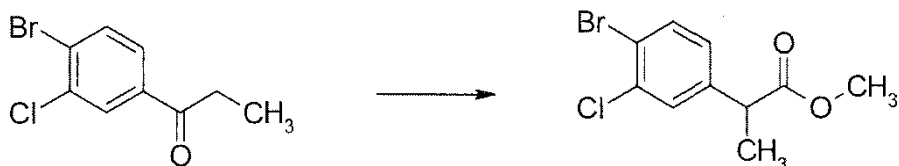


45 Se mezcló 4-bromo-3-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (31 g) en tetrahidrofurano (60 ml). A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución de bromuro de etilmagnesio 0,97 M/tetrahidrofurano (141 ml) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 2 M (140 ml) en refrigeración con hielo, que después se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (26,80 g) en forma de un producto en bruto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,22 (t, J = 7,17 Hz, 3H), 2,96 (c, J = 7,17Hz, 2H), 7,68 (dd, J = 8,44, 1,97Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,32Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,85 Hz, 1H)

Etapa 3

55

Éster metílico del ácido 2-(4-bromo-3-cloro-fenil)-propiónico

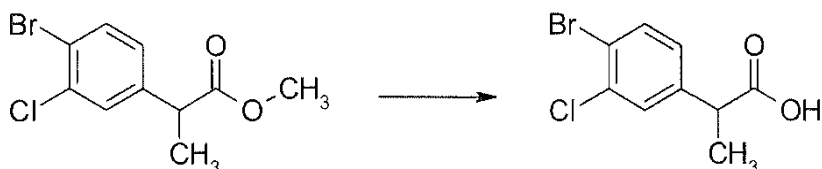


- 5 Se mezclaron 1-(4-bromo-3-cloro-fenil)-propan-1-ona (26,80 g) y diacetato de yodobenceno (36,9 g) en ortoformiato de trimetilo (250 ml). A la solución de reacción se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (11,1 ml) en refrigeración con agua y la solución de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. A la solución de reacción se añadió agua, que se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con solución acuosa de sulfito sódico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (55,3 g) en forma de un producto en bruto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,48 (d, J = 7,17Hz, 3H), 3,23 (dd, J = 7,40, 0,46Hz, 1H), 3,67 (d, J = 0,46Hz, 3H), 7,06 (dd, J = 8,32, 2,08Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,08Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,32Hz, 1H)

## Etapa 4

15

Ácido 2-(4-bromo-3-cloro-fenil)-propiónico



- 20 Se mezcló éster metílico del ácido 2-(4-bromo-3-cloro-fenil)-propiónico (55,3 g) en tetrahidrofurano (100 ml) y metanol (100 ml). A la solución de reacción se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (150 ml) y la solución de reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (50 ml) y la solución de reacción se agitó adicionalmente durante 3,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y al residuo resultante se añadió hexano (150 ml), que se separó. La capa acuosa se lavó de nuevo con hexano (150 ml) y después se le añadió ácido clorhídrico 2 M (200 ml), que se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, se añadió una solución mixta con tolueno al filtrado y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (21,6 g) como un producto en bruto.
- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,51 (d, J = 7,17, 3H), 3,70 (c, J = 7,17Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,21, 2,20 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,08Hz, 1H), 7,57 (t, J = 6,01 Hz, 1H), 10,63 (s, 1H)

## Etapa 5

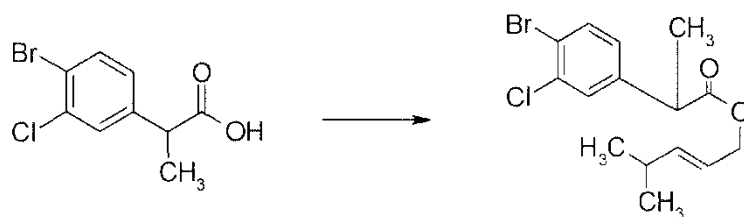
35 (E)-4-Metil-pent-2-en-1-ol



- 40 Se mezcló éster metílico del ácido (E)-4-metil-pent-2-enoico (20,7 g) en diclorometano (50 ml). A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1 M/diclorometano (300 ml) a -78 °C y la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió metanol (45 ml) y después la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente. La solución de reacción se añadió gota a gota a una solución acuosa 1 M de ácido sulfúrico (150 ml) y después se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en una solución de diclorometano (35,1 %p/p, 57,3 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,00 (d, J = 6,94 Hz, 6H), 1,25 (s, 1H), 2,31 (td, J = 13,58, 6,78 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 5,78Hz, 2H), 5,59 (tdd, J = 10,63, 5,20, 0,89 Hz, 1H), 5,67 (ddt, J = 15,26, 6,17, 0,90 Hz, 1H)

50 Etapa 6

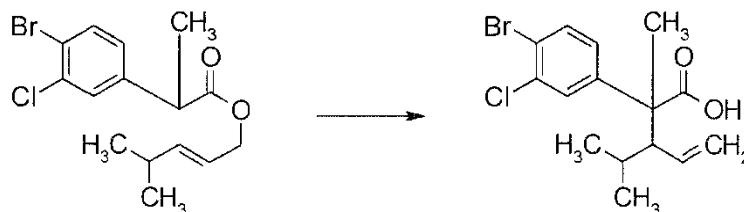
(E)-4-Metil-pent-2-enil éster del ácido 2-(4-bromo-3-cloro-fenil)-propiónico



- 5 Se mezclaron un 35,1 %p/p de solución de (E)-4-metil-pent-2-en-1-ol/diclorometano (28,8 g) y 4-dimetilaminopiridina (11,4 g) en diclorometano (200 ml). A la solución de reacción se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (17,9 g) en refrigeración con hielo, y la solución de reacción se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió una solución mixta de ácido 2-(4-bromo-3-cloro-fenil)-propiónico (22,0 g) en diclorometano (100 ml), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se añadió agua (200 ml), que después se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó
- 10 secuencialmente con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico, una solución acuosa al 5 %p/v de hidrogenocarbonato sódico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (tolueno:hexano = 1:2) para dar el compuesto del título (20,8 g).
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,97 (d, J = 6,47Hz, 6H), 1,48 (d, J = 7,17Hz, 3H), 2,28 (td, J = 13,35, 6,70 Hz, 1H), 3,66 (c, J = 7,24Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 6,59, 3,35Hz, 2H), 5,44 (dtd, J = 15,45, 6,36, 1,35 Hz, 1H), 5,66 (dtd, J = 15,49, 6,47, 1,18 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,32, 2,08Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,08Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,09Hz, 1H)

## Etapa 7

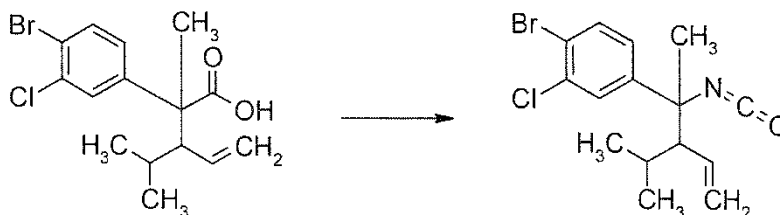
- 20 Ácido 2-(4-bromo-3-cloro-fenil)-3-isopropil-2-metil-pent-4-enoico



- 25 Se mezcló (E)-4-metil-pent-2-enil éster del ácido 2-(4-bromo-3-cloro-fenil)-propiónico (17,5 g) en tetrahidrofurano (200 ml). A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución de litio hexametildisilazano 1,17 M/tetrahidrofurano (45,3 ml) a -41 °C, y la solución de reacción se agitó a -41 °C durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (12,8 ml) y después la solución de reacción se agitó a -41 °C durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se
- 30 añadió una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico, que se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (18,0 g) como un producto en bruto.
- 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,71 (d, J = 6,70Hz, 2,01H), 0,76 (d, J = 6,70Hz, 2,01H), 0,86 (d, J = 6,70Hz, 0,99H), 0,96 (d, J = 6,70Hz, 0,99H), 1,57 (ddd, J = 13,47, 6,65, 3,99 Hz, 0,67H), 1,60 (s, 2,01H), 1,61 (s, 0,99H), 1,78 (ddd, J = 13,47, 6,65, 3,99 Hz, 0,33H), 2,78 (dd, J = 9,13, 2,89Hz, 0,33H), 2,81 (dd, J = 10,06, 2,66Hz, 0,67H), 4,71 (dd, J = 16,88, 1,62Hz, 0,33H), 4,87 (dd, J = 10,17, 2,08Hz, 0,33H), 5,15 (dd, J = 13,87, 2,31Hz, 0,67H), 5,18 (dd, J = 7,28, 2,20Hz, 0,67H), 5,31 (dt, J = 19,42, 8,50Hz, 0,33H), 5,70 (dt, J = 19,19, 8,38Hz, 0,67H), 7,17 (dd, J = 8,32, 2,31Hz, 0,33H), 7,28 (dd, J = 8,67, 2,43Hz, 0,67H), 7,48 (d, J = 2,31Hz, 0,33H), 7,50 (d, J = 8,55Hz, 0,33H), 7,57 (d, J = 8,55Hz, 0,67H), 7,59 (d, J = 2,31Hz, 0,67H), 10,3 (s, 1H)

## 40 Etapa 8

1-Bromo-2-cloro-4-(1-isocianato-2-isopropil-1-metil-but-3-enil)-benceno



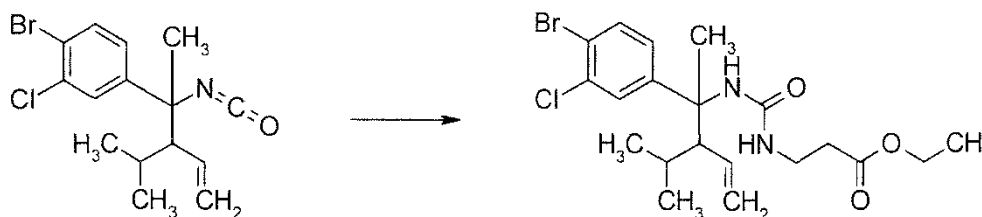
- 45 Se mezclaron ácido 2-(4-bromo-3-cloro-fenil)-3-isopropil-2-metil-pent-4-enoico (18,0 g) y trietilamina (10,6 ml) en

tolueno (300 ml). A la solución de reacción se añadió difenil fosforil azida (16,3 ml) y la solución de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:hexano = 1:4) para dar el compuesto del título (15,5 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,69 (d, J = 6,47Hz, 1,05H), 0,70 (d, J = 6,94Hz, 1,95H), 0,83 (d, J = 6,94Hz, 1,05H), 0,86 (d, J = 6,94Hz, 1,95H), 1,40 - 1,48 (m, 0,35H), 1,63 (s, 1,05H), 1,76 (s, 1,95H), 1,99 - 2,06 (m, 0,65H), 2,16 (dd, J = 10,17, 2,31Hz, 0,65H), 2,20 (dd, J = 9,94, 2,54Hz, 0,35H), 4,88 (dd, J = 16,99, 1,97Hz, 0,65H), 5,13 (dd, J = 10,29, 1,97Hz, 0,65H), 5,18 (dd, J = 16,88, 2,08Hz, 0,35H), 5,38 (dd, J = 10,29, 1,97Hz, 0,35H), 5,60 (dt, J = 19,27, 8,50Hz, 0,65H), 5,84 (dt, J = 19,03, 8,44Hz, 0,35H), 7,10 (dd, J = 8,55, 2,31Hz, 0,65H), 7,14 (dd, J = 8,55, 2,31Hz, 0,35H), 7,45 (d, J = 2,31Hz, 0,65H), 7,51 (d, J = 2,31Hz, 0,35H), 7,55 (d, J = 8,32Hz, 0,65H), 7,59 (d, J = 8,32Hz, 0,35H)

#### Etapa 9

Éster etílico del ácido 3-{3-[1-(4-bromo-3-cloro-fenil)-2-isopropil-1-metil-but-3-enil]-ureido}-propiónico

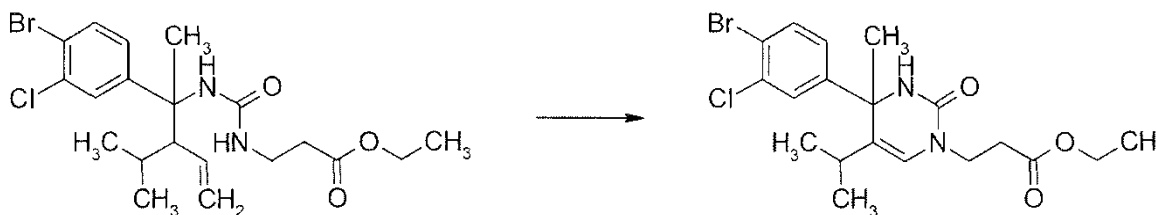


Se mezclaron 1-bromo-2-cloro-4-(1-isocianato-2-isopropil-1-metil-but-3-enil)-benceno (13,76 g) y trietilamina (11,2 ml) en tetrahidrofurano (100 ml). A la solución de reacción se añadió clorhidrato del éster etílico del ácido 3-amino-propiónico (7,4 g) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico (100 ml), que después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M, una solución acuosa al 5 %p/v de hidrogenocarbonato sódico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (18,5 g) como un producto en bruto.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,32 (d, J = 6,70Hz, 1,02H), 0,59 (d, J = 6,70Hz, 1,98H), 0,76 (d, J = 6,70Hz, 1,98H), 0,84 (d, J = 6,94Hz, 1,02H), 1,25 (t, J = 7,05Hz, 1,98H), 1,25 (t, J = 7,17Hz, 1,02H), 1,45 - 1,53 (m, 1H), 1,71 (s, 1,98H), 1,83 (s, 1,02H), 1,98 (dd, J = 10,52, 1,97Hz, 0,66H), 1,99 (dd, J = 10,52, 1,50Hz, 0,34H), 2,38 (td, J = 5,84, 1,77Hz, 1,32H), 2,42 (t, J = 5,90Hz, 0,68H), 3,25 - 3,41 (m, 2H), 4,11 (c, J = 7,17Hz, 1,32H), 4,11 (c, J = 7,17Hz, 0,68H), 4,57 (t, J = 6,01 Hz, 0,66H), 4,66 (t, J = 6,13Hz, 0,34H), 4,93 (s, 1H), 5,07 (dd, J = 16,88, 1,85Hz, 0,34H), 5,22 (dd, J = 17,34, 2,54Hz, 0,66H), 5,26 (dd, J = 10,87, 2,31Hz, 0,34H), 5,37 (dd, J = 10,06, 1,97Hz, 0,66H), 5,59 (dt, J = 19,50, 8,44Hz, 0,34H), 5,79 (dt, J = 19,42, 8,50Hz, 0,66H), 7,09 (dd, J = 8,55, 2,31Hz, 0,34H), 7,20 (dd, J = 8,32, 2,31Hz, 0,66H), 7,41 (d, J = 2,31Hz, 0,34H), 7,51 (d, J = 2,31Hz, 0,66H), 7,53 (d, J = 8,32Hz, 0,34H), 7,56 (d, J = 8,32Hz, 0,66H)

#### Etapa 10

Éster etílico del ácido 3-[4-(4-bromo-3-cloro-fenil)-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico



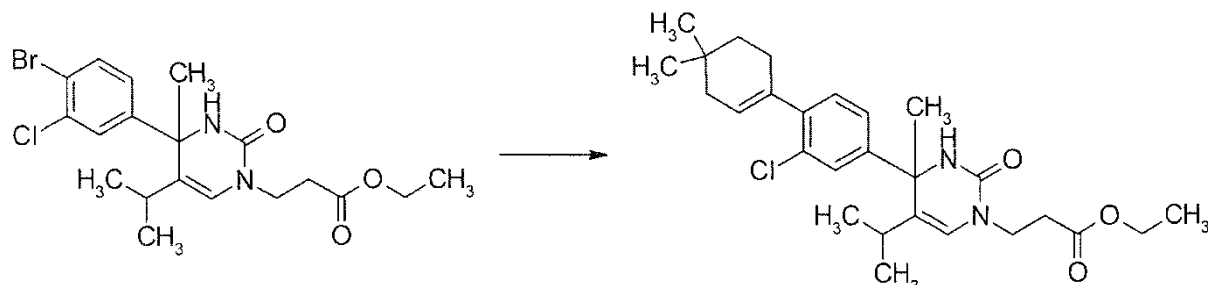
Se mezcló éster etílico del ácido 3-{3-[1-(4-bromo-3-cloro-fenil)-2-isopropil-1-metil-but-3-enil]-ureido}-propiónico (18,5 g) en metanol (100 ml) y diclorometano (50 ml). La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 3 horas en un flujo de ozono. Después, la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos en un flujo de nitrógeno. A la solución de reacción se añadió sulfuro de metilo (15 ml) a -78 °C y la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió etanol (50 ml) y la solución mixta se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 2 M/etanol (50 ml) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:cloroformo = 1:4) y después se recrystalizó en una solución mixta de hexano-éter diisopropílico (1:1) para dar el compuesto del título (6,19 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,68 - 0,74 (m, 3H), 1,00 - 1,07 (m, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,80 - 1,89 (m, 1H), 2,60 - 2,67 (m, 2H), 3,72 - 3,78 (m, 2H), 4,08 - 4,19 (m, 2H), 4,82 (s a, 1H), 5,91 (s, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,47 -

7,51 (m, 1H), 7,53 - 7,58 (m, 1H)

## Etapa 11

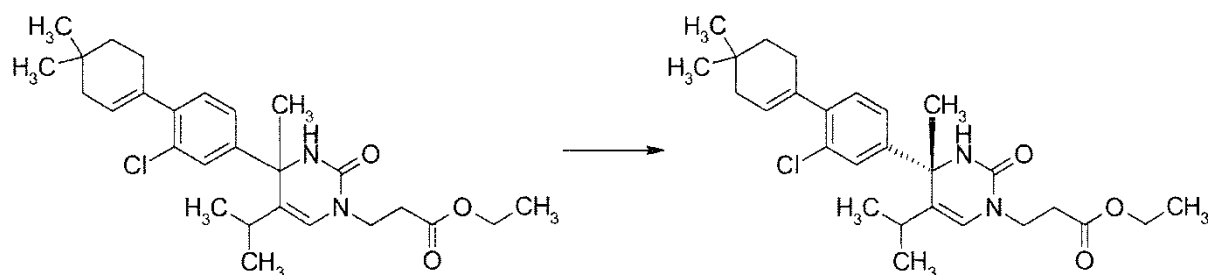
- 5 Éster etílico del ácido 3-[4-[3-cloro-4-(4,4-dimetil-1-ciclohex-1-enil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico



- 10 Se mezclaron éster etílico del ácido 3-[4-(4-bromo-3-cloro-fenil)-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico (200 mg), 2-(4,4-dimetil-1-ciclohexenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (160 mg) y fosfato tripotásico (287 mg) en 1,2-dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) en una atmósfera de gas de argón. A la solución de reacción se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (16 mg) y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante una noche. A la solución de reacción se añadió acetato de etilo a temperatura ambiente y después un material insoluble se retiró en un filtro. El filtrado se lavó secuencialmente con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:3), seguido de cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:30) para dar el compuesto del título (180 mg).
- 15
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,73 (d, J = 6,76Hz, 3H), 1,00 (s, 6H), 1,05 (d, J = 7,00Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,00Hz, 2H), 1,50 (t, J = 6,52Hz, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,85 - 1,92 (m, 1H), 1,95 - 1,97 (m, 2H), 2,28 - 2,32 (m, 2H), 2,67 (t, J = 6,64Hz, 2H), 3,78 (t, J = 6,64Hz, 2H), 4,13 - 4,19 (m, 2H), 4,62 (s, 1H), 5,58 - 5,61 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,97 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,97, 1,93Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,93Hz, 1H)

## 25 Etapa 12

Éster etílico del ácido 3-[(S)-4-[3-cloro-4-(4,4-dimetil-1-ciclohex-1-enil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico



- 30 Se purificó éster etílico del ácido 3-[4-[3-cloro-4-(4,4-dimetil-1-ciclohex-1-enil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico (racemato/190 mg) con un cromatógrafo de reciclaje preparativo para dar 71 mg como una fracción de compuesto eluída más tarde (columna analítica DAICEL CHIRALPAK IA-3, tiempo de retención 6,4 minutos) y 75 mg como una fracción de compuesto eluída antes (columna analítica DAICEL CHIRALPAK IA-3, tiempo de retención 4,1 minutos).
- 35

La condición de separación en el cromatógrafo de reciclaje preparativo se muestra de la siguiente manera.

- 40 Instrumento de separación; Cromatógrafo de reciclaje preparativo LC-9225 NEXT SERIES Japan Analytical Industry Co., Ltd.  
 Columna; DAICEL CHIRALPAK IA, 2,0 cmø x 25 cm  
 Fase móvil; hexano:2-propanol = 90:10  
 Caudal; 10,0 ml/min  
 45 Detección; UV (254 nm)

La condición analítica en la columna quiral se muestra de la siguiente manera.

Instrumento de medición; Sistema de HPLC Shimadzu Corporation prominencia de cromatografía líquida de alto rendimiento

Columna; DAICEL CHIRALPAK IA-3 0,46 cmø × 15 cm

Temperatura de la columna; 40 °C

5 Fase móvil; hexano:2-propanol = 90:10

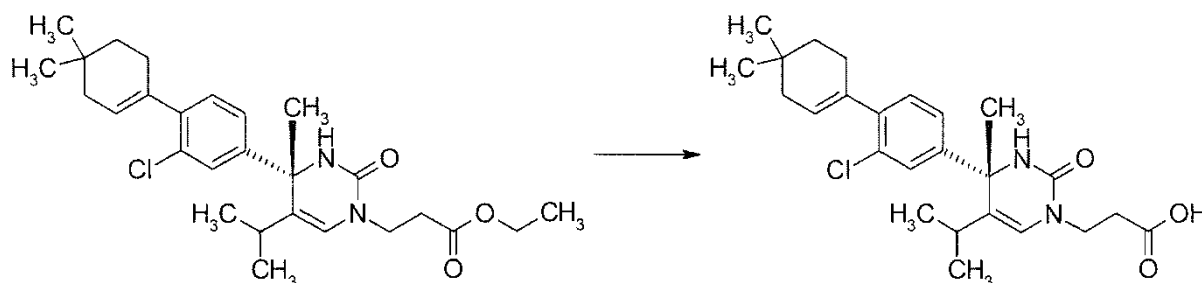
Caudal; 1,0 ml/min

Detección; UV (254 nm)

10 El tiempo de retención del compuesto obtenido en la siguiente etapa por hidrólisis del compuesto como una fracción eluída más tarde en una columna quiral coincidió con el de la columna quiral del compuesto obtenido por el método que usa la sulfonamida ópticamente activa en la Etapa 8 del Ejemplo 116. El compuesto obtenido como una fracción eluída más tarde se estimó de este modo como un enantiómero S.

15 Etapa 13

Ácido 3-[(S)-4-[3-cloro-4-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico



20 Se mezcló éster etílico del ácido 3-[(S)-4-[3-cloro-4-(4,4-dimetil-1-ciclohex-1-enil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico (25 mg) en tetrahidrofurano (0,5 ml) y metanol (1 ml) y se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (0,16 ml) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a 50 °C durante 8 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadió agua. A la solución mixta se añadió ácido clorhídrico 1 M (0,2 ml) en refrigeración con hielo y después la solución mixta se agitó a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró para dar el compuesto del título (19 mg). El compuesto resultante se analizó mediante una columna quiral y el tiempo de reacción del compuesto del título resultante (enantiómero S) fue 9,2 minutos, la pureza óptica del cual fue >99 %ee.

30 La condición analítica en la columna quiral se muestra de la siguiente manera.

Instrumento de medición; Sistema de HPLC Shimadzu Corporation prominencia de cromatografía líquida de alto rendimiento, Columna; DAICEL CHIRALPAK AD-3R, 0,46 cmø x 15 cm

Temperatura de la columna; 40 °C

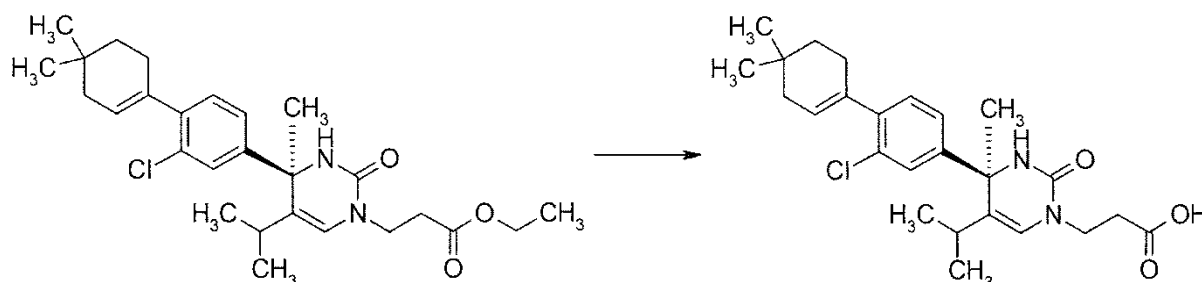
35 Fase móvil; agua:acetonitrilo:ácido fórmico = 30:70:0,1

Caudal; 1,0 ml/min

Detección; UV (220 nm)

40 Ejemplo 115 (El enantiómero del Ejemplo 116)

Ácido 3-[(R)-4-[3-cloro-4-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico



45 Se trató éster etílico del ácido 3-[(R)-4-[3-cloro-4-(4,4-dimetil-1-ciclohex-1-enil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico obtenido por la Etapa 12 del Ejemplo 116 de acuerdo con la Etapa 13 del Ejemplo 116 para dar el compuesto del título (25 mg). El tiempo de retención del enantiómero resultante

(enantiómero R) fue 6,0 minutos.

La condición analítica en la columna quiral se muestra de la siguiente manera.

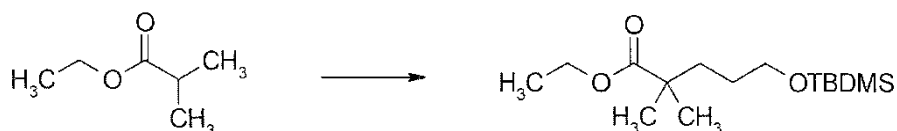
- 5 Instrumento de medición; Sistema de HPLC Shimadzu Corporation prominencia de cromatografía líquida de alto rendimiento  
 Columna; DAICEL CHIRALPAK AD-3R, 0,46 cmø x 15 cm  
 Temperatura de la columna; 40 °C  
 Fase móvil; agua:acetonitrilo:ácido fórmico = 30:70:0,1  
 10 Caudal; 1,0 ml/min  
 Detección; UV (220 nm)

### Ejemplo 130

- 15 Preparación de ácido 4-{4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-4-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il}-4-metilpentanoico (un compuesto ópticamente activo)

#### Eta 1

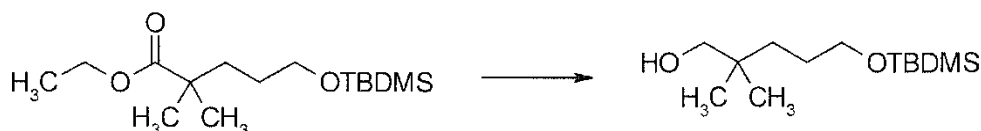
- 20 Éster etílico del ácido 5-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-2,2-dimetil-pentanoico



- 25 Se mezclaron diisopropilamina (14,3 ml) y tetrahidrofurano (70 ml) en una atmósfera de gas de argón. A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución de n-butilitio 1,55 M/hexano (65,8 ml) a -78 °C y la solución de reacción se agitó durante 10 minutos en refrigeración con hielo. A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución mixta de éster etílico del ácido isobutanoico (13,6 ml) en tetrahidrofurano (70 ml) a -78 °C, y la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 horas. A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución mixta de 3-bromopropoxi-*tert*-butildimetilsilano (23,9 ml) en tetrahidrofurano (30 ml) a -78 °C, y la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 5,5 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, que se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:20) para dar el compuesto del título (26,4 g).  
 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,04 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,17 (s, 6H), 1,24 (t, J = 7,25Hz, 3H), 1,41-1,50 (m, 2H), 1,56-1,51 (m, 2H), 3,58 (t, J = 6,45Hz, 2H), 4,11 (c, J = 6,85 Hz, 2H)

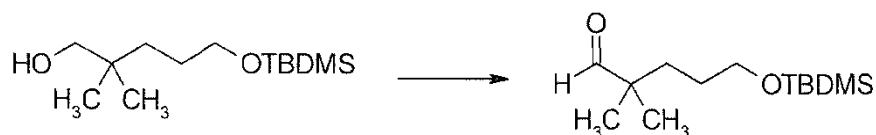
#### Eta 2

- 40 5-(*tert*-Butil-dimetil-silanilo)-2,2-dimetil-pentan-1-ol



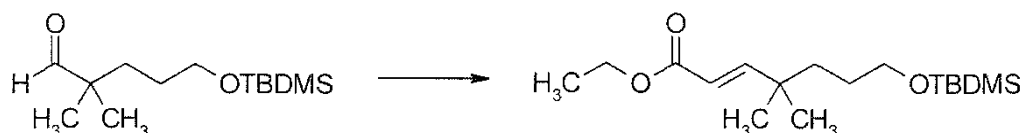
- 45 Se mezcló éster etílico del ácido 5-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-2,2-dimetil-pentanoico (26,5 g) en tetrahidrofurano (200 ml) en una atmósfera de gas de argón. A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1 M/tolueno (210 ml) a -78 °C y la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 40 minutos. A la solución de reacción se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa 1 M de sal de Rochelle (500 ml) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 M (2 x 200 ml), agua (2 x 200 ml), una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (24,3 g).  
 50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,06 (s, 6H), 0,87 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,25-1,29 (m, 2H), 1,46-1,56 (m, 2H), 3,32 (s, 2H),  
 55 3,60 (t, J = 6,45 Hz, 2H)

#### Eta 3

5-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-pental

- 5 Se mezclaron 5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-pentan-1-ol (24,3 g) y trietilamina (38,2 ml) en diclorometano (100 ml). A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución mixta de complejo de trióxido de azufre y piridina (20,1 g) en DMSO (130 ml) en refrigeración con hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml), que después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 M (3 x 200 ml), agua (150 ml), una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (25,2 g).  
 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,04 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,05 (s, 6H), 1,47-1,41 (m, 2H), 1,54-1,48 (m, 2H), 3,59 (t, J = 6,45Hz, 2H), 9,45 (s, 1H)

## Etapa 4

Éster etílico del ácido (E)-7-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-4,4-dimetil-hept-2-enoico

- 20 Se mezcló hidruro sódico (60 %p/p) (4,40 g) en tetrahidrofurano (100 ml) en una atmósfera de gas de argón. A la solución de reacción se añadió gota a gota dietilfosonoacetato de etilo (21,8 ml) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución mixta de 5-(*tert*-butildimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-pental (21,9 g) en tetrahidrofurano (50 ml) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml) en refrigeración con hielo, que se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (150 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:20) para dar el compuesto del título (27,1 g).  
 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,04 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,05 (s, 6H), 1,29 (t, J = 7,05Hz, 3H), 1,36-1,47 (m, 4H), 3,56 (t, J = 6,04Hz, 2H), 4,19 (c, J = 7,25Hz, 2H), 5,72 (d, J = 16,12Hz, 1H), 6,90 (d, J = 16,12Hz, 1H)

## Etapa 5

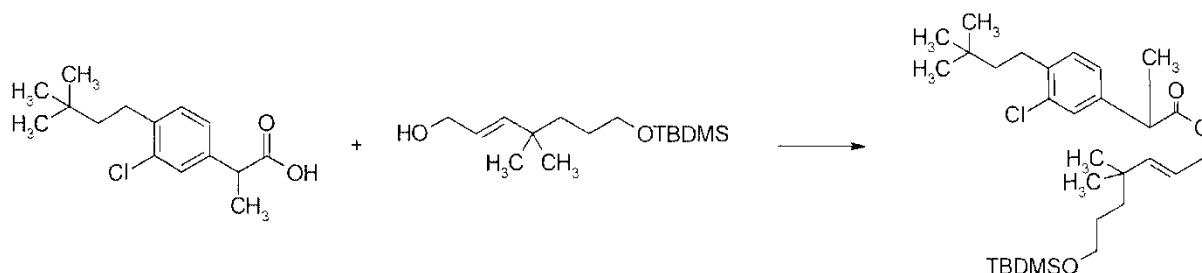
(E)-7-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-4,4-dimetil-hept-2-en-1-ol

- 40 Se mezcló éster etílico del ácido (E)-7-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-4,4-dimetil-hept-2-enoico (27,1 g) en tetrahidrofurano (200 ml) en una atmósfera de gas de argón. A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1 M/tolueno (190 ml) a -78 °C y la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 horas. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 0,5 M (200 ml), que después se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 M (2 x 150 ml), agua (150 ml), una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (23,6 g).  
 45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,04 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 0,99 (s, 6H), 1,22 (s a, 1H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 2H), 3,56 (t, J = 6,85Hz, 2H), 4,11 (d, J = 5,24Hz, 2H), 5,53 (dt, J = 15,72, 5,64Hz, 1H), 5,63 (dt, J = 15,72, 0,81 Hz, 1H)

## Etapa 6



(E)-7-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-4,4-dimetil-hept-2-enil éster del ácido 2-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-propiónico



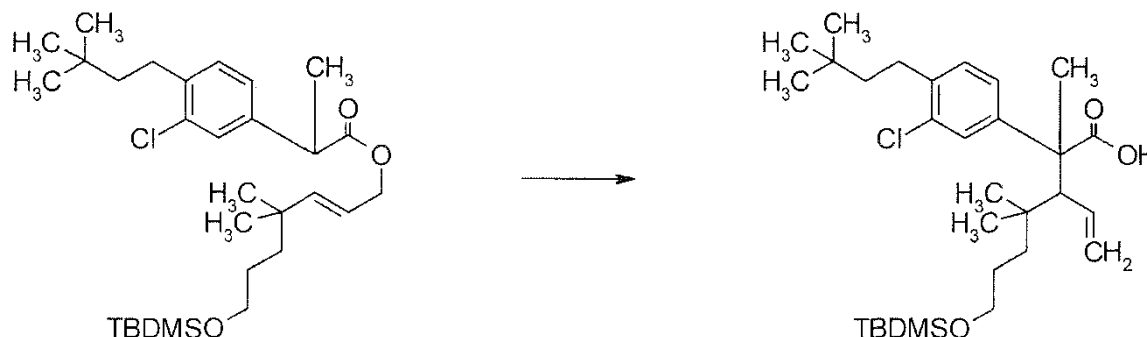
5 Se mezclaron ácido 2-[3-cloro-4-(3,3-dimetilbutil)fenil]propiónico (21,3 g), 7-(*terc*-butildimetilsililoxi)-4,4-dimetil-2-heptenol (21,6 g) y 4-dimetilaminopiridina (11,6 g) en diclorometano (250 ml).

10 A la solución de reacción se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (18,2 g) en refrigeración con hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se añadió agua (150 ml), que después se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (150 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano =

15 1:20) para dar el compuesto del título (40,1 g).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,04 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 0,95 (s, 6H), 0,97 (s, 9H), 1,23-1,27 (m, 2H), 1,35-1,47 (m, 4H), 1,47 (d, J = 7,25Hz, 3H), 2,63-2,67 (m, 2H), 3,55 (t, J = 6,45Hz, 2H), 3,66 (c, J = 7,12Hz, 1H), 4,52 (dt, J = 6,45, 1,21Hz, 2H), 5,38 (dt, J = 15,72, 6,45Hz, 1H), 5,59 (dt, J = 15,72, 1,21Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,66, 1,61Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,61Hz, 1H)

20 Etapa 7

Ácido 7-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2,4,4-trimetil-3-vinil-heptanoico

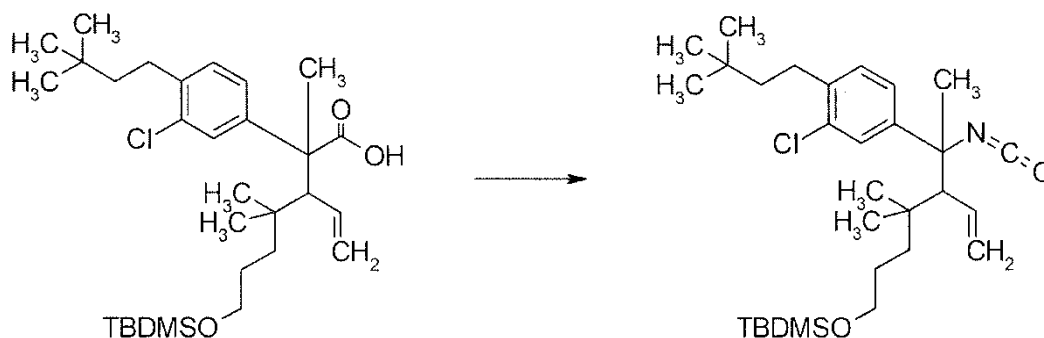


25 Se mezcló diisopropilamina (22,7 ml) en tetrahidrofurano (200 ml) en una atmósfera de gas de argón. A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución de n-butilitio 1,55 M/hexano (100 ml) a -78 °C y la solución de reacción se agitó en refrigeración con hielo durante 20 minutos. A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución mixta de (E)-7-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-4,4-dimetil-hept-2-enil éster del ácido 2-[3-cloro-4-(3,3-dimetilbutil)-fenil]-propiónico (40,1 g) en tetrahidrofurano (250 ml) a -78 °C y la solución de reacción se agitó en refrigeración con hielo durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió clorotrimetilsilano (20,8 ml) a -78 °C y la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 19,5 horas. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 M (312 ml) en refrigeración con hielo, que después se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 18 %p/v de cloruro sódico (300 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4) para dar el compuesto del título (14,5 g).

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,03 (s, 3,0H), 0,05 (s, 3,0H), 0,51 (s, 1,5H), 0,78 (s, 1,5H), 0,89 (s, 4,5H), 0,90 (s, 4,5H), 0,93 (s, 1,5H), 0,95 (s, 4,5H), 0,97 (s, 4,5H), 1,02 (s, 1,5H), 1,20-1,60 (m, 6,0H), 1,71 (s, 1,5H), 1,72 (s, 1,5H), 2,59-2,67 (m, 2,0H), 3,07-3,11 (m, 1,0H), 3,45 (t, J = 6,85 Hz, 1,0H), 3,57 (t, J = 7,25Hz, 1,0H), 4,56 (dd, J = 16,92, 2,01 Hz, 0,5H), 4,74 (dd, J = 10,28, 2,22Hz, 0,5H), 5,13-5,17 (m, 1,0H), 5,24-5,34 (m, 0,5H), 5,84-5,93 (m, 0,5H), 7,07 (d, J = 8,06 Hz, 0,5H), 7,13 (d, J = 8,46Hz, 0,5H), 7,28-7,24 (m, 0,5H), 7,39 (d, J = 2,01Hz, 0,5H), 7,46 (dd, J = 8,46, 2,01 Hz, 0,5H), 7,58 (d, J = 2,01Hz, 0,5H)

## Etapa 8

*tert*-Butil-(5-{1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-1-isocianatoetil}-4,4-dimetil-hept-6-eniloxi)-dimetil-silano



5

Se mezclaron ácido 7-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2,4,4-trimetil-3-vinil-heptanoico (7,17 g) y trietilamina (2,86 ml) en tolueno (100 ml). A la solución de reacción se añadió difenil fosforil azida (4,42 ml) y la solución de reacción se agitó a 110 °C durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:60) para dar el compuesto del título (5,12 g).

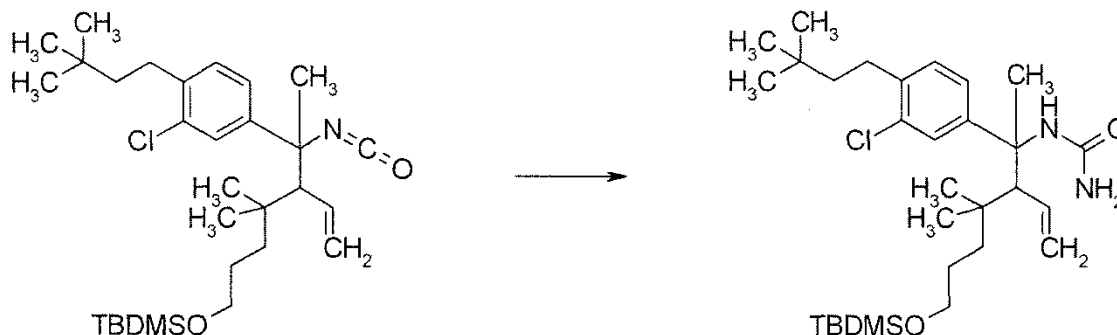
10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,02 (s, 3,0H), 0,04 (s, 3,0H), 0,53 (s, 1,5H), 0,75 (s, 1,5H), 0,81 (s, 1,5H), 0,88 (s, 4,5H), 0,89 (s, 4,5H), 0,91 (s, 1,5H), 0,98 (s, 4,5H), 0,98 (s, 4,5H), 1,12-1,48 (m, 6,0H), 1,60 (s, 1,5H), 1,81 (s, 1,5H), 2,34-2,42 (m, 1,0H), 2,64-2,69 (m, 2,0H), 3,36-3,41 (m, 1,0H), 3,49 (t, J = 6,45Hz, 1,0H), 4,77 (dd, J = 17,13, 1,81Hz, 0,5H), 5,06-5,12 (m, 1,0H), 5,29 (dd, J = 10,07, 2,01 Hz, 0,5H), 5,74-5,83 (m, 0,5H), 5,88-5,98 (m, 0,5H), 7,28-7,13 (m, 2,0H), 7,33 (d, J = 2,01Hz, 0,5H), 7,37 (d, J = 2,01Hz, 0,5H)

15

## Etapa 9

20 {6-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-1,3,3-trimetil-3-vinil-hexil}-urea



25

Se mezcló *tert*-butil-(5-{1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-1-isocianatoetil}-4,4-dimetil-hept-6-eniloxi)-dimetil-silano (552 mg) en tetrahidrofurano (10 ml). A la solución de reacción se añadió una solución de amoniaco 2 M/metanol (3,18 ml) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 2:1) para dar el compuesto del título (574 mg).

30

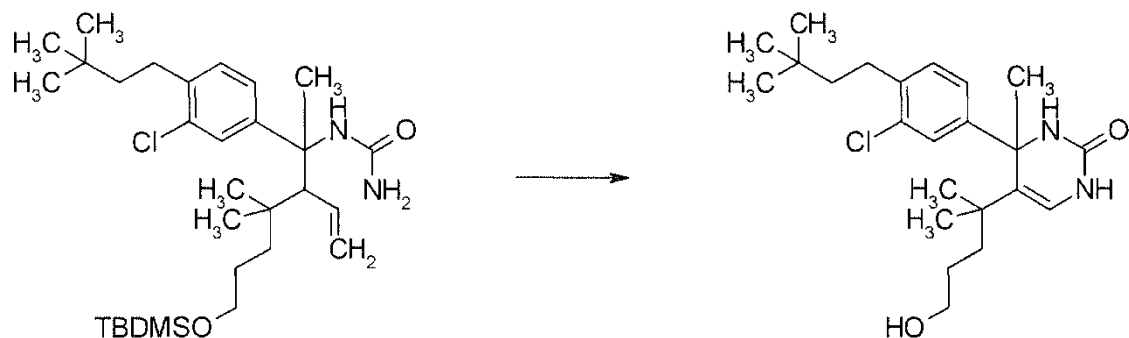
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,02 (s, 3,0H), 0,03 (s, 3,0H), 0,51 (s, 1,5H), 0,74 (s, 1,5H), 0,76 (s, 1,5H), 0,84 (s, 1,5H), 0,88 (s, 4,5H), 0,88 (s, 4,5H), 0,97 (s, 4,5H), 0,98 (s, 4,5H), 1,13-1,48 (m, 6,0H), 1,84 (s, 1,5H), 1,88 (s, 1,5H), 2,22 (d, J = 10,48Hz, 0,5H), 2,34 (d, J = 10,88Hz, 0,5H), 2,63-2,69 (m, 2,0H), 3,35-3,41 (m, 1,0H), 3,46 (t, J = 5,91Hz, 1,0H), 3,95 (s, 1,0H), 4,15 (s, 1,0H), 4,85 (dd, J = 17,13, 1,81Hz, 0,5H), 5,09 (dd, J = 10,07, 2,01 Hz, 0,5H), 5,23-5,31 (m, 1,0H), 5,39-5,43 (m, 1,0H), 5,70-5,80 (m, 0,5H), 5,94-6,04 (m, 0,5H), 7,13-7,20 (m, 1,5H), 7,36-7,32 (m, 1,0H), 7,49 (d, J = 1,61Hz, 0,5H)

35

## Etapa 10

4-[3-Cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-(4-hidroxi-1,1-dimetil-butil)-4-metil-3,4-dihidro-1H-pirimidin-2-ona (compuesto ópticamente activo)

40



Se mezcló {6-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-1,3,3-trimetil-3-vinilhexil}-urea (574 mg) en metanol (10 ml). La solución de reacción se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora en un flujo de ozono. A la solución de reacción se añadieron sulfuro de dimetilo (0,785 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y después una solución de ácido clorhídrico 2 M/metanol (1,06 ml) en refrigeración con hielo. La solución de reacción se agitó durante una noche, que después se concentró. Al residuo resultante se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, que se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:10) para dar un racemato del compuesto del título (257 mg).

El racemato se separó y se purificó mediante un cromatógrafo de reciclaje preparativo.

El compuesto del título (103 mg) se obtuvo como un compuesto en una fracción eluída más tarde en un cromatógrafo de reciclaje preparativo (condición de separación A2).

El compuesto se analizó en la condición analítica B2 y el tiempo de retención fue 5,6 minutos y la pureza óptica fue  $>99\%$  ee.

El enantiómero del compuesto del título se obtuvo como un compuesto en una fracción eluída antes en un cromatógrafo de reciclaje preparativo (condición de separación A2).

El compuesto se analizó en la condición analítica B2 y el tiempo de retención fue 3,8 minutos.

La condición de separación se muestra de la siguiente manera.

(Condición de separación A2)

Instrumento de separación; Cromatógrafo de reciclaje preparativo LC-9225 NEXT SERIES Japan Analytical Industry Co., Ltd.

Columna; DAICEL CHIRALPAK IA, 2,0 cm $\phi$  x 25 cm

Fase móvil; hexano:2-propanol = 80:20

Caudal; 10,0 ml/min

Detección; UV (254 nm)

La condición analítica en la columna quiral se muestra de la siguiente manera.

(Condición analítica B2)

Instrumento de medición; Sistema de HPLC Shimadzu Corporation prominencia de cromatografía líquida de alto rendimiento

Columna; DAICEL CHIRALPAK IA-3, 0,46 cm $\phi$  x 15 cm

Temperatura de la columna;  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$

Fase móvil; hexano:2-propanol = 80:20

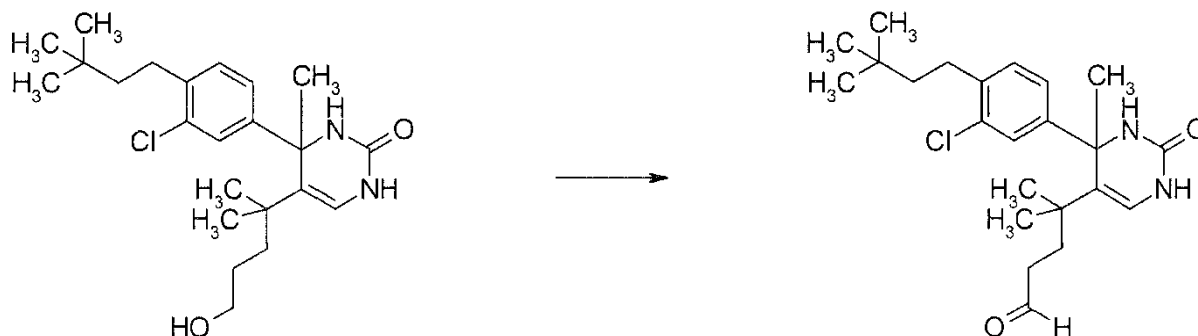
Caudal; 1,0 ml/min

Detección; UV (254 nm)

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,84 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 1,24 - 1,48 (m, 6H), 1,84 (s, 3H), 2,65-2,69 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 6,07 (d,  $J = 5,24\text{Hz}$ , 1H), 6,60 (s, 1H), 7,17 (d,  $J = 8,06\text{Hz}$ , 1H), 7,31 (dd,  $J = 8,06, 2,01\text{Hz}$ , 1H), 7,46 (d,  $J = 2,01\text{Hz}$ , 1H)

Etapa 11

4-{4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-4-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il}-4-metil-pental (compuesto ópticamente activo)



5

Se mezcló 4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-(4-hidroxi-1,1-dimetil-butil)-4-metil-3,4-dihidro-1H-pirimidin-2-ona (22,6 mg) obtenida en la etapa previa en cloroformo (2,0 ml). A la solución de reacción se añadió peryodinano de Dess-Martin (67,7 mg) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó en refrigeración con hielo durante 1 hora. A la solución de reacción se añadieron una solución acuosa al 10 %p/v de sulfito sódico y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, que se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (25,1 mg).

10

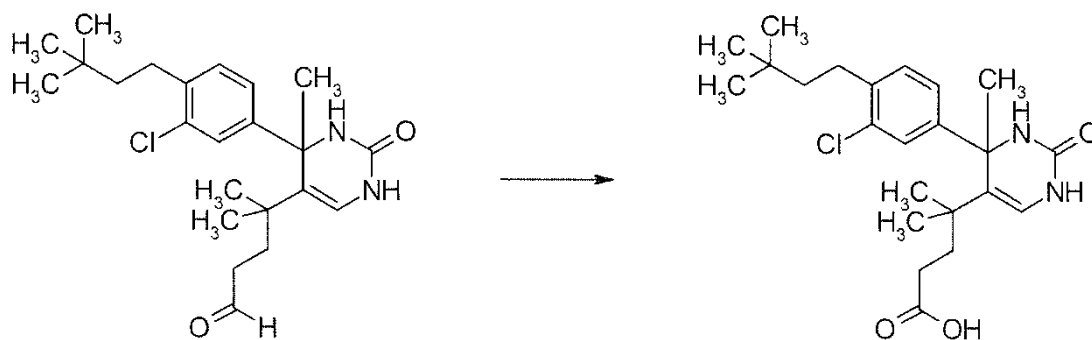
15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,86 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,99 (s, 3H), 1,27-1,19 (m, 1H), 1,42-1,47 (m, 2H), 1,49-1,56 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 2,24-2,32 (m, 2H), 2,65-2,69 (m, 2H), 4,62 (s, 1H), 6,07 (d, J = 5,24Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,01Hz, 1H), 9,66 (t, J = 1,21Hz, 1H)

Etapa 12

20

Ácido 4-{4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-4-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il}-4-metil-pentanoico (compuesto ópticamente activo)



25

Se mezclaron 4-{4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-4-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il}-4-metil-pental (25,1 mg) obtenido en la etapa previa, 2-metil-2-buteno (0,0588 ml) y una solución acuosa 1 M de dihidrogenofosfato sódico (0,555 ml) en *terc*-butanol (1,5 ml) y acetonitrilo (3,0 ml). A la solución de reacción se añadió una solución acuosa 0,166 M de clorito sódico (0,500 ml) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la solución de reacción se añadieron una solución acuosa al 10 %p/v de sulfito sódico y ácido clorhídrico 1 M, que se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (metanol: cloroformo = 1:9) para dar el compuesto del título (13,4 mg).

30

35

Ejemplo 154

Preparación de ácido 3-{(S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-ciclobutanocarboxílico

40

Etapa 1

4-Benciloxi-butilaldehído

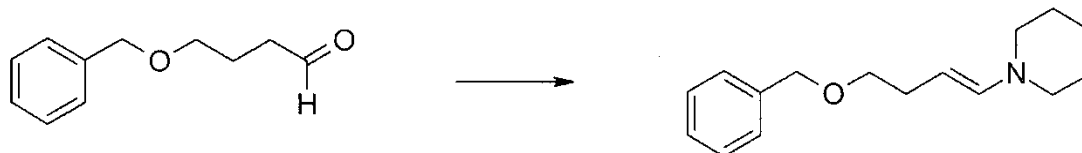


Se mezclaron 4-benciloxi-butan-1-ol (5,0 g), bromuro potásico (0,66 g) y radical libre de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (43,1 mg) en tolueno (15 ml), acetato de etilo (15 ml) y agua (3 ml). A la solución de reacción se añadieron gota a gota una solución mixta de hidrogenocarbonato potásico (5,55 g) en agua (15 ml) y después una solución acuosa al 15 %p/p de hipoclorito sódico (16,5 ml) en refrigeración con hielo. La solución de reacción se agitó en refrigeración con hielo durante 1,5 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa al 15 %p/p de hipoclorito sódico (4 ml) y la solución de reacción se agitó durante 2 horas más. La solución de reacción se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, una solución mixta de yoduro potásico (73 mg) en ácido clorhídrico 1 M (5 ml), una solución mixta de tiosulfato sódico (2,3 g) y carbonato potásico (4,02 g) en agua (8,3 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (4,08 g) en forma de un producto en bruto.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,91 - 1,99 (m, 2H), 2,55 (td, J = 7,05, 1,62Hz, 2H), 3,51 (t, J = 6,13Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,15 - 7,37 (m, 5H), 9,79 (t, J = 1,62Hz, 1H)

## Etapa 2

## 1-((E)-4-Benciloxi-but-1-enil)-piperidina

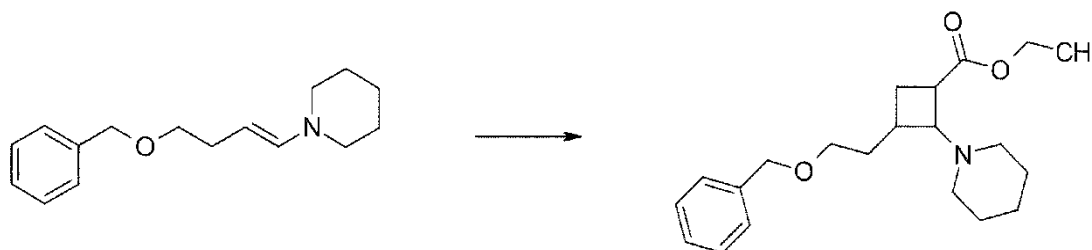


Se mezclaron 4-benciloxi-butiraldehído (4,08 g) y Tamices Moleculares 4A (15,8 g) en tolueno (55 ml). A la solución de reacción se añadió una solución mixta de piperidina (1,36 ml) en tolueno (15 ml) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirar el material insoluble en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (5,24 g) en forma de un producto en bruto.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) 1,38 - 1,65 (m, 6H), 2,13 - 2,20 (m, 2H), 2,69 (t, J = 5,09Hz, 4H), 3,35 (t, J = 7,05Hz, 2H), 4,17 - 4,25 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 5,86 (d, J = 13,87Hz, 1H), 7,14 - 7,36 (m, 5H)

## Etapa 3

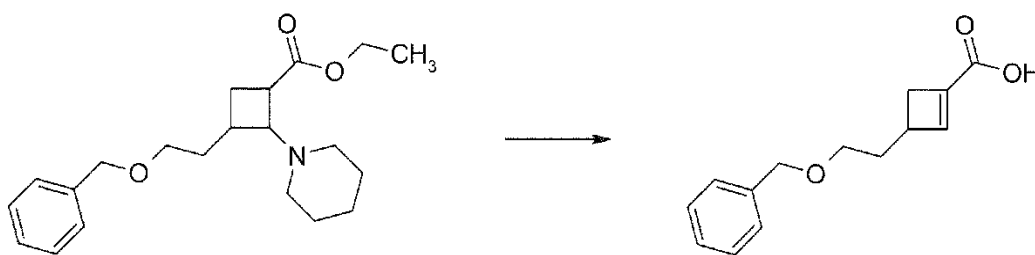
## Éster etílico del ácido 3-(2-benciloxi-etil)-2-piperidin-1-il-ciclobutanocarboxílico



Se mezclaron 1-((E)-4-benciloxi-but-1-enil)-piperidina (5,24 g) e hidroquinona (13,2 mg) en acetonitrilo (3,45 ml). A la solución de reacción se añadió acrilato de etilo (1,89 ml) y la solución de reacción se agitó a 85 °C durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (6,45 g) como un producto en bruto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) 1,15 (t, J = 7,05 Hz, 3H), 1,30 - 2,35 (m, 16H), 2,65 - 2,79 (m, 1H), 3,36 - 3,45 (m, 3H), 4,00 - 4,08 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,16 - 7,36 (m, 5H)

## Etapa 4

## Ácido 3-(2-benciloxi-etil)-ciclobut-1-enocarboxílico

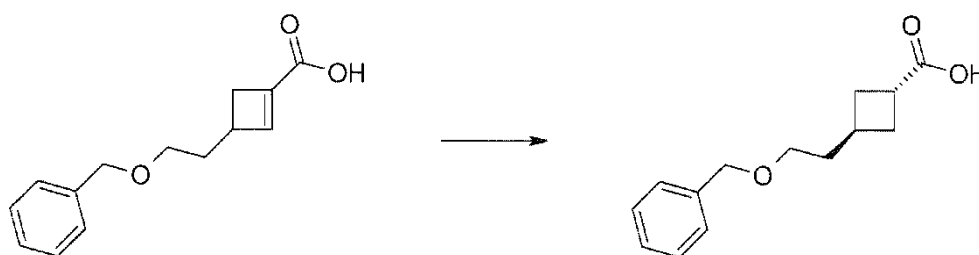


5 Se mezcló éster etílico del ácido 3-(2-benciloxi-etil)-2-piperidin-1-il-ciclobutanocarboxílico (6,45 g) en ptoluenosulfonato de metilo (1,92 ml). La solución de reacción se agitó a 105 °C durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a 50 °C y se le añadió agua (13,5 ml). A la solución de reacción se añadió hidróxido potásico (3,04 g, 85 %) en refrigeración con hielo y después la solución de reacción se agitó a 45 °C durante una noche. La solución de reacción se lavó secuencialmente con éter dietílico y una solución mixta de éter dietílico-solución de hexano (1:1). Se añadió ácido clorhídrico concentrado a la capa acuosa en refrigeración con hielo de modo que la capa acuosa se ajustó a pH 1, que se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (4,57 g) en forma de un producto en bruto.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,82 - 1,88 (m, 8H), 2,50 (t, J = 7,17Hz, 1H), 2,84 - 2,93 (m, 2H), 3,51 - 3,56 (m, 2H), 4,51 (s, 3H), 6,98 (d, J = 0,92Hz, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 5H)

15 Etapa 5

Ácido trans-3-(2-benciloxi-etil)-ciclobutanocarboxílico

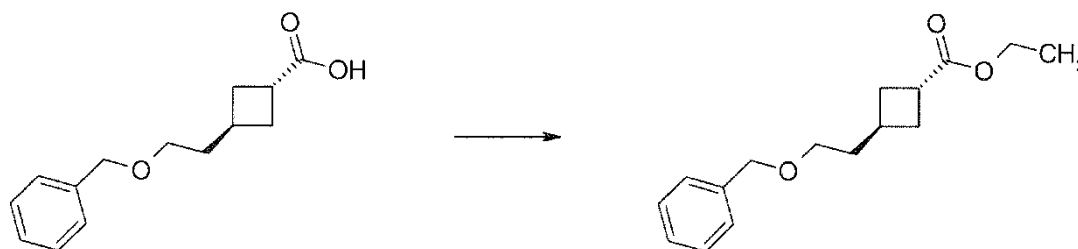


20 Se mezclaron ácido 3-(2-benciloxi-etil)-ciclobut-1-enocarboxílico (4,57 g) y cinc (4,17 g) en tetrahidrofurano (53 ml) y agua (21,2 ml). A la solución de reacción se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (31,8 ml) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El tetrahidrofurano se retiró por destilación a presión reducida, que se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetona:hexano = 1:9 -> 1:6) para dar el compuesto del título (2,93 g).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,78 (c, J = 6,73 Hz, 2H), 1,92 - 2,01 (m, 3H), 2,38 - 2,59 (m, 5H), 3,09 - 3,17 (m, 1H), 3,43 (t, J = 6,73Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 7,26 - 7,36 (m, 5H)

30 Etapa 6

35 Éster etílico del ácido trans-3-(2-benciloxi-etil)-ciclobutanocarboxílico



40 Se mezclaron ácido trans-3-(2-benciloxi-etil)-ciclobutanocarboxílico (2,93 g), 4-dimetilaminopiridina (0,15 g), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol y etanol (0,86 ml). A la solución de reacción se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,84 g) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua al residuo

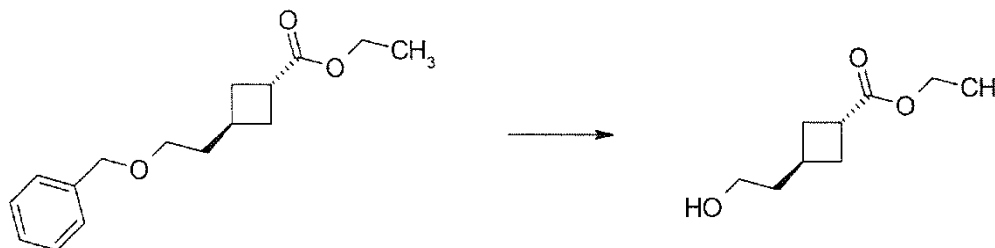
resultante, que se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:16) para dar el compuesto del título (2,37 g).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,26 (t, J = 7,13 Hz, 4H), 1,78 (c, J = 6,82Hz, 2H), 1,89 - 1,96 (m, 2H), 2,35 - 2,44 (m, 2H), 2,47 - 2,54 (m, 1H), 3,03 - 3,11 (m, 1H), 3,42 (t, J = 6,82Hz, 2H), 4,14 (c, J = 7,13Hz, 3H), 4,48 (s, 2H), 7,24 - 7,36 (m, 11H)

Etapa 7

10

Éster etílico del ácido trans-3-(2-hidroxi-etil)-ciclobutanocarboxílico



15 Se mezcló éster etílico del ácido trans-3-(2-benciloxi-etil)-ciclobutanocarboxílico (2,37 g) en tetrahidrofurano (24 ml). A la solución de reacción se añadió hidróxido de paladio al 10 %p/p /carbono activado (0,24 g) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas a presión ordinaria en una atmósfera de gas de hidrógeno. Después de retirar el hidróxido de paladio/carbono activado en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4 -> 1:3 -> 1:1,5) para dar el compuesto del título (1,24 g).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,19 (s a, 1H), 1,26 (t, J = 7,17Hz, 3H), 1,74 (c, J = 6,94Hz, 2H), 1,87 - 1,97 (m, 2H), 2,37 - 2,45 (m, 2H), 2,46 - 2,55 (m, 1H), 3,04 - 3,13 (m, 1H), 3,57 - 3,64 (m, 2H), 4,14 (c, J = 7,17 Hz, 3H)

Etapa 8

25

Éster etílico del ácido trans-3-carboximetil-ciclobutanocarboxílico



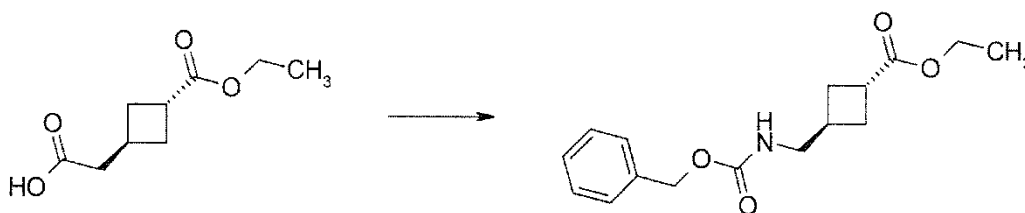
30 Se mezclaron éster etílico del ácido trans-3-(2-hidroxi-etil)-ciclobutanocarboxílico (1,24 g) y radical libre de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (39 mg) en acetonitrilo (12 ml) y tampón fosfato 1 M (5,5 ml). A la solución de reacción se añadieron clorito sódico (0,91 g) y una solución acuosa al 15 %p/de hipoclorito sódico (74 µl) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó en refrigeración con hielo durante 5 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción se añadió solución acuosa de sulfito sódico en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa de hidrogenosulfato potásico a la solución de reacción de modo que la capa acuosa se ajustó a pH 2, que se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:20) para dar el compuesto del título (1,18 g).

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,26 (t, J = 7,17Hz, 4H), 1,98 - 2,05 (m, 2H), 2,46 - 2,53 (m, 2H), 2,61 - 2,65 (m, 1H), 2,67 - 2,71 (m, 1H), 2,75 - 2,87 (m, 1H), 3,06 - 3,14 (m, 1H), 4,15 (c, J = 7,17 Hz, 2H)

Etapa 9

45

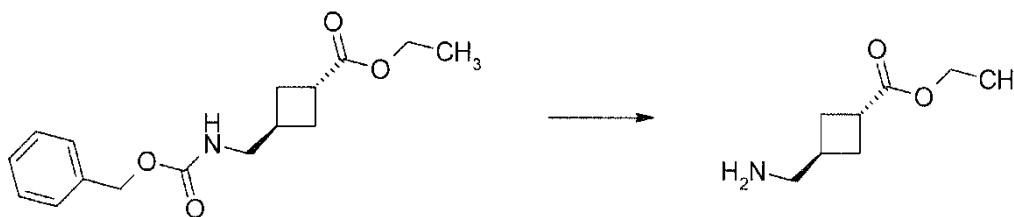
Éster etílico del ácido trans-3-(benciloxicarbonilaminometil)-ciclobutanocarboxílico



- 5 Se mezclaron éster etílico del ácido trans-3-carboximetil-ciclobutanocarboxílico (1,18 g), alcohol bencílico (1,05 ml) y trietilamina (3,8 ml) en tolueno (12 ml). A la solución de reacción se añadió difenil fosforil azida (1,6 ml) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después a 100 °C durante 1 hora y después a 70 °C durante 7 horas. A la solución de reacción se añadió agua a temperatura ambiente, que se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, una solución acuosa de hidrogenosulfato potásico, una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9 -> 1:4 -> 1:3) para dar el compuesto del título (0,85 g).
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,25 (t, J = 7,17Hz, 3H), 1,93 - 2,00 (m, 2H), 2,33 - 2,40 (m, 2H), 2,50 - 2,55 (m, 1H), 3,06 - 3,13 (m, 1H), 3,27 - 3,31 (m, 2H), 4,14 (c, J = 7,17Hz, 3H), 4,72 (s a, 1H), 5,10 (s, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 5H)

15 Etapa 10

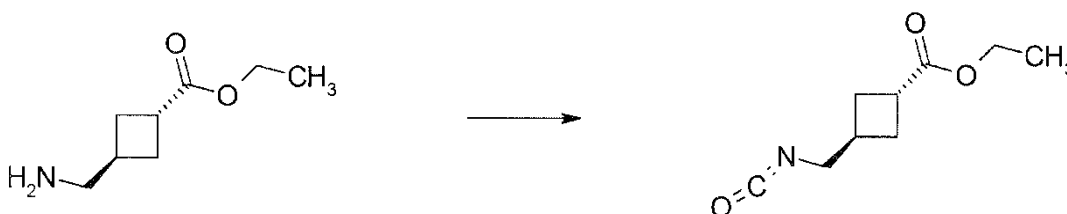
Éster etílico del ácido trans-3-aminometil-ciclobutanocarboxílico



- 20 Se mezcló éster etílico del ácido trans-3-(benciloxicarbonylamino)metil-ciclobutanocarboxílico (400 mg) en etanol. A la solución de reacción se añadió paladio al 10 %p/p/carbono activado (60 mg) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche a presión ordinaria en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. Después de retirar el paladio/carbono activado en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (232 mg) como un producto en bruto.
- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,26 (t, J = 7,17Hz, 3H), 1,92 - 1,98 (m, 2H), 2,34 - 2,43 (m, 3H), 2,76 - 2,79 (m, 2H), 3,04 - 3,12 (m, 1H), 4,15 (c, J = 7,17 Hz, 3H)

30 Etapa 11

Éster etílico del ácido trans-3-isocianatometil-ciclobutanocarboxílico

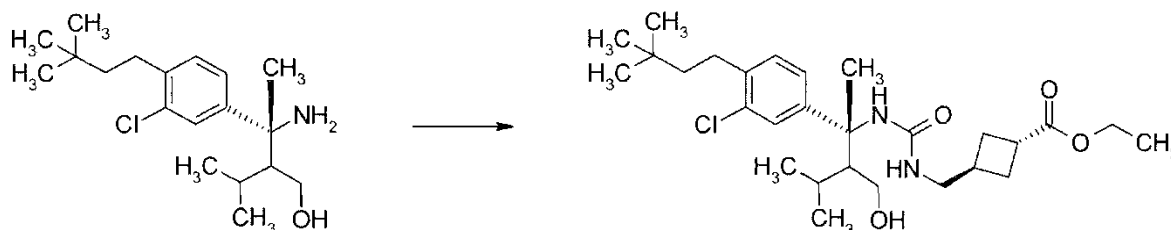


- 35 Se mezcló éster etílico del ácido 3-aminometil-ciclobutanocarboxílico (232 mg) en diclorometano (5,5 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (5,5 ml). A la solución de reacción se añadió trifosgeno (134 mg) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó en refrigeración con hielo durante 3 horas. La solución de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (236 mg) como un producto en bruto.
- 40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,27 (t, J = 7,11Hz, 3H), 2,01 - 2,08 (m, 2H), 2,37 - 2,45 (m, 2H), 2,58 - 2,68 (m, 1H), 3,04 - 3,13 (m, 1H), 3,36 (d, J = 6,70Hz, 2H), 4,16 (c, J = 7,11Hz, 2H)

Etapa 12



Éster etílico del ácido 3-(3-((R)-1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-hidroximetil-1,3-dimetil-butil)-ureidometil)-ciclobutanocarboxílico



5

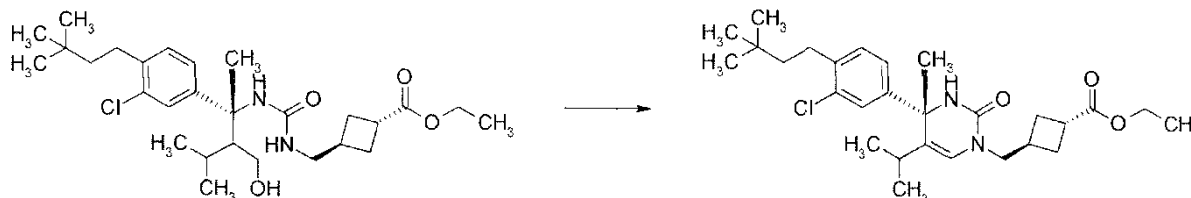
Se mezcló (R)-3-amino-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-isopropil-butan-1-ol (130 mg) obtenido de acuerdo con las Etapas 1 a 8 del Ejemplo 87 (un método de preparación usando una sulfonamida ópticamente activa) en tetrahidrofurano (0,5 ml). A la solución de reacción se añadió una solución mixta de éster etílico del ácido trans-3-isocianatometil-ciclobutanocarboxílico (56 mg) en tetrahidrofurano (0,5 ml) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se añadió N,N,N'-trimetiletilendiamina (10 µl), que después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetona:cloroformo = 1:6) para dar el compuesto del título (128 mg, p.d. = 79:21).

10

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,22 (d, J = 6,94 Hz, 0,69H), 0,75 (d, J = 6,94Hz, 2,31H), 0,80 (d, J = 6,94Hz, 2,31H), 0,95 (d, J = 6,94Hz, 0,69H), 0,97 (s, 2,07H), 0,98 (s, 6,93H), 1,25 (t, J = 7,17Hz, 3H), 1,40 - 1,49 (m, 2,77H), 1,64 - 1,87 (m, 6,23H), 2,14 - 2,40 (m, 3H), 2,63 - 2,69 (m, 2H), 2,94 - 3,19 (m, 3H), 3,71 - 4,03 (m, 3H), 4,09 - 4,15 (m, 2H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 7,35 - 7,43 (m, 2H)

20 Etapa 13

Éster etílico del ácido 3-((S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-ciclobutanocarboxílico



25

Se mezclaron éster etílico del ácido 3-(3-((R)-1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-hidroximetil-1,3-dimetilbutil)-ureidometil)-ciclobutanocarboxílico (128 mg) y diacetato de yodobenceno (90 mg) en diclorometano (1,3 ml). A la solución de reacción se añadió radical libre de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (2 mg) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió ácido trifluoroacético (0,74 µl) y la solución de reacción se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió gota a gota solución acuosa de sulfito sódico en refrigeración con hielo y después se le añadió gota a gota una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico de modo que la capa acuosa se ajustó a pH 6. La solución mixta resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:3), seguido de purificación mediante un cromatógrafo de reciclaje preparativo para dar el compuesto del título (72 mg).

30

35

40 La condición de separación se muestra de la siguiente manera.

Instrumento de separación; Cromatógrafo de reciclaje preparativo LC-9225 NEXT SERIES Japan Analytical Industry Co., Ltd.

Columna; DAICEL CHIRALPAK IA-3, 2,0 cmø x 25 cm

45

Fase móvil; hexano:2-propanol = 90:10

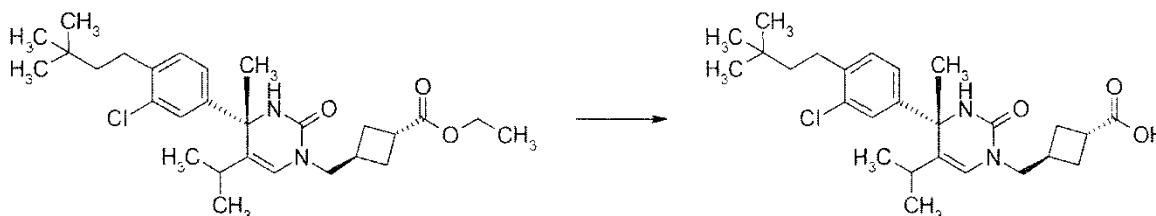
Caudal; 10,0 ml/min

Detección; UV (220 nm)

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,72 (d, J = 6,82Hz, 3H), 0,98 (s, 9H), 1,05 (d, J = 6,82Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,13Hz, 3H), 1,42 - 1,47 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,86 - 1,94 (m, 1H), 2,04 - 2,11 (m, 2H), 2,35 - 2,42 (m, 2H), 2,63 - 2,77 (m, 3H), 3,09 - 3,18 (m, 1H), 3,58 (d, J = 7,63Hz, 2H), 4,15 (c, J = 7,09Hz, 2H), 4,62 (s a, 1H), 5,81 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,04Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,04, 1,91Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,81Hz, 1H)

## Etapa 14

5 Ácido 3-((S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-ciclobutanocarboxílico



10 Se mezcló éster etílico del ácido 3-((S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-ciclobutanocarboxílico (72 mg) en tetrahidrofurano (360  $\mu$ l) y metanol (360  $\mu$ l). A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (296  $\mu$ l) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se le añadió agua. A la solución mixta se añadió ácido clorhídrico 1 M (590  $\mu$ l) en refrigeración con hielo y después la solución mixta se agitó a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró para dar el compuesto del título (59 mg).

La rotación óptica específica del compuesto resultante fue  $[\alpha]_D^{25} = +141,2^\circ$  ( $c=0,05$ , metanol).

20 El compuesto resultante se analizó mediante una columna quiral, y el tiempo de retención del compuesto del título resultante fue 10,1 minutos.

La condición analítica en la columna quiral se muestra de la siguiente manera.

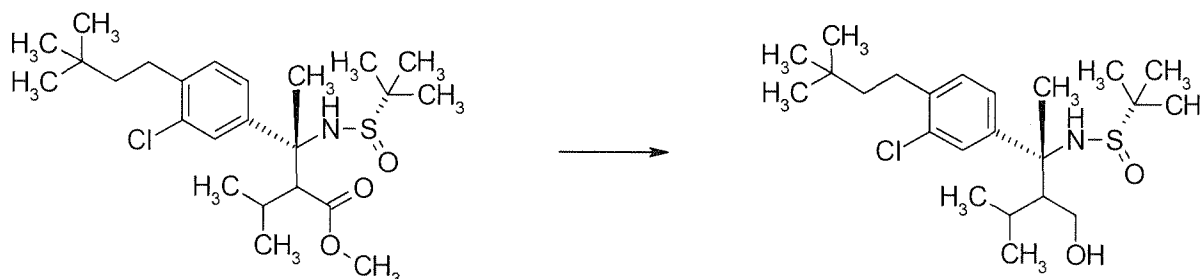
25 Instrumento de medición; Sistema de HPLC Shimadzu Corporation prominencia de cromatografía líquida de alto rendimiento  
 Columna; DAICEL CHIRALPAK AD-3R, 0,46 cm $\phi$  x 15 cm  
 Temperatura de la columna; 40  $^\circ$ C  
 Fase móvil; agua:acetonitrilo:ácido fórmico = 30:70:0,1  
 Caudal; 1,0 ml/min  
 30 Detección; UV (220 nm)

## Ejemplo 159

35 Preparación de ácido 4-((S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-benzoico

## Etapa 1

40 ((R)-1-[3-Cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-hidroximetil-1,3-dimetilbutil)amida del ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico

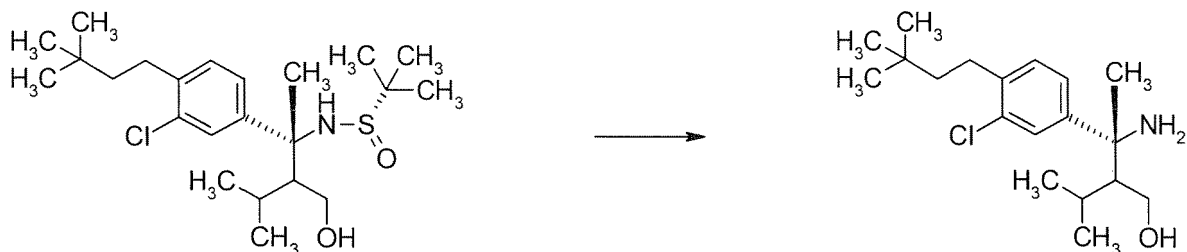


45 Se mezcló éster metílico del ácido (R)-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-isopropil-3-((S)-2-metil-propano-sulfínilamino)-butírico (3,39 g) preparado de acuerdo con las Etapas 1 a 6 del Ejemplo 87 (un método de preparación usando una sulfínamida ópticamente activa) en tetrahidrofurano (30 ml). A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución de hidruro de isobutilaluminio 1 M/tolueno (22,4 ml) a  $-78^\circ$  C y la solución de reacción se agitó en refrigeración con hielo durante 2,5 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de sal de Rochelle, que después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de cloruro sódico y agua, y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2) para dar el

compuesto del título (3,01 g).

Etapa 2

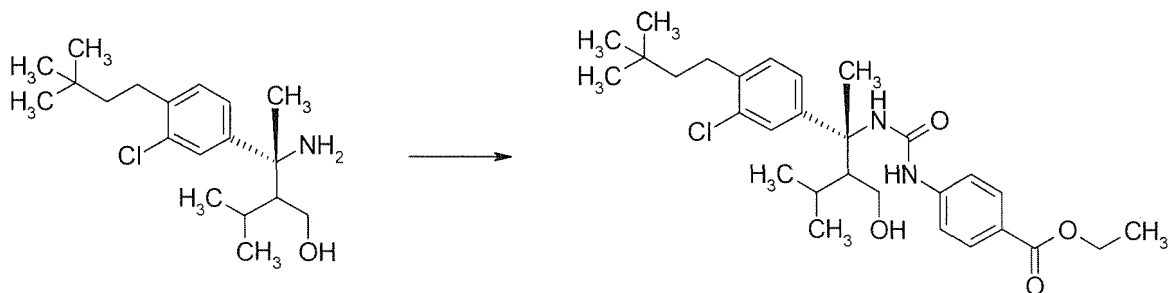
5 (R)-3-Amino-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-isopropil-butan-1-ol



- 10 Se mezcló {(R)-1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-hidroximetil-1,3-dimetil-butil}amida del ácido (S)-2-metilpropano-2-sulfínico (3,0 g) en metanol (15 ml). A la solución de reacción se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 2 M/metanol (11,2 ml) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se añadió una solución saturada de carbonato sódico en refrigeración con hielo de modo que la capa acuosa se ajustó para que fuera alcalina. La solución mixta se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después
- 15 de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,37 g) en forma de un producto en bruto.

Etapa 3

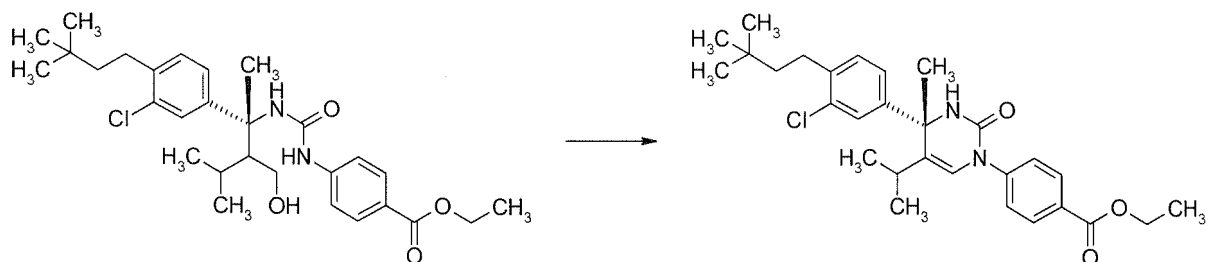
20 Éster etílico del ácido 4-(3-((R)-1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-hidroximetil-1,3-dimetil-butil)-ureido)-benzoico



- 25 Se mezcló (R)-3-amino-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-isopropil-butan-1-ol (100 mg) en tetrahidrofurano (1,5 ml). A la solución de reacción se añadió éster etílico del ácido 4-isocianatobenzoico (59 mg) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió éster etílico del ácido 4-isocianatobenzoico (34 mg) y la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol:cloroformo = 5:95) para dar el compuesto del título (139 mg).
- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,74 - 0,83 (m, 3H), 0,83 - 0,88 (m, 3H), 0,92 - 1,01 (m, 9H), 1,30 - 1,49 (m, 5H), 1,85 - 2,03 (m, 5H), 2,54 - 2,67 (m, 1H), 3,76 - 4,02 (m, 1H), 4,28 - 4,40 (m, 2H), 6,24 - 6,42 (m, 1H), 7,10 - 7,56 (m, 5H), 7,85 - 8,03 (m, 2H)

Etapa 4

35 Éster etílico del ácido 4-((S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-benzoico



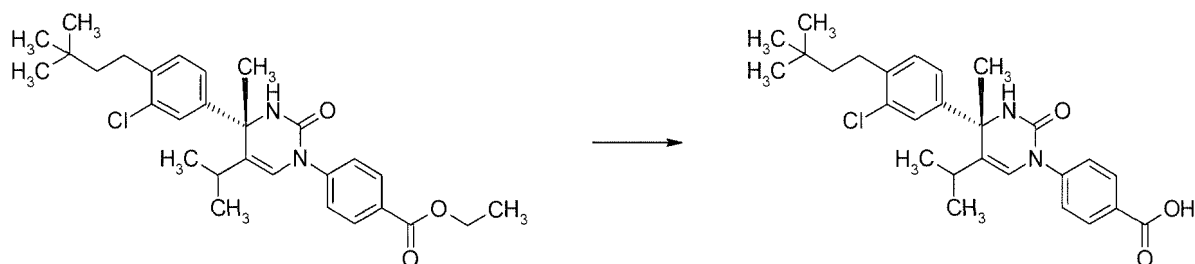
40

Se mezclaron éster etílico del ácido 4-(3-((R)-1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-hidroximetil-1,3-dimetilbutil)-ureido)-benzoico (139 mg) y diacetato de yodobenceno (182 mg) en diclorometano (3,0 ml). A la solución de reacción se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (4,0 mg) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de sulfito sódico en refrigeración con hielo, que después se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 3:1) para dar el compuesto del título (33 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,70 - 0,78 (m, 3H), 0,97 (s, 9H), 1,06 - 1,12 (m, 3H), 1,34 - 1,41 (m, 3H), 1,42 - 1,49 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,92 - 2,03 (m, 1H), 2,63 - 2,71 (m, 2H), 4,30 - 4,42 (m, 2H), 5,07 (s a, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,13 - 7,23 (m, 1H), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 7,38 - 7,49 (m, 3H), 8,00 - 8,11 (m, 2H)

## Etapa 5

- 15 Ácido 4-((S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-benzoico



Se mezcló éster etílico del ácido 4-((S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-benzoico (33 mg) en etanol (1,0 ml) y tetrahidrofurano (1,0 ml). A la solución de reacción se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (0,132 ml) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y después se agitó a 70 °C de modo que la solución de reacción se hizo turbia. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadió una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (0,132 ml). El sólido precipitado se filtró para dar el compuesto del título (21 mg).

La rotación óptica específica del compuesto resultante fue  $[\alpha]_D^{25} = +87,5^\circ$  (c=0,25, metanol).

El compuesto resultante se analizó mediante una columna quiral, y el tiempo de retención del compuesto del título resultante fue 16,2 minutos.

La condición analítica en la columna quiral se muestra de la siguiente manera.

Instrumento de medición; Sistema de HPLC Shimadzu Corporation prominencia de cromatografía líquida de alto rendimiento

Columna; DAICEL CHIRALPAK AD-3R, 0,46 cmø x 15 cm

Temperatura de la columna; 40 °C

Fase móvil; agua:acetonitrilo:ácido fórmico = 30:70:0,1

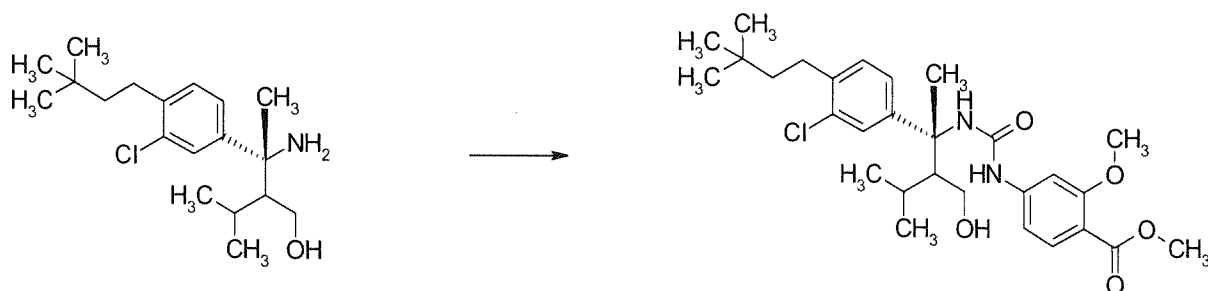
Caudal; 1,0 ml/min

Detección; UV (220 nm)

## Ejemplo 226

## Etapa 1

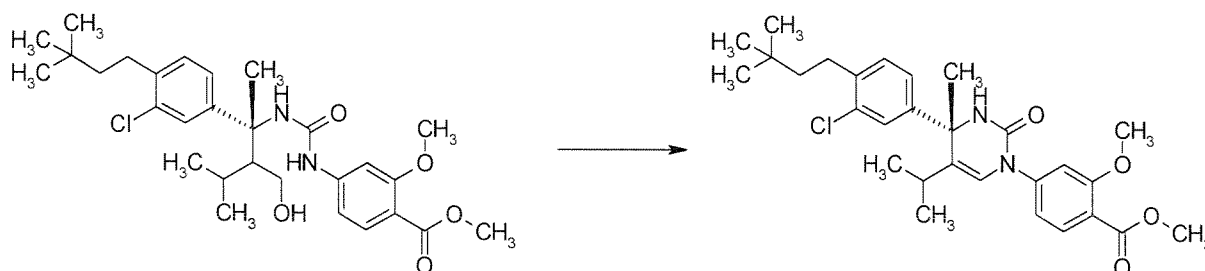
- 45 Éster metílico del ácido 4-(3-((R)-1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-hidroximetil-1,3-dimetil-butil)-ureido)-2-metoxibenzoico



Se mezcló (R)-3-amino-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-isopropil-butan-1-ol (181 mg, correspondiente a 0,5 mmol) preparado de acuerdo con las Etapas 1 a 2 del Ejemplo 159 (un método de preparación usando una sulfonamida ópticamente activa) en tetrahidrofurano (5,0 ml) y se le añadió éster metílico del ácido 4-isocianato-2-metoxi-benzoico (114 mg) en refrigeración con hielo. El baño de refrigeración se retiró y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 4:1) para dar el compuesto del título (139 mg).

## 10 Etapa 2

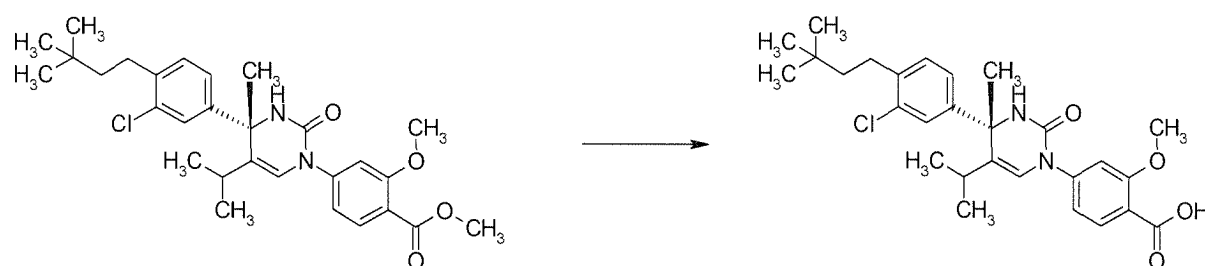
Éster metílico del ácido 4-((S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-benzoico



Se mezclaron éster metílico del ácido 4-((R)-1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-hidroximetil-1,3-dimetilbutil)-ureido)-2-metoxibenzoico (139 mg) y diclorometano (2,0 ml) y se le añadieron 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (4,0 mg) y diacetato de yodobenceno (92 mg) en refrigeración con hielo. El baño de refrigeración se retiró y la solución de reacción se agitó durante aproximadamente 3 horas. Después, se añadió ácido trifluoroacético (119 mg) a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 80 minutos y después se le añadieron una solución acuosa saturada de sulfito sódico y cloroformo, que se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de filtrarse a través de sulfato sódico, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 2:3), seguido de purificación por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para dar el compuesto del título (81 mg).

## Etapa 3

Ácido 4-((S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-benzoico

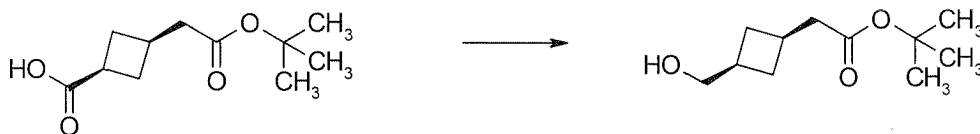


Se mezclaron éster metílico del ácido 4-((S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-benzoico (68 mg), metanol (2,0 ml) y tetrahidrofurano (1,0 ml). A la solución de reacción se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (0,2 ml) a temperatura ambiente, que se agitó a 70 °C durante aproximadamente 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadió una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (0,2 ml). El sólido precipitado se filtró y se secó a 60 °C para dar el compuesto del título (58 mg).

## Ejemplo 229

### Etapa 1

Éster *terc*-butílico del ácido *cis*-(3-hidroximetil-ciclobutil)-acético



Se mezcló ácido *cis*-3-*tert*-butoxicarbonilmetil-ciclobutanoico (10,0 g) con tetrahidrofurano (100 ml) y se le añadió gota a gota una solución de boranotetrahidrofurano 0,85 M/tetrahidrofurano (82 ml) a -16 °C. La solución de reacción se agitó durante 23 horas con calentamiento natural a temperatura ambiente y después se le añadió ácido clorhídrico 6 M (20 ml). La solución de reacción se concentró y después se le añadieron acetato de etilo y agua, que se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (3 veces) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (8,93 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,43 (s, 9H), 1,45 - 1,51 (m, 2H), 2,18 - 2,25 (m, 2H), 2,29 (d, J = 7,25Hz, 2H), 2,36 - 2,43 (m, 1H), 2,58 - 2,48 (m, 1H), 3,55 (d, J = 6,45Hz, 2H)

#### Etapa 2

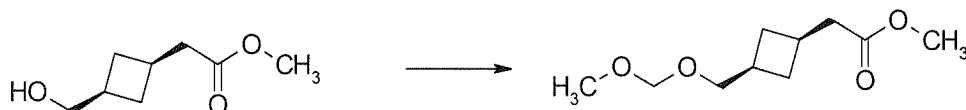
15 Éster metílico del ácido *cis*-(3-hidroximetil-ciclobutil)-acético



Se mezcló éster *tert*-butílico del ácido *cis*-(3-hidroximetil-ciclobutil)-acético (1,25 g) con cloroformo (6,0 ml) y después se le añadió ácido trifluoroacético (3,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 71 horas y después se le añadió ácido trifluoroacético (3,0 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 horas y después se concentró. Después de destilar azeotrópicamente con tolueno (dos veces), el residuo se mezcló con metanol (9,0 ml) y se le añadió una solución 2 M de trimetilsilildiazometano *n*-hexano (9,4 ml). La solución de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se le añadió ácido acético (80 ml), que se concentró. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:20 -> 1:10 -> 1:5 -> 1:2 -> 1:1)) para dar el compuesto del título (983 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,43 - 1,52 (m, 2H), 2,18 - 2,27 (m, 2H), 2,34 - 2,46 (m, 3H), 2,52 - 2,62 (m, 1H), 3,55 (d, J = 6,28Hz, 2H), 3,65 (s, 3H)

#### Etapa 3

30 Éster metílico del ácido *cis*-(3-metoximetoximetil-ciclobutil)-acético

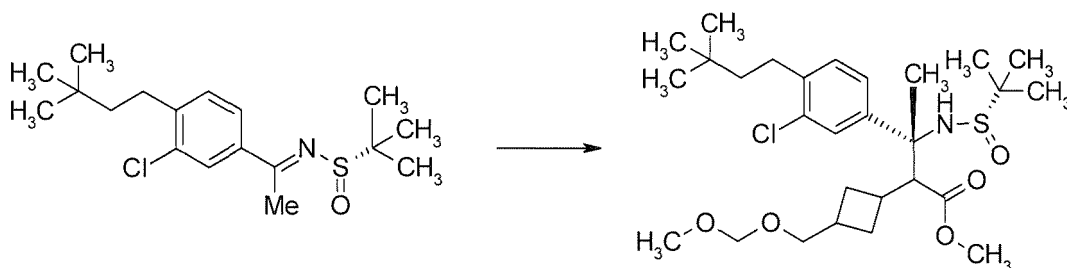


Se mezcló éster metílico del ácido *cis*-(3-hidroximetil-ciclobutil)-acético (500 mg) con cloroformo (5,0 ml), y se le añadieron clorometil metil éter (0,323 ml) y diisopropiletilamina (0,739 ml) en refrigeración con hielo. La solución de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y después se le añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 0,5 M, que se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 N, agua, una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:15 -> 1:10) para dar el compuesto del título (364 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,44 - 1,53 (m, 2H), 2,22 - 2,29 (m, 2H), 2,39 (d, J = 7,25Hz, 2H), 2,43 - 2,49 (m, 1H), 2,52 - 2,62 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,44 (d, J = 6,45Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,60 (s, 2H)

#### Etapa 4

50 Éster metílico del ácido (R)-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-(3-metoximetoximetil-ciclobutil)-3-((S)-2-metilpropano-2-sulfonilamino)-butanoico

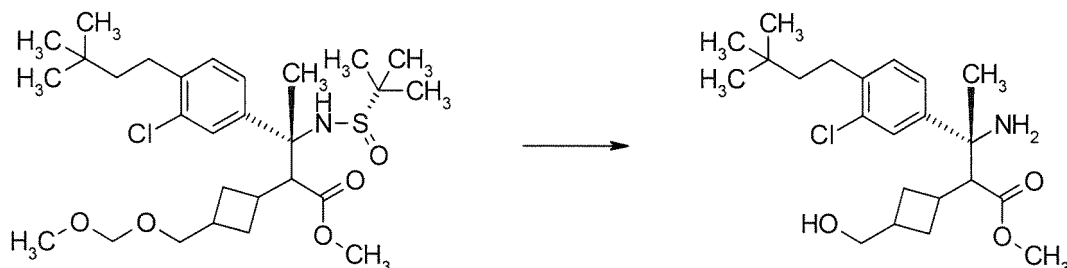


Se mezcló diisopropilamina (0,280 ml) en tetrahidrofurano (1,0 ml) en una atmósfera de gas de argón. A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución de n-butillitio 1,63 M/hexano (1,20 ml) a -78 °C y la solución de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución mixta de éster metílico del ácido (3-metoximetoximetil-ciclobutil)-acético (363 mg) en tetrahidrofurano (2,0 ml) a -78 °C, que se agitó a -20 °C durante 1,5 horas más. A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución de triisopropóxido de cloro titanio (IV) 1 M/hexano (3,70 ml) a -78 °C, que se agitó a -78 °C durante 1 hora más. A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución mixta de [1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (S)-2-metil-propano-2-sulfínico (307 mg) en tetrahidrofurano (2,0 ml), que se agitó a -78 °C durante 4 horas. A la solución de reacción se añadió ácido acético (0,212 ml) a -78 °C. A la solución de reacción se añadieron una solución acuosa al 10 %p/v de ácido cítrico y acetato de etilo a temperatura ambiente, que se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 10 %p/p de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2 -> 1:1 -> 2:1) para dar el compuesto del título (429 mg) como una mezcla diastereomérica.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,97 - 0,98 (m, 9H), 1,28 - 1,34 (m, 9H), 1,42 - 1,52 (m, 3H), 1,74 - 1,83 (m, 3H), 1,85 - 1,91 (m, 1H), 2,01 - 2,11 (m, 1H), 2,28 - 2,55 (m, 2H), 2,61 - 2,71 (m, 3H), 2,85 - 2,96 (m, 1H), 3,29 - 3,35 (m, 5H), 3,53 - 3,65 (m, 3H), 4,53 - 4,60 (m, 2H), 5,03 - 5,28 (m, 1H), 7,12 - 7,21 (m, 2H), 7,41 - 7,37 (m, 1H)

#### Etapa 5

Éster metílico del ácido (R)-3-amino-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-(3-hidroximetil-ciclobutil)-butanoico



Se mezcló éster metílico del ácido (R)-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-(3-metoximetoximetil-ciclobutil)-3-((S)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-butanoico (315 mg) con metanol (3,0 ml) y se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno 2 M/metanol (0,458 ml) en refrigeración con hielo. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas y después se le añadieron una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,910 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en refrigeración con hielo. A la solución de reacción se añadió acetato de etilo, que se separó. Después, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 2:1 -> 4:1 -> acetato de etilo:metanol = 20:1) para dar un compuesto diastereomérico A del compuesto del título (57,5 mg) y un compuesto diastereomérico B del compuesto del título (60,3 mg), respectivamente.

(Compuesto diastereomérico A del compuesto del título)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,81 - 0,89 (m, 1H), 0,97 (s, 9H), 1,39 - 1,49 (m, 7H), 1,93 - 2,01 (m, 1H), 2,13 - 2,21 (m, 1H), 2,46 - 2,53 (m, 1H), 2,64 - 2,68 (m, 2H), 2,79 (d, J = 9,27Hz, 1H), 3,37 (d, J = 6,04Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 7,14 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,01Hz, 1H)

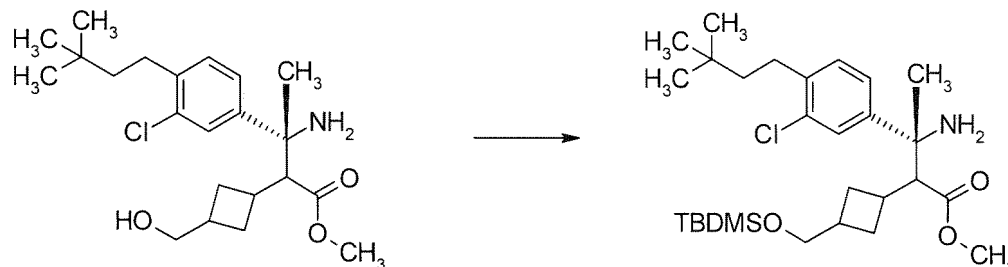
(Compuesto diastereomérico B del compuesto del título)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,97 (s, 9H), 1,41 - 1,46 (m, 7H), 2,00 - 2,15 (m, 2H), 2,30 - 2,41 (m, 1H), 2,63 - 2,68 (m,

3H), 2,81 (d, J = 9,67Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,50 (d, J = 6,04Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,01Hz, 1H)

#### Etapa 6

5 Éster metílico del ácido (R)-3-amino-2-[3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutil]-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-butanoico



10 El compuesto diastereomérico A de éster metílico del ácido (R)-3-amino-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-(3-hidroximetilciclobutil)-butanoico (57,0 mg) se mezcló con dimetilformamida (1,0 ml) y se le añadieron t-butildimetilclorosilano (34,3 mg) e imidazol (15,5 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16,5 horas y después se le añadieron acetato de etilo y agua, que se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (3 veces) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4) para dar un compuesto diastereomérico A del compuesto del título (68,6 mg).

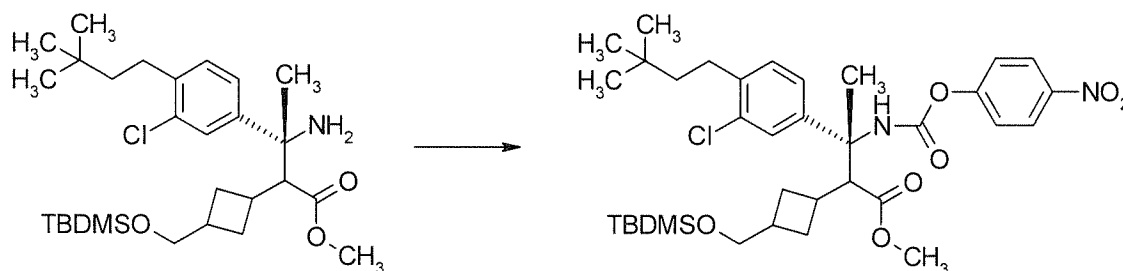
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,04 (s, 6H), 0,79 - 0,88 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 1,29 - 1,36 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,42 - 1,50 (m, 3H), 1,84 - 1,92 (m, 1H), 2,06 - 2,15 (m, 1H), 2,38 - 2,49 (m, 1H), 2,63 - 2,67 (m, 2H), 2,78 (d, J = 9,67Hz, 1H), 3,31 (d, J = 5,64Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 7,13 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 7,45 (d, J = 2,01Hz, 1H)

25 El compuesto diastereomérico B de éster metílico del ácido (R)-3-amino-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-(3-hidroximetil-ciclobutil)-butanoico (60,0 mg) se trató de una manera similar al compuesto diastereomérico A de éster metílico del ácido (R)-3-amino-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-(3-hidroximetil-ciclobutil)-butanoico para dar un compuesto diastereomérico B del compuesto del título (65,0 mg).

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,02 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 1,38 - 1,45 (m, 6H), 1,50 - 1,58 (m, 1H), 1,92 - 2,03 (m, 2H), 2,24 - 2,32 (m, 1H), 2,57 - 2,66 (m, 3H), 2,79 (d, J = 9,67Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,44 (dd, J = 5,64, 1,61Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,01Hz, 1H)

#### Etapa 7

35 Éster metílico del ácido (R)-2-[3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutil]-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-3-(4-nitro-fenoxicarbonilamino)-butanoico

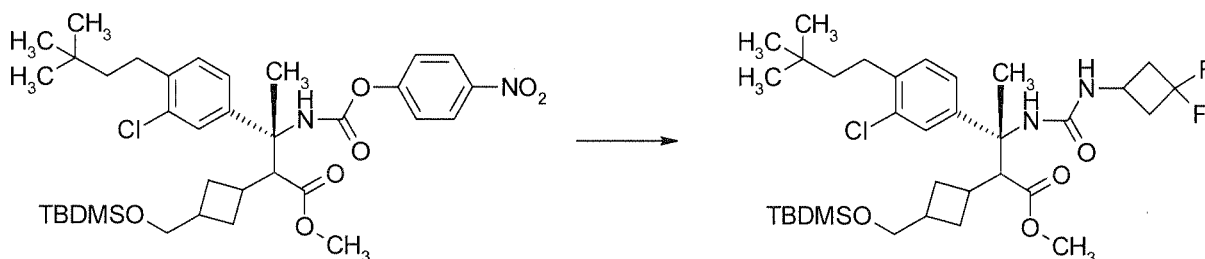


40 El compuesto diastereomérico A (31,3 mg) y el compuesto diastereomérico B (28,0 mg) de éster metílico del ácido (R)-3-amino-2-[3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutil]-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-butanoico se mezclaron con cloroformo (1,5 ml) y se le añadieron diisopropiletilamina (0,0434 ml) y una solución de p-nitrofenil éster del ácido clorofórmico (50,4 mg) en cloroformo (0,5 ml) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó durante 3 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía de capa fina en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:6) para dar el compuesto del título (51,4 mg).

#### Etapa 8



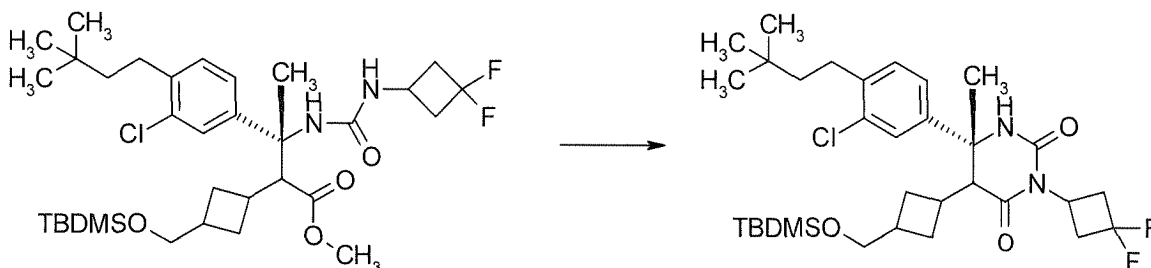
Éster metílico del ácido (R)-2-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutil]-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetilbutil)-fenil]-3-(3-fluoro-3-metil-ciclobutiloxycarbonilamino)-butanoico



5 Se mezcló éster metílico del ácido (R)-2-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutil]-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-3-(4-nitro-fenoxicarbonilamino)-butanoico (51,4 mg) con cloroformo (1,0 ml) y se le añadieron clorhidrato de 3,3-difluorociclobutilamina (32,9 mg) y trietilamina (0,0478 ml). La solución de reacción se agitó durante 17,5 horas a 60 °C y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:8 -> 1:6) para dar el compuesto del título (51,3 mg).

#### Etapa 9

15 (R)-5-[3-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutil]-6-[3-cloro-4-(3,3-dimetilbutil)-fenil]-3-(3,3-difluoro-ciclobutil)-6-metil-dihidro-pirimidina-2,4-diona

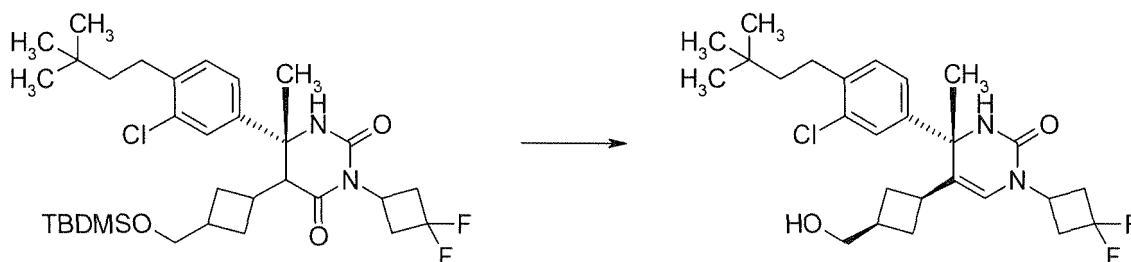


20 Se mezcló éster metílico del ácido (R)-2-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutil]-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-3-(3-fluoro-3-metil-ciclobutiloxycarbonilamino)-butanoico (51,3 mg) con tetrahidrofurano (2,0 ml) en una atmósfera de gas argón y se le añadió t-butoxido potásico (12,8 mg) en refrigeración con hielo. La solución de reacción se agitó durante 40 minutos en refrigeración con hielo y después se le añadió agua. A la solución de reacción se añadió acetato de etilo, que se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:4) para dar el compuesto del título (36,0 mg) en forma de una mezcla de diastereómeros.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - 0,03 - 0,04 (m, 6H), 0,85 - 0,91 (m, 9H), 0,97 - 0,98 (m, 9H), 1,40 - 1,65 (m, 6H), 1,76 - 2,23 (m, 3H), 2,54 - 2,89 (m, 6H), 3,05 - 3,19 (m, 1H), 3,29 - 3,52 (m, 4H), 4,70 - 4,98 (m, 1H), 5,40 (s a, 1H), 7,28 - 7,06 (m, 3H)

#### Etapa 10

35 (S)-4-[3-Cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-1-(3,3-difluoro-ciclobutil)-5-(3-hidroxi-metil-ciclobutil)-4-metil-3,4-dihidro-1H-pirimidin-2-ona



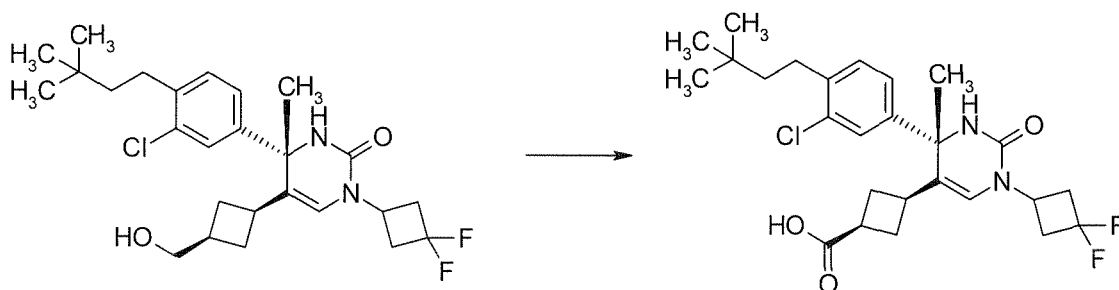
40 Se mezcló clorhidrato de bis(ciclopentadienil)circonio (IV) (73,6 mg) con tetrahidrofurano (3,0 ml) en una atmósfera de gas de argón. A la suspensión se añadió una solución de (R)-5-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutil]-6-[3-

cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-3-(3,3-difluoro-ciclobutil)-6-metil-dihidro-pirimidina-2,4-diona (36,0 mg) en tetrahidrofurano (6,0 ml) a temperatura ambiente, que después se agitó. A la solución de reacción se añadió clorhidrato de bis(ciclopentadienil)circonio (IV) (75,0 mg) y la mezcla se agitó durante 20 horas. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 2 N (1,0 ml) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó durante 3 días y después se le añadieron acetato de etilo y agua, que después se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (metanol: cloroformo = 1:15) para dar el compuesto del título (10,6 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,98 (s, 9H), 1,34 - 1,47 (m, 3H), 1,58 - 1,70 (m, 5H), 2,09 - 2,28 (m, 2H), 2,39 - 2,48 (m, 1H), 2,65 - 2,69 (m, 2H), 2,76 - 2,89 (m, 2H), 2,93 - 3,03 (m, 2H), 3,49 (d, J = 5,64Hz, 2H), 4,76 - 4,70 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 5,89 (d, J = 1,21Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,06, 1,61Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,61Hz, 1H)

#### Etapa 11

Ácido 3-[(S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-1-(3,3-difluoro-ciclobutil)-4-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-ciclobutanoico

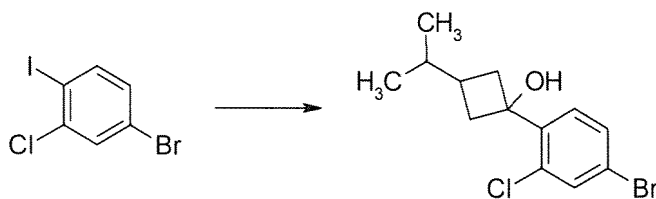


Se mezcló (S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-1-(3,3-difluoro-ciclobutil)-5-(3-hidroximetil-ciclobutil)-4-metil-3,4-dihidro-1H-pirimidin-2-ona (10,6 mg) con cloroformo (0,5 ml) y se le añadió reactivo de Dess-Martin (15,9 mg) en refrigeración con hielo. La solución de reacción se agitó durante 20 minutos en refrigeración con hielo y después se le añadieron una solución acuosa al 10 %p/v de sulfito sódico y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, después acetato de etilo. Después de la separación, la capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con t-butanol (0,7 ml) y acetonitrilo (1,4 ml) y se le añadieron una solución acuosa 1 M de dihidrogenofosfato sódico (0,22 ml) y una solución acuosa (0,25 ml) de 2-metil-2-buteno, clorito sódico (3,8 mg) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó durante 15,5 horas a temperatura ambiente y después se le añadieron secuencialmente una solución acuosa al 10 %p/v de sulfito sódico y ácido clorhídrico 2 N, después acetato de etilo. Después de la separación, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía de capa fina en columna sobre gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:10) para dar el compuesto del título (7,5 mg).

#### Ejemplo 258

##### Etapa 1

1-(4-Bromo-2-cloro-fenil)-3-isopropil-ciclobutanol

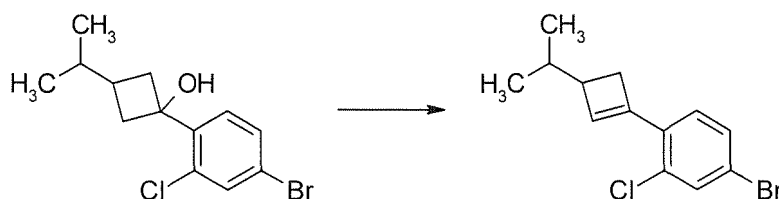


Se mezcló 4-bromo-2-cloro-1-yodobenceno (3,68 g) en tetrahidrofurano (17,8 ml). A la solución de reacción se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio 2 M/tetrahidrofurano (5,8 ml) a -30 °C y la solución de reacción se agitó a -30 °C durante 40 minutos. A la solución de reacción se añadieron gota a gota complejo de lantano cloruro bis(cloruro de litio) 0,6 M/tetrahidrofurano (4,5 ml) y después una solución mixta de 3-isopropil-ciclobutanona (1,00 g) en tetrahidrofurano (8,9 ml) y la solución de reacción se agitó a -30 °C durante 4 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa al 20 % de cloruro de amonio, que después se extrajo con *tert*-butilmetiléter. La capa

orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 20 % de cloruro de amonio, agua y una solución acuosa al 20 % de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 -> 10:90) para dar el compuesto del título (2,72 g) en forma de una mezcla de isómeros cis y trans.

## Etapa 2

## 4-Bromo-2-cloro-1-(3-isopropil-ciclobut-1-enil)-benceno

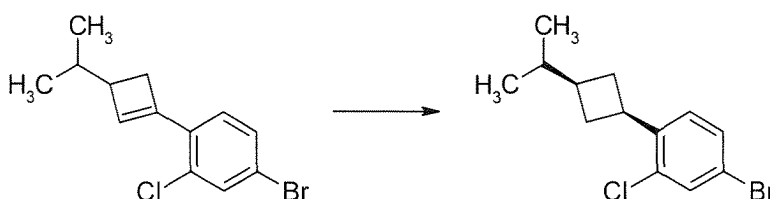


Se mezclaron 1-(4-bromo-2-cloro-fenil)-3-isopropil-ciclobutanol (2,42 g) y trifluorometanosulfonato de pentafluoroanilinio (133 mg) en tolueno (16,0 ml). La solución de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano) para dar el compuesto del título (2,02 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,95 (d, J = 6,70Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,47Hz, 3H), 1,59 - 1,68 (m, 1H), 2,42 - 2,52 (m, 2H), 2,91 (dd, J = 12,72, 4,39Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,32Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,32, 1,97Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,97Hz, 1H)

## Etapa 3

## 4-Bromo-2-cloro-1-(3-isopropil-ciclobutil)-benceno

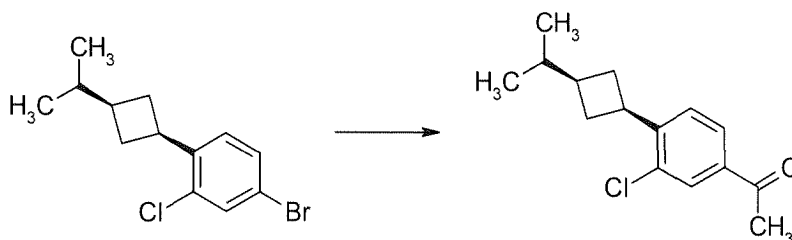


Se mezcló 4-bromo-2-cloro-1-(3-isopropil-ciclobut-1-enil)-benceno (2,02 g) en una solución mixta de tetrahidrofurano (10,0 ml) y metanol (10,0 ml). A la solución de reacción se añadió rodio al 5 %p/p/carbono activado (203 mg) y la solución de reacción se agitó durante 3 horas a 1 atm en una atmósfera de gas de hidrógeno. Después de retirar el rodio/carbono activado en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano) para dar el compuesto del título (1,94 g). Las configuraciones relativas de sustituyentes en el anillo ciclobutano se estimaron como configuración cis mediante medición de NOESY.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,83 (d, J = 6,70Hz, 6H), 1,37 - 1,46 (m, 1H), 1,59 - 1,68 (m, 2H), 1,85 - 1,96 (m, 1H), 2,46 - 2,54 (m, 2H), 3,39 - 3,48 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,27Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,27, 2,03Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,03Hz, 1H)

## Etapa 4

## 1-[3-Cloro-4-(3-isopropil-ciclobutil)-fenil]-etanon



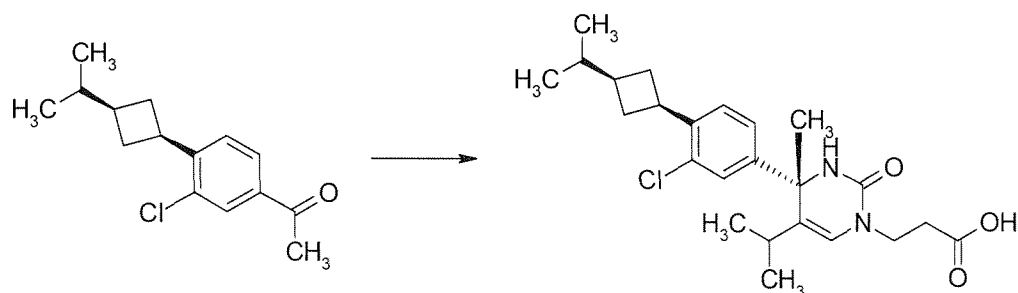
Se mezclaron 4-bromo-2-cloro-1-(3-isopropil-ciclobutil)-benceno (1,85 g), acetato de paladio (30 mg) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (103 mg) en 2-etoxietanol (13,0 ml) en una atmósfera de gas de argón. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después a la solución de reacción se añadieron N,N-

diisopropiletilamina (2,8 ml) y monovinil éter de etilenglicol (1,8 ml). La solución de reacción se agitó a 145 °C durante 2,5 horas. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 6 M (3,2 ml) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se añadió agua, que después se extrajo con *tert*-butilmetiléter. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa al 25 % de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 -> 10:90) para dar el compuesto del título (1,24 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,84 (d, J = 6,70Hz, 6H), 1,43 (d, J = 34,91 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 36,07Hz, 2H), 1,94 (d, J = 42,08Hz, 1H), 2,54 - 2,58 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,50 - 3,59 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,98Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 7,98, 1,74Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,74Hz, 1H)

## Etapa 5

Ácido 3-[(S)-4-[3-cloro-4-(3-isopropil-ciclobutil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico

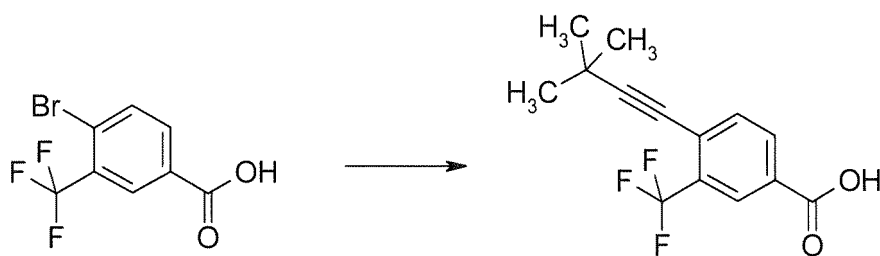


Se trató 1-[3-cloro-4-(3-isopropil-ciclobutil)-fenil]-etanona como un material de partida de una manera similar a las Etapas 5 a 11 del Ejemplo 87 (un método de preparación usando una sulfenamida ópticamente activa) para dar el compuesto del título (73 mg).

## Ejemplo 271

## Etapa 1

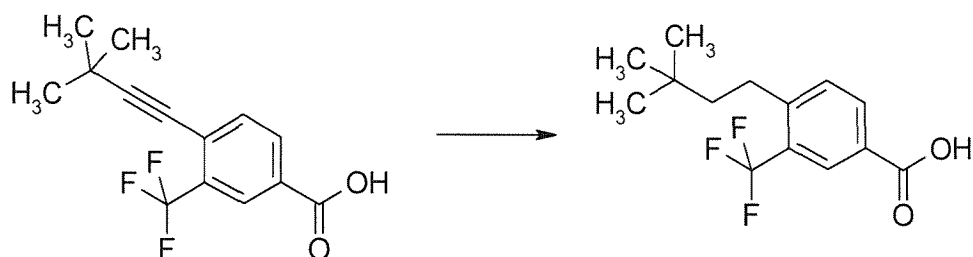
Ácido 4-(3,3-dimetil-but-1-ínil)-3-trifluorometil-benzoico



Se mezclaron ácido 4-bromo-3-trifluorometil-benzoico (5,2 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (678 mg) y yoduro de cobre (185 mg) en N-metilpirrolidona (32 ml) en una atmósfera de gas de argón. El sistema de reacción se evacuó para reemplazar tres veces con argón y después se le añadieron diisopropilamina (10,9 ml) y 3,3-dimetil-but-1-ina (3,55 ml). La solución de reacción se agitó a 60 °C durante una noche y después se calentó a temperatura ambiente y a la solución de reacción se añadió tolueno (30 ml). Después se le añadieron una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (12 ml) y agua, que después se extrajo con tolueno. La capa acuosa resultante se acidificó añadiendo una solución acuosa 6 M de ácido clorhídrico (20 ml) y se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 90:10). Después, se añadió hexano al sólido resultante y la suspensión resultante se agitó y después se filtró para dar el compuesto del título (2,4 g). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9 -> 10:0) para dar el compuesto del título (1,47 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,33 (s, 9H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 8,12 - 8,17 (m, 1H), 8,32 - 8,35 (m, 1H)

## Etapa 2

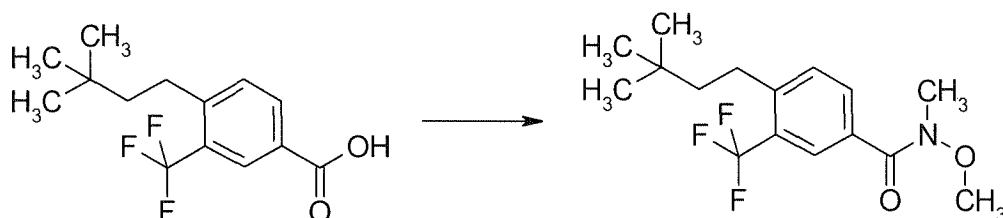
Ácido 4-(3,3-dimetil-butil)-3-trifluorometil-benzoico



Se mezcló ácido 4-(3,3-dimetil-but-1-enil)-3-trifluorometil-benzoico (3,9 g) en metanol (40 ml). A la solución mixta se añadió platino al 5 %p/p/carbono activado (1,16 g) y la solución de reacción se agitó durante dos días durante la noche a 1 atm en una atmósfera de gas de hidrógeno. Después de retirar el platino/carbono activado en un filtro de la solución de reacción, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (7,32 g).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,97 (s, 9H), 1,44 - 1,52 (m, 2H), 2,76 - 2,84 (m, 2H), 7,39 - 7,45 (m, 1H), 8,12 - 8,18 (m, 1H), 8,34 (s a, 1H)

### 10 Etapa 3

4-(3,3-Dimetil-butil)-N-metoxi-N-metil-3-trifluorometil-benzamida

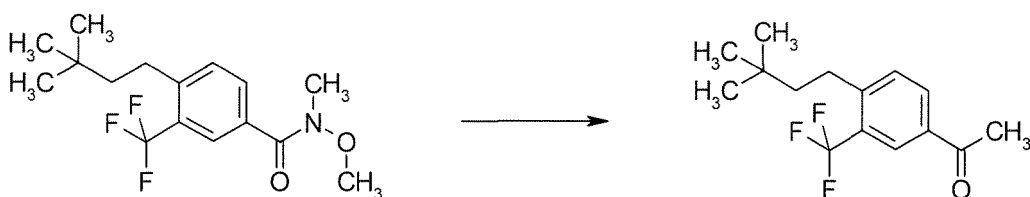


Se mezclaron ácido 4-(3,3-dimetil-butil)-3-trifluorometil-benzoico, un producto en bruto, (3,78 g), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,48 g), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (211 mg) e hidrogenocarbonato sódico (1,28 g) en N,N-dimetilformamida (22 ml). Después, se le añadió WSC·HCl (3,04 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se añadieron agua, hexano y acetato de etilo, que después se separó y después la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Después de destilar azeotrópicamente la capa orgánica con una solución de etanol desnaturalizado, el residuo resultante se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 8:92 -> 1:1) para dar el compuesto del título (4,29 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,96 (s, 9H), 1,44 - 1,50 (m, 2H), 2,72 - 2,79 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 7,31 - 7,36 (m, 1H), 7,76 - 7,81 (m, 1H), 7,95 - 7,98 (m, 1H)

### Etapa 4

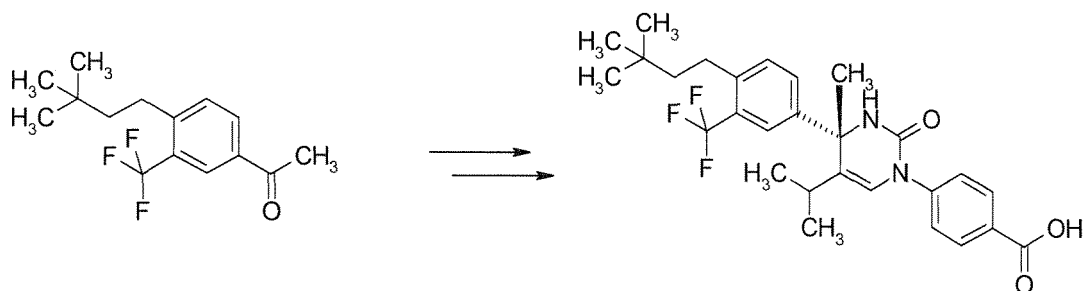
1-[4-(3,3-Dimetil-butil)-3-trifluorometil-fenil]-etanona



Se mezcló 4-(3,3-dimetil-butil)-N-metoxi-N-metil-3-trifluorometil-benzamida (4,29 g) en tetrahidrofurano (25 ml). A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio 0,91 M/tetrahidrofurano (22,3 ml) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó en refrigeración con hielo durante 40 minutos. A la solución de reacción se añadieron gota a gota ácido clorhídrico 1 M (32 ml) y agua en refrigeración con hielo, y después se le añadió acetato de etilo. Después de separarse la solución mixta, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (3,6 g).

### Etapa 5

Ácido 4-[(S)-4-[4-(3,3-dimetil-butil)-3-trifluorometil-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-benzoico

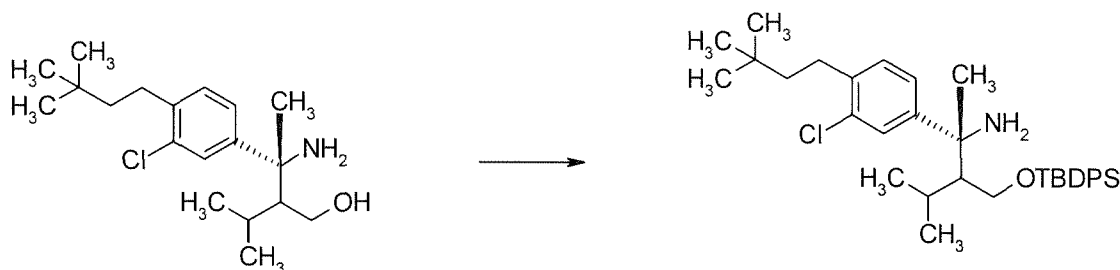


Se trató 1-[4-(3,3-dimetil-butil)-3-trifluorometil-fenil]-etanona como un material de partida de una manera similar a las Etapas 5 a 11 del Ejemplo 87 (un método de preparación usando una sulfonamida ópticamente activa) para dar el compuesto del título (29 mg).

Ejemplo 281

Etapa 1

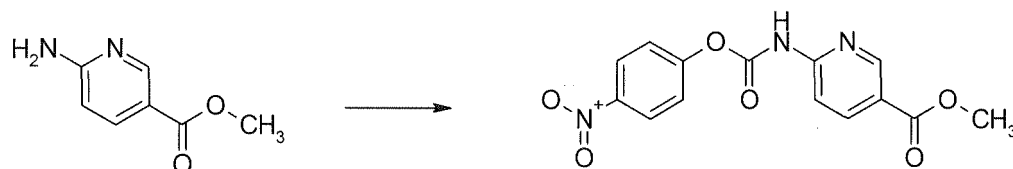
(R)-2-(*tert*-Butil-difenil-silaniloximetil)-1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-1,3-dimetil-butilamina



Se mezcló (R)-3-amino-3-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-isopropil-butan-1-ol (1,98 g) obtenido de acuerdo con las Etapas 1 a 2 del Ejemplo 159 (un método de preparación usando una sulfonamida ópticamente activa) con dimetilformamida (50 ml) y en la solución mixta se mezclaron cloro-*t*-butildifenilsilano (2,36 ml) e imidazol (620 mg) en refrigeración con hielo. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la solución de reacción se añadieron acetato de etilo y agua, que después se separó. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, la solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:*n*-hexano) para dar el compuesto del título (2,77 g).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,79 (d, J = 7,25Hz, 3H), 0,81 (d, J = 7,25Hz, 3H), 0,98 (s, 9H), 1,06 (s, 9H), 1,37 (s, 3H), 1,43 - 1,47 (m, 2H), 1,68 - 1,75 (m, 1H), 1,79 - 1,82 (m, 1H), 2,62 - 2,67 (m, 2H), 3,81 (d, J = 5,24Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,37 - 7,46 (m, 7H), 7,69 - 7,66 (m, 4H)

Etapa 2

Éster metílico del ácido 6-(4-nitro-fenoxicarbonilamino)-nicotínico

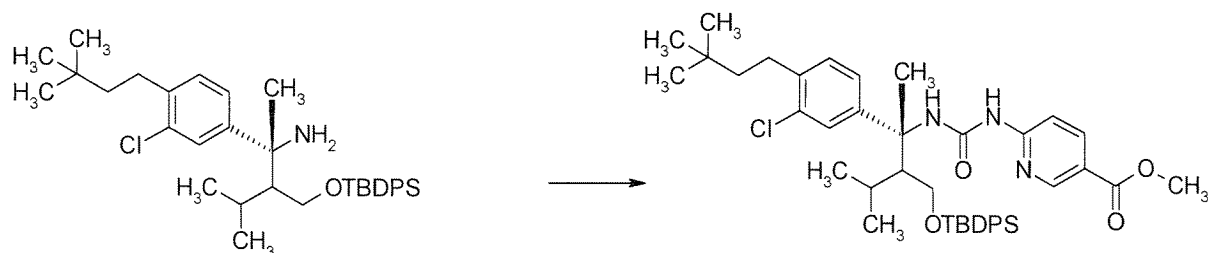


Se mezcló éster metílico del ácido 6-amino-nicotínico (100 mg) con diclorometano (5,0 ml) y tetrahidrofurano (3,0 ml). A la solución mixta se añadieron cloroformato de *p*-nitrofenilo (146 mg) y piridina (0,0798 ml) en refrigeración con hielo, que después se agitó durante 1 hora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se filtró un sólido. El sólido resultante se lavó secuencialmente con agua, tetrahidrofurano y *n*-hexano, y después se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (57,3 mg).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 3,76 (s, 3H), 6,45 (dd, J = 8,87, 0,81 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 6,35, 3,90 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 8,87, 2,82Hz, 1H), 8,12 (td, J = 6,35, 3,90 Hz, 2H), 8,50 (dd, J = 2,42, 0,81Hz, 1H), 11,04 (s, 1H)

Etapa 3

Éster metílico del ácido 6-(3-((R)-2-(*tert*-butil-difenil-silaniloximetil)-1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-1,3-dimetil-

butil)-ureido)-nicotínico



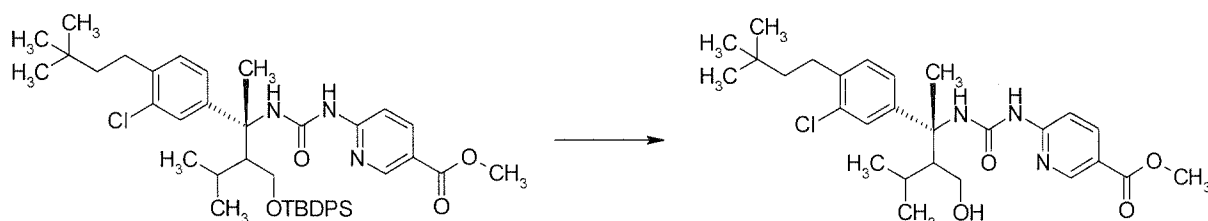
5 Se mezcló (R)-2-(*terc*-butil-difenil-silaniloximetil)-1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-1,3-dimetilbutilamina (71,7 mg) con cloroformo (1,5 ml) y a la solución mixta se añadieron éster metílico del ácido 6-(4-nitro-fenoxicarbonilamino)-nicotínico (57,3 mg) y trietilamina (0,0252 ml) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas y después se concentró. El residuo se purificó a través de cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para dar el compuesto del título (105 mg).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,97 (s, 9H), 0,99 (s, 9H), 1,04 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,34 - 1,39 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,98 - 2,01 (m, 1H), 2,11 - 2,18 (m, 1H), 2,53 - 2,66 (m, 2H), 3,47 (dd, J = 10,88, 4,03Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 10,88, 8,87Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 6,36 (d, J = 8,87Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,06, 1,61Hz, 1H), 7,26 - 7,30 (m, 3H), 7,33 - 7,42 (m, 4H), 7,48 (dd, J = 8,06, 1,61Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 7,66, 1,61Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 8,87, 2,01Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,01Hz, 1H), 10,05 (s, 1H)

15

Etapa 4

Éster metílico del ácido 6-(3-((R)-1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-hidroximetil-1,3-dimetil-butil)-ureido)-nicotínico



20

Se mezcló éster metílico del ácido 6-(3-((R)-2-(*terc*-butil-difenil-silaniloximetil)-1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-1,3-dimetilbutil)-ureido)-nicotínico (105 mg) con tetrahidrofurano (1,0 ml). A la solución mixta se añadió a temperatura ambiente una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0,191 ml). La mezcla se agitó durante

25 15 horas a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purificó a través de cromatografía de capa fina en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para dar el compuesto del título (62,0 mg).

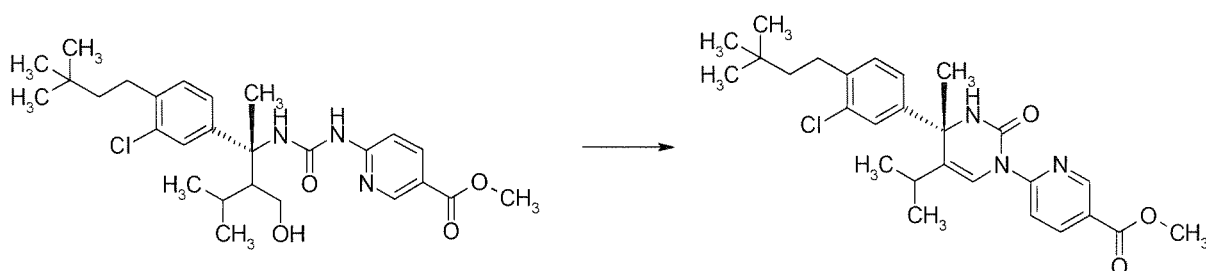
30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,93 (d, J = 6,85Hz, 3H), 0,96 (s, 9H), 1,15 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,43 (dd, J = 8,87, 8,46Hz, 2H), 1,87 - 1,90 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 2,12 - 2,19 (m, 1H), 2,58 - 2,71 (m, 2H), 3,61 - 3,72 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,39 (d, J = 8,46Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,06, 2,01 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,01Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,46, 2,42Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,42Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 10,20 (s, 1H)

30

Etapa 5

Éster metílico del ácido 6-((S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-nicotínico

35



40 Se mezclaron éster metílico del ácido 6-(3-((R)-1-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-2-hidroximetil-1,3-dimetilbutil)-ureido)-nicotínico (62,0 mg) y diacetato de yodobenceno (43,6 mg) en diclorometano (1,0 ml). A la solución de reacción se añadió radical libre de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (1,9 mg) en refrigeración con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la solución de reacción se añadió ácido

trifluoroacético (0,0182 ml) en refrigeración con hielo, que después se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. A la solución de reacción se añadieron solución acuosa de sulfito sódico y después una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico a temperatura ambiente. La solución mixta resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía de capa fina en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1).

5

El compuesto resultante se mezcló con cloroformo y se le añadió ácido trifluoroacético. La solución de reacción se agitó a 50 °C durante 3,5 horas y después se concentró. El residuo se mezcló con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico. Después de retirar sulfato sódico en un filtro, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (22,5 mg).

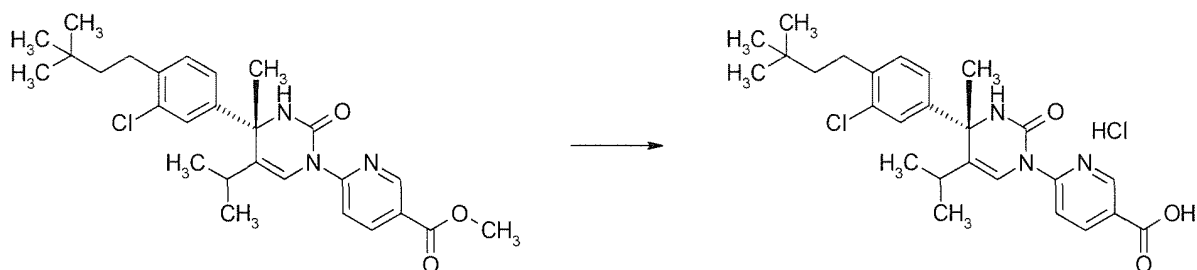
10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,84 (d, J = 6,85Hz, 3H), 0,98 (s, 9H), 1,17 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,42 - 1,46 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,95 - 2,02 (m, 1H), 2,65 - 2,69 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 5,22 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, J = 2,01Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,87Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,87, 2,42Hz, 1H), 9,01 (d, J = 2,42Hz, 1H)

15

#### Etapa 6

20 Clorhidrato del ácido 6-[(S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-nicotínico



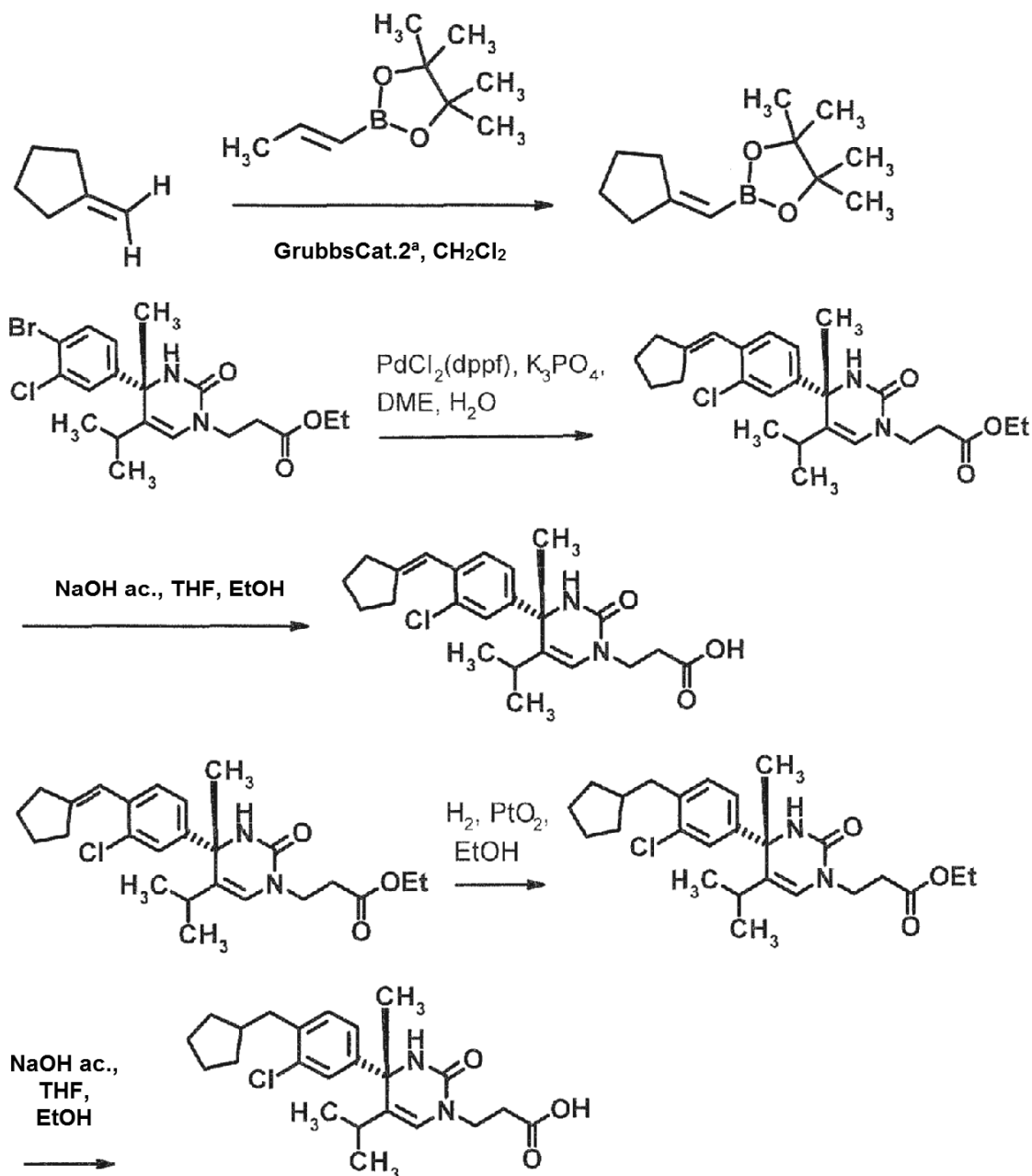
25 Se mezcló éster metílico del ácido 6-[(S)-4-[3-cloro-4-(3,3-dimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-nicotínico (22,5 mg) con etanol (1,0 ml) y tetrahidrofurano (0,25 ml). A la solución de reacción se añadió gota a gota una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (0,0465 ml) a temperatura ambiente y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14,5 horas. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 2 M a temperatura ambiente, que después se concentró. Al residuo se añadió una solución mixta de acetato de etilo y metanol (acetato de etilo:metanol = 10:1), y un material insoluble se retiró en un filtro. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (22,0 mg).

30

#### Ejemplos 263 y 264

35 De acuerdo con el siguiente esquema de reacción, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 263 y 264. En el esquema de reacción, se sintetizó éster etílico del ácido 3-[(S)-4-(4-bromo-3-cloro-fenil)-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico en la Etapa 6 del Ejemplo 116.



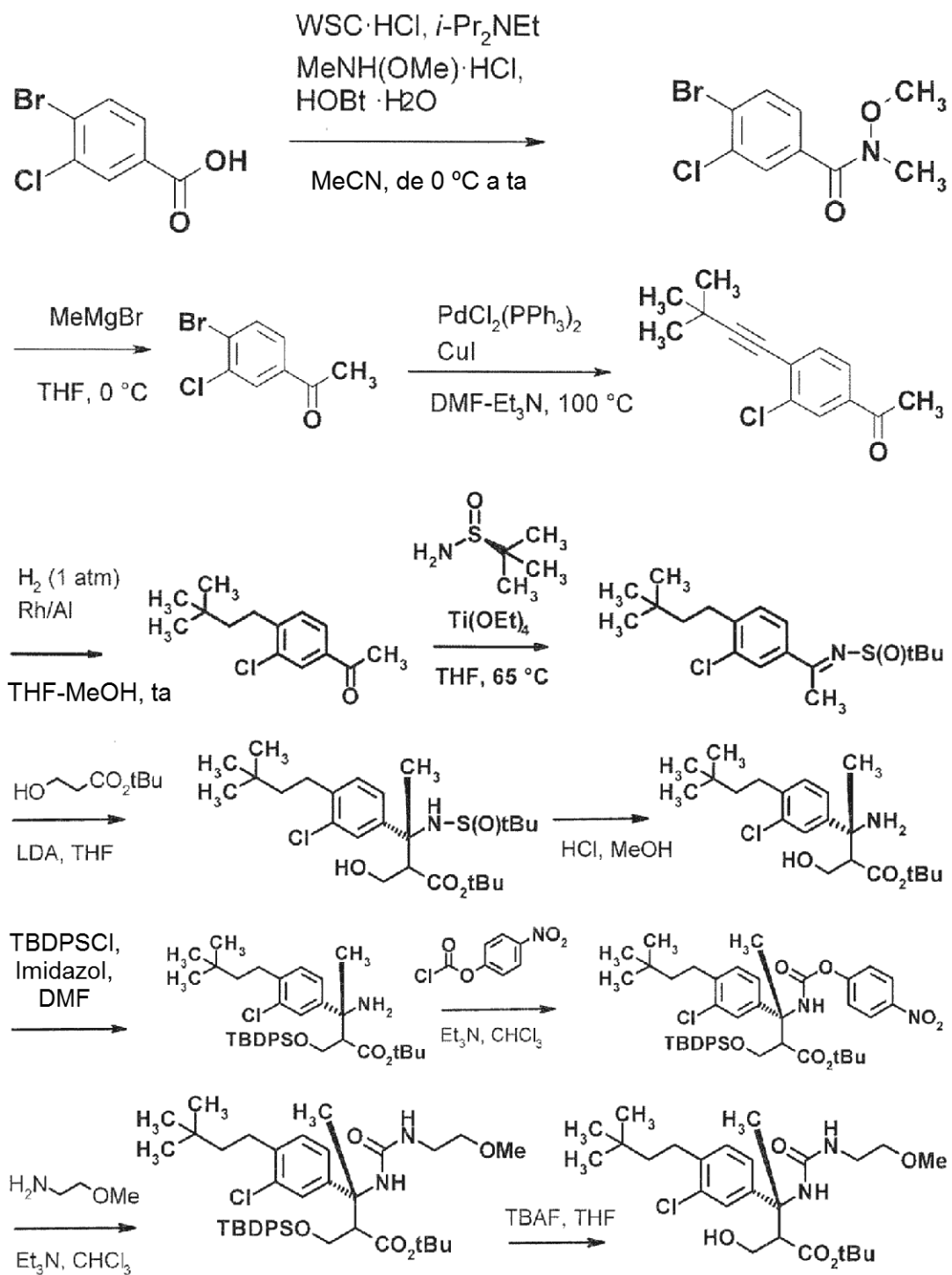


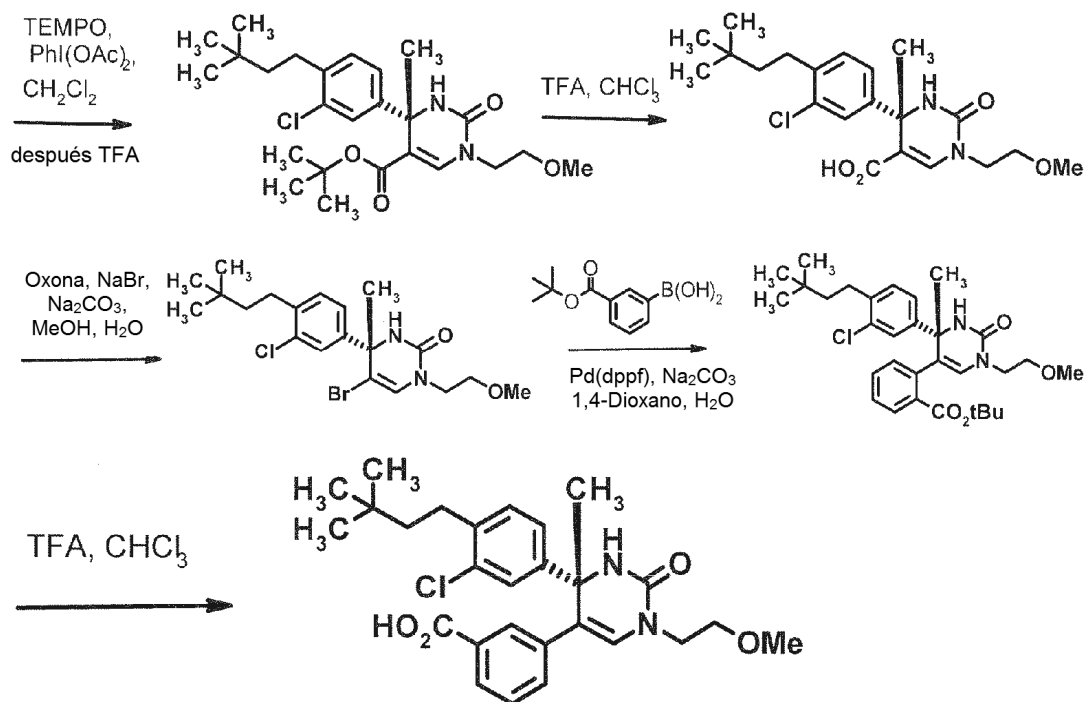
En la fórmula, GrubbsCat.2<sup>a</sup> significa un catalizador Grubbs de segunda generación, (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)-rutenio.

5

Ejemplo 273

El compuesto del Ejemplo 273 se preparó usando un ácido sulfínico ópticamente activo de la siguiente manera.

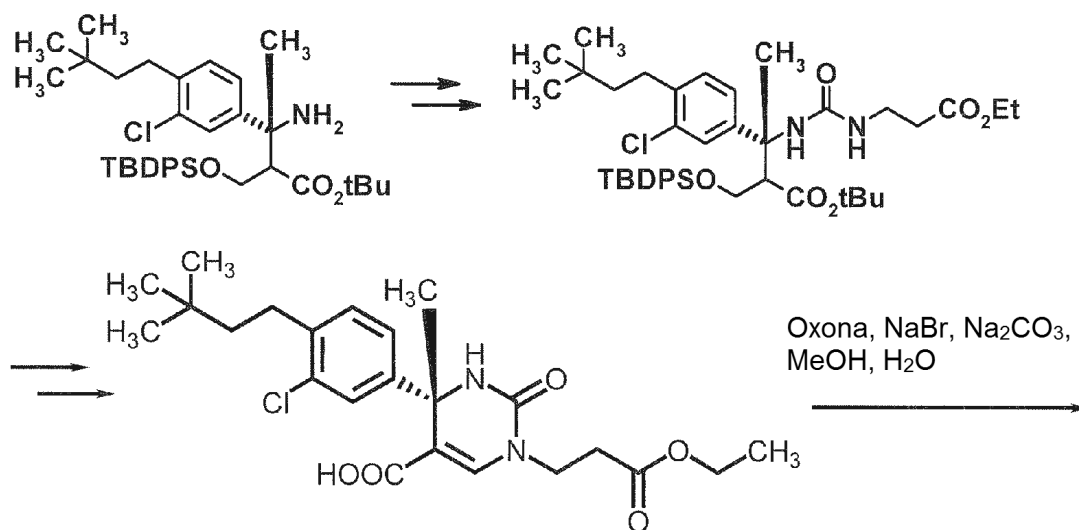


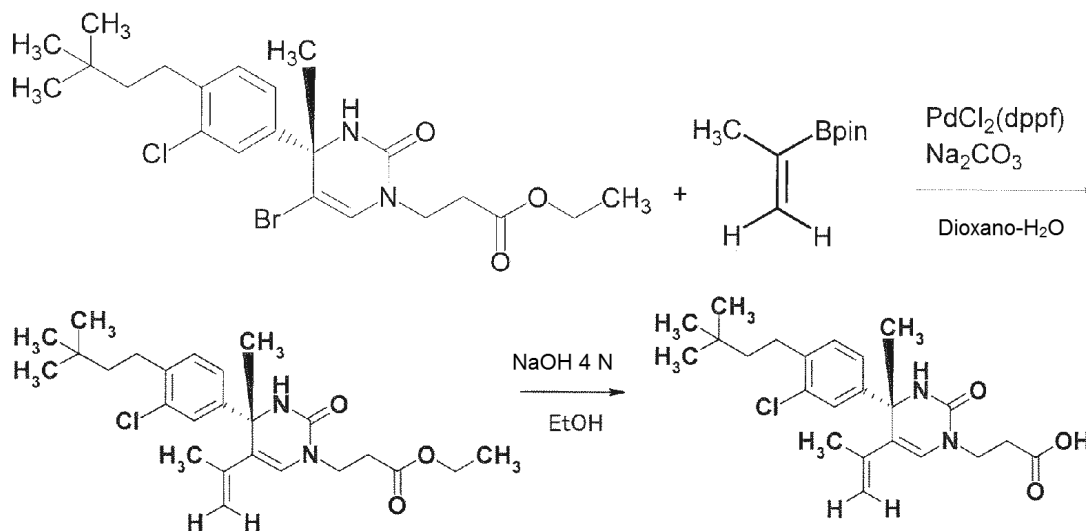


Ejemplo 292

5

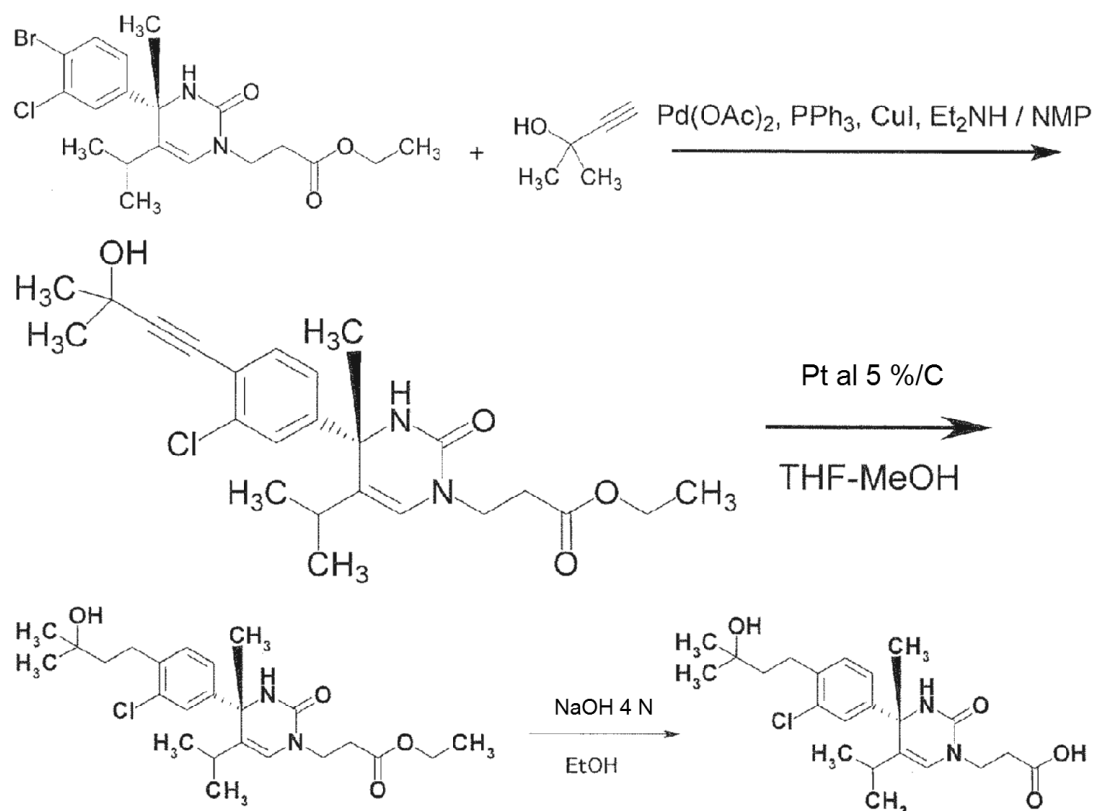
El compuesto del Ejemplo 292 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción.

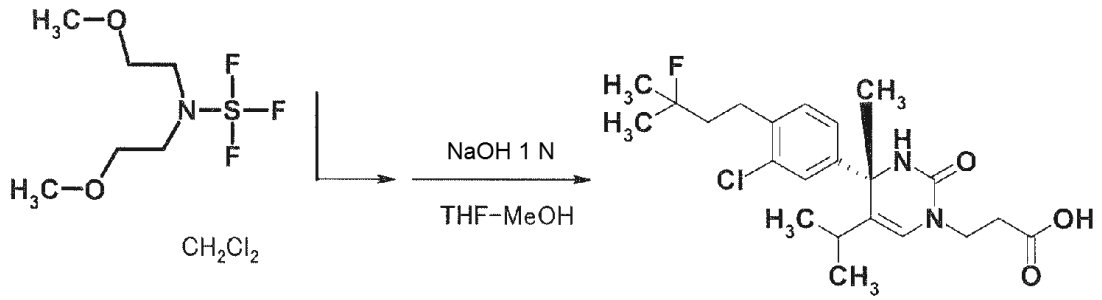




Ejemplos 293 y 294

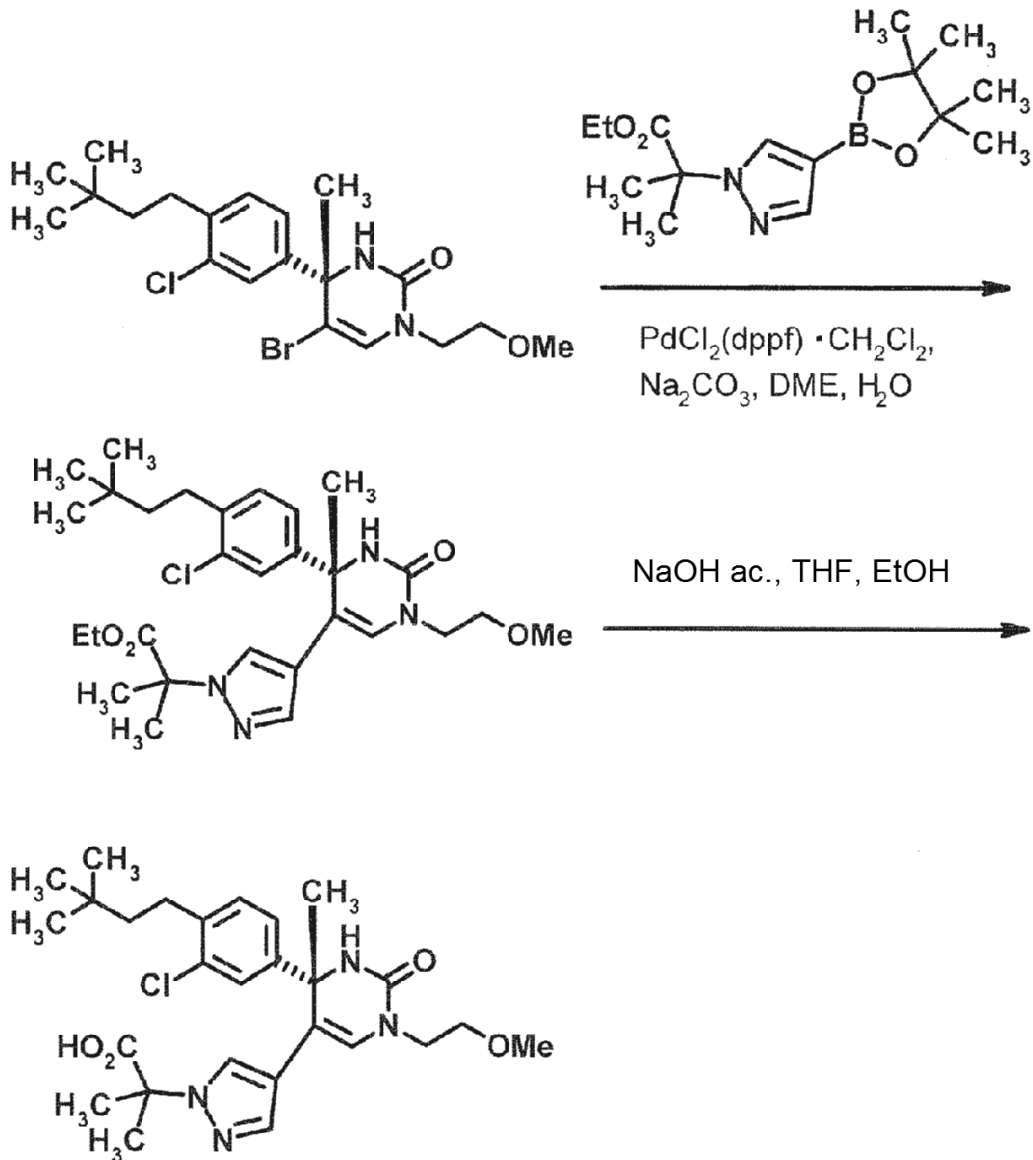
- 5 Los compuestos de los Ejemplos 293 y 294 se prepararon usando el producto de bromo obtenido en la Etapa 10 del método usando la reacción de Claisen en el Ejemplo 116 y 2-metil-but-3-in-2-ol.





Ejemplo 296

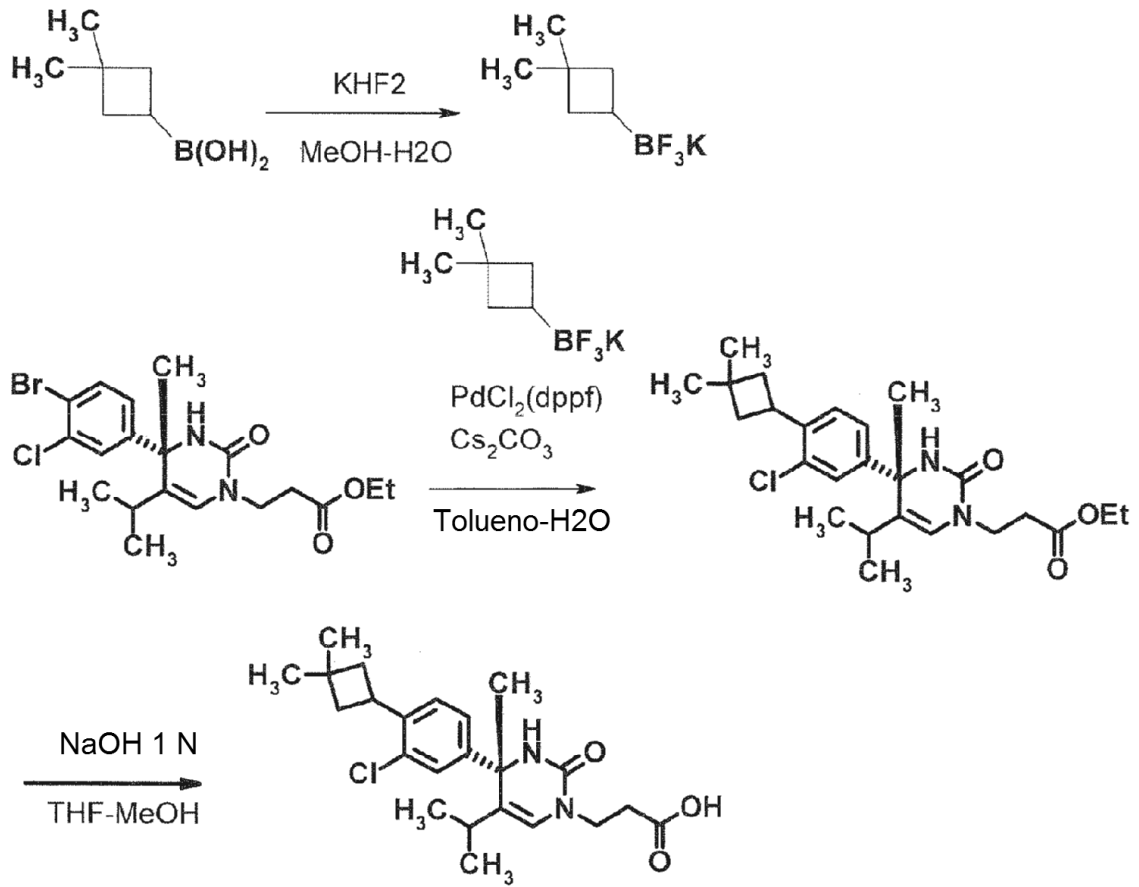
5 El compuesto del Ejemplo 296 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción.



Ejemplo 298

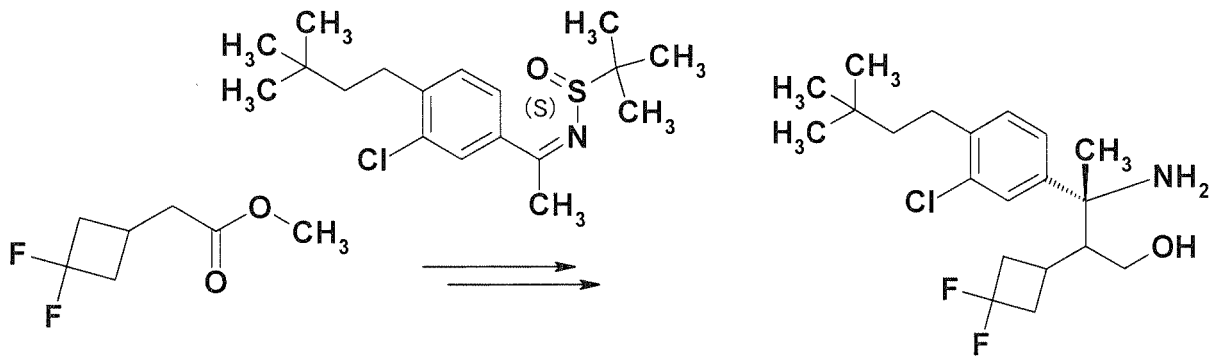
10 El compuesto del Ejemplo 298 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción. En el siguiente esquema de reacción, se sintetizó éster etílico del ácido 3-[(S)-4-(4-bromo-3-cloro-fenil)-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-

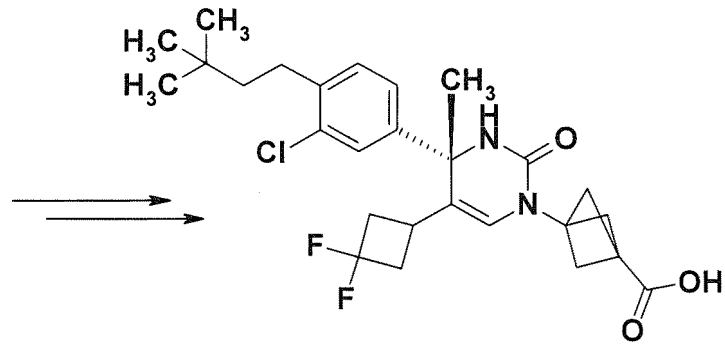
dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico en la Etapa 6 del Ejemplo 116.



5 Ejemplo 316

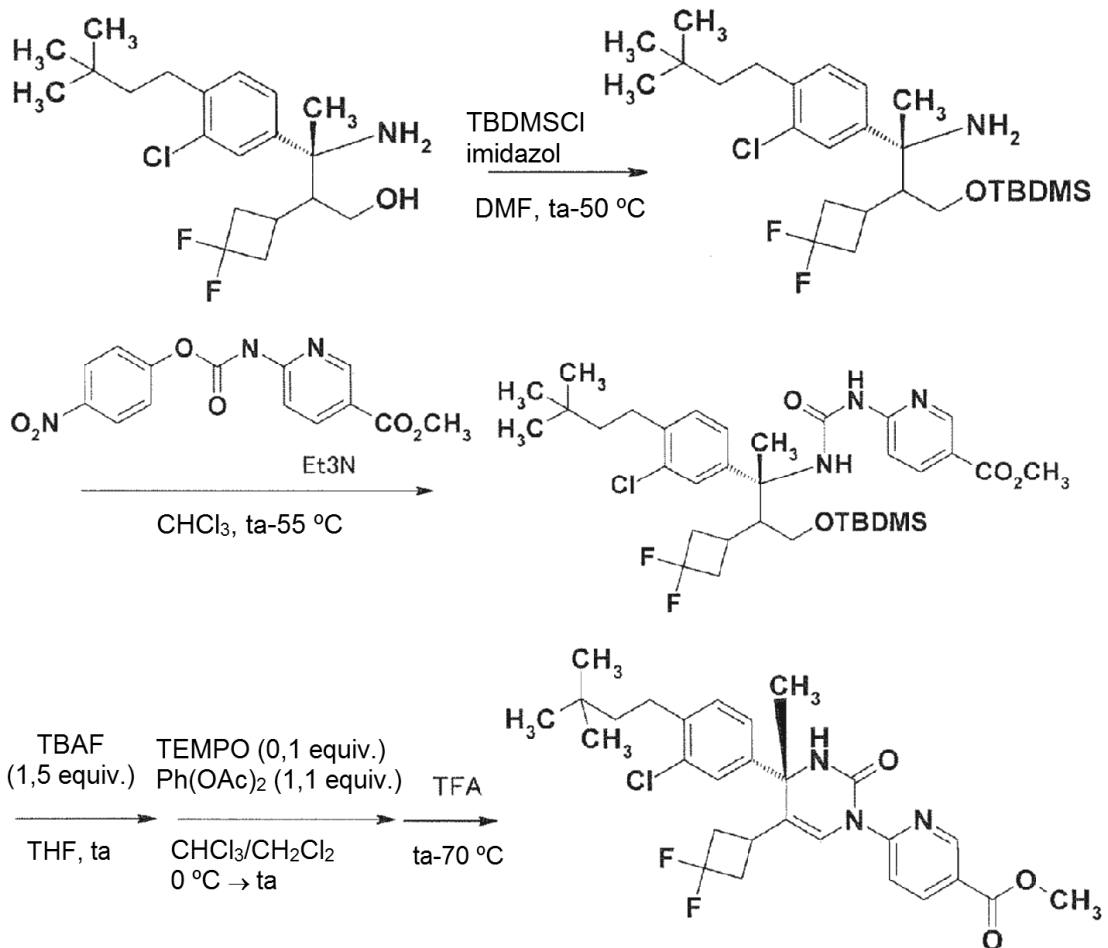
El compuesto del Ejemplo 316 se preparó usando éster metílico del ácido (3,3-difluoro-ciclobutil)-acético de la siguiente manera de acuerdo con el método del Ejemplo 229.

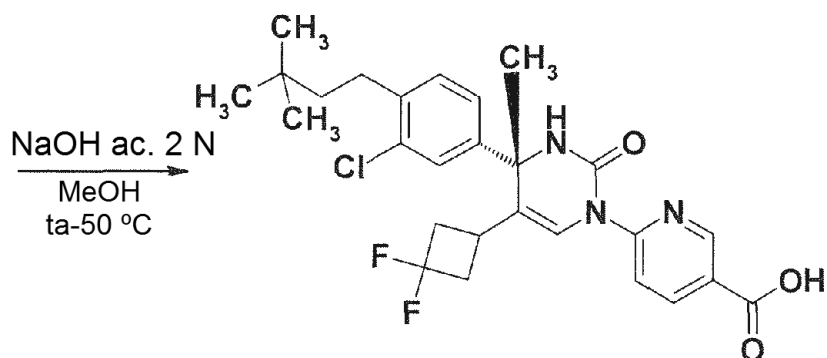




Ejemplo 320

- 5 El compuesto del Ejemplo 320 se preparó usando éster metílico del ácido (3,3-difluoro-ciclobutil)-acético de la siguiente manera de acuerdo con el método del Ejemplo 271.





De acuerdo con el método del Ejemplo 87, Ejemplo 116, Ejemplo 154 o Ejemplo 159 usando una amida de ácido sulfínico ópticamente activa (es decir, amida del ácido (S)-(-)-2-metil-propano-2-sulfínico), se prepararon los siguientes compuestos de Ejemplo.

Ejemplo 38, Ejemplo 113, Ejemplo 125, Ejemplo 126,  
Ejemplo 127, Ejemplo 137, Ejemplo 140, Ejemplo 147,  
Ejemplo 150, Ejemplo 157, Ejemplo 158, Ejemplo 161,  
Ejemplo 162, Ejemplo 163, Ejemplo 164, Ejemplo 165,  
Ejemplo 173, Ejemplo 175, Ejemplo 176, Ejemplo 177,  
Ejemplo 178, Ejemplo 179, Ejemplo 183, Ejemplo 185,

Ejemplo 189

De acuerdo con el método que usa la reacción de una amida de ácido sulfínico ópticamente activa, se prepararon los siguientes compuestos de Ejemplo.

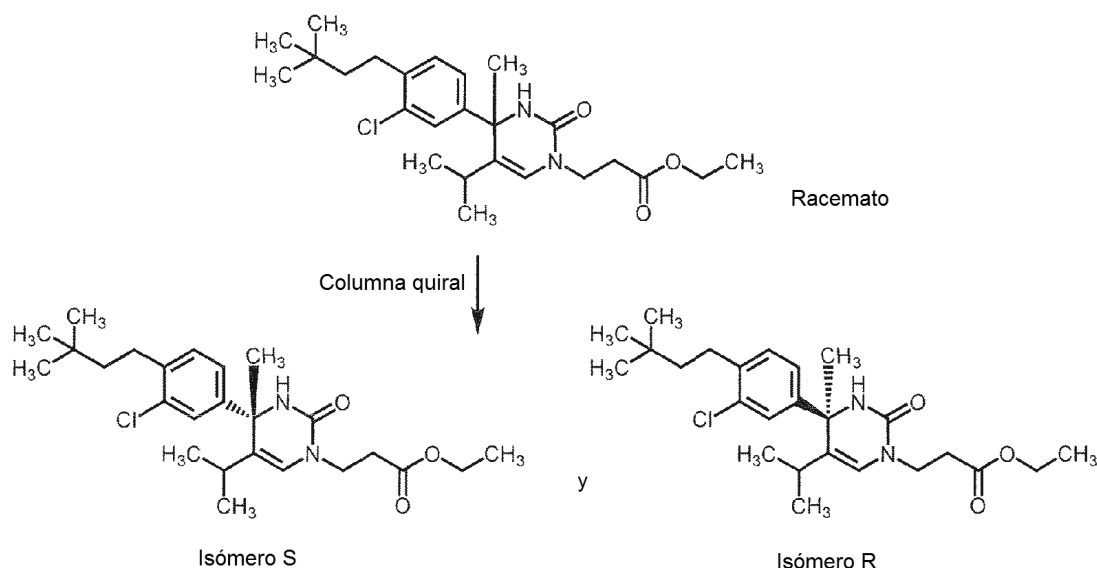
Ejemplo 190 a Ejemplo 357, en lugar del Ejemplo 190, Ejemplo 191, Ejemplo 197, Ejemplo 198, Ejemplo 199, Ejemplo 200, Ejemplo 205, Ejemplo 212, Ejemplo 213 y Ejemplo 312

De acuerdo con el método del Ejemplo 87, Ejemplo 116 o Ejemplo 130, usando la reacción de Cleisen, se prepararon los siguientes compuestos de Ejemplo.

Ejemplo 9, Ejemplo 12, Ejemplo 13, Ejemplo 14,  
Ejemplo 15, Ejemplo 16, Ejemplo 17, Ejemplo 18,  
Ejemplo 19, Ejemplo 20, Ejemplo 21, Ejemplo 22,  
Ejemplo 23, Ejemplo 24, Ejemplo 25, Ejemplo 26,  
Ejemplo 27, Ejemplo 28, Ejemplo 29, Ejemplo 30,  
Ejemplo 31, Ejemplo 32, Ejemplo 33, Ejemplo 34,  
Ejemplo 35, Ejemplo 36, Ejemplo 37, Ejemplo 38,  
Ejemplo 39, Ejemplo 40, Ejemplo 41, Ejemplo 42,  
Ejemplo 43, Ejemplo 44, Ejemplo 45, Ejemplo 46,  
Ejemplo 47, Ejemplo 48, Ejemplo 49, Ejemplo 50,  
Ejemplo 51, Ejemplo 52, Ejemplo 53, Ejemplo 54,  
Ejemplo 55, Ejemplo 56, Ejemplo 57, Ejemplo 58,  
Ejemplo 59, Ejemplo 60, Ejemplo 61, Ejemplo 63,  
Ejemplo 64, Ejemplo 65, Ejemplo 66, Ejemplo 67,  
Ejemplo 68, Ejemplo 69, Ejemplo 70, Ejemplo 71,  
Ejemplo 72, Ejemplo 73, Ejemplo 74, Ejemplo 75,  
Ejemplo 76, Ejemplo 77, Ejemplo 78, Ejemplo 79,  
Ejemplo 80, Ejemplo 81, Ejemplo 82, Ejemplo 83,  
Ejemplo 84, Ejemplo 85, Ejemplo 86, Ejemplo 88,  
Ejemplo 89, Ejemplo 90, Ejemplo 91, Ejemplo 92,  
Ejemplo 93, Ejemplo 94, Ejemplo 95, Ejemplo 96,  
Ejemplo 97, Ejemplo 98, Ejemplo 99, Ejemplo 100,  
Ejemplo 103, Ejemplo 104, Ejemplo 105, Ejemplo 106,  
Ejemplo 107, Ejemplo 108, Ejemplo 109, Ejemplo 110,  
Ejemplo 111, Ejemplo 112, Ejemplo 114, Ejemplo 115,  
Ejemplo 117, Ejemplo 118, Ejemplo 119, Ejemplo 120,  
Ejemplo 121, Ejemplo 122, Ejemplo 123, Ejemplo 124,  
Ejemplo 128, Ejemplo 129, Ejemplo 131, Ejemplo 132,  
Ejemplo 133, Ejemplo 134, Ejemplo 135, Ejemplo 136,



- 5 Ejemplo 138, Ejemplo 139, Ejemplo 141, Ejemplo 142,  
Ejemplo 143, Ejemplo 144, Ejemplo 145, Ejemplo 146,  
Ejemplo 148, Ejemplo 149, Ejemplo 151, Ejemplo 152,  
Ejemplo 153, Ejemplo 155, Ejemplo 156, Ejemplo 160,  
Ejemplo 166, Ejemplo 167, Ejemplo 168, Ejemplo 169,  
Ejemplo 170, Ejemplo 171, Ejemplo 172, Ejemplo 174,  
Ejemplo 180, Ejemplo 181, Ejemplo 182, Ejemplo 184,  
Ejemplo 186, Ejemplo 188
- 10 De acuerdo con el método que usa la reacción de Cleisen, se prepararon los siguientes compuestos de Ejemplo.
- Ejemplo 190, Ejemplo 191, Ejemplo 197, Ejemplo 198,  
Ejemplo 199, Ejemplo 200, Ejemplo 205, Ejemplo 312
- 15 Cuando un compuesto de Ejemplo es un producto ópticamente activo, se obtuvo un enantiómero deseable mediante separación y purificación de una columna quiral de un intermedio de racemato (por ejemplo, un intermedio de éster etílico).
- 20 Por ejemplo, se ilustra el siguiente ejemplo (véase Ejemplo 87, Etapas 13 y 14, un método para la preparación usando la reacción de Cleisen).



- 25 Cada configuración absoluta de cada enantiómero se estimó basándose en lo siguiente:
- 1) Una consistencia en los tiempos de retención en una columna quiral de un producto ópticamente activo obtenido en el método que usa una amida de ácido sulfínico ópticamente activa y un producto ópticamente activo obtenido por el método que usa la reacción de Cleisen y una separación usando una columna quiral;
  - 2) Una determinada regularidad en los tiempos de retención en una columna quiral de un intermedio de éster metílico o un intermedio de éster etílico de un compuesto en la presente invención y similares;
  - 3) Una determinada regularidad en la fuerza del valor de la actividad biológica de cada enantiómero de un compuesto en la presente invención (Ejemplo de Ensayo 1); y/o
  - 4) Resultados de análisis estructural de rayos X de un co-cristal de un compuesto que tiene una actividad antagonista de ROR $\gamma$  (es decir, un compuesto relacionado que tiene el mismo esqueleto de 4-fenil-3,4-dihidro-1H-pirimidin-2-ona como el compuesto de la presente invención) y ROR $\gamma$ .

Las configuraciones absolutas de partes de los compuestos de Ejemplo y los intermedios se determinaron mediante análisis estructural de rayos X de un solo cristal.

- 40 De acuerdo con el Ejemplo 5, los siguientes compuestos de Ejemplo se prepararon usando la reacción de Biginelli.
- Ejemplo 1, Ejemplo 2, Ejemplo 3, Ejemplo 4,  
Ejemplo 6, Ejemplo 7, Ejemplo 8, Ejemplo 10,  
Ejemplo 11, Ejemplo 62, Ejemplo 101, Ejemplo 102,  
45 Ejemplo 187

Las estructuras químicas y la información estructural de los compuestos de Ejemplo preparados de la manera anterior se muestran en las siguientes tablas.

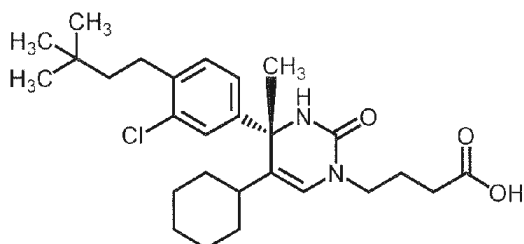
5 En las tablas, i) se refiere a una estereoquímica del compuesto de Ejemplo, ii) se refiere a datos físicos (tales como el tiempo de retención en una columna quiral) y condiciones analíticas para el compuesto de Ejemplo, o datos físicos (tales como el tiempo de retención en una columna quiral) y condiciones analíticas para un precursor o intermedio, tal como un éster del compuesto de Ejemplo.

10 En las tablas,  
 "Columna quiral IA-3" se refiere una CHIRALPAK IA-3, 0,46 cmø x 15 cm, fabricada por DAICEL Corporation, "Columna quiral IC" se refiere una CHIRALPAK IC, 0,46 cmø x 25 cm, fabricada por DAICEL Corporation, "Columna quiral IF-3" se refiere una CHIRALPAK IF-3, 0,46 cmø x 15 cm, fabricada por DAICEL Corporation, "Columna quiral AD-3R" se refiere a CHIRALPAK AD-3R, 0,46 cmø x 15 cm fabricada por DAICEL Corporation, y "Columna quiral AS-3R" se refiere a CHIRALPAK AS-3R, 0,46 cmø x 15 cm, fabricada por DAICEL Corporation.

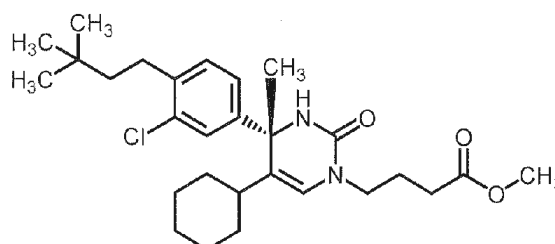
En las tablas, "JAIGEL-ODS-AP-A" se refiere a una columna analítica JAIGEL-ODS-AP-A, SP-120-10, ø6 x 25 cm de Japan Analytical Industry Co., Ltd.

20 En las tablas, por ejemplo, "Columna quiral IC, IPA/Hexano = 3/7, 1 ml/min, Tiempo de retención 8,1 min" se refiere a "Columna quiral, Fase móvil, Caudal, Tiempo de retención, usados en la medición". "IPA" se refiere a isopropanol. "Hex" o "hexano" se refiere a n-hexano. "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético.

25 En las tablas, por ejemplo, "la pureza óptica de un éster metílico del Ejemplo 32 fue > 99 %ee" se refiere un "análisis de HPLC usando una columna quiral para un éster metílico, un precursor sintético, del Ejemplo 32 mostró que la pureza óptica fue > 99 %ee".



Ejemplo 32

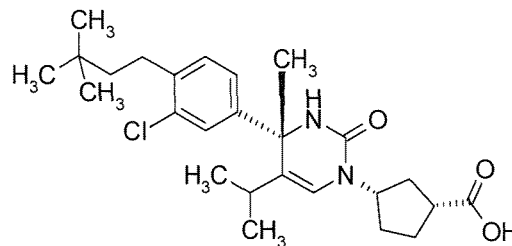
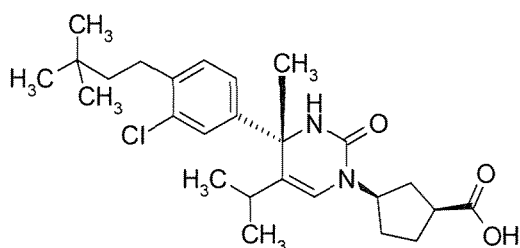


Éster metílico del Ejemplo 32

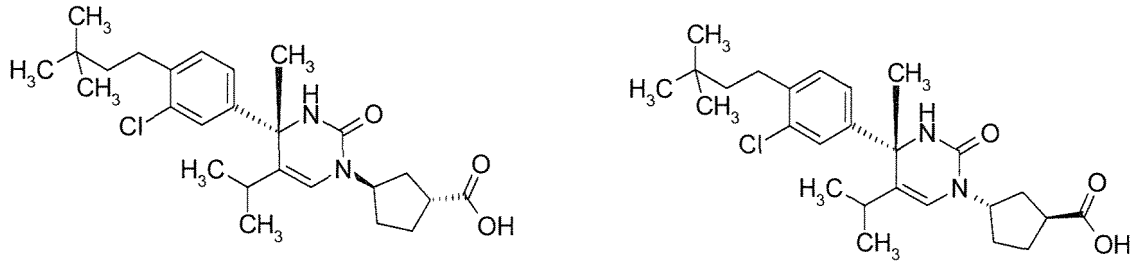
30 En las tablas, los análisis de HPLC de los Ejemplos 38, 87 y 116 usando una columna quiral se determinaron con muestras sintetizadas por un método que usa la reacción de Cleisen.

Las rotaciones ópticas específicas se determinaron con muestras sintetizadas por un método que utiliza una amida de ácido sulfínico ópticamente activa.

35 En las tablas, el Ejemplo 64, el Ejemplo 278, el Ejemplo 279 y el Ejemplo 280 son diferentes entre sí y uno cualquiera de los siguientes compuestos isoméricos, respectivamente.



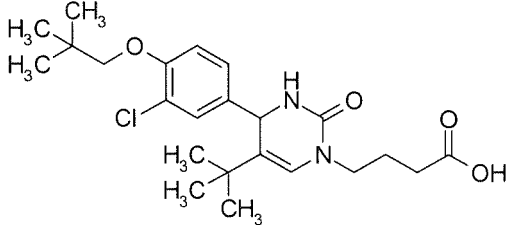
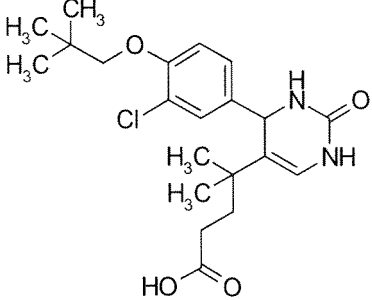
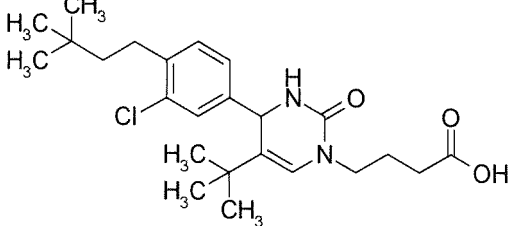
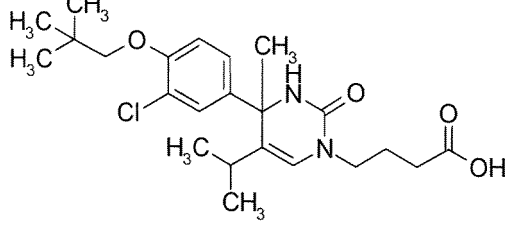
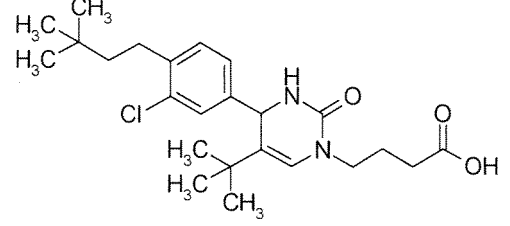
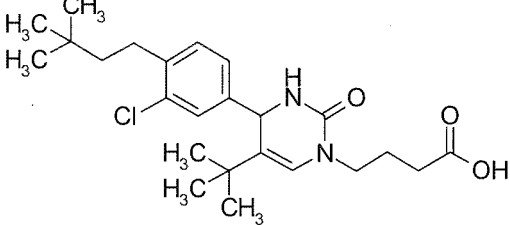
40



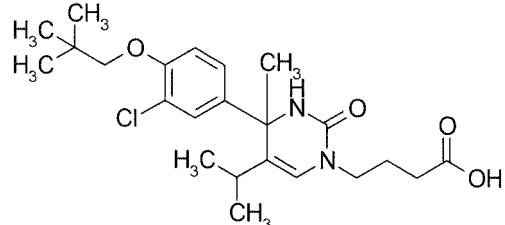
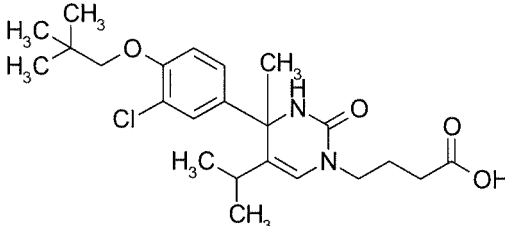
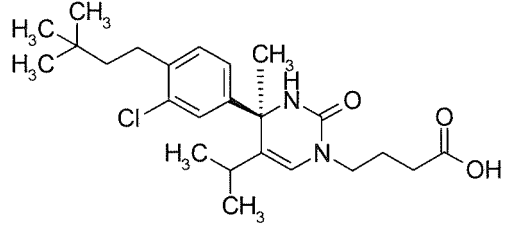
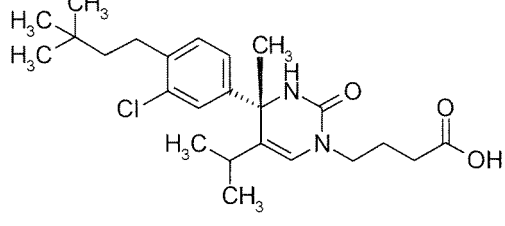
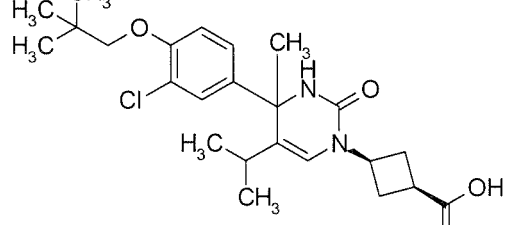
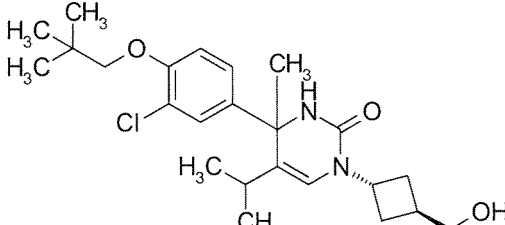
[Tabla 1]

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
1		i) Racemato
2		i) Racemato
3		i) Racemato
4		i) Racemato
5		i) Producto ópticamente activo del Ejemplo 1 Enantiómero del Ejemplo 6  ii) La pureza óptica fue >99 %ee, Columna quiral AS-3R, H <sub>2</sub> O/MeCN/TFA = 30/70/0,1, Caudal 0,5 ml/min, Tiempo de retención 13,5 min

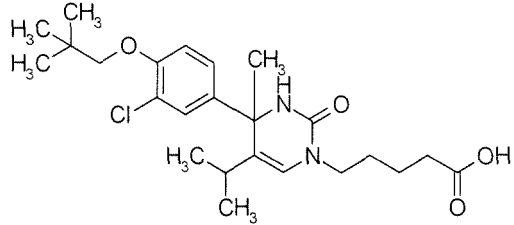
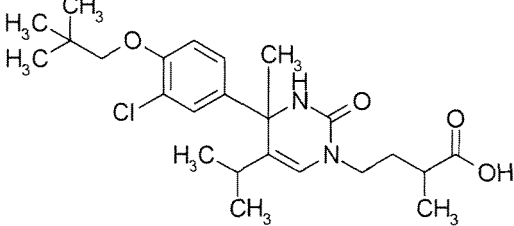
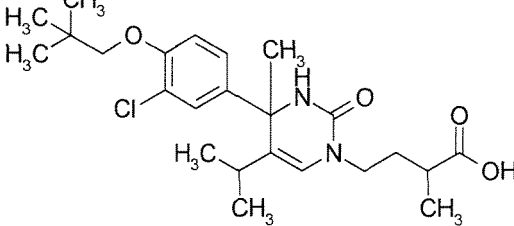
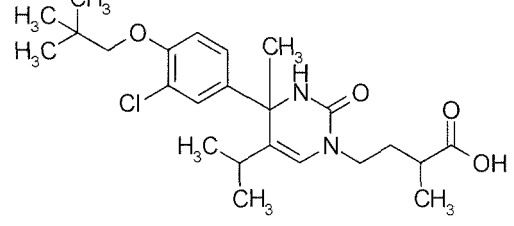
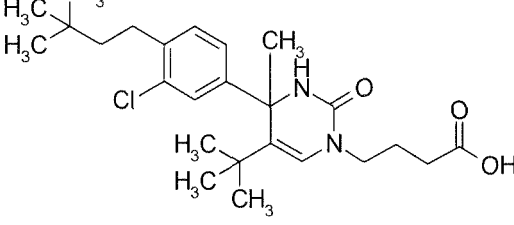
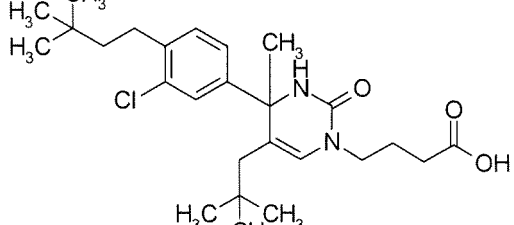
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
6		<p>i) Producto ópticamente activo del Ejemplo 1 Enantiómero del Ejemplo 5</p> <p>ii) La pureza óptica fue &gt;99 %ee, Columna quiral AS-3R, H<sub>2</sub>O/MeCN/TFA = 30/70/0,1, Caudal 0,5 ml/min, Tiempo de retención 16,7 min</p>
7		<p>i) Racemato</p>
8		<p>i) Racemato</p>
9		<p>i) Racemato</p>
10		<p>i) Producto ópticamente activo del Ejemplo 8 Enantiómero del Ejemplo 11</p> <p>ii) La pureza óptica fue &gt;99 %ee, Columna quiral AS-3R, H<sub>2</sub>O/MeCN/TFA = 30/70/0,1, Caudal 0,5 ml/min, Tiempo de retención 13,6 min</p>
11		<p>i) Producto ópticamente activo del Ejemplo 8. La pureza óptica fue &gt;99 %ee Enantiómero del Ejemplo 10</p> <p>ii) Columna quiral AS-3R, H<sub>2</sub>O/MeCN/TFA = 30/70/0,1, Caudal 0,5 ml/min, Tiempo de retención 12,6 min</p>

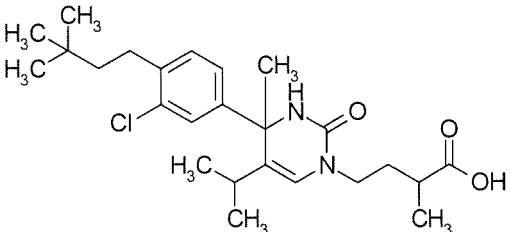
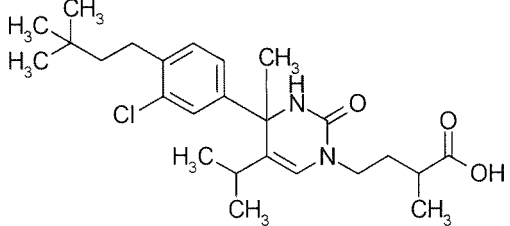
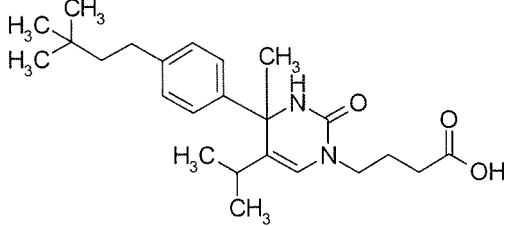
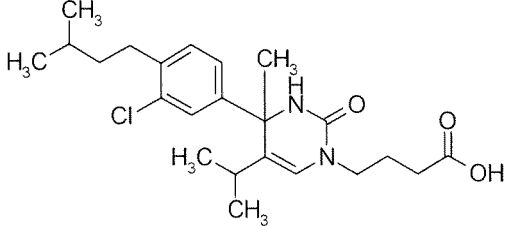
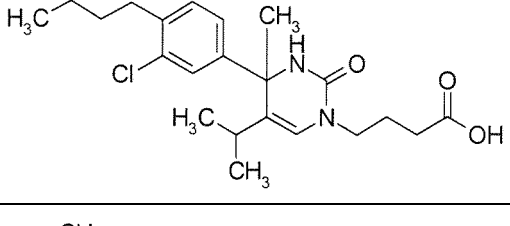
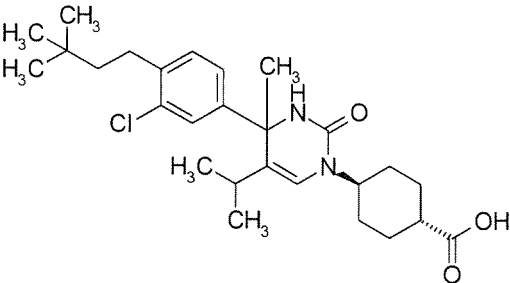
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
12		<p>i) Producto ópticamente activo del Ejemplo 9 Enantiómero del Ejemplo 13</p> <p>ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 12 fue 99,9 %ee, Columna quiral IC, IPA/hexano = 30/70, 1 ml/min, Tiempo de retención 7,1 min</p>
13		<p>i) Producto ópticamente activo del Ejemplo 9 Enantiómero del Ejemplo 12</p> <p>ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 13 fue 98,9 %ee</p> <p>Columna quiral IC, IPA/hexano = 30/70, 1 ml/min, Tiempo de retención 8,1 min</p>
14		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 15</p> <p>ii) La pureza óptica fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral AS-3R, H<sub>2</sub>O/MeCN/TFA = 40/60/0,1, Caudal = 0,5 ml/min, Tiempo de retención 11,4 min</p>
15		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 14</p> <p>ii) La pureza óptica fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral AS-3R, H<sub>2</sub>O/MeCN/TFA = 40/60/0,1, Caudal = 0,5 ml/min, Tiempo de retención 12,7 min</p>
16		<p>i) Racemato</p>
17		<p>i) Racemato</p>

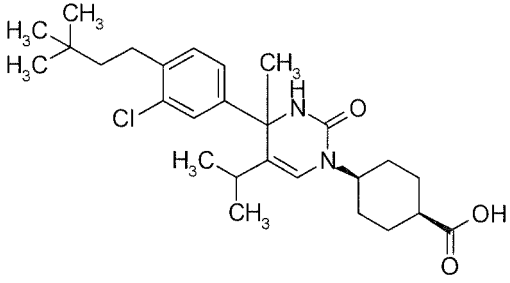
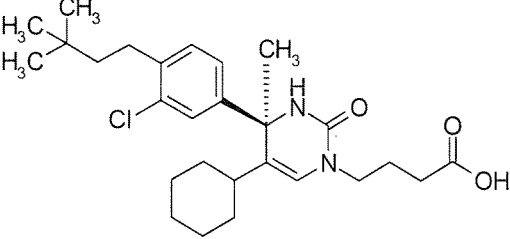
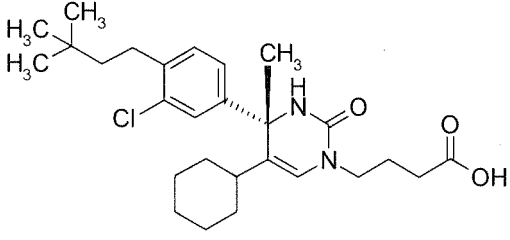
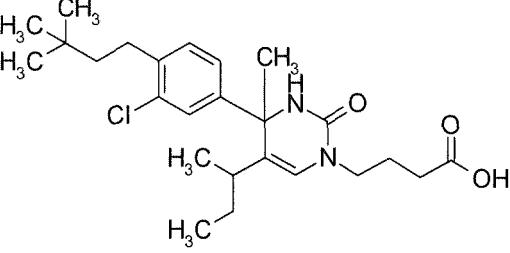
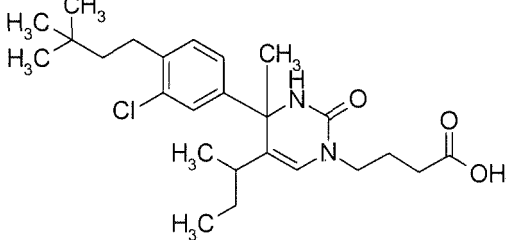
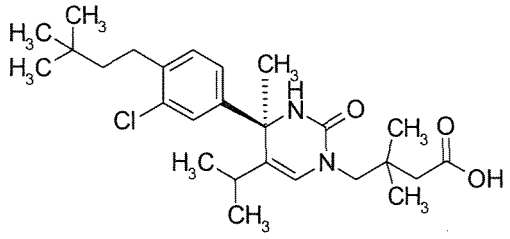
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
18		i) Racemato
19		i) El enantiómero individual del Ejemplo 19, Ejemplo 20 y Ejemplo 21 son diastereómeros con entre sí ii) 96,7 %d.e.  Columna quiral IC, IPA/hexano/TFA = 3/7/0,1, 1 ml/min, Tiempo de retención 5,8 min,
20		i) El enantiómero individual del Ejemplo 19, Ejemplo 20 y Ejemplo 21 son diastereómeros entre sí ii) 96,2 %d.e.  Columna quiral IC, IPA/hexano/TFA = 3/7/0,1, 1 ml/min, Tiempo de retención 5,3 min
21		i) Una mezcla de dos diastereómeros del Ejemplo 19, Ejemplo 20 y Ejemplo 21 son diastereómeros entre sí  ii) Columna quiral IC, IPA/hexano/TFA = 1/9/0,1, 1 ml/min, Tiempo de retención 12,9 min, 13,3 min
22		i) Racemato
23		i) Racemato

(continuación)

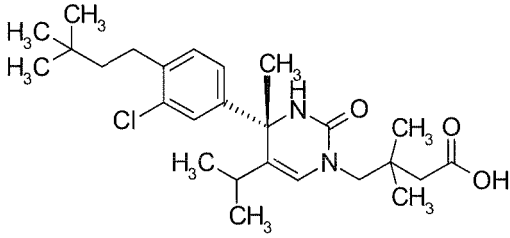
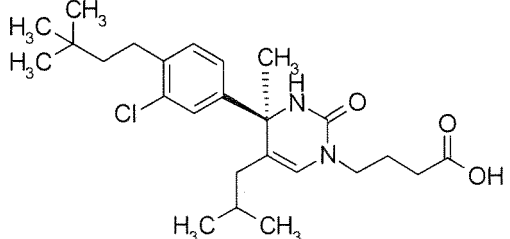
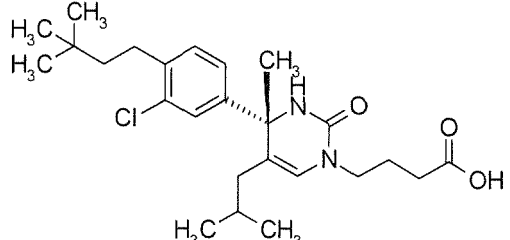
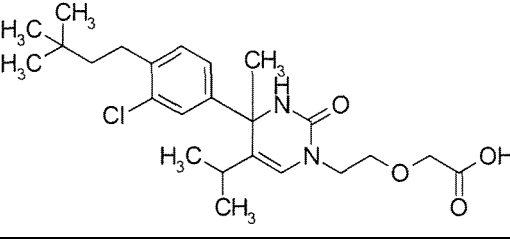
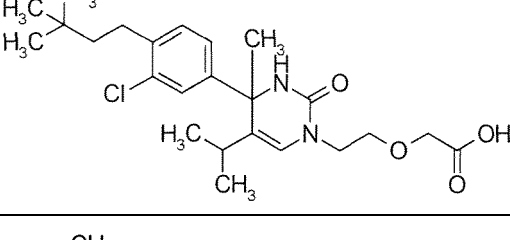
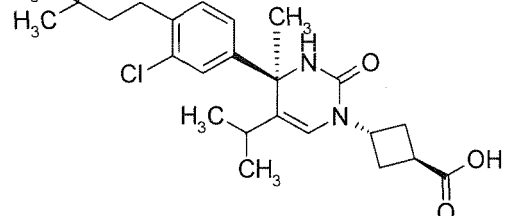
Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
24		i) Una mezcla de dos diastereómeros ii) Éster metílico del Ejemplo 24, condición analítica  Columna quiral IF-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 8,6 min, 8,7 min
25		i) Una mezcla de dos diastereómeros ii) Éster metílico del Ejemplo 25, condición analítica  Columna quiral IF-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 12,5 min, 13,3 min
26		i) Racemato
27		i) Racemato
28		i) Racemato
29		i) Racemato

(continuación)

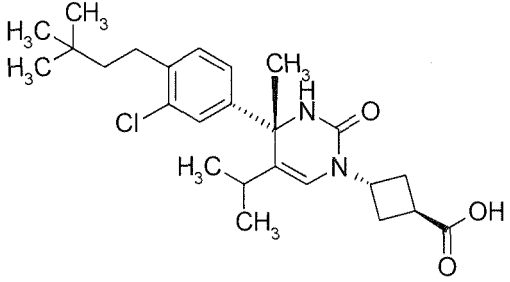
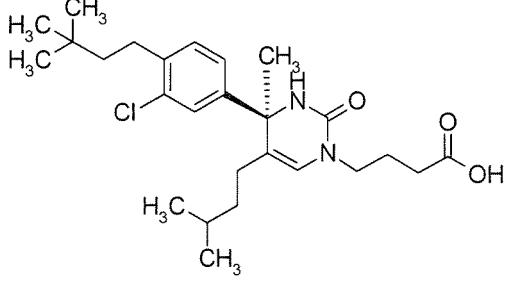
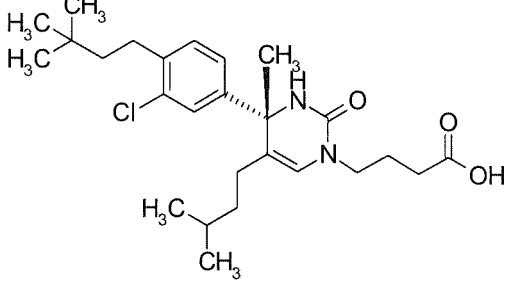
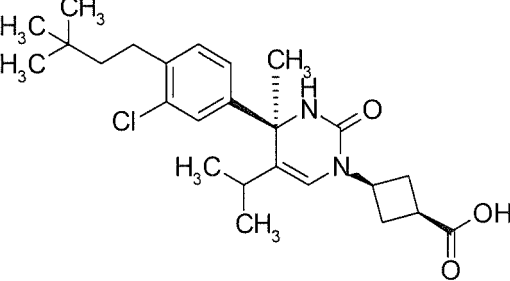
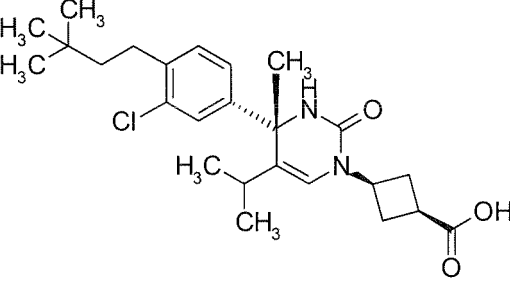
Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
30		i) Racemato
31		i) Enantiómero del Ejemplo 32 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 31 fue >99 %ee, Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/20, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 3,7 min
32		i) Enantiómero del Ejemplo 31 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 32 fue >99 %ee Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/20, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,6 min
33		i) Una mezcla de dos diastereómeros ii) Columna quiral AS-3R, H <sub>2</sub> O/MeCN/TFA = 40/60/0,1, 0,5 ml/min, Tiempo de retención 12,60 min
34		i) Una mezcla de dos diastereómeros ii) Columna quiral AS-3R, H <sub>2</sub> O/MeCN/TFA = 40/60/0,1, 0,5 ml/min, Tiempo de retención 13,25 min, 14,05 min
35		i) Enantiómero del Ejemplo 36 ii) La pureza óptica fue >99,5 %ee, Columna quiral IA-3, IPA/Hex/TFA = 5/95/0,1, 1 ml/min, Tiempo de retención 4,91 min



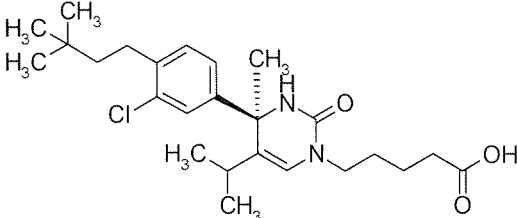
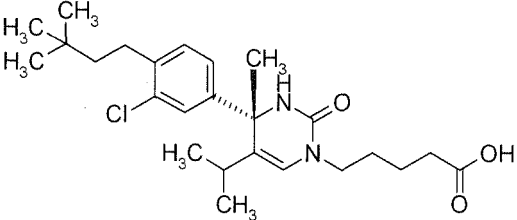
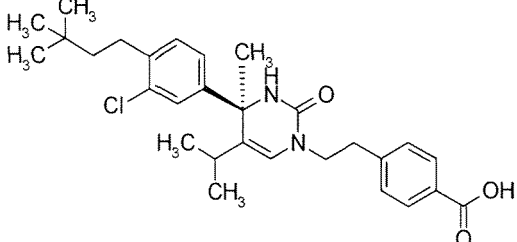
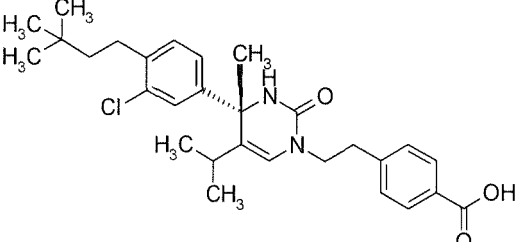
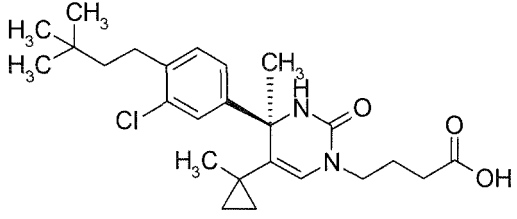
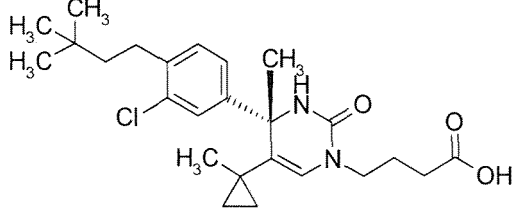
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
36		i) Enantiómero del Ejemplo 35 ii) La pureza óptica fue >99,5 %ee, Columna quiral IA-3, IPA/Hex/TFA = 5/95/0,1, 1 ml/min, Tiempo de retención 8,08 min
37		i) Enantiómero del Ejemplo 38 ii) 92 %ee Columna quiral AD-3R, H <sub>2</sub> O/MeCN/HCOOH = 30/70/0,1, Caudal 0,5 ml/min, Tiempo de retención 6,5 min
38		i) Enantiómero del Ejemplo 37 ii) >99 %ee Columna quiral AD-3R, H <sub>2</sub> O/MeCN/HCOOH = 30/70/0,1, Caudal 0,5 ml/min, Tiempo de retención 10,0 min $[\alpha]_D^{25} = +106,5^\circ$ (c = 1,00, MeOH)
39		i) Enantiómero del Ejemplo 40 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 39 fue >99 %ee Columna quiral IA-3, IPA/Hex/TFA = 10/90/0,1, 1 ml/min, Tiempo de retención 6,32 min
40		i) Enantiómero del Ejemplo 39 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 40 fue >99 %ee Columna quiral IA-3, IPA/Hex/TFA = 10/90/0,1, 1 ml/min, Tiempo de retención 9,27 min
41		i) Enantiómero del Ejemplo 42 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 41 fue >99 %ee Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,8 min

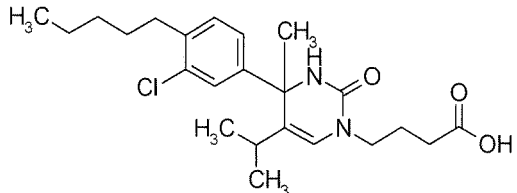
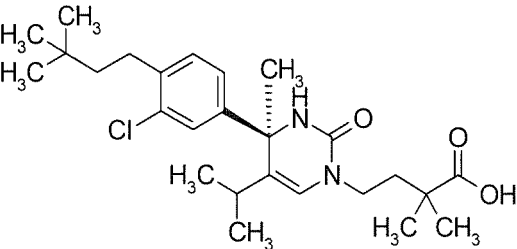
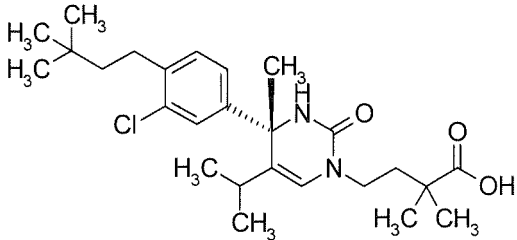
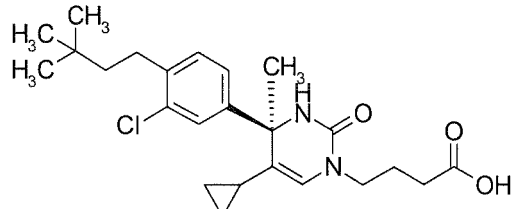
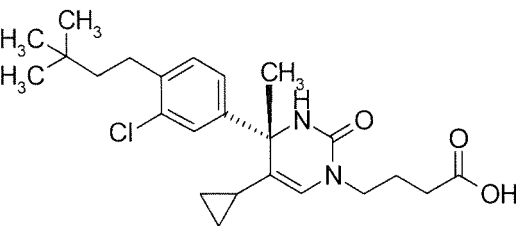
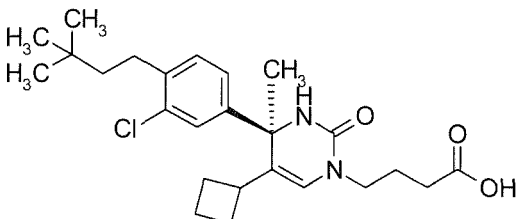
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
42		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 41  ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 42 fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 10,2 min</p>
43		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 44  ii) Condición analítica del éster metílico del Ejemplo 43</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,0 min</p>
44		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 43  ii) Condición analítica del éster metílico del Ejemplo 44, Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,0 min</p>
45		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 46  ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 45 fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,4 min</p>
46		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 45  ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 46 fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 6,7 min</p>

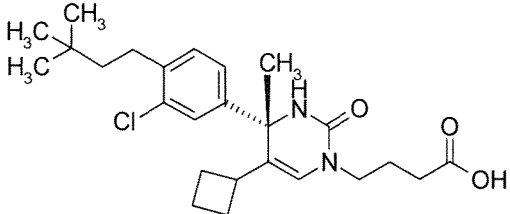
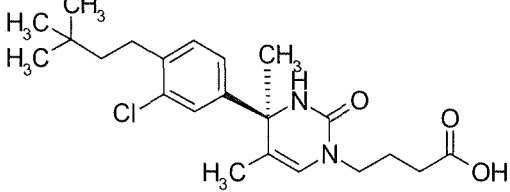
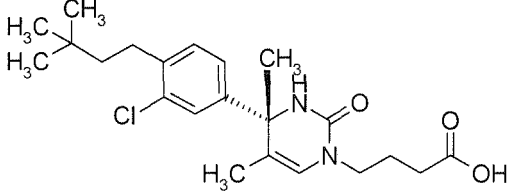
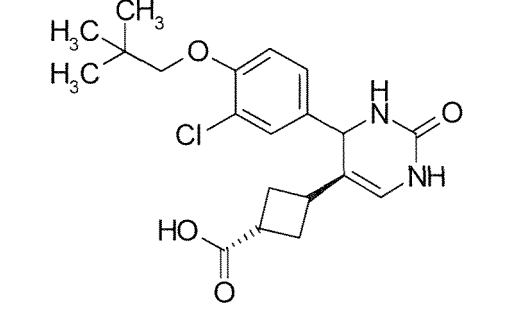
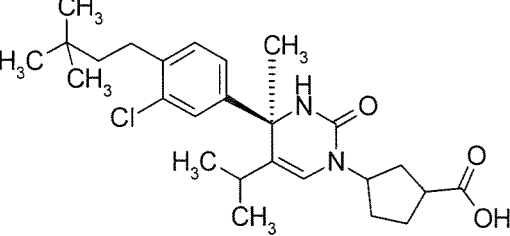
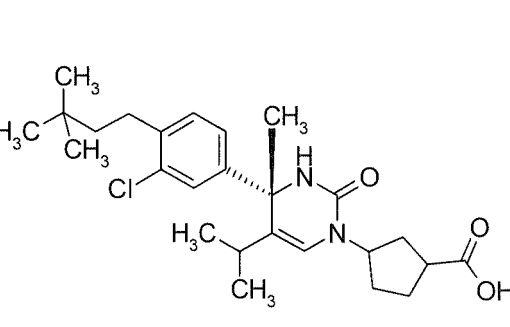
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
47		i) Enantiómero del Ejemplo 48 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 47 fue >99 %ee  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 5,3 min
48		i) Enantiómero del Ejemplo 47 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 48 fue >99 %ee  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 7,3 min
49		i) Enantiómero del Ejemplo 50 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 49 fue >99 %ee  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/20, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 5,3 min
50		i) Enantiómero del Ejemplo 49 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 50 fue >99 %ee  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/20, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 7,3 min
51		i) Enantiómero del Ejemplo 52 ii) La pureza óptica del éster metílico fue >99 %ee  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 6,0 min
52		i) Enantiómero del Ejemplo 51 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 52 fue >99 %ee  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 7,9 min

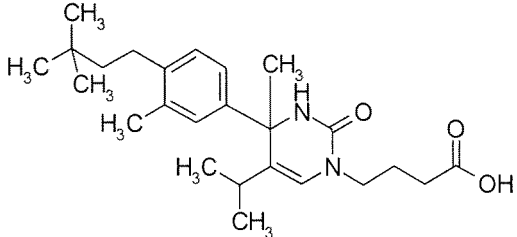
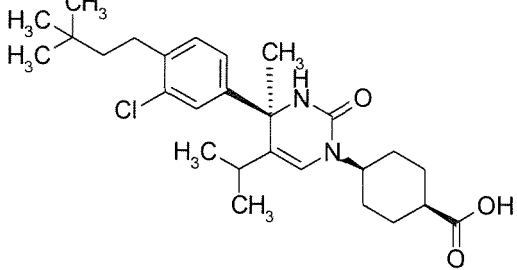
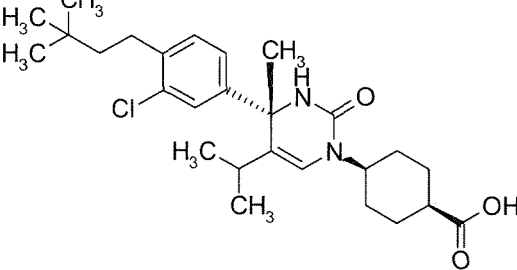
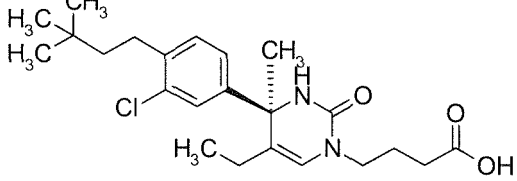
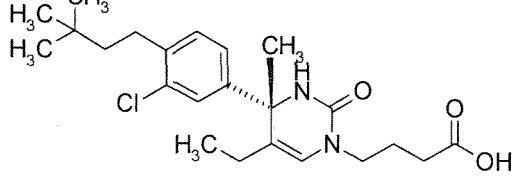
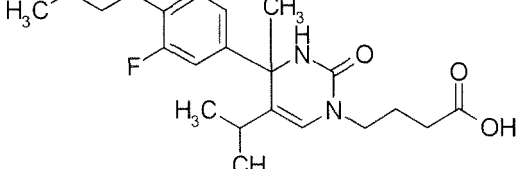
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
53		i) Racemato
54		i) Enantiómero del Ejemplo 55 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 54 fue >99 %ee, Columna quiral IA-3, IPA/Hex/TFA = 10/90/0,1, 1 ml/min, Tiempo de retención 3,65 min
55		i) Enantiómero del Ejemplo 54 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 55 fue >99 %ee Columna quiral IA-3, IPA/Hex/TFA = 10/90/0,1, 1 ml/min, Tiempo de retención 6,01 min
56		i) Enantiómero del Ejemplo 57 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 56 fue >99 %ee Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 5,8 min
57		i) Enantiómero del Ejemplo 58 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 57 fue >99 %ee Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 8,5 min
58		i) Enantiómero del Ejemplo 59 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 57 fue >99 %ee Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 5,2 min

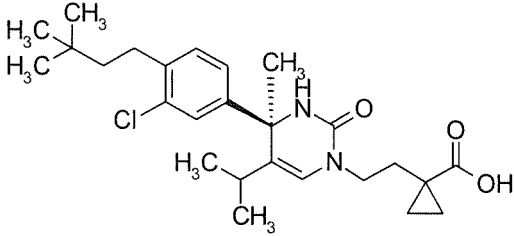
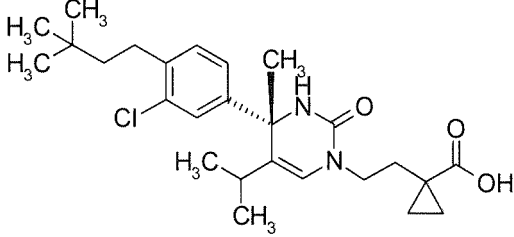
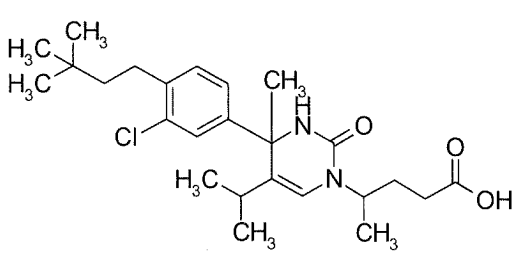
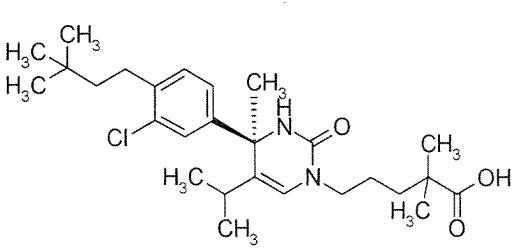
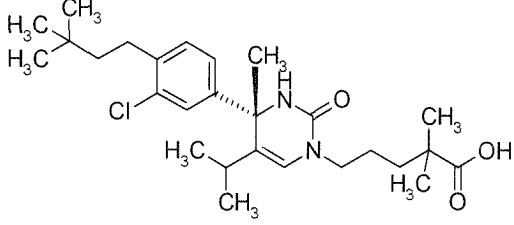
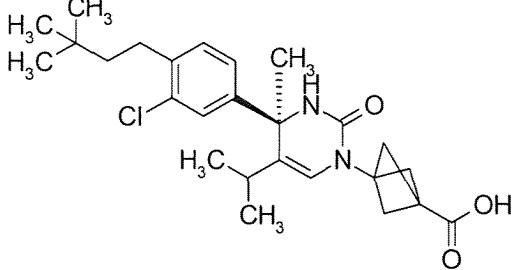
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
59		i) Enantiómero del Ejemplo 58 ii) La pureza óptica del éster metílico fue >99 %ee  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 8,1 min
60		i) Enantiómero del Ejemplo 61 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 60 fue >99 %ee  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 6,1 min
61		i) Enantiómero del Ejemplo 60 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 61 fue >99 %ee  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 9,6 min
62		i) Racemato
63		i) Enantiómero individual. La estereoquímica del anillo ciclopentano no se determinó ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 63 fue >99 %ee  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,3 min
64		i) Enantiómero individual. La estereoquímica del anillo ciclopentano no se determinó. Los Ejemplos 64, 278, 279 y 280 son diastereómeros entre sí ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 64 fue >99 %ee Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 6,3 min. La pureza óptica del Ejemplo 64 fue >99 %ee Condición analítica del Ejemplo 64 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H <sub>2</sub> O/HCO <sub>2</sub> H = 90/10/0,1, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 9,6 min.

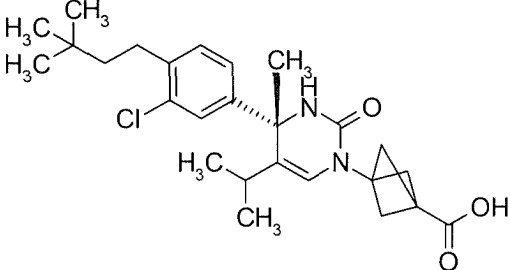
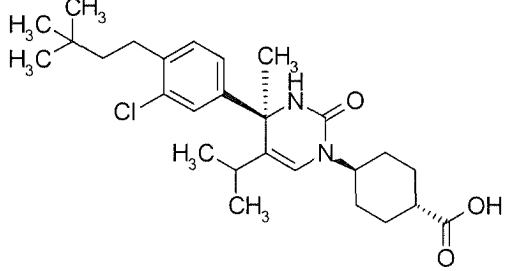
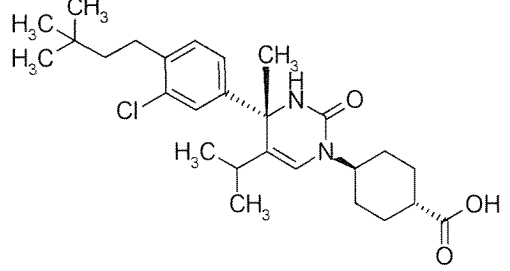
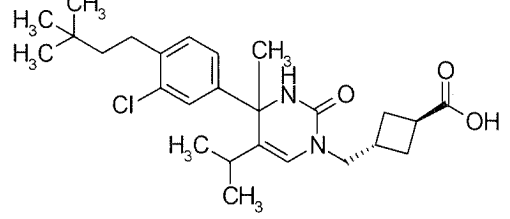
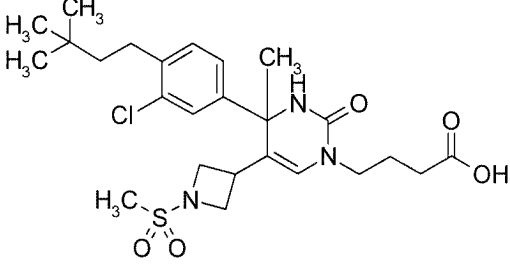
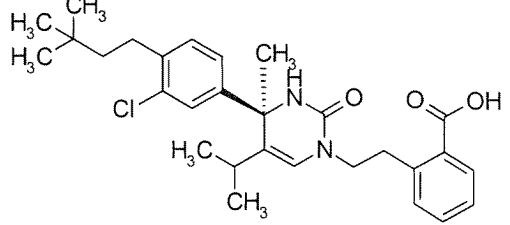
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
65		i) Racemato
66		i) Enantiómero del Ejemplo 67 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 66 fue >98 %ee Columna quirral IF-3, IPA/Hex/TFA = 10/90/0,1, 1 ml/min, Tiempo de retención 8,69 min
67		i) Enantiómero del Ejemplo 66 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 67 fue >98 %ee Columna quirral IF-3, IPA/Hex/TFA = 10/90/0,1, 1 ml/min, Tiempo de retención 10,26 min
68		i) Enantiómero del Ejemplo 69 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 68 fue >99 %ee Columna quirral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 5,3 min
69		i) Enantiómero del Ejemplo 68 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 69 fue >99 %ee Columna quirral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 8,4 min
70		i) Racemato

(continuación)

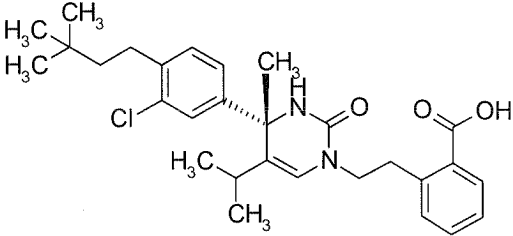
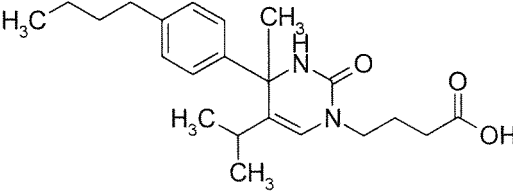
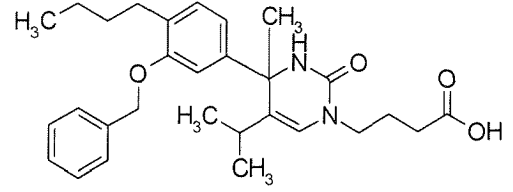
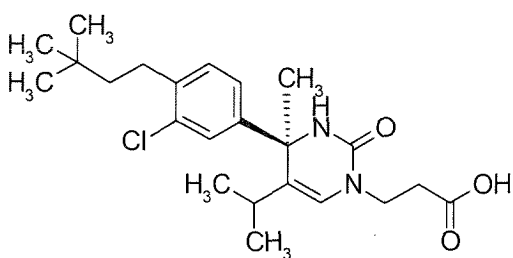
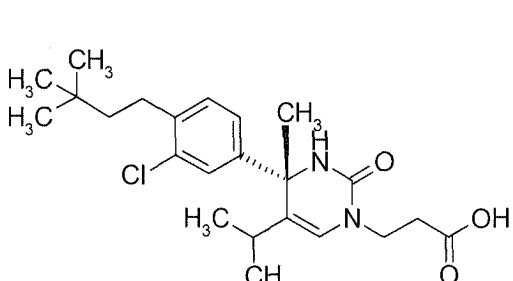
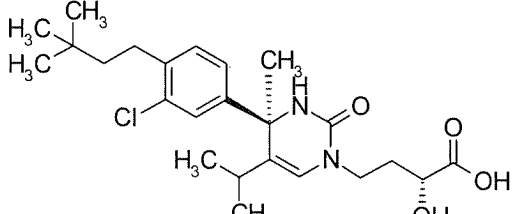
Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
71		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 72  ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 71 fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,2 min</p>
72		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 71  ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 72 fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 6,5 min</p>
73		<p>i) Mezcla diastereomérica  ii) Condición analítica del éster metílico del Ejemplo 73</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 3,6 min, 4,6 min, 7,0 min, 7,7 min</p> <p>El Ejemplo 73 se preparó por hidrólisis de dos mezclas diastereoméricas con 7,0 min y 7,7 min de tiempos de retención entre los isómeros.</p>
74		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 75  ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 74 fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 3,8 min</p>
75		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 74  ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 75 fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 5,0 min</p>
76		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 77  ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 76 fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 3,7 min</p>

(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
77		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 76  ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 77 fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 6,1 min</p>
78		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 79  ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 78 fue &gt;99,5 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, IPA/Hex/TFA = 10/90/0,1, 1 ml/min, Tiempo de retención 5,27 min</p>
79		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 78  ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 79 fue &gt;99,5 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, IPA/Hex/TFA = 10/90/0,1, 1 ml/min. Tiempo de retención 9,25 min</p>
80		i) Racemato
81		i) Racemato
82		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 83  ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 82 fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/20, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,2 min</p>



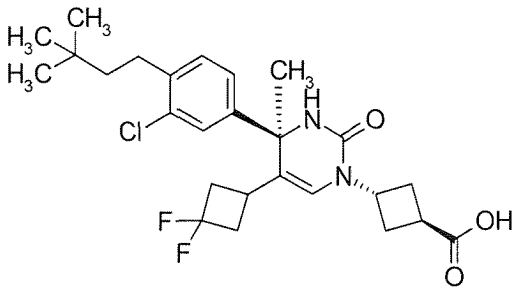
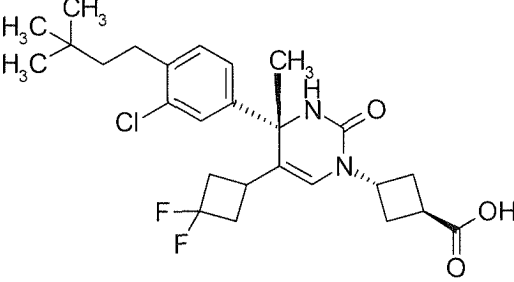
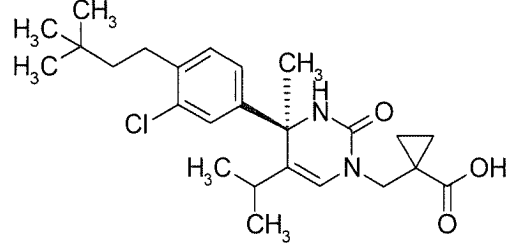
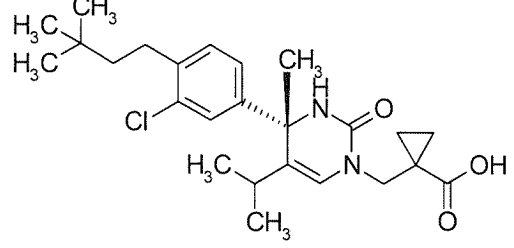
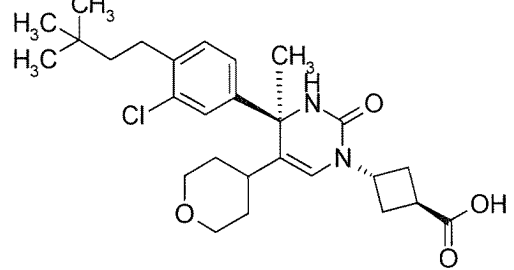
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
83		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 82            ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 83 fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/20, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 6,3 min</p>
84		i) Racemato
85		i) Racemato
86		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 87            ii) La pureza óptica del éster etílico fue &gt;99 %ee. Condición analítica del éster etílico del Ejemplo 86, Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,9 min</p> <p>La pureza óptica del Ejemplo 86 fue &gt;99 %ee            Condición analítica del Ejemplo 86, Columna quiral AD-3R, H<sub>2</sub>O/MeCN/HCOOH = 30/70/0,1, Caudal 0,5 ml/min, Tiempo de retención 6,0 min</p>
87		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 86            ii) La pureza óptica del éster etílico fue &gt;99 %ee. Condición analítica del éster etílico del Ejemplo 87, Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 7,1 min</p> <p>La pureza óptica del Ejemplo 87 fue &gt;99 %ee.            Condición analítica del Ejemplo 87, Columna quiral AD-3R, H<sub>2</sub>O/MeCN/HCOOH = 30/70/0,1, Caudal 0,5 ml/min, Tiempo de retención 9,0 min  <math>[\alpha]_D^{25} = +112,6^\circ</math> (c = 1,00, MeOH)</p>
88		<p>i) Diastereómero del Ejemplo 89            ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 88 fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/20, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 3,7 min</p>

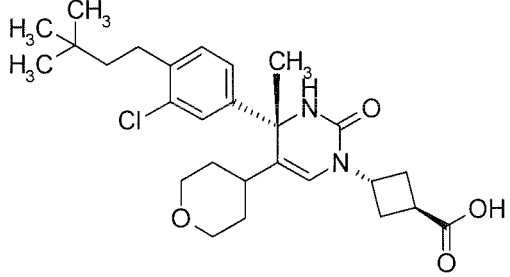
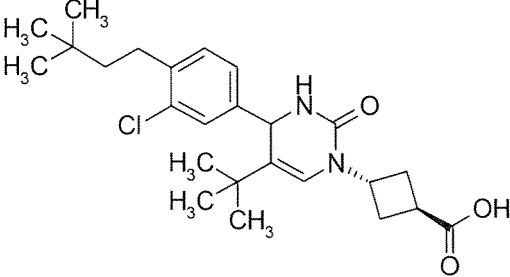
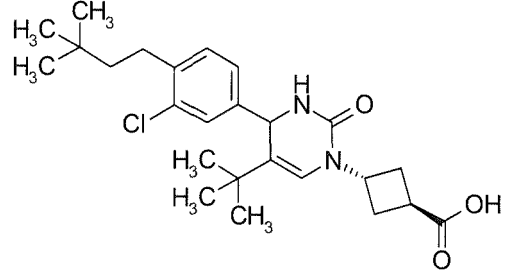
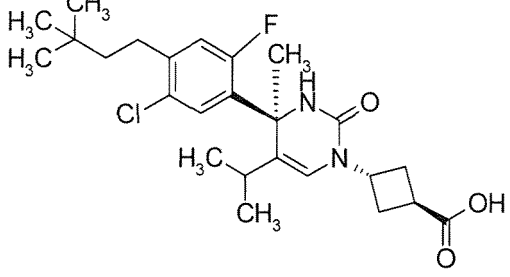
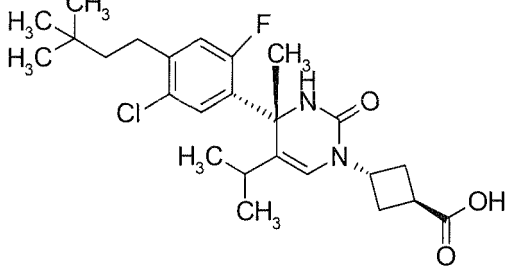
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
89		i) Diastereómero del Ejemplo 88 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 89 fue >99 %ee  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/20, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 5,6 min
90		i) Racemato
91		i) Enantiómero del Ejemplo 92 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 91 fue >99 %ee  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/20. Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,5 min
92		i) Enantiómero del Ejemplo 91 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 92 fue >99 %ee  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/20. Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 7,5 min
93		i) Enantiómero del Ejemplo 94 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 93 fue >99 %ee  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 5,3 min
94		i) Enantiómero del Ejemplo 93 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 94 fue >99 %ee  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 6,8 min

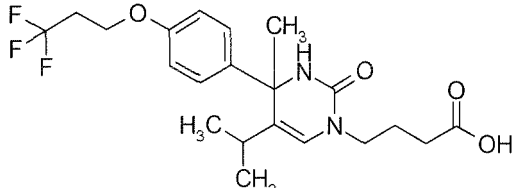
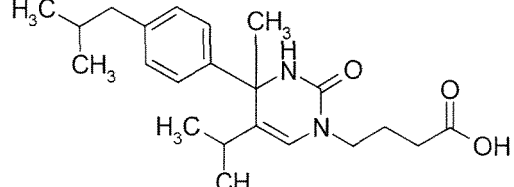
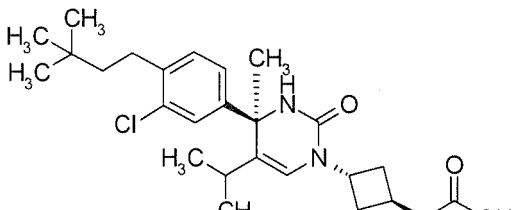
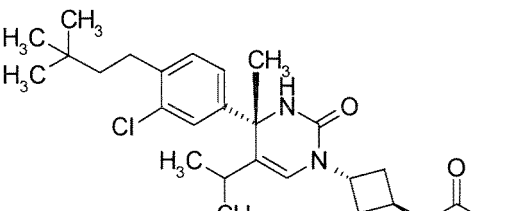
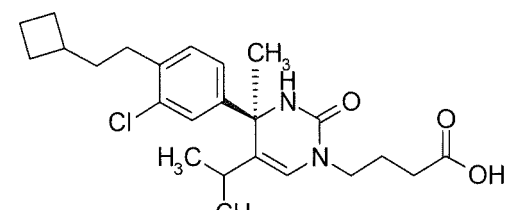
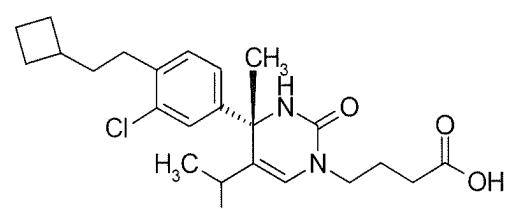
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
95		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 96            ii) Condición analítica del éster metílico del Ejemplo 95</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 5,0 min</p>
96		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 95            ii) Condición analítica del éster metílico del Ejemplo 96</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 9,7 min</p>
97		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 98            ii) La pureza óptica del éster etílico del Ejemplo 97 fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,2 min</p>
98		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 97            ii) La pureza óptica del éster etílico del Ejemplo 98 fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 6,2 min</p>
99		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 100            ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 99 fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/20, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,3 min</p>

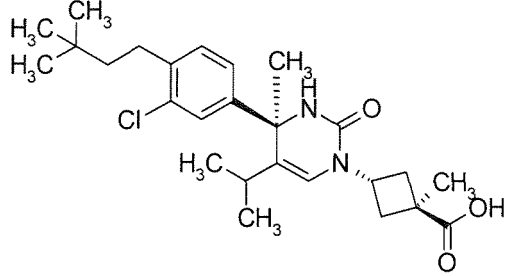
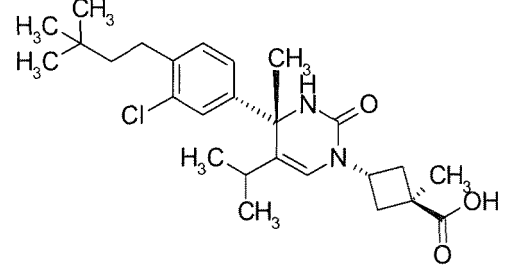
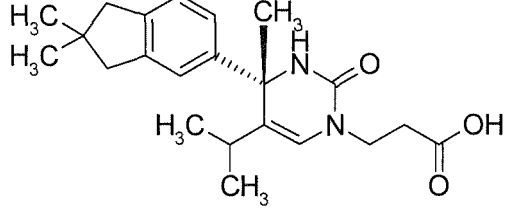
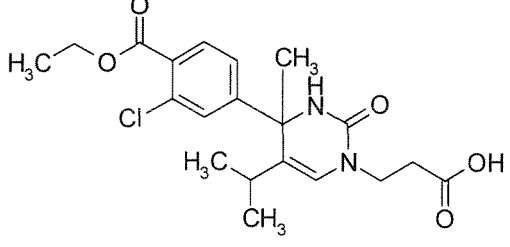
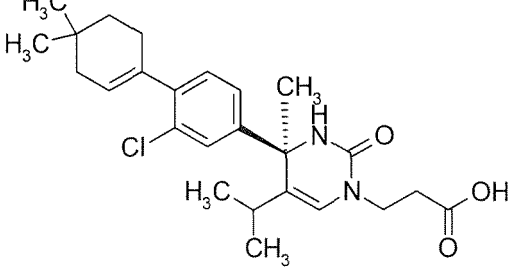
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
100		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 99  ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 100 fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/20, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 8,9 min</p>
101		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 102  ii) Condición analítica del éster metílico del Ejemplo 101</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/20. Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 7,3 min</p>
102		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 101  ii) Condición analítica del éster metílico del Ejemplo 102</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/20, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 7,9 min</p>
103		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 104  ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 103 fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,7 min</p>
104		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 103  ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 104 fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 12,4 min</p>

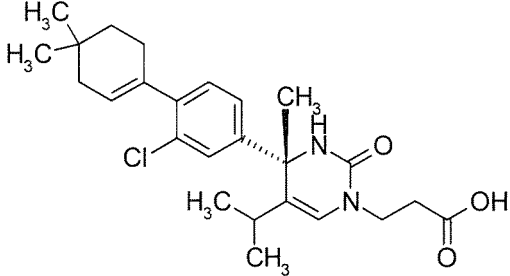
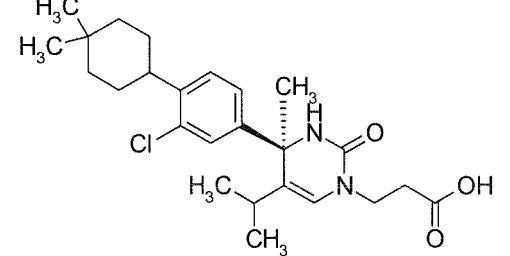
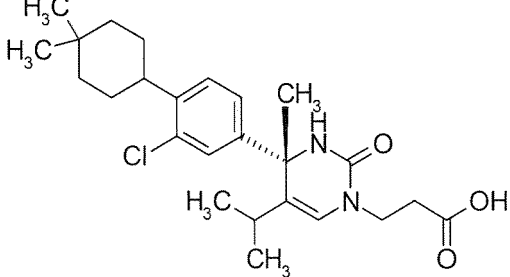
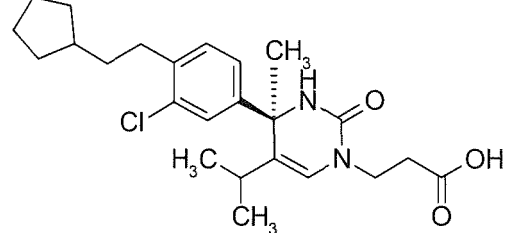
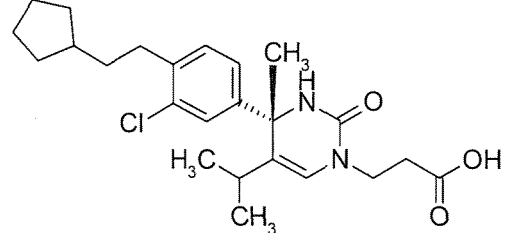
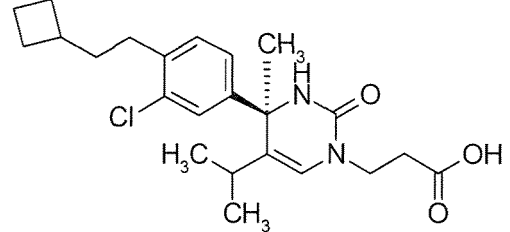
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
105		i) Racemato
106		i) Racemato
107		i) Enantiómero del Ejemplo 108 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 107 fue >99 %ee  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 3,4 min. La configuración relativa de sustituyentes en el anillo ciclobutano se estimó como isómero trans
108		i) Enantiómero del Ejemplo 107 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 108 fue >99 %ee  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,9 min
109		i) Enantiómero del Ejemplo 110 ii) Condición analítica del éster metílico del Ejemplo 109  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 5,7 min
110		i) Enantiómero del Ejemplo 109 ii) Condición analítica del éster metílico del Ejemplo 110  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min. Tiempo de retención 9,3 min

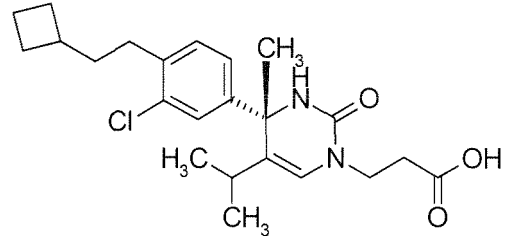
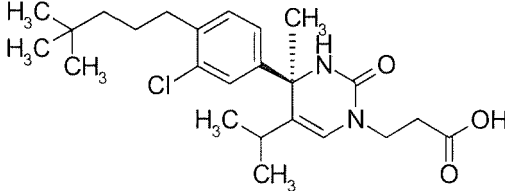
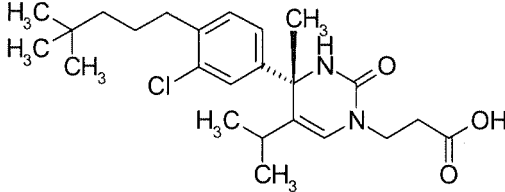
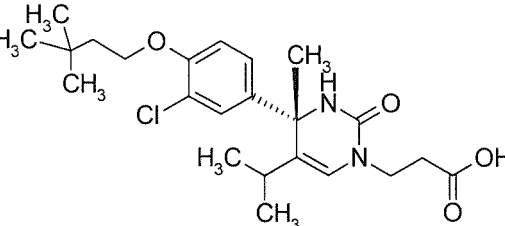
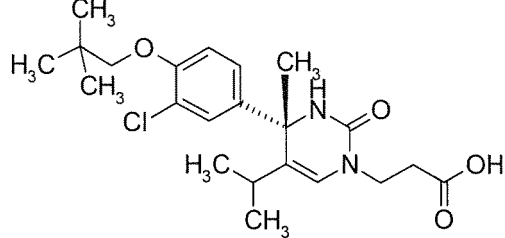
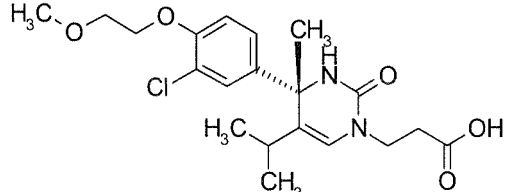
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
111		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 112  ii) La pureza óptica del éster etílico del Ejemplo 111 fue 86,6 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 3,8 min</p>
112		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 111  ii) La pureza óptica del éster etílico del Ejemplo 112 fue 98,8 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,3 min</p>
113		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p>
114		<p>i) Racemato</p>
115		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 116  ii) La pureza óptica fue &gt;99 %ee. Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 115, Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10. Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,1 min</p> <p>Condición analítica del Ejemplo 115, Columna quiral AD-3R, H<sub>2</sub>O/MeCN/HCOOH = 30/70/0,1, Caudal 0,5 ml/min, Tiempo de retención 6,0 min</p>

(continuación)

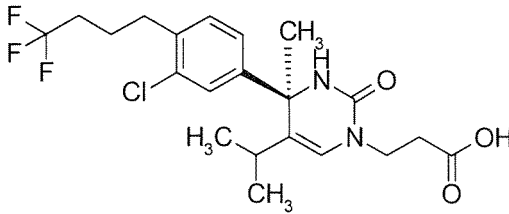
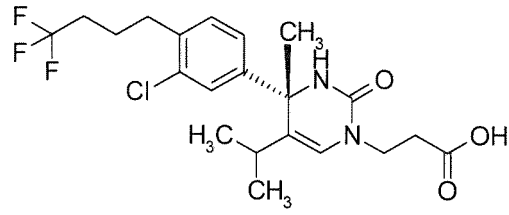
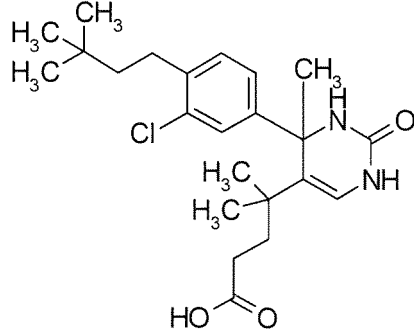
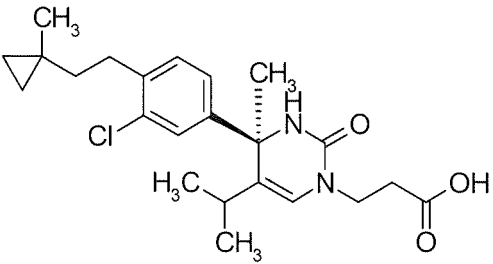
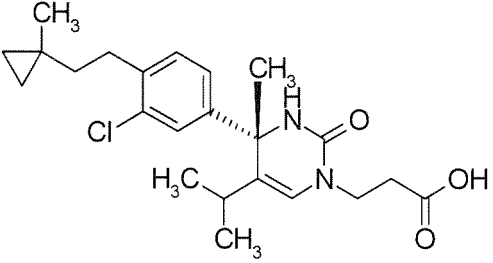
Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
116		i) Enantiómero del Ejemplo 115 ii) La pureza óptica fue >99 %ee. Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 116, Columna quirál IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 6,4 min. Condición analítica del Ejemplo 116, Columna quirál AD-3R, H <sub>2</sub> O/MeCN/HCOOH = 30/70/0,1, Caudal 0,5 ml/min, Tiempo de retención 9,2 min $[\alpha]_D^{25} = + 106,1^\circ$ (c = 1,00, MeOH)
117		i) Enantiómero del Ejemplo 118 ii) Preparado por hidrólisis de éster etílico del Ejemplo 117  Condición analítica de éster etílico, Columna quirál IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,1 min
118		i) Enantiómero del Ejemplo 117 ii) Sintetizado por hidrólisis de éster etílico del Ejemplo 118  Condición analítica de éster etílico, Columna quirál IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 6,4 min
119		i) Enantiómero del Ejemplo 120 ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 119  Columna quirál IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,8 min
120		i) Enantiómero del Ejemplo 119 ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 120  Columna quirál IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 8,9 min
121		i) Enantiómero del Ejemplo 122 ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 121  Columna quirál IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,7 min

(continuación)

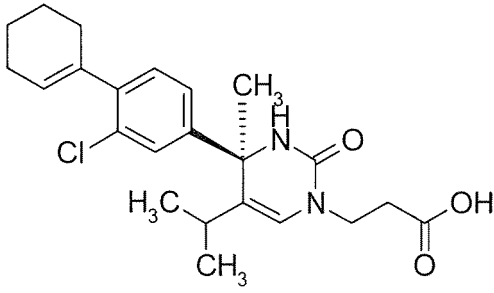
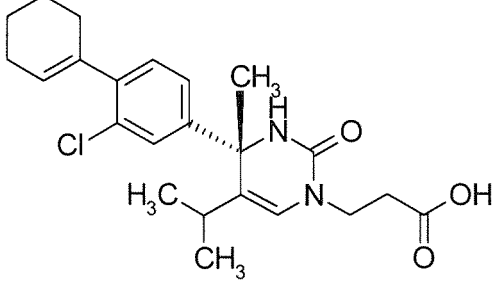
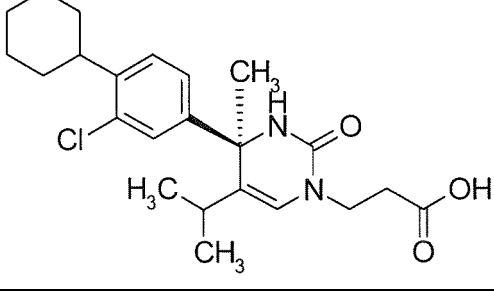
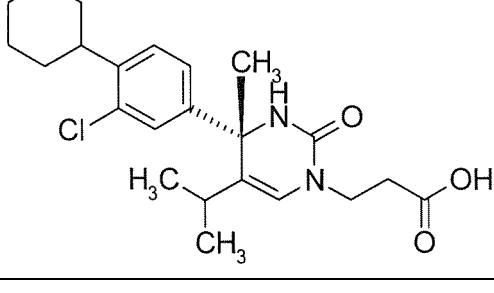
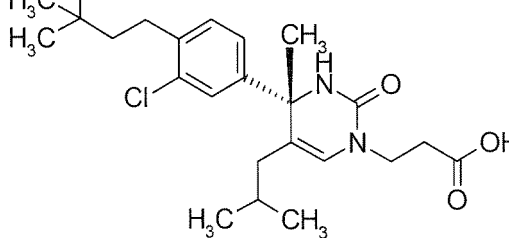
Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
122		i) Enantiómero del Ejemplo 121 ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 122  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 7,8 min
123		i) Enantiómero del Ejemplo 124 ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 123  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min. Tiempo de retención 4,2 min
124		i) Enantiómero del Ejemplo 123 ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 124  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 6,7 min
125		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
126		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
127		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)



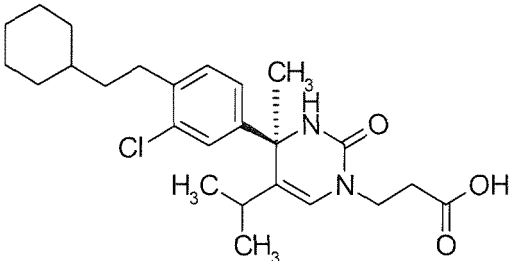
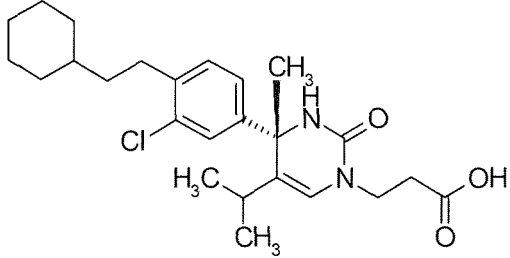
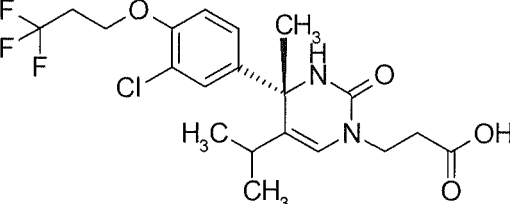
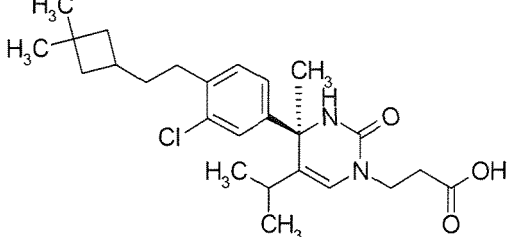
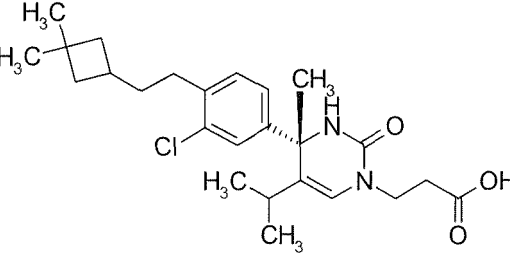
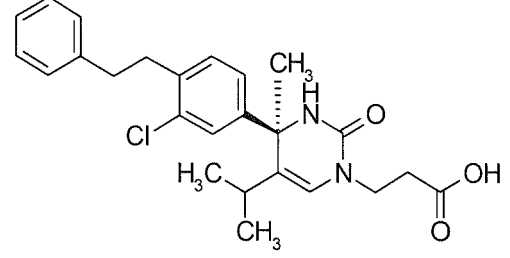
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
128		i) Enantiómero del Ejemplo 129 ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 128  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min. Tiempo de retención 5,1 min
129		i) Enantiómero del Ejemplo 129 ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 128  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 11,1 min
130		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
131		i) Enantiómero del Ejemplo 132 ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 131  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min. Tiempo de retención 5,0 min
132		i) Enantiómero del Ejemplo 131 ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 132  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 8,7 min

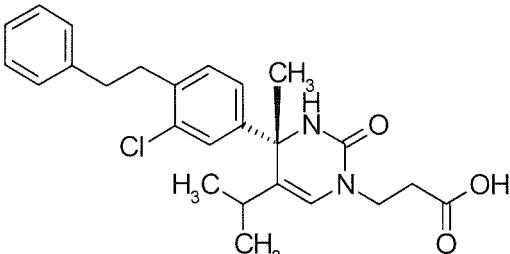
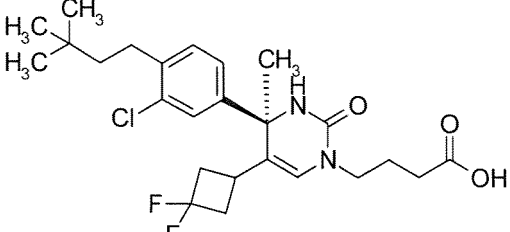
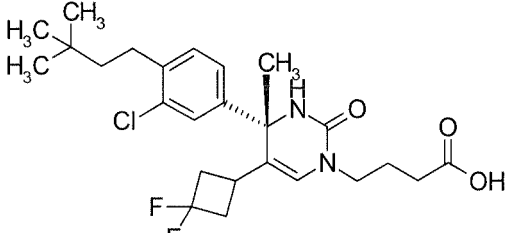
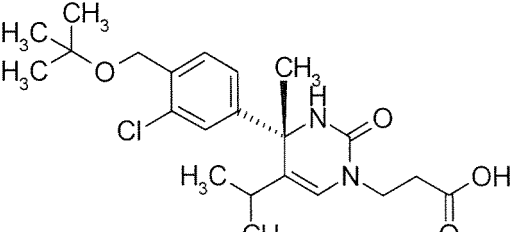
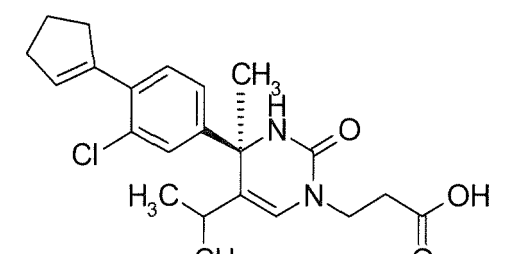
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
133		i) Enantiómero del Ejemplo 134 ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 133  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min. Tiempo de retención 4,4 min
134		i) Enantiómero del Ejemplo 133 ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 134  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 5,9 min
135		i) Enantiómero del Ejemplo 136. Preparado por reducción de éster etílico del Ejemplo 133 ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 135  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,4 min
136		i) Enantiómero del Ejemplo 135. Preparado por reducción de éster etílico del Ejemplo 134 ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 136  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 5,9 min
137		i) Producto ópticamente activo ii) Columna quiral AD-3R, H <sub>2</sub> O/MeCN/HCOOH = 30/70/0,1, Caudal 0,5 ml/min, Tiempo de retención 9,2 min  $[\alpha]_D^{25} = +113,4^\circ$ (c = 0,5, MeOH)

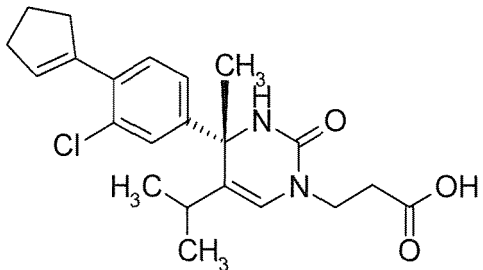
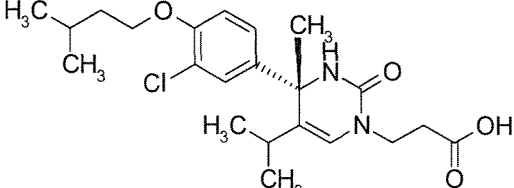
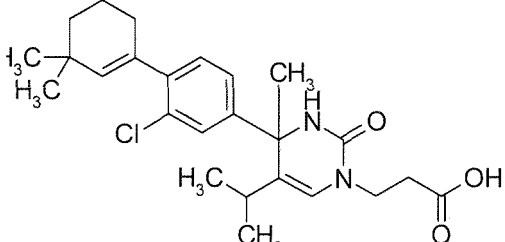
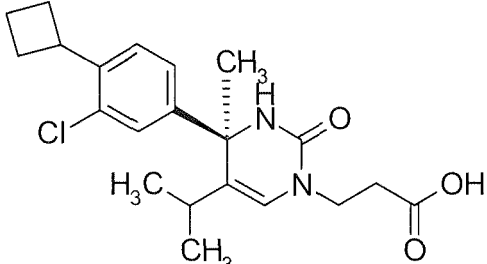
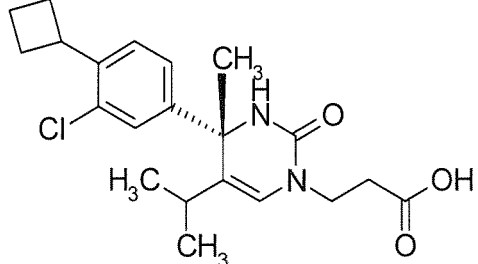
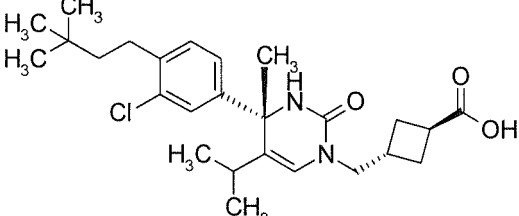
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
138		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 139  ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 138 fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,9 min</p>
139		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 138  ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 139 fue &gt;99 %ee</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 8,7 min</p>
140		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p>
141		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 142  ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 141</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min. Tiempo de retención 4,1 min</p>
142		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 141  ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 142</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min. Tiempo de retención 7,5 min</p>
143		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 144  ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 143</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 6,0 min</p>

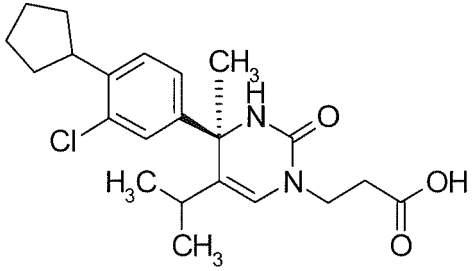
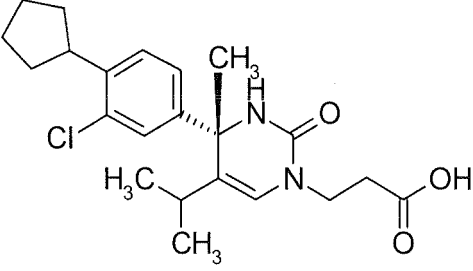
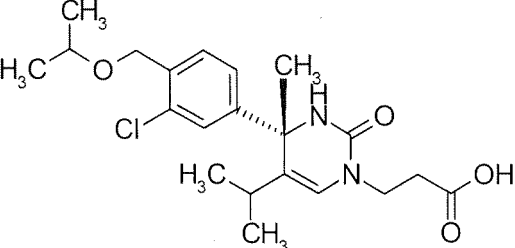
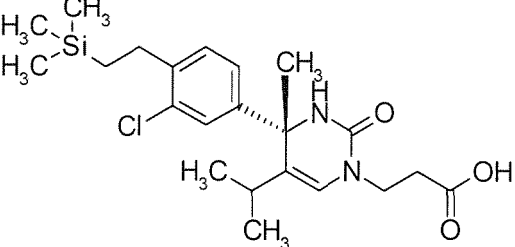
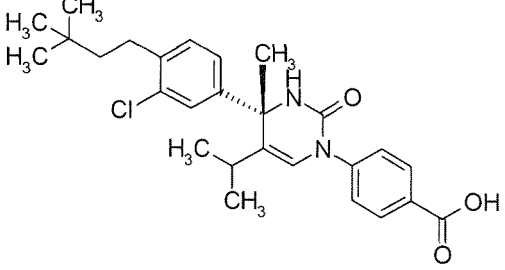
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
144		i) Enantiómero del Ejemplo 143 ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 144  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 11,1 min
145		i) Enantiómero del Ejemplo 146 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 145 fue >99 %ee  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 5,1 min
146		i) Enantiómero del Ejemplo 145 ii) La pureza óptica del éster metílico del Ejemplo 146 fue >99 %ee  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 8,6 min
147		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
148		i) Enantiómero del Ejemplo 149 ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 148  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,9 min

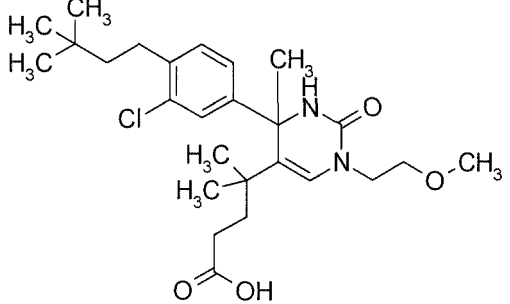
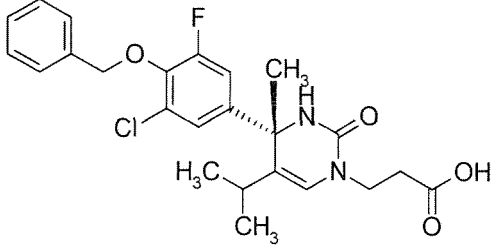
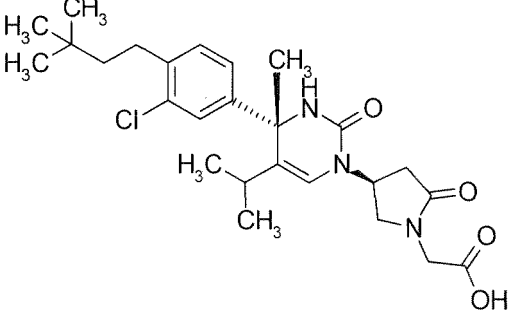
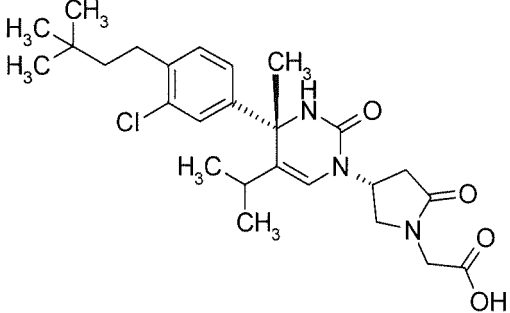
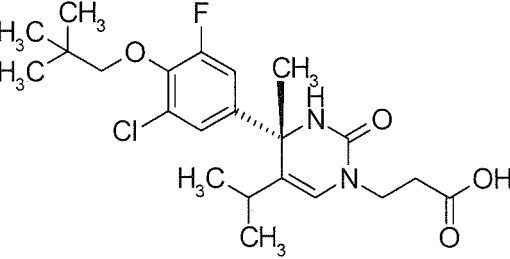
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
149		<p>i) Enantiómero del Ejemplo 148  ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 149</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min. Tiempo de retención 8,7 min</p>
150		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p>
151		<p>i) Producto ópticamente activo  ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 151</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Se preparó a partir de una fracción con 6,1 min de tiempo de retención entre las fracciones con tiempos de retención de 4,2 min y 6,1 min</p>
152		<p>i) Producto ópticamente activo  ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 152</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 5,1 min</p>
153		<p>i) Producto ópticamente activo  ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 153</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 7,5 min</p>
154		<p>i) Producto ópticamente activo  ii) Columna quiral AD-3R, H<sub>2</sub>O/MeCN/HCOOH = 30/70/0,1. Caudal 0,5 ml/min, Tiempo de retención 12,1 min</p> <p><math>[\alpha]_D^{25} = +141,2^\circ</math> (c = 0,05, MeOH)</p>

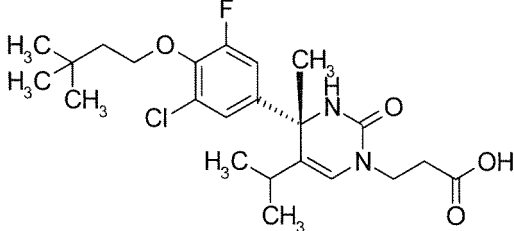
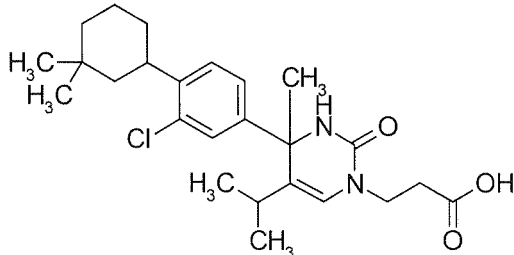
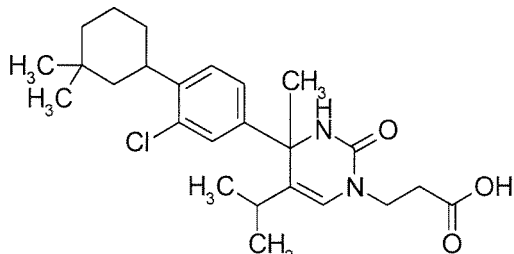
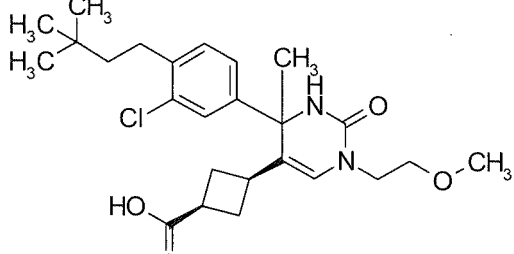
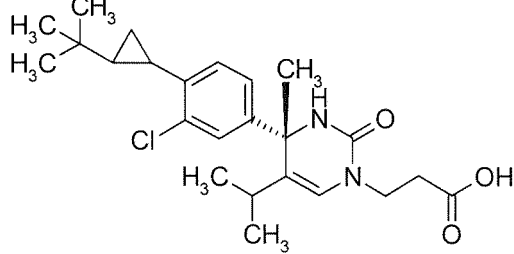
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
155		i) Enantiómero del Ejemplo 156. Misma configuración absoluta que el Ejemplo 148 (preparado por reducción del éster etílico del Ejemplo 148)
156		i) Enantiómero del Ejemplo 155. Misma configuración absoluta que el Ejemplo 149 (preparado por reducción del éster etílico del Ejemplo 149)
157		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
158		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
159		i) Producto ópticamente activo ii) Columna quiral AD-3R, H <sub>2</sub> O/MeCN/HCOOH = 30/70/0,1, Caudal 0,5 ml/min, Tiempo de retención 16,2 min $[\alpha]_D^{25} = +87,5^\circ$ (c = 0,25, MeOH)

(continuación)

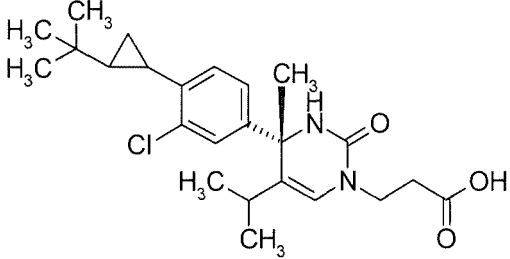
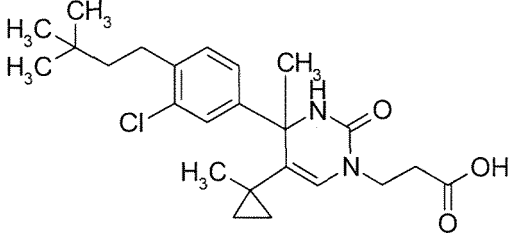
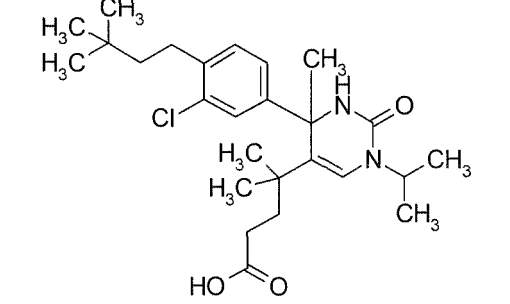
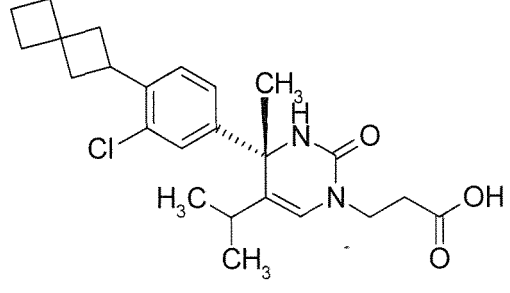
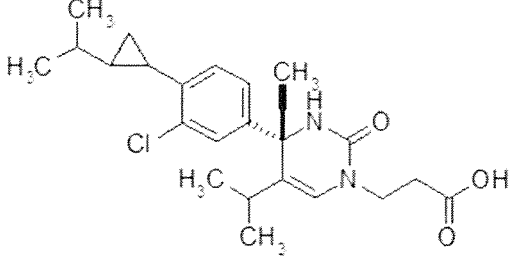
Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
160		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
161		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
162		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
163		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
164		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

(continuación)

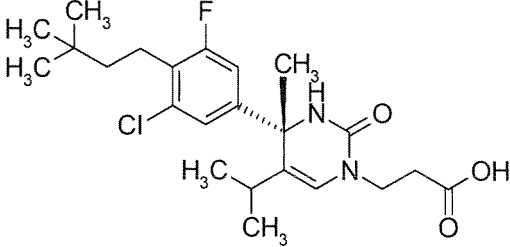
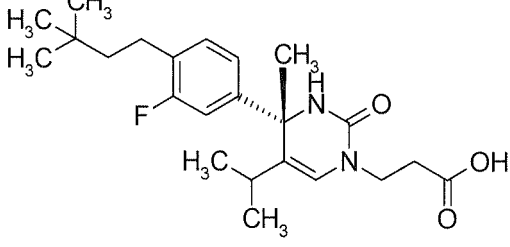
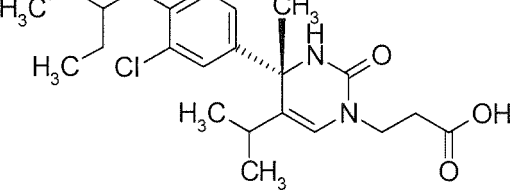
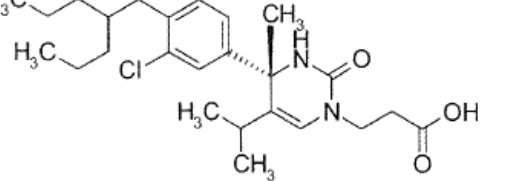
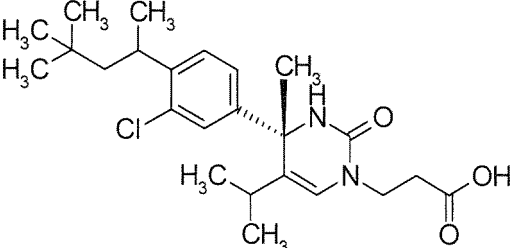
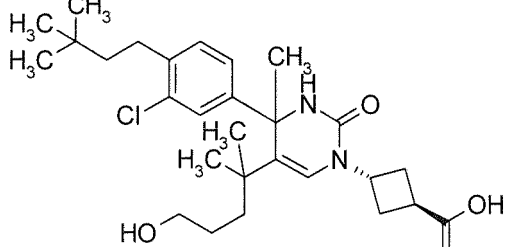
Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
165		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
166		i) Enantiómero individual. El Ejemplo 166 y el Ejemplo 167 son diastereómeros entre sí ii) El éster etílico del Ejemplo 166 se preparó por reducción del éster etílico del Ejemplo 151 (Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, el compuesto en una fracción con 6,9 min de tiempo de retención). Se preparó a partir del éster etílico (Columna quiral IA- 3, hexano/IPA = 80/20, Caudal 1 ml/min, el compuesto en una fracción de 3,8 min con tiempo de retención)
167		i) Enantiómero individual. El Ejemplo 166 y el Ejemplo 167 son diastereómeros entre sí ii) El éster etílico del Ejemplo 167 se preparó por reducción del éster etílico del Ejemplo 151 (Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, el compuesto en una fracción con 6,9 min de tiempo de retención). Se preparó a partir del éster etílico (Columna quiral IA- 3, hexano/IPA = 80/20, Caudal 1 ml/min, el compuesto en una fracción con 4,6 min de tiempo de retención)
168		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
169		i) Enantiómero individual. La estereoquímica del anillo ciclopropano se estimó como un isómero trans. El Ejemplo 169 y el Ejemplo 170 son diastereómeros entre sí ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 169 Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 6,7 min



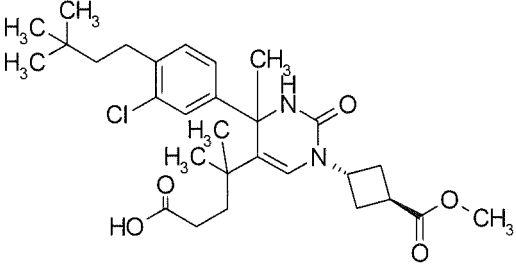
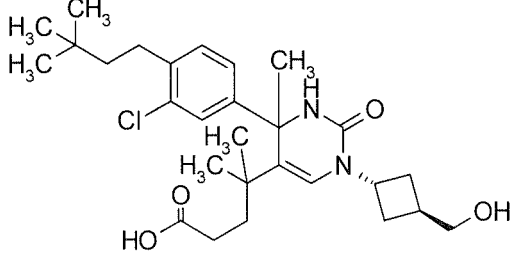
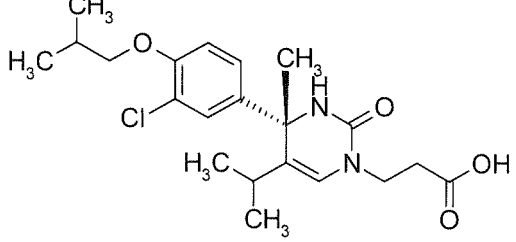
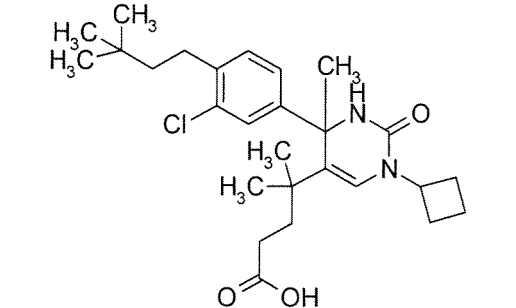
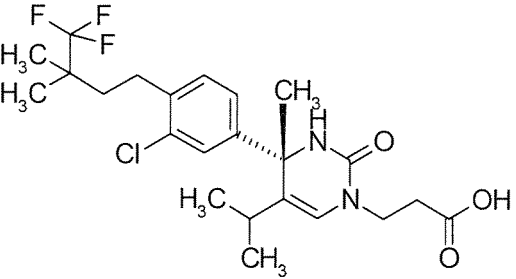
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
170		<p>i) Enantiómero individual. La estereoquímica del anillo ciclopropano se estimó como un isómero trans. El Ejemplo 169 y el Ejemplo 170 son diastereómeros entre sí</p> <p>ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 170</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 7,1 min</p>
171		<p>i) Producto ópticamente activo</p> <p>ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 171</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Se preparó a partir de una fracción con 6,6 min de tiempo de retención entre fracciones con 4,8 min y 6,6 min de tiempos de retención.</p>
172		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p>
173		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p>
174		<p>i) Enantiómero individual. La estereoquímica del anillo ciclopropano se estimó como un isómero trans</p> <p>ii) Condición analítica de éster etílico del Ejemplo 174</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 14,5 min</p>

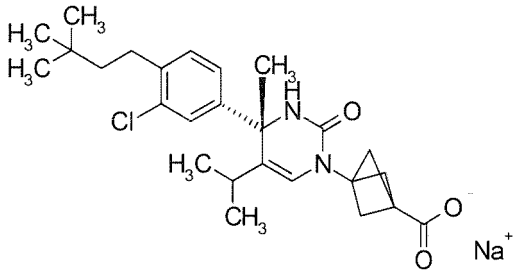
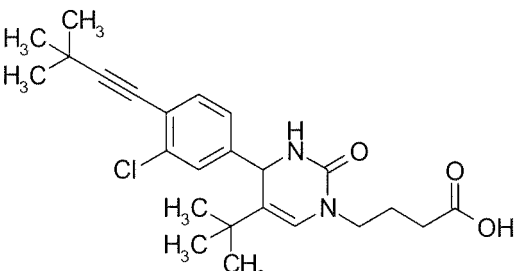
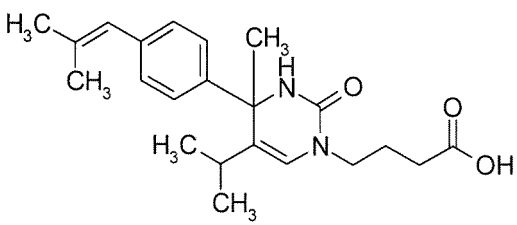
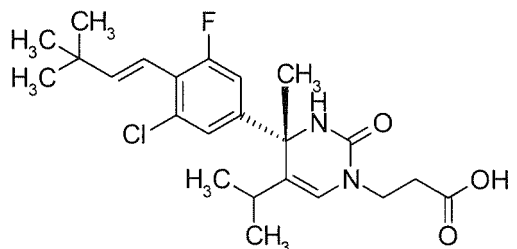
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
175		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
176		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
177		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
178		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
179		i) Mezcla diastereomérica de ácido 3-((S)-4-[3-cloro-4-((S)-1,3,3-trimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico y ácido 3-((S)-4-[3-cloro-4-((R)-1,3,3-trimetil-butil)-fenil]-5-isopropil-4-metil-2-oxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propiónico
180		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

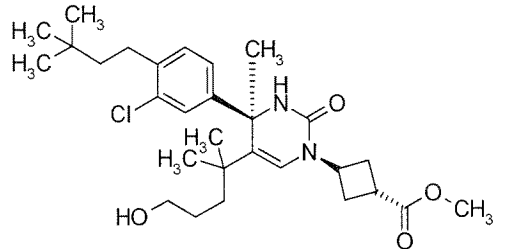
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
181		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
182		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
183		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
184		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
185		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

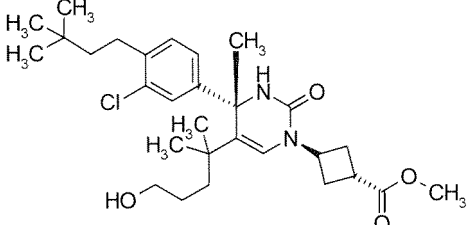
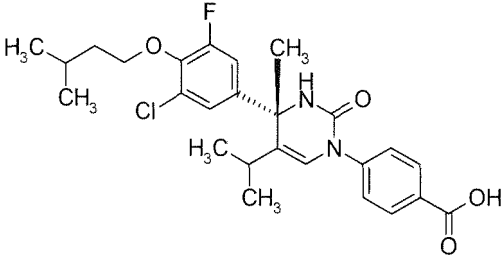
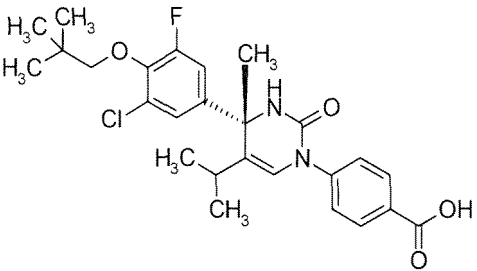
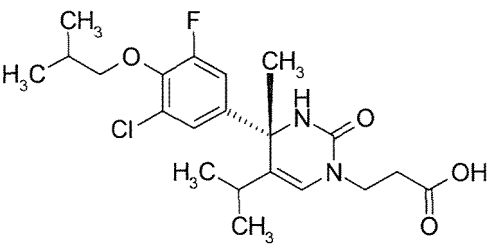
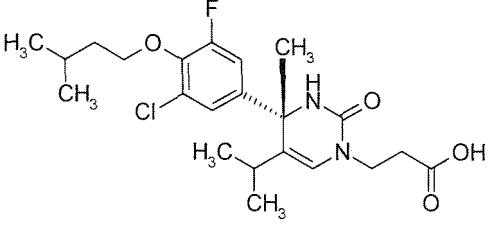
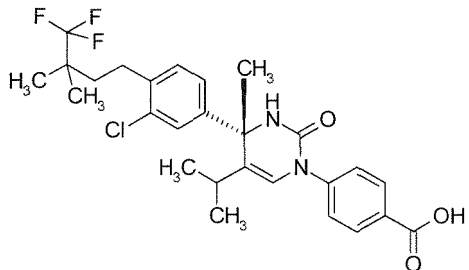
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
186		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada) ii) Sal de Na del Ejemplo 77
187		i) Racemato
188		i) Racemato
189		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

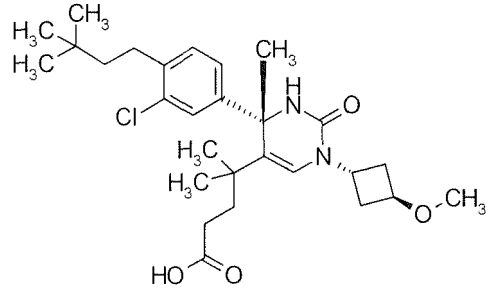
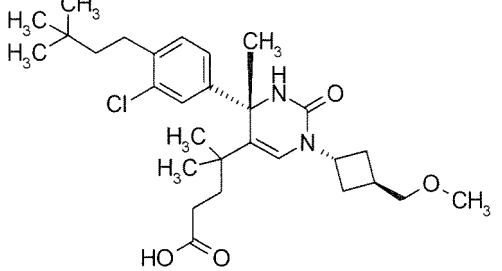
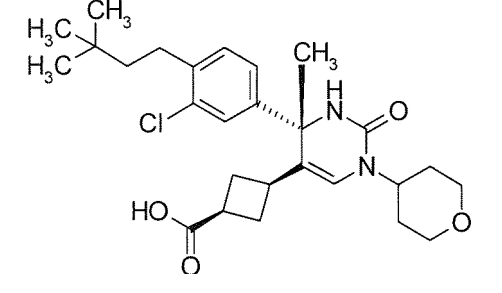
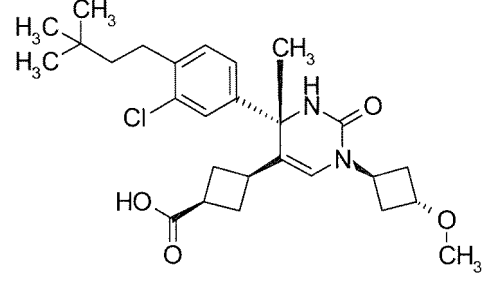
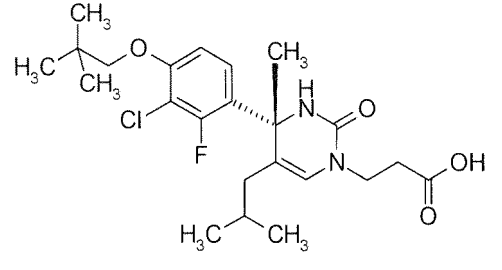
[Tabla 2]

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
190		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada) ii) Condiciones analíticas  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/20, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 4,7 min

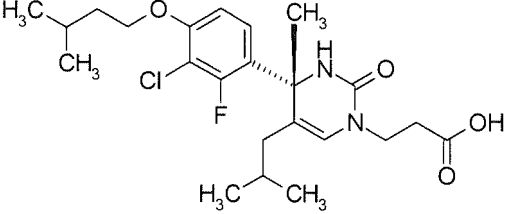
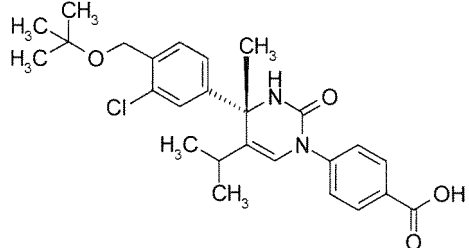
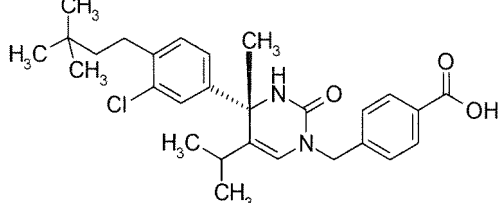
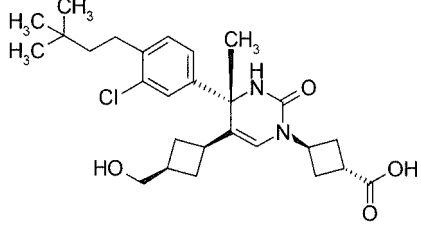
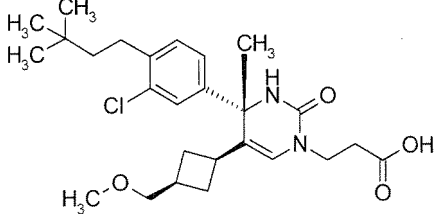
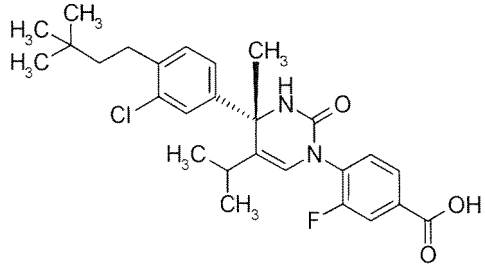
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
191		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada) ii) Condiciones analíticas  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/20, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 10,7 min
192		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
193		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
194		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
195		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
196		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

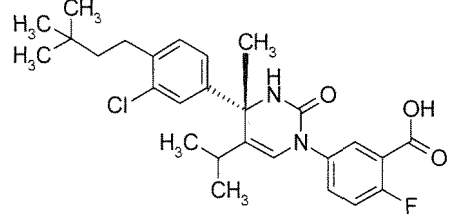
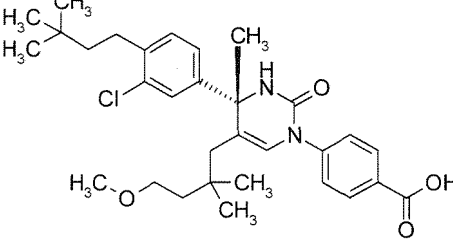
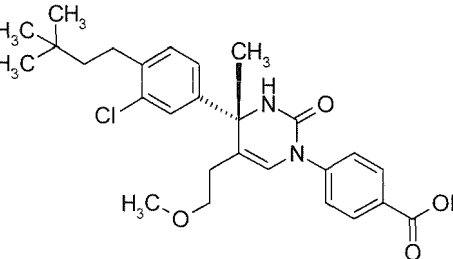
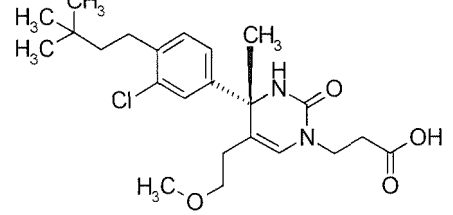
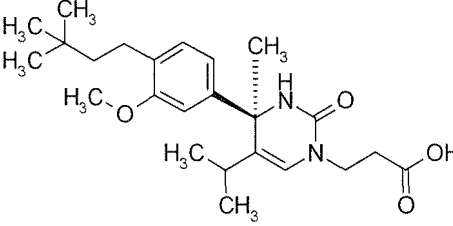
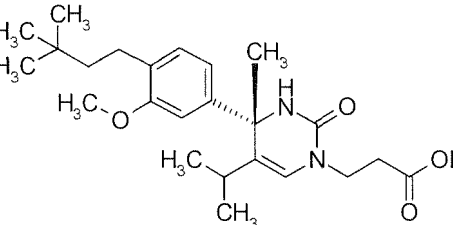
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
197		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p> <p>ii) La pureza óptica del alcohol, un precursor sintético, fue &gt;99 %ee</p> <p>Condición analítica del alcohol del Ejemplo 197</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/20, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 6,3 min</p>
198		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p>
199		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p> <p>ii) La pureza óptica del alcohol, un precursor sintético, fue &gt;99 %ee</p> <p>Condición analítica del alcohol del Ejemplo 199</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/20, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 5,7 min</p>
200		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p> <p>ii) La pureza óptica del alcohol, un precursor sintético, fue &gt;99 %ee</p> <p>Condición analítica del alcohol del Ejemplo 200</p> <p>Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/20, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 6,0 min</p>
201		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p>

(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
202		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
203		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
204		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
205		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada) ii) Condición analítica del éster metílico del Ejemplo 205  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/20, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 8,8 min
206		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
207		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
208		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
209		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
210		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
211		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
212		i) Enantiómero del Ejemplo 213 ii) La pureza óptica del éster etílico fue >99 %ee  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 5,2 min
213		i) Enantiómero del Ejemplo 212 ii) La pureza óptica del éster etílico fue >99 %ee  Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 90/10, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 8,3 min



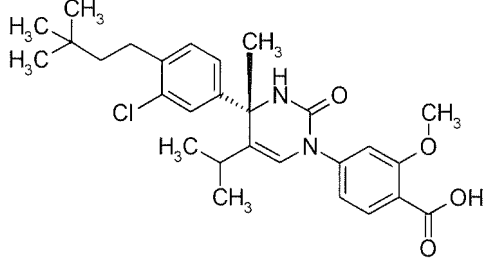
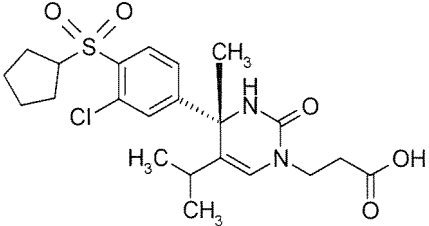
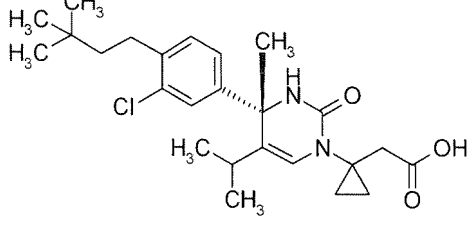
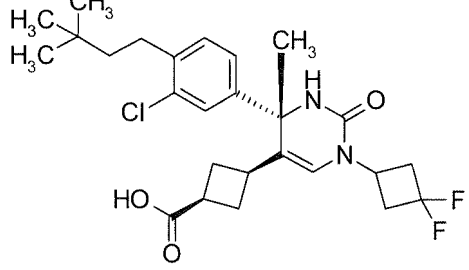
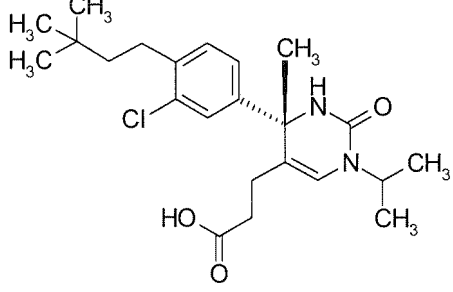
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
214		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
215		i) Una mezcla de dos diastereómeros
216		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
217		i) Una mezcla de dos diastereómeros
218		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
219		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

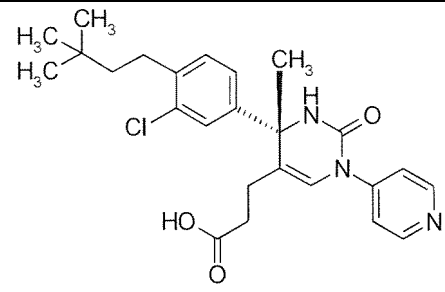
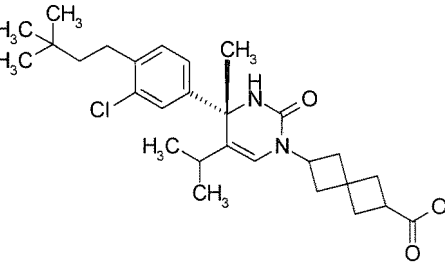
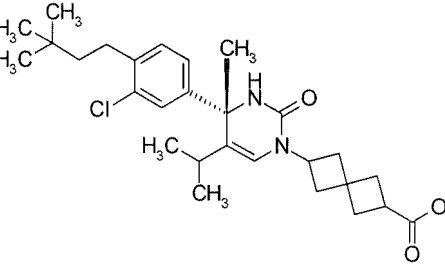
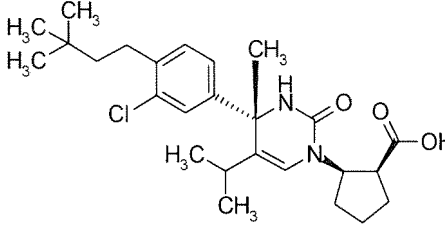
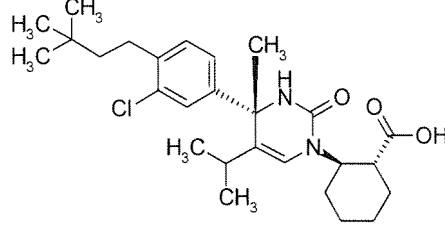
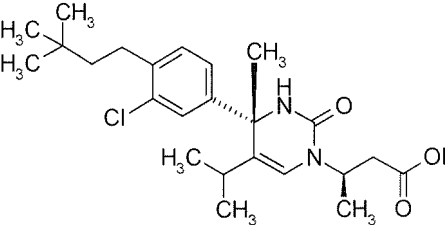
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
220		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
221		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
222		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
223		i) Una mezcla de dos diastereómeros
224		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
225		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

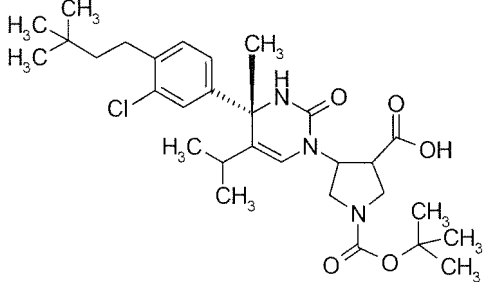
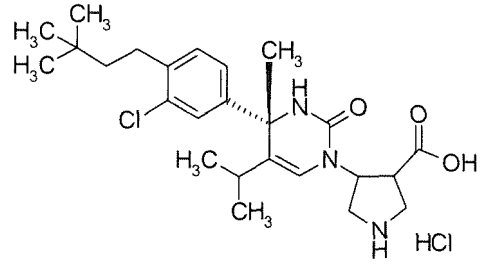
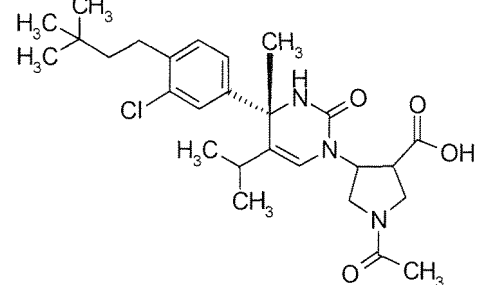
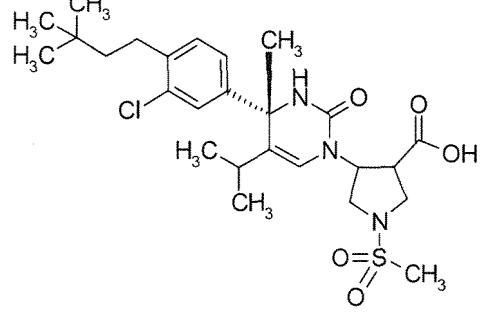
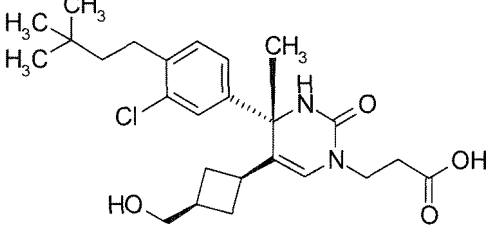
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
226		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
227		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
228		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
229		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
230		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

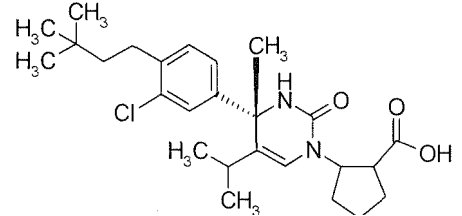
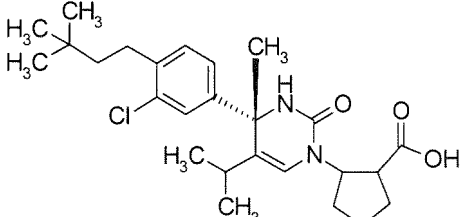
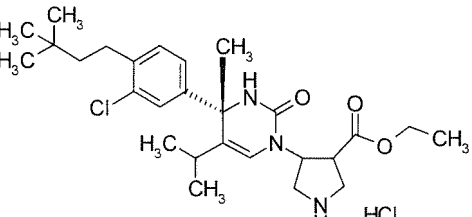
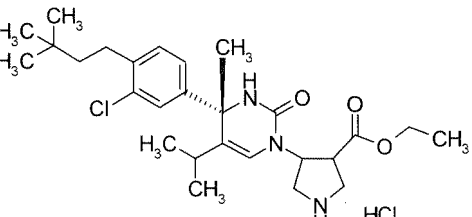
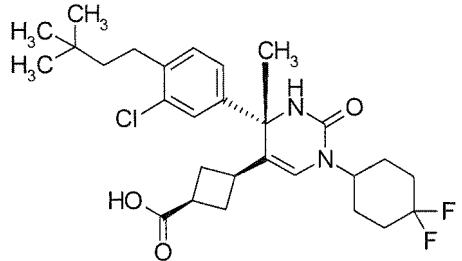
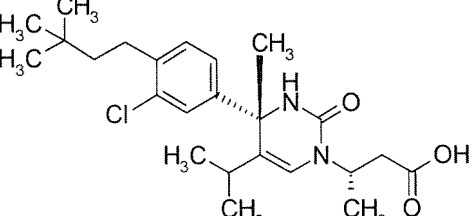
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
231		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
232		i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada) El Ejemplo 232 y el Ejemplo 233 son diastereómeros entre sí
233		i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada) El Ejemplo 232 y el Ejemplo 233 son diastereómeros entre sí
234		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
235		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
236		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

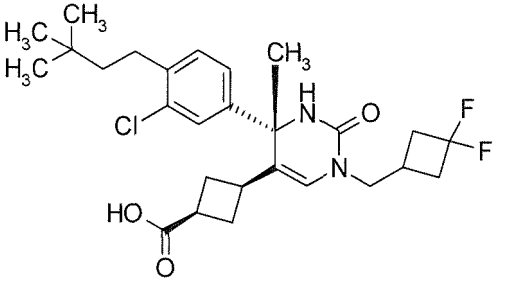
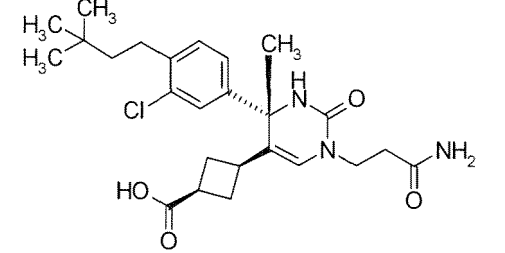
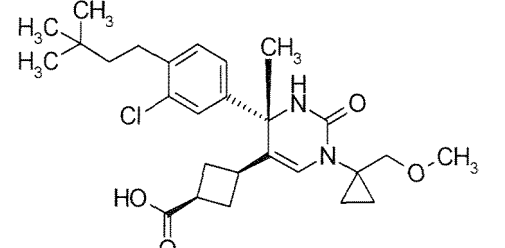
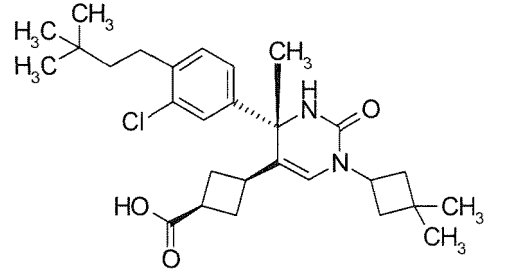
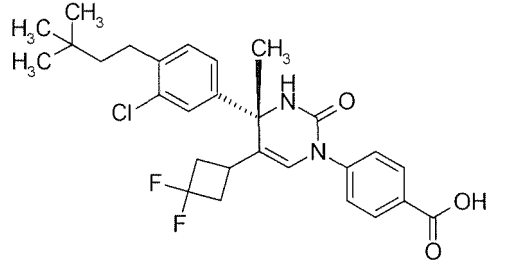
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
237		<p>i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada)</p> <p>La estereoquímica del anillo de pirrolidina se estimó como isómero trans</p>
238		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p> <p>La estereoquímica del anillo de pirrolidina se estimó como isómero trans</p>
239		<p>i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada)</p> <p>La estereoquímica del anillo de pirrolidina se estimó como isómero trans</p>
240		<p>i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada)</p> <p>La estereoquímica del anillo de pirrolidina se estimó como isómero trans</p>
241		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p>

(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
242		<p>i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada)</p> <p>La estereoquímica del anillo ciclopentano se estimó como isómero trans. El Ejemplo 242 y el Ejemplo 243 son diastereómeros entre sí</p>
243		<p>i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada)</p> <p>La estereoquímica del anillo ciclopentano se estimó como isómero trans. El Ejemplo 242 y el Ejemplo 243 son diastereómeros entre sí</p>
244		<p>i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada)</p> <p>La estereoquímica del anillo de pirrolidina se estimó como isómero trans. El Ejemplo 244 y el Ejemplo 245 son diastereómeros entre sí</p>
245		<p>i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada)</p> <p>La estereoquímica del anillo de pirrolidina se estimó como isómero trans. El Ejemplo 244 y el Ejemplo 245 son diastereómeros entre sí</p>
246		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p>
247		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p>

(continuación)

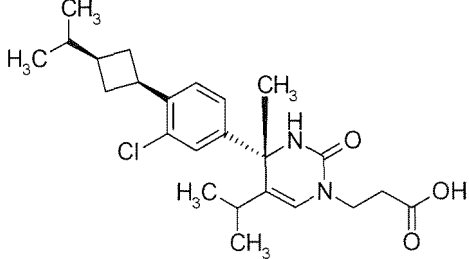
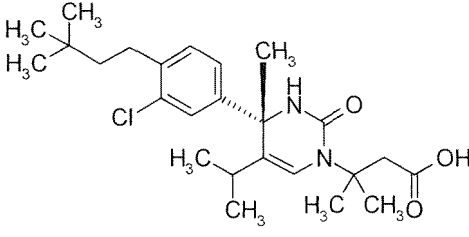
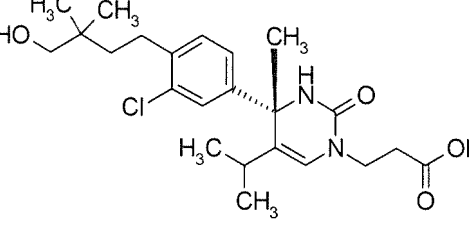
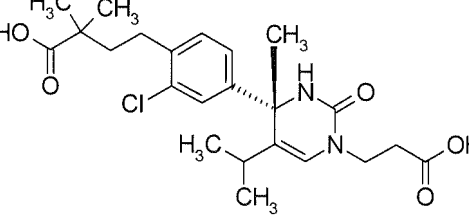
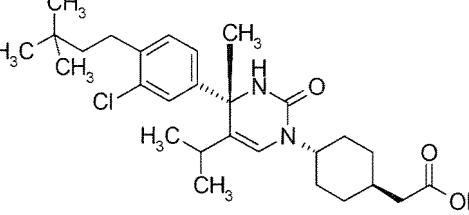
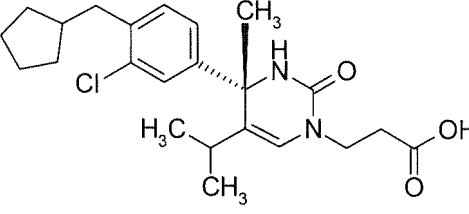
Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
248		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
249		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
250		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
251		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
252		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

(continuación)

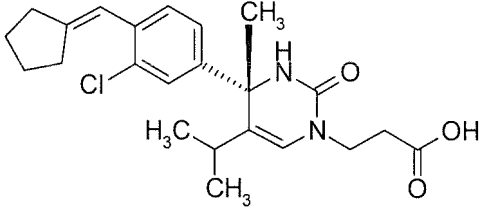
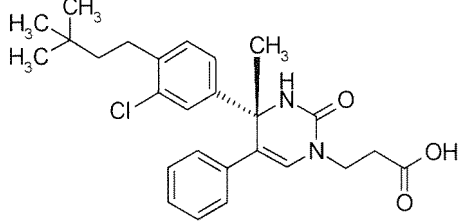
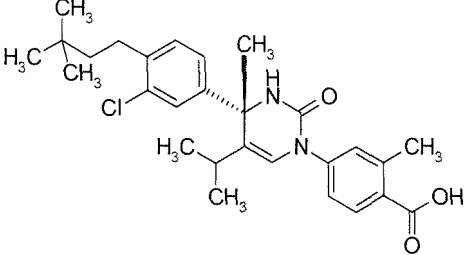
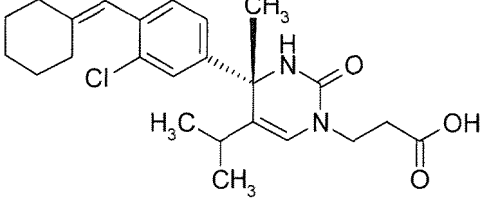
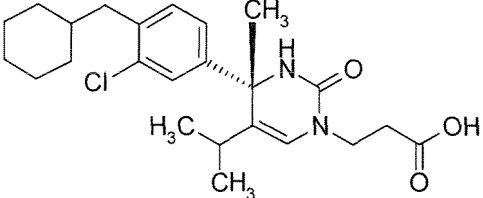
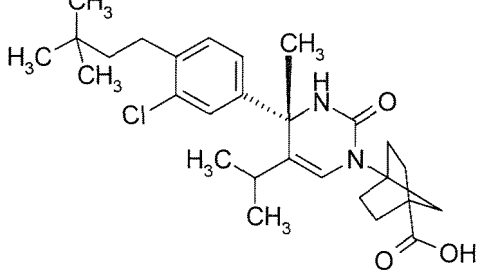
Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
253		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
254		i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada). La estereoquímica del anillo ciclohexano se estimó como isómero trans. El Ejemplo 254, Ejemplo 255, Ejemplo 256 y Ejemplo 257 son diastereómeros entre sí ii) La pureza óptica del Ejemplo 254 fue >99 %ee. Condición analítica del Ejemplo 254 JAI GEL-ODS-AP-A, MeCN/H <sub>2</sub> O/HCO <sub>2</sub> H = 90/10/0,1, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 10,2 min.
255		i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada). La estereoquímica del anillo ciclohexano se estimó como isómero cis. El Ejemplo 254, Ejemplo 255, Ejemplo 256 y Ejemplo 257 son diastereómeros entre sí ii) La pureza óptica del Ejemplo 255 fue >99 %ee. Condición analítica del Ejemplo 255 JAI GEL-ODS-AP-A, MeCN/H <sub>2</sub> O/HCO <sub>2</sub> H = 90/10/0,1, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 13,2 min.
256		i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada). La estereoquímica del anillo ciclohexano se estimó como isómero trans. El Ejemplo 254, Ejemplo 255, Ejemplo 256 y Ejemplo 257 son diastereómeros entre sí ii) La pureza óptica del Ejemplo 256 fue >99 %ee. Condición analítica del Ejemplo 256 JAI GEL-ODS-AP-A, MeCN/H <sub>2</sub> O/HCO <sub>2</sub> H = 90/10/0,1, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 11,7 min.
257		i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada). La estereoquímica del anillo ciclohexano se estimó como isómero cis. El Ejemplo 254, Ejemplo 255, Ejemplo 256 y Ejemplo 257 son diastereómeros entre sí ii) La pureza óptica del Ejemplo 257 fue >99 %ee. Condición analítica del Ejemplo 257 JAIGEL ODS-AP-A, MeCN/H <sub>2</sub> O/HCO <sub>2</sub> H = 90/10/0,1, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 14,0 min.



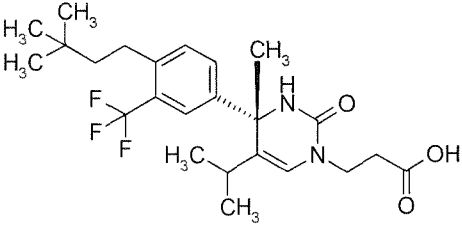
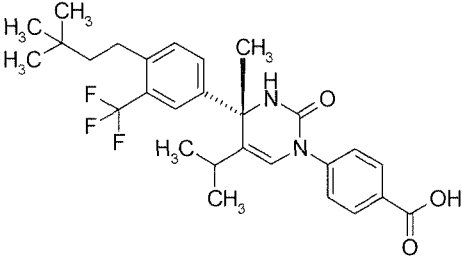
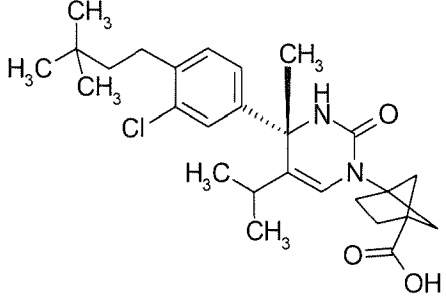
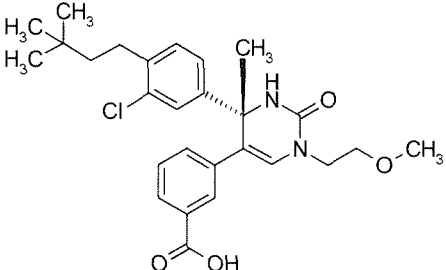
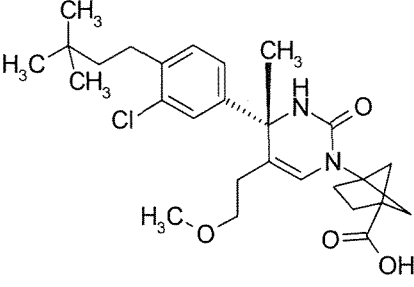
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
258		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
259		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
260		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
261		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
262		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
263		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

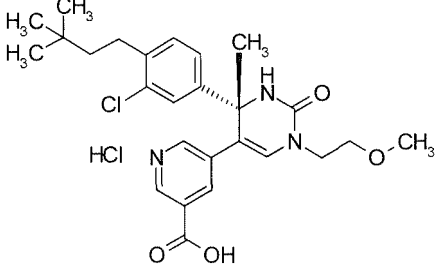
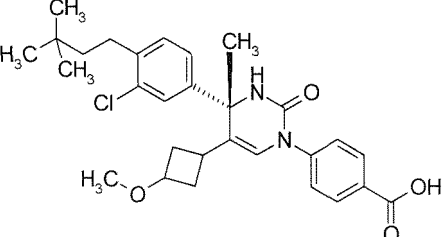
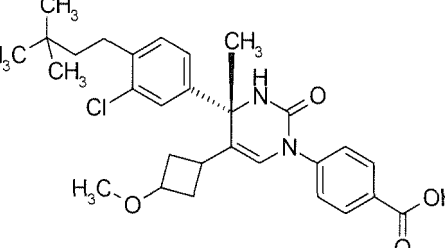
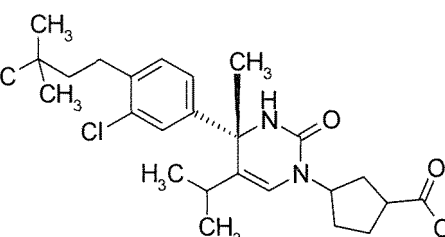
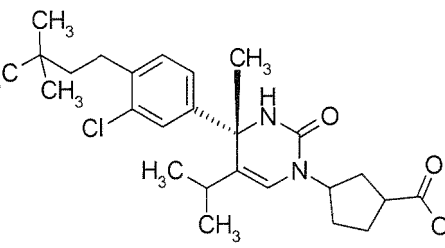
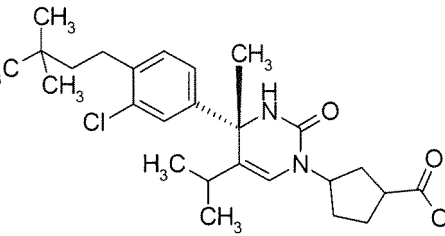
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
264		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
265		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
266		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
267		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
268		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
269		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

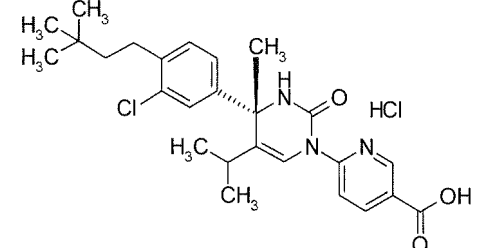
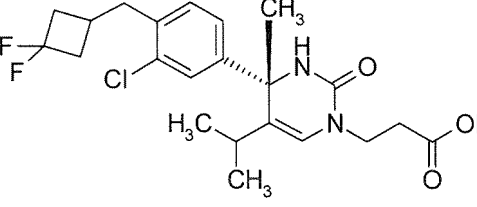
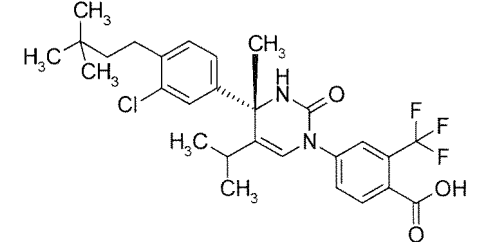
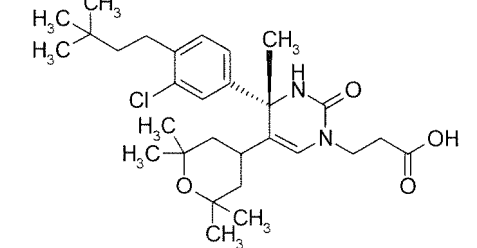
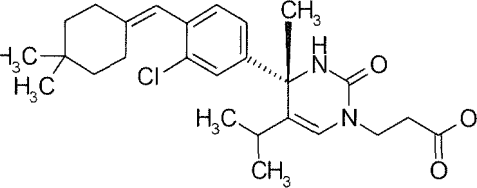
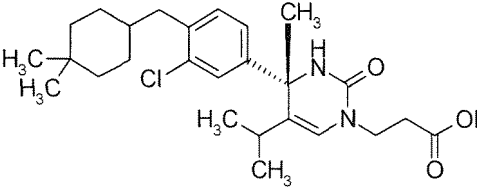
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
270		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
271		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
272		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
273		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
274		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
275		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
276		i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada) La estereoquímica del anillo ciclobutano no se determinó
277		i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada) La estereoquímica del anillo ciclobutano no se determinó
278		i) Enantiómero individual. La estereoquímica del anillo ciclopentano no se determinó. Los Ejemplos 64, 278, 279 y 280 son diastereómeros entre sí ii) La pureza óptica del Ejemplo 278 fue >99 %ee. Condición analítica del Ejemplo 278 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H <sub>2</sub> O/HCO <sub>2</sub> H = 90/10/0,1, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 9,1 min.
279		i) Enantiómero individual. La estereoquímica del anillo ciclopentano no se determinó. Los Ejemplos 64, 278, 279 y 280 son diastereómeros entre sí ii) La pureza óptica del Ejemplo 279 fue >99 %ee. Condición analítica del Ejemplo 279 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H <sub>2</sub> O/HCO <sub>2</sub> H = 90/10/0,1, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 10,4 min.
280		i) Enantiómero individual. La estereoquímica del anillo ciclopentano no se determinó. Los Ejemplos 64, 278, 279 y 280 son diastereómeros entre sí ii) La pureza óptica del Ejemplo 280 fue >99 %ee. Condición analítica del Ejemplo 280 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H <sub>2</sub> O/HCO <sub>2</sub> H = 90/10/0,1, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 10,8 min.

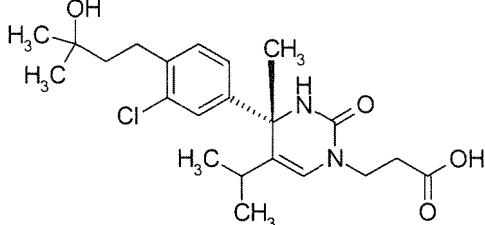
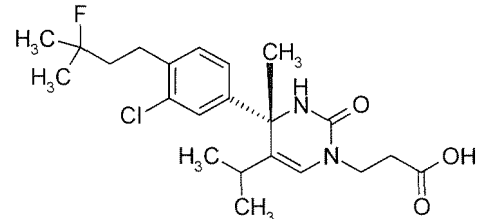
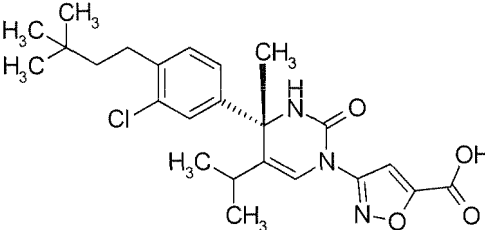
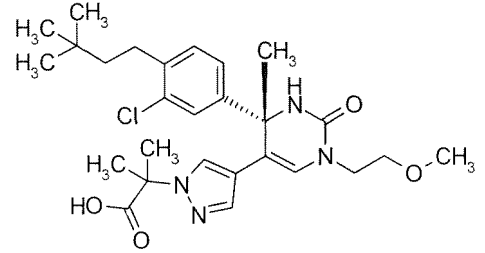
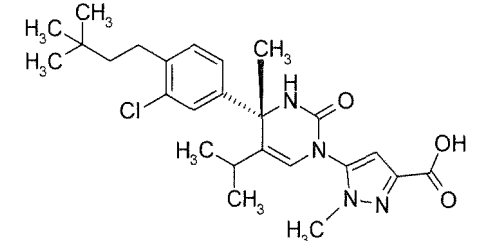
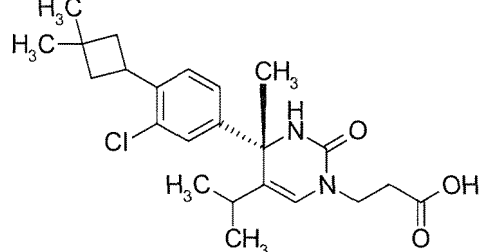
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
281		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
282		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
283		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
284		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
285		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
286		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

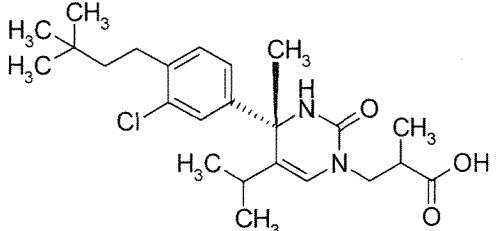
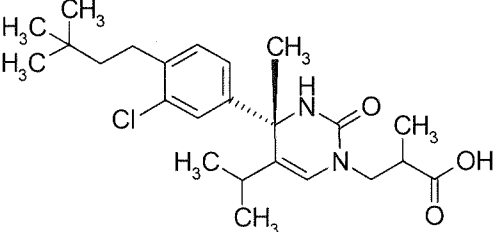
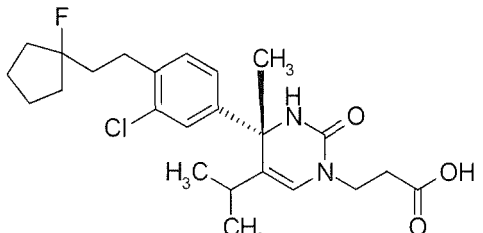
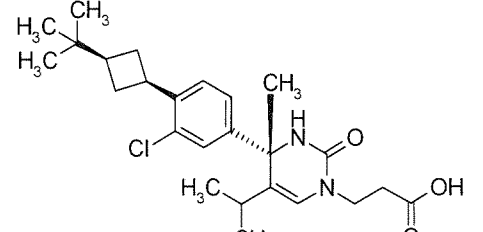
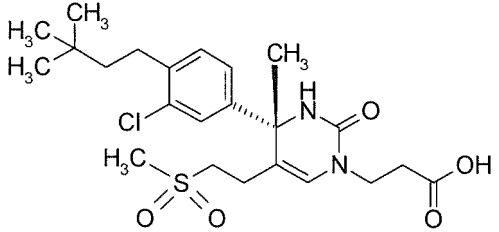
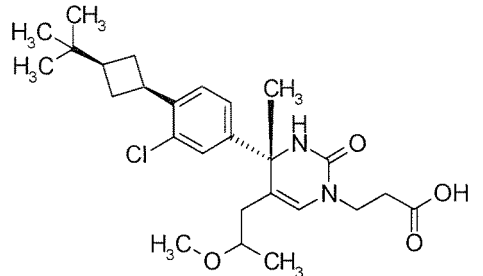
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
287		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
288		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
289		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
290		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
291		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
292		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

(continuación)

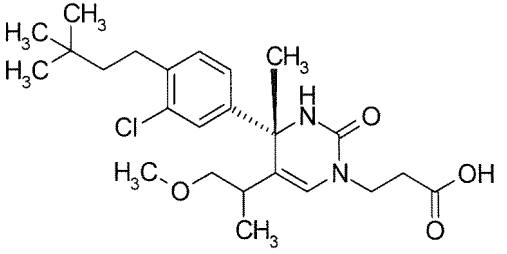
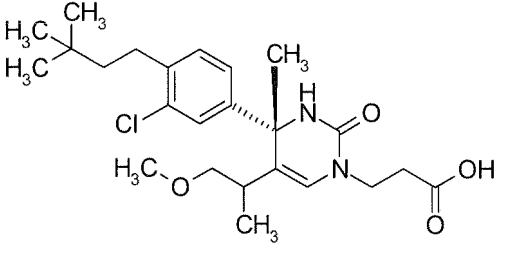
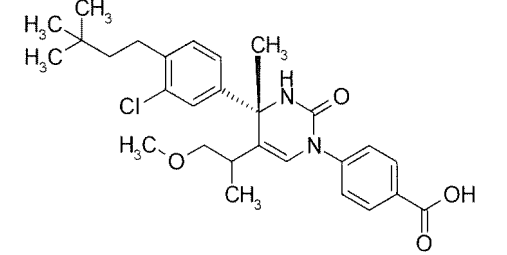
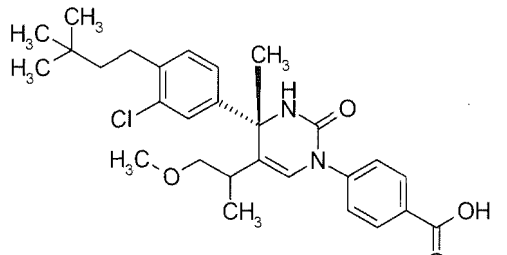
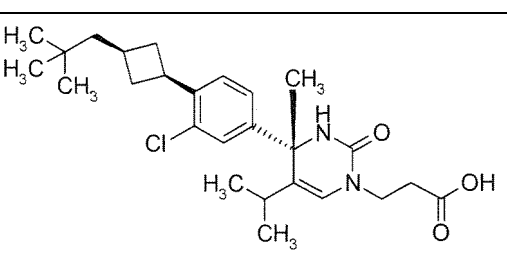
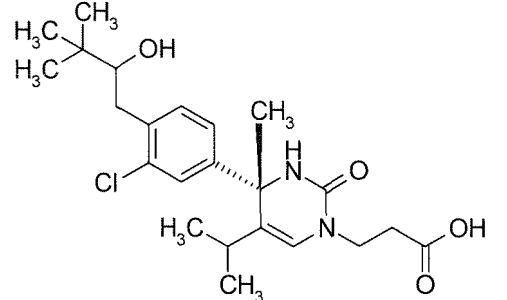
Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
293		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
294		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
295		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
296		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
297		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
298		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

(continuación)

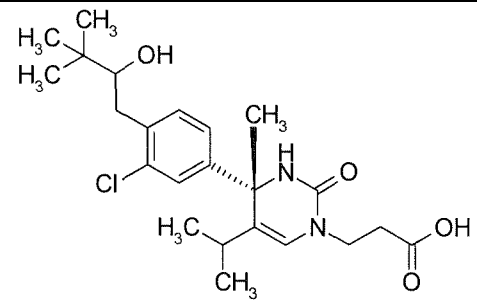
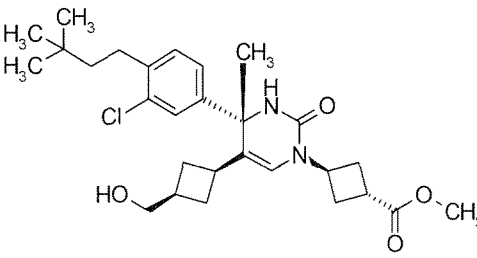
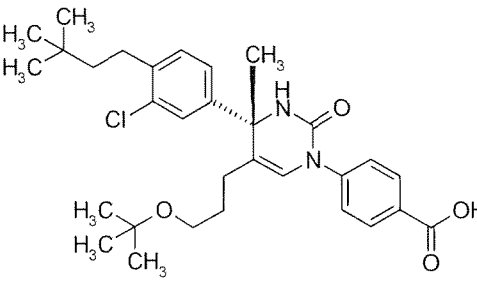
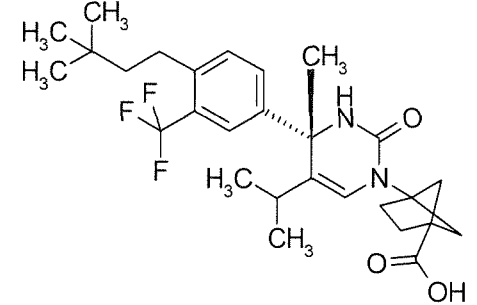
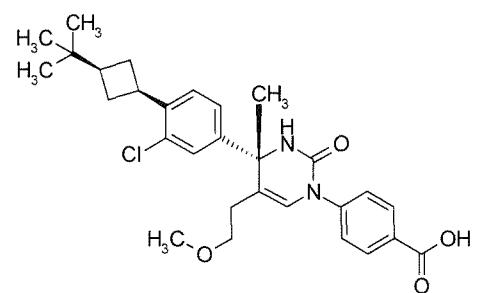
Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
299		<p>i) Enantiómero individual. El Ejemplo 299 y el Ejemplo 300 son diastereómeros entre sí</p> <p>ii) La pureza óptica del Ejemplo 299 fue &gt;99 %ee</p> <p>Condición analítica del Ejemplo 299 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H<sub>2</sub>O/HCO<sub>2</sub>H = 80/20/0,1, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 14,7 min.</p>
300		<p>i) Enantiómero individual. El Ejemplo 299 y el Ejemplo 300 son diastereómeros entre sí</p> <p>ii) La pureza óptica del Ejemplo 300 fue &gt;99 %ee</p> <p>Condición analítica del Ejemplo 300 JAIGEL-ODS-AP-A, MeCN/H<sub>2</sub>O/HCO<sub>2</sub>H = 80/20/0,1, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 15,3 min.</p>
301		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p>
302		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p>
303		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p>
304		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p> <p>Mezcla diastereomérica</p>



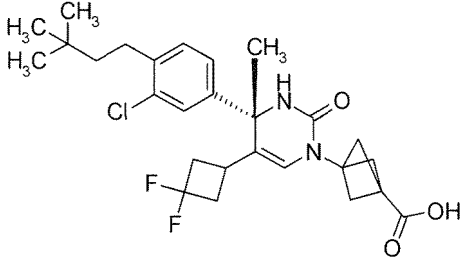
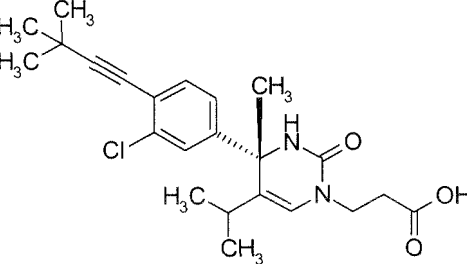
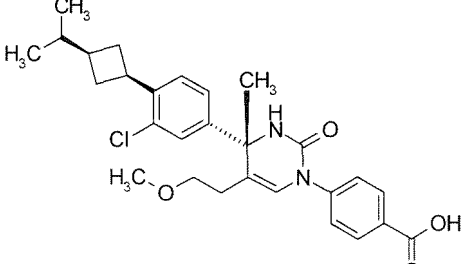
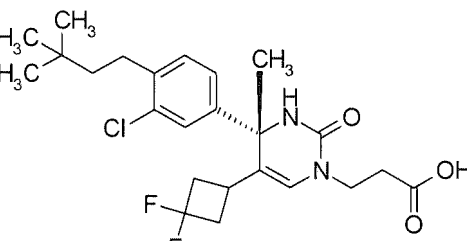
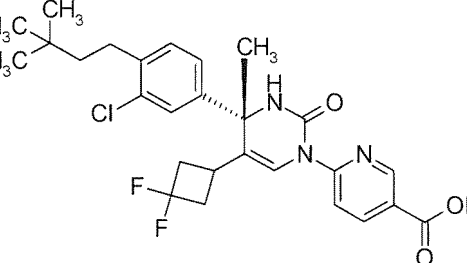
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
305		<p>i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada)</p> <p>El Ejemplo 305 y el Ejemplo 306 son diastereómeros entre sí</p>
306		<p>i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada)</p> <p>El Ejemplo 305 y el Ejemplo 306 son diastereómeros entre sí</p>
307		<p>i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada)</p> <p>El Ejemplo 307 y el Ejemplo 308 son diastereómeros entre sí</p>
308		<p>i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada)</p> <p>El Ejemplo 307 y el Ejemplo 308 son diastereómeros entre sí</p>
309		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p>
310		<p>i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada)</p> <p>El Ejemplo 310 y el Ejemplo 311 son diastereómeros entre sí</p>

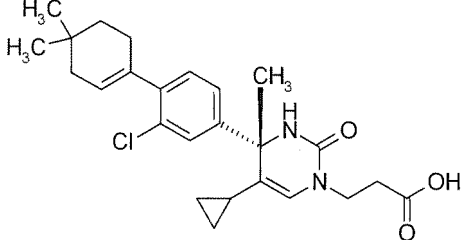
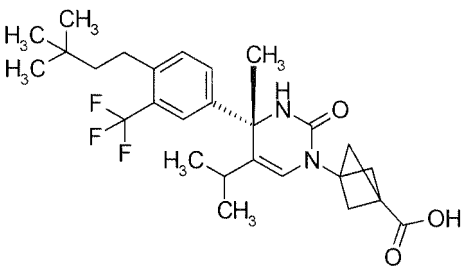
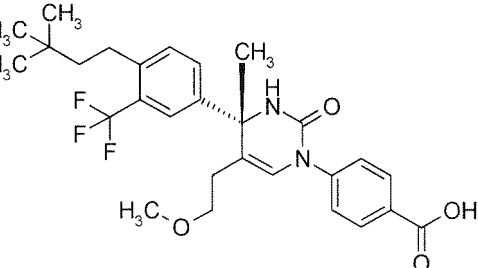
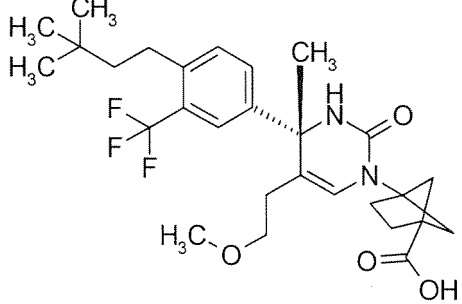
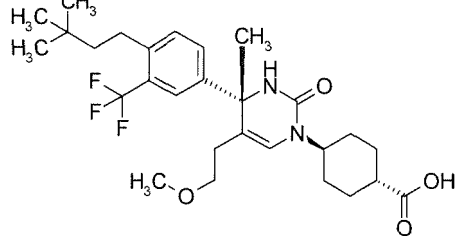
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
311		<p>i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada)</p> <p>La estereoquímica del hidroxilo no se determinó</p>
312		<p>i) Enantiómero individual, &gt;99 %ee. Condición analítica del Ejemplo 312. Columna quiral IA-3, hexano/IPA = 80/20, Caudal 1 ml/min, Tiempo de retención 8,8 min</p>
313		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p>
314		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p>
315		<p>i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)</p>

(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
316		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
317		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
318		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
319		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
320		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

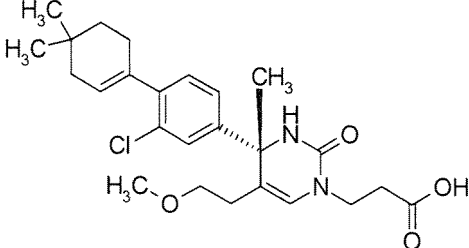
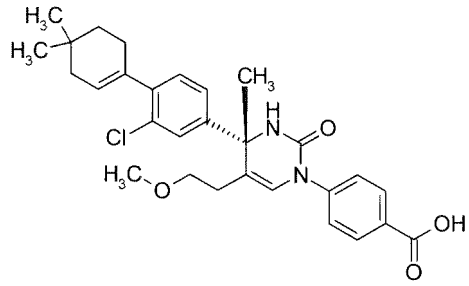
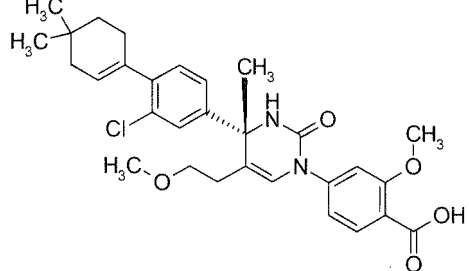
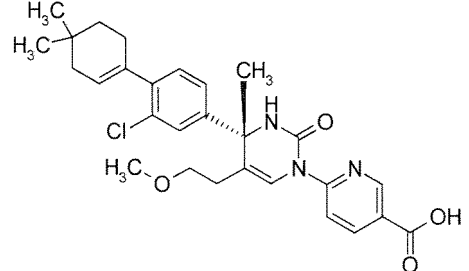
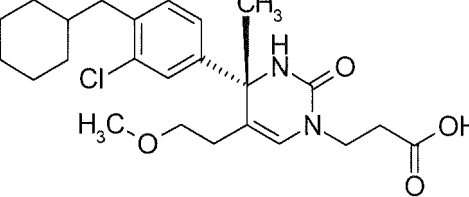
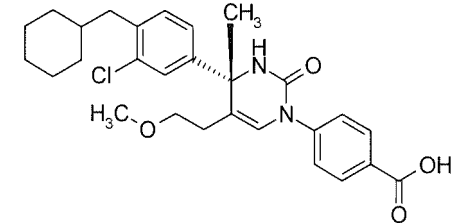
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
321		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
322		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
323		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
324		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
325		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

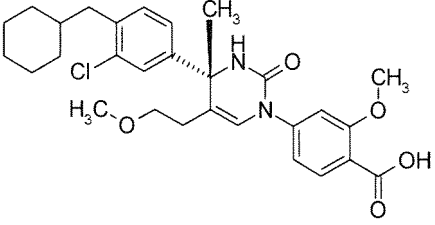
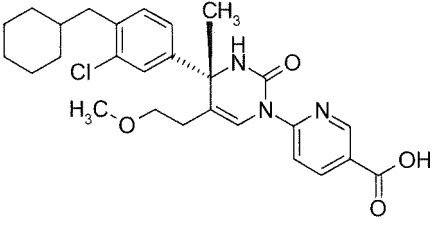
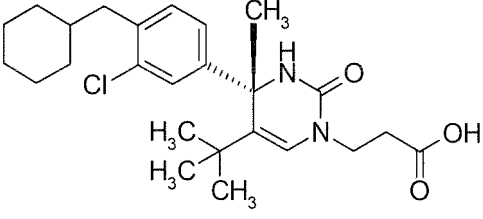
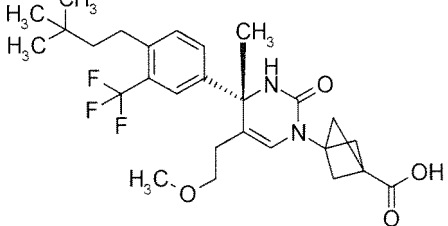
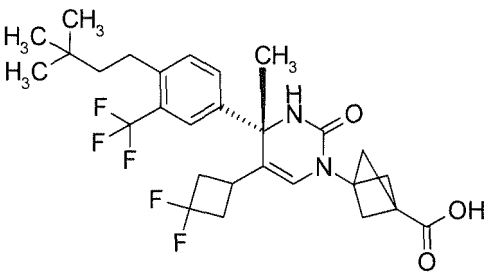
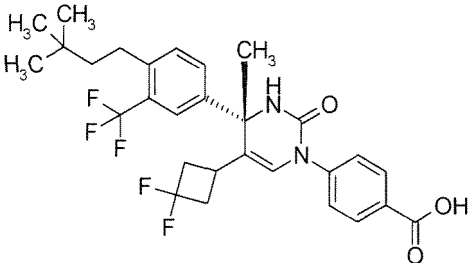
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
326		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
327		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
328		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
329		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
330		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

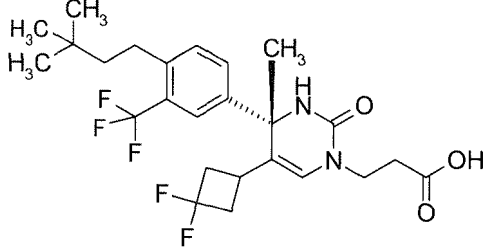
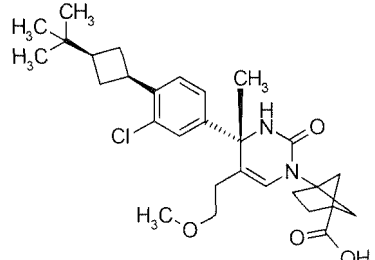
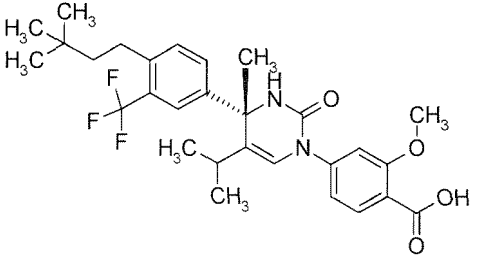
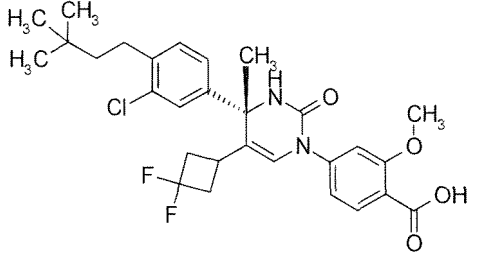
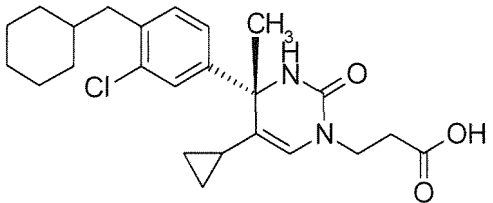
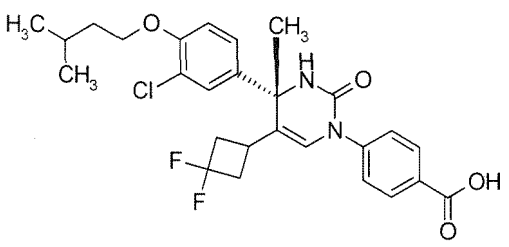
(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
331		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
332		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
333		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
334		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
335		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
336		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

(continuación)

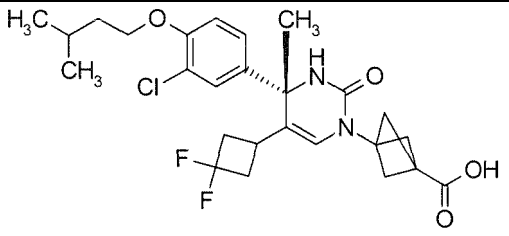
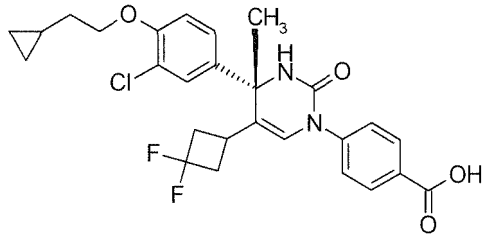
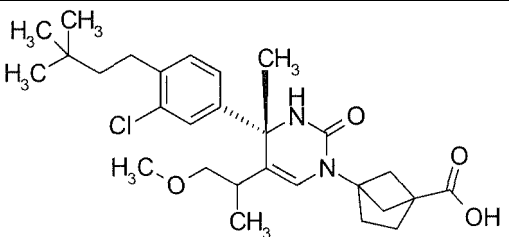
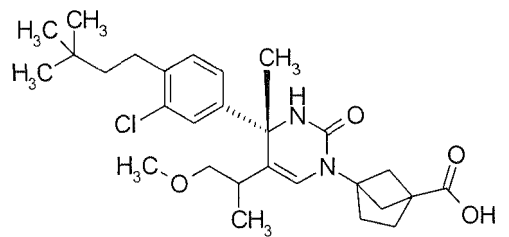
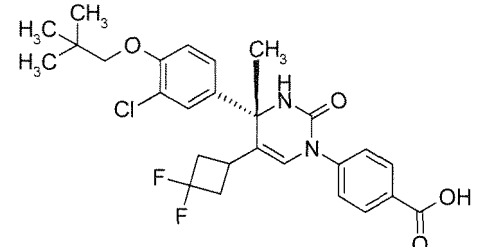
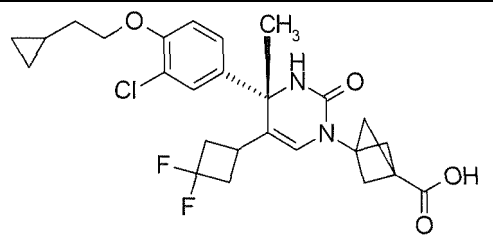
Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
337		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
338		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
339		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
340		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
341		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
342		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
343		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
344		i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada) La estereoquímica del anillo ciclobutano se estimó como isómero cis
345		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
346		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
347		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
348		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)



(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
349		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
350		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
351		i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada) El Ejemplo 351 y el Ejemplo 352 son diastereómeros entre sí
352		i) Enantiómero individual (pureza óptica no determinada) El Ejemplo 351 y el Ejemplo 352 son diastereómeros entre sí
353		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
354		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

(continuación)

Ejemplo	Fórmula estructural química	Información estructural
355		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
356		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)
357		i) Producto ópticamente activo (pureza óptica no determinada)

En la siguiente tabla, los compuestos de los Ejemplos 38, 87 y 116 se sintetizaron por un método de preparación que usa la reacción de Claisen y se midieron.

5

[Tabla 3]

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
1	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,06 (s, 9H), 1,88 - 2,04 (m, 2H), 2,32 - 2,44 (m, 2H), 3,37 - 3,44 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,69 - 3,76 (m, 1H), 4,82 (d, J = 2,65Hz, 1H), 5,75 - 5,81 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,60Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,49, 2,32Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,21Hz, 1H)	437	435
2	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,96 (s, 3H), 1,02 (s, 9H), 1,20 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 4,72 (d, J = 3,24Hz, 1H), 6,22 (d, J = 5,32Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,21Hz, 2H), 7,14 (dd, J = 8,32, 2,08Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,08Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 12,14 (s, 1H)	381	379
3	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,14 - 1,31 (m, 3H), 1,49 - 1,59 (m, 2H), 1,64 - 1,78 (m, 8H), 1,90 - 2,03 (m, 2H), 2,32 - 2,45 (m, 2H), 3,39 - 3,46 (m, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 4,03 (t, J = 6,73Hz, 2H), 4,82 (d, J = 2,65Hz, 1H), 5,58 (d, J = 2,21Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,38Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,49, 2,10Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,98Hz, 1H)	477	475
4	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,88 (s, 3H), 1,02 (s, 9H), 1,08 (s, 3H), 2,15 (d, J = 13,87Hz, 1H), 2,29 (d, J = 14,33Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 4,77 (d, J = 3,24Hz, 1H), 6,15 (d, J = 5,32Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,55Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,44, 2,20Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,08Hz, 1H), 8,09 (d, J = 3,24Hz, 1H), 11,92 (s, 1H)	395	393

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
5	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,06 (s, 9H), 1,90 - 2,03 (m, 2H), 2,32 - 2,45 (m, 2H), 3,38 - 3,45 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 4,82 (d, J = 2,65Hz, 1H), 5,62 (s a, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,16Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,49, 2,32Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,21 Hz, 1H)	437	435
6	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,99 (s, 9H), 1,07 (s, 9H), 1,91 - 2,03 (m, 2H), 2,33 - 2,45 (m, 2H), 3,39 - 3,46 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,69 - 3,76 (m, 1H), 4,82 (d, J = 2,65Hz, 1H), 5,50 - 5,60 (m a, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,38Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,38, 2,21Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,21 Hz, 1H)	437	435
7	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,72 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,00 (s, 9H), 1,37 - 1,46 (m, 1H), 1,61 - 1,69 (m, 1H), 1,95 - 2,10 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 4,64 (d, J = 3,24Hz, 1H), 6,08 (d, J = 5,32Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,44Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,44, 2,20Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,31Hz, 1H), 8,14 (d, J = 4,86Hz, 1H), 11,96 (s, 1H)	409	407
8	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,97 (s, 9H), 0,98 (s, 9H), 1,24 - 1,30 (m, 2H), 1,41 - 1,46 (m, 2H), 1,89 - 2,02 (m, 2H), 2,36 - 2,40 (m, 2H), 2,62 - 2,67 (m, 2H), 3,37 - 3,44 (m, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 4,84 (d, J = 2,87Hz, 1H), 5,82 (s a, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 7,72, 1,76Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,94Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,76Hz, 1H)	435	433
9	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,73 (d, J = 6,94 Hz, 3H), 1,03 (s, 9H), 1,05 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,65 - 1,76 (m, 2H), 1,92 - 1,99 (m, 1H), 2,19 (t, J = 7,40Hz, 2H), 2,40 - 2,50 (m, 1H), 3,40 - 3,50 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,79Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,67, 2,43Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,31Hz, 1H), 12,07 (s, 1H)	437	435
10	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,92 (s, 9H), 0,93 (s, 9H), 1,34 - 1,38 (m, 2H), 1,62 - 1,79 (m, 2H), 2,18 (t, J = 7,40Hz, 2H), 2,57 - 2,61 (m, 2H), 3,11 - 3,18 (m, 1H), 3,59 - 3,66 (m, 1H), 4,76 (d, J = 3,01Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 7,86, 1,62Hz, 1H), 7,16 (d, J = 3,24Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,86Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,85Hz, 1H), 12,05 (s a, 1H)	435	433
11	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,92 (s, 9H), 0,93 (s, 9H), 1,34 - 1,38 (m, 2H), 1,62 - 1,78 (m, 2H), 2,18 (t, J = 7,40Hz, 2H), 2,57 - 2,61 (m, 2H), 3,11 - 3,18 (m, 1H), 3,59 - 3,66 (m, 1H), 4,76 (d, J = 3,01Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 7,86, 1,62Hz, 1H), 7,16 (d, J = 3,24Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,86Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,85Hz, 1H), 12,05 (s a, 1H)	435	433
12	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,72 (d, J = 6,76 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 13,28Hz, 9H), 1,04 (d, J = 6,76Hz, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,66 - 1,73 (m, 2H), 1,95 (dd, J = 13,52, 6,76Hz, 1H), 2,19 (t, J = 7,49Hz, 2H), 3,27 - 3,34 (m, 1H), 3,41 - 3,48 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,69Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,57, 2,29Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,41Hz, 1H), 12,06 (s, 1H)	437	435
13	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,72 (d, J = 7,00Hz, 3H), 1,02 (s, 9H), 1,04 (t, J = 5,80Hz, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,66 - 1,73 (m, 2H), 1,91 - 1,97 (m, 1H), 2,19 (t, J = 7,49Hz, 2H), 3,27 - 3,34 (m, 1H), 3,41 - 3,48 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,69Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,57, 2,29Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,41Hz, 1H), 12,06 (s, 1H)	437	435
14	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,71 (d, J = 6,94Hz, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,04 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,36 - 1,40 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,66 - 1,73 (m, 2H), 1,94 - 2,01 (m, 1H), 2,17 (t, J = 7,63Hz, 2H), 2,56 - 2,66 (m, 2H), 3,25 - 3,35 (m, 1H), 3,41 - 3,48 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 7,98, 1,73Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,62Hz, 1H), 12,08 (s, 1H)	435	433

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
15	(400 MHz, DMSO-D6) 0,71 (d, J = 6,94Hz, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,04 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,36 - 1,40 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,65 - 1,73 (m, 2H), 1,94 - 2,01 (m, 1H), 2,17 (t, J = 7,40Hz, 2H), 2,60 - 2,67 (m, 2H), 3,25 - 3,35 (m, 1H), 3,41 - 3,48 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 7,98, 1,73Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,62Hz, 1H), 12,08 (s, 1H)	435	433
16	(400 MHz, DMSO-D6) 0,76 (d, J = 7,00Hz, 3H), 1,01 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6,40Hz, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,98 - 2,05 (m, 1H), 2,22 - 2,31 (m, 2H), 2,35 - 2,40 (m, 2H), 2,70 - 2,78 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 4,65 - 4,74 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 8,69, 2,41Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,41Hz, 1H), 12,22 (s, 1H)	449	447
17	(400 MHz, DMSO-D6) 0,78 (d, J = 7,49Hz, 3H), 1,03 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,76Hz, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,95 - 2,02 (m, 1H), 2,24 - 2,30 (m, 2H), 2,46 - 2,54 (m, 2H), 2,88 - 2,90 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 4,92 - 5,01 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 7,07 (t, J = 4,35Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 8,57, 2,29Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,17Hz, 1H), 12,25 (s, 1H)	449	447
18	(400 MHz, DMSO-D6) 0,71 (d, J = 6,76 Hz, 3H), 1,01 (s, 9H), 1,03 (d, J = 7,00Hz, 3H), 1,47 - 1,48 (m, 4H), 1,60 (s, 3H), 1,91 - 1,98 (m, 1H), 2,24 (t, J = 6,64Hz, 2H), 3,25 - 3,32 (m, 1H), 3,41 - 3,44 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,69Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,69, 2,41Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,41Hz, 1H), 11,99 (s, 1H)	451	449
19	(400 MHz, DMSO-D6) 0,70 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,00 (s, 9H), 1,02 (d, J = 6,70Hz, 4H), 1,08 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,47 (td, J = 13,76, 7,32Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,79 (td, J = 13,70, 7,24Hz, 1H), 1,89 - 1,95 (m, 1H), 2,28 (dt, J = 16,49, 4,74Hz, 1H), 3,32 - 3,43 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 6,02 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,79Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,55, 2,31Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,31Hz, 1H), 12,11 (s, 1H)	451	449
20	(400 MHz, DMSO-D6) 0,71 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,00 (s, 9H), 1,02 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,47 - 1,50 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,75 - 1,79 (m, 1H), 1,95 - 1,97 (m, 1H), 2,26 - 2,28 (m, 1H), 3,20 - 3,27 (m, 1H), 3,47 - 3,54 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,55, 2,31Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,31 Hz, 1H), 12,11 (s, 1H)	451	449
21	(400 MHz, DMSO-D6) 0,70 (dd, J = 6,94, 3,24 Hz, 3H), 1,00 (s, 9H), 1,02 (d, J = 7,40Hz, 3H), 1,07 (dd, J = 6,94, 4,16Hz, 3H), 1,42 - 1,53 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,73 - 1,84 (m, 1H), 1,89 - 1,98 (m, 1H), 2,23 - 2,33 (m, 1H), 3,17 - 3,57 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 6,02 (d, J = 3,70Hz, 1H), 6,96 (d, J = 4,86Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,67, 2,20Hz, 1H), 7,25 (dt, J = 8,79, 2,14Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,31Hz, 1H), 12,11 (s, 1H)	451	449
22	(400 MHz, DMSO-D6) 0,94 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 1,36 - 1,40 (m, 2H), 1,70 - 1,72 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 2,19 (t, J = 7,46Hz, 2H), 2,60 - 2,64 (m, 2H), 3,26 - 3,28 (m, 1H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 12,09 (s a, 1H)	449	447
23	(400 MHz, DMSO-D6) 0,82 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 1,35 - 1,39 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,65 - 1,69 (m, 2H), 1,79 (d, J = 4,16Hz, 2H), 2,13 (t, J = 7,46Hz, 2H), 2,59 - 2,63 (m, 2H), 3,25 - 3,27 (m, 1H), 3,43 - 3,50 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,24 - 7,27 (m, 2H), 7,34 (d, J = 1,73Hz, 1H), 12,06 (s a, 1H)	463	461
24	(400 MHz, DMSO-D6) 0,70 - 0,72 (m, 3H), 0,90 - 0,98 (m, 9H), 1,05 - 1,07 (m, 6H), 1,36 - 1,40 (m, 2H), 1,47 - 1,50 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,76 - 1,83 (m, 1H), 1,95 - 2,01 (m, 1H), 2,26 - 2,31 (m, 1H), 2,60 - 2,64 (m, 2H), 3,23 - 3,27 (m, 1H), 3,35 - 3,54 (m, 1H), 6,04 (d, J = 4,39Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5,78Hz, 1H), 7,23 - 7,32 (m, 2H), 7,34 (d, J = 1,62Hz, 1H), 12,12 (s, 1H)	449	447

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
25	(400 MHz, DMSO-D6) 0,70 - 0,72 (m, 3H), 0,90 - 0,98 (m, 9H), 1,05 - 1,07 (m, 6H), 1,36 - 1,40 (m, 2H), 1,47 - 1,50 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,76 - 1,83 (m, 1H), 1,95 - 2,01 (m, 1H), 2,26 - 2,31 (m, 1H), 2,60 - 2,64 (m, 2H), 3,23 - 3,27 (m, 1H), 3,35 - 3,54 (m, 1H), 6,04 (d, J = 4,39Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5,78Hz, 1H), 7,23 - 7,32 (m, 2H), 7,34 (d, J = 1,62Hz, 1H), 12,12 (s, 1H)	449	447
26	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,70 (t, J = 6,65 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 12,89 Hz, 9H), 1,05 (c, J = 3,49 Hz, 3H), 1,45-1,50 (m, 2H), 1,72 (d, J = 9,67 Hz, 3H), 1,92 (dd, J = 10,88, 6,85 Hz, 3H), 2,37 (t, J = 6,85 Hz, 2H), 2,53-2,57 (m, 2H), 3,55 (c, J = 6,31 Hz, 2H), 5,36-5,49 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,31 (dd, J = 8,26, 4,23 Hz, 2H).	401	399
27	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,71 (dd, J = 12,69, 6,65 Hz, 3H), 0,93 (dd, J = 14,51, 11,69 Hz, 6H), 1,06 (dd, J = 20,75, 13,90 Hz, 3H), 1,48 (dt, J = 17,19, 7,45 Hz, 2H), 1,61 (td, J = 13,30, 6,85 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 14,10 Hz, 3H), 1,87-1,94 (m, 3H), 2,38 (t, J = 6,85 Hz, 2H), 2,67-2,71 (m, 2H), 3,55 (dc, J = 25,39, 6,58 Hz, 2H), 5,47 (s, 1H), 5,80 (d, J = 11,69 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,06, 2,01 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,01 Hz, 1H).	421	419
28	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,72 (d, J = 6,85 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,25 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,85 Hz, 3H), 1,37 (t, J = 7,45 Hz, 2H), 1,57 (dd, J = 15,51, 7,86 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,93 (dt, J = 18,67, 6,95 Hz, 3H), 2,41 (t, J = 6,85 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,66 Hz, 2H), 3,58 (dd, J = 7,66, 5,64 Hz, 2H), 4,97 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,66 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,61 Hz, 1H),	407	405
29	(400 MHz, DMSO-D6) 0,74 (d, J = 6,94Hz, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,06 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,34 - 1,43 (m, 4H), 1,54 - 1,65 (m, 7H), 1,95 - 2,05 (m, 3H), 2,20 - 2,27 (m, 1H), 2,59 - 2,64 (m, 2H), 4,03 - 4,09 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 8,09, 1,85Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,85Hz, 1H), 12,05 (s, 1H)	475	473
30	(400 MHz, DMSO-D6) 0,70 (d, J = 6,94Hz, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,24 - 1,25 (m, 1H), 1,38 (dt, J = 10,33, 3,41Hz, 2H), 1,44 - 1,60 (m, 9H), 2,02 - 2,13 (m, 3H), 2,60 - 2,62 (m, 2H), 4,07 - 4,09 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 7,98, 1,97Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,86Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,85 Hz, 1H)	475	473
31	(400 MHz, CDC13) 0,87 - 0,94 (m, 2H), 0,96 (s, 9H), 1,02 - 1,18 (m, 4H), 1,41 - 1,45 (m, 2H), 1,47 - 1,59 (m, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,68 - 1,79 (m, 2H), 1,87 - 1,94 (m, 2H), 2,35 (t, J = 6,94Hz, 2H), 2,63 - 2,68 (m, 2H), 3,52 (t, J = 6,47Hz, 2H), 5,20 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,98, 1,97Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,85 Hz, 1H)	475	473
32	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,89 - 0,95 (m, 2H), 0,96 (s, 9H), 1,04 - 1,17 (m, 4H), 1,41 - 1,45 (m, 2H), 1,47 - 1,59 (m, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,70 - 1,79 (m, 2H), 1,89 - 1,96 (m, 2H), 2,38 (t, J = 6,94Hz, 2H), 2,64 - 2,68 (m, 2H), 3,55 (t, J = 6,59Hz, 2H), 5,05 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,09, 2,08Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,08Hz, 1H)	475	473
33	(400 MHz, DMSO-D6) 0,38 (t, J = 7,34 Hz, 1,5H), 0,61 (d, J = 6,82 Hz, 1,5H), 0,83 (t, J = 7,34 Hz, 1,5H), 0,94 (s, 4,5H), 0,95 (s, 4,5H), 1,02 (d, J = 6,70Hz, 1,5H), 1,04 - 1,06 (m, 1H), 1,24 - 1,31 (m, 0,5H), 1,37 (dt, J = 12,48, 5,12 Hz, 2H), 1,42 - 1,49 (m, 0,5H), 1,58 (s, 1,5H), 1,61 (s, 1,5H), 1,69 - 1,71 (m, 3H), 2,17 - 2,18 (m, 2H), 2,61 - 2,63 (m, 2H), 3,23 - 3,53 (m, 3H), 5,93 (s, 0,5H), 5,96 (s, 0,5H), 7,00 (s, 0,5H), 7,02 (s, 0,5H), 7,26 - 7,28 (m, 2H), 7,34 (d, J = 1,62Hz, 0,5H), 7,35 (d, J = 1,50Hz, 0,5H), 12,09 (s a, 1H)	449	447

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
34	(400 MHz, DMSO-D6) 0,38 (t, J = 7,28 Hz, 1,5H), 0,61 (d, J = 6,82 Hz, 1,5H), 0,83 (t, J = 7,34 Hz, 1,5H), 0,94 (s, 4,5H), 0,95 (s, 4,5H), 1,02 (d, J = 6,82 Hz, 1,5H), 1,05 - 1,07 (m, 1H), 1,24 - 1,31 (m, 0,5H), 1,36 - 1,39 (m, 2H), 1,42 - 1,49 (m, 0,5H), 1,58 (s, 1,5H), 1,61 (s, 1,5H), 1,69 - 1,72 (m, 3H), 2,17 - 2,19 (m, 2H), 2,61 - 2,63 (m, 2H), 3,23 - 3,53 (m, 3H), 5,93 (s, 0,5H), 5,97 (s, 0,5H), 7,00 (s, 0,5H), 7,02 (s, 0,5H), 7,26 - 7,28 (m, 2H), 7,34 (d, J = 1,62Hz, 0,5H), 7,35 (d, J = 1,50Hz, 0,5H), 12,10 (s a, 1H)	449	447
35	(400 MHz, DMSO-D6) 0,76 (d, J = 6,82Hz, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,04 (d, J = 6,82Hz, 3H), 1,35 - 1,40 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 2,02 - 2,07 (m, 3H), 2,60 - 2,64 (m, 2H), 3,17 (d, J = 13,99Hz, 1H), 3,56 (d, J = 13,99Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,17 (s a, 1H), 7,29 - 7,29 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 12,09 (s a, 1H)	463	461
36	(400 MHz, DMSO-D6) 0,76 (d, J = 6,82Hz, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,04 (d, J = 6,82Hz, 3H), 1,35 - 1,40 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 2,02 - 2,07 (m, 3H), 2,60 - 2,64 (m, 2H), 3,17 (d, J = 13,99Hz, 1H), 3,56 (d, J = 13,99Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,17 (s a, 1H), 7,29 - 7,29 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 12,09 (s a, 1H)	463	461
37	(400 MHz, DMSO-D6) 0,72 - 0,79 (m, 6H), 0,95 (s, 9H), 1,35 - 1,40 (m, 2H), 1,45 - 1,50 (m, 1H), 1,55 - 1,58 (m, 4H), 1,65 - 1,72 (m, 3H), 2,16 (t, J = 7,51Hz, 2H), 2,60 - 2,64 (m, 2H), 3,27 - 3,31 (m, 1H), 3,42 - 3,48 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,25 - 7,28 (m, 2H), 7,35 (d, J = 1,73 Hz, 1H), 12,08 (s a, 1H)	449	447
38	(400 MHz, DMSO-D6) 0,73 - 0,76 (m, 6H), 0,95 (s, 9H), 1,35 - 1,40 (m, 2H), 1,45 - 1,49 (m, 1H), 1,55 - 1,58 (m, 4H), 1,68 - 1,70 (m, 3H), 2,16 (t, J = 7,51Hz, 2H), 2,60 - 2,64 (m, 2H), 3,27 - 3,30 (m, 1H), 3,41 - 3,48 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,25 - 7,28 (m, 2H), 7,35 (d, J = 1,73Hz, 1H), 12,08 (s a, 1H)	449	447
39	(400 MHz, DMSO-D6) 0,69 (d, J = 6,70Hz, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,38 (dt, J = 8,79, 3,73Hz, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,93 - 1,96 (m, 1H), 2,62 (dt, J = 10,40, 3,73Hz, 2H), 3,44 - 3,62 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,02 (s a, 1H), 7,27 - 7,30 (m, 2H), 7,34 - 7,36 (m, 1H)	451	449
40	(400 MHz, DMSO-D6) 0,69 (d, J = 6,70Hz, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,38 (dt, J = 8,79, 3,73Hz, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,93 - 1,96 (m, 1H), 2,62 (dt, J = 10,40, 3,73Hz, 2H), 3,44 - 3,62 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,02 (s a, 1H), 7,27 - 7,30 (m, 2H), 7,34 - 7,36 (m, 1H)	451	449
41	(400 MHz, DMSO-D6) 0,67 - 0,79 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,03 - 1,13 (m, 3H), 1,32 - 1,43 (m, 2H), 1,54 - 1,61 (m, 3H), 1,93 - 2,05 (m, 1H), 2,14 - 2,35 (m, 5H), 2,54 - 2,69 (m, 2H), 4,83 - 4,99 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,17 - 7,35 (m, 3H)	447	445
42	(400 MHz, DMSO-D6) 0,67 - 0,79 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,03 - 1,13 (m, 3H), 1,32 - 1,43 (m, 2H), 1,54 - 1,61 (m, 3H), 1,93 - 2,05 (m, 1H), 2,14 - 2,35 (m, 5H), 2,54 - 2,69 (m, 2H), 4,83 - 4,99 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,17 - 7,35 (m, 3H)	447	445
43	(400 MHz, DMSO-D6) 0,74 - 0,77 (m, 6H), 0,94 (s, 9H), 1,01 - 1,10 (m, 1H), 1,14 - 1,23 (m, 1H), 1,38 - 1,41 (m, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,63 - 1,71 (m, 3H), 1,83 - 1,90 (m, 1H), 2,14 (t, J = 7,46Hz, 2H), 2,60 - 2,64 (m, 2H), 3,25 - 3,27 (m, 1H), 3,40 - 3,47 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 7,98, 1,85Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,98Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,85Hz, 1H), 12,08 (s a, 1H)	463	461
44	(400 MHz, DMSO-D6) 0,74 - 0,77 (m, 6H), 0,94 (s, 9H), 1,02 - 1,06 (m, 1H), 1,15 - 1,21 (m, 1H), 1,38 - 1,41 (m, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,64 - 1,68 (m, 3H), 1,84 - 1,88 (m, 1H), 2,13 (t, J = 7,46Hz, 2H), 2,60 - 2,64 (m, 2H), 3,25 - 3,27 (m, 1H), 3,40 - 3,47 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 8,03, 1,79Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,85 Hz, 1H)	463	461

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
45	(400 MHz, DMSO-D6) 0,69 - 0,77 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,02 - 1,10 (m, 3H), 1,30 - 1,43 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,95 - 2,06 (m, 1H), 2,18 - 2,39 (m, 5H), 2,57 - 2,65 (m, 2H), 2,66 - 2,77 (m, 1H), 4,59 - 4,73 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,17 - 7,33 (m, 3H), 12,23 (s a, 1H)	447	445
46	(400 MHz, DMSO-D6) 0,69 - 0,77 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,02 - 1,10 (m, 3H), 1,30 - 1,43 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,95 - 2,06 (m, 1H), 2,18 - 2,39 (m, 5H), 2,57 - 2,65 (m, 2H), 2,66 - 2,77 (m, 1H), 4,59 - 4,73 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,17 - 7,33 (m, 3H), 12,23 (s a, 1H)	447	445
47	(400 MHz, DMSO-D6) 0,64 - 0,72 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,00 - 1,05 (m, 3H), 1,31 - 1,40 (m, 2H), 1,40 - 1,51 (m, 4H), 1,59 (s, 3H), 1,90 - 2,00 (m, 1H), 2,18 - 2,25 (m, 2H), 2,55 - 2,65 (m, 2H), 3,21 - 3,28 (m, 1H), 3,38 - 3,46 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,95 (s a, 1H), 7,21 - 7,29 (m, 2H), 7,31 - 7,34 (m, 1H), 11,94 (s a, 1H)	449	447
48	(400 MHz, DMSO-D6) 0,64 - 0,72 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,00 - 1,05 (m, 3H), 1,31 - 1,40 (m, 2H), 1,40 - 1,51 (m, 4H), 1,59 (s, 3H), 1,90 - 2,00 (m, 1H), 2,18 - 2,25 (m, 2H), 2,55 - 2,65 (m, 2H), 3,21 - 3,28 (m, 1H), 3,38 - 3,46 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,95 (s a, 1H), 7,21 - 7,29 (m, 2H), 7,31 - 7,34 (m, 1H), 11,94 (s a, 1H)	449	447
49	(400 MHz, DMSO-D6) 0,47 - 0,54 (m, 3H), 0,86 - 0,91 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,33 - 1,42 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,75 - 1,88 (m, 1H), 2,57 - 2,65 (m, 2H), 2,81 - 2,90 (m, 2H), 3,49 - 3,59 (m, 1H), 3,70 - 3,81 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,09 - 7,15 (m, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,34 (m, 3H), 7,80 - 7,86 (m, 2H), 12,75 (s a, 1H)	497	495
50	(400 MHz, DMSO-D6) 0,47 - 0,54 (m, 3H), 0,86 - 0,91 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,33 - 1,42 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,75 - 1,88 (m, 1H), 2,57 - 2,65 (m, 2H), 2,81 - 2,90 (m, 2H), 3,49 - 3,59 (m, 1H), 3,70 - 3,81 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,09 - 7,15 (m, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,34 (m, 3H), 7,80 - 7,86 (m, 2H), 12,75 (s a, 1H)	497	495
51	(400 MHz, DMSO-D6) 0,15 - 0,19 (m, 1H), 0,51 - 0,41 (m, 3H), 0,79 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,36 - 1,40 (m, 2H), 1,66 - 1,71 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 2,16 (t, J = 7,49Hz, 2H), 2,60 - 2,64 (m, 2H), 3,16 - 3,27 (m, 1H), 3,47 - 3,55 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,27 (d, J = 0,97Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 12,05 (s a, 1H)	447	445
52	(400 MHz, DMSO-D6) 0,16 - 0,19 (m, 1H), 0,41 - 0,51 (m, 3H), 0,79 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,36 - 1,40 (m, 2H), 1,66 - 1,71 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 2,19 - 2,13 (m, 2H), 2,60 - 2,64 (m, 2H), 3,18 - 3,25 (m, 1H), 3,47 - 3,55 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 12,04 (s a, 1H)	447	445
53	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,72 (d, J = 6,85 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 6,85 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,85 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 3,63 Hz, 4H), 1,60 (t, J = 7,45 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 8,06 Hz, 3H), 1,93 (tt, J = 17,93, 5,31 Hz, 3H), 2,41 (t, J = 7,05 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,66 Hz, 2H), 3,58 (td, J = 6,55, 3,49 Hz, 2H), 5,06 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,01 Hz, 1H),	421	419
54	(400 MHz, DMSO-D6) 0,70 (d, J = 6,82Hz, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,04 (d, J = 6,82Hz, 3H), 1,12 (s, 6H), 1,36 - 1,40 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,63 - 1,68 (m, 2H), 1,97 - 1,98 (m, 1H), 2,60 - 2,64 (m, 2H), 3,27 - 3,41 (m, 4H), 6,00 (s, 1H), 7,00 (s a, 1H), 7,26 (dd, J = 8,09, 1,85Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,85Hz, 1H), 12,18 (s a, 1H)	463	461
55	(400 MHz, DMSO-D6) 0,70 (d, J = 6,82Hz, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,04 (d, J = 6,82Hz, 3H), 1,12 (s, 6H), 1,36 - 1,40 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,63 - 1,68 (m, 2H), 1,97 - 1,98 (m, 1H), 2,60 - 2,64 (m, 2H), 3,27 - 3,41 (m, 4H), 6,00 (s, 1H), 7,00 (s a, 1H), 7,26 (dd, J = 8,09, 1,85Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,85Hz, 1H), 12,18 (s a, 1H)	463	461

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
56	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,20-0,26 (m, 1H), 0,27-0,32 (m, 1H), 0,38-0,45 (m, 1H), 0,60-0,67 (m, 1H), 0,86-0,92 (m, 1H), 0,98 (s, 9H), 1,42-1,47 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,89-1,96 (m, 2H), 2,39 (t, J = 7,05Hz, 2H), 2,65-2,69 (m, 2H), 3,54 (ddd, J = 6,85, 6,85, 2,82 Hz, 2H), 5,09 (s, 1H), 5,65 (d, J = 1,61Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 4,43, 2,01Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,01Hz, 1H)	433	431
57	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,20-0,26 (m, 1H), 0,27-0,32 (m, 1H), 0,38-0,45 (m, 1H), 0,60-0,67 (m, 1H), 0,86-0,92 (m, 1H), 0,98 (s, 9H), 1,42-1,47 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,89-1,96 (m, 2H), 2,39 (t, J = 7,05Hz, 2H), 2,65-2,69 (m, 2H), 3,54 (ddd, J = 6,85, 6,85, 2,82 Hz, 2H), 5,09 (s, 1H), 5,65 (d, J = 1,61Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 4,43, 2,01Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,01Hz, 1H)	433	431
58	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,42-1,47 (m, 2H), 1,52-1,67 (m, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,69-1,76 (m, 1H), 1,80-1,88 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 3H), 2,40 (t, J = 7,25Hz, 2H), 2,51-2,59 (m, 1H), 2,64-2,68 (m, 2H), 3,57 (ddd, J = 14,91, 12,89, 8,06 Hz, 2H), 5,32 (s, 1H), 5,77 (d, J = 1,21Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,61 Hz, 1H)	447	445
59	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,42-1,47 (m, 2H), 1,52-1,67 (m, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,69-1,76 (m, 1H), 1,80-1,88 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 3H), 2,40 (t, J = 7,25Hz, 2H), 2,51-2,59 (m, 1H), 2,64-2,68 (m, 2H), 3,57 (ddd, J = 14,91, 12,89, 8,06 Hz, 2H), 5,32 (s, 1H), 5,77 (d, J = 1,21Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,61 Hz, 1H)	447	445
60	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,42-1,45 (m, 2H), 1,46 (d, J = 1,61Hz, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,90-1,97 (m, 2H), 2,40 (t, J = 6,85Hz, 2H), 2,65-2,69 (m, 2H), 3,55 (t, J = 6,85Hz, 2H), 5,04 (s, 1H), 5,76 (d, J = 1,21Hz, 1H), 7,21-7,20 (m, 2H), 7,36 (d, J = 1,61 Hz, 1H)	407	405
61	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,42-1,45 (m, 2H), 1,46 (d, J = 1,61Hz, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,90-1,97 (m, 2H), 2,40 (t, J = 6,85Hz, 2H), 2,65-2,69 (m, 2H), 3,55 (t, J = 6,85Hz, 2H), 5,04 (s, 1H), 5,76 (d, J = 1,21Hz, 1H), 7,21-7,20 (m, 2H), 7,36 (d, J = 1,61 Hz, 1H)	407	405
62	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 1,02 (s, 9H), 1,89 - 2,01 (m, 3H), 2,14 - 2,20 (m, 1H), 2,63 - 2,72 (m, 1H), 2,75 - 2,81 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 5,95 (d, J = 4,35Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,69Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,45, 1,93Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,69Hz, 1H), 8,11 (d, J = 3,38Hz, 1H)	393	391
63	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,68 - 0,77 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,00 - 1,08 (m, 3H), 1,32 - 1,40 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,66 - 1,91 (m, 4H), 1,91 - 2,06 (m, 2H), 2,57 - 2,64 (m, 2H), 2,67 - 2,79 (m, 1H), 4,63 - 4,77 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,19 - 7,37 (m, 3H), 12,21 (s a, 1H)	461	459
64	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,68 - 0,77 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,00 - 1,08 (m, 3H), 1,32 - 1,40 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,66 - 1,91 (m, 4H), 1,91 - 2,06 (m, 2H), 2,57 - 2,64 (m, 2H), 2,67 - 2,79 (m, 1H), 4,63 - 4,77 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,19 - 7,37 (m, 3H), 12,21 (s a, 1H)	461	459
65	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,70 (t, J = 7,66 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 7,25 Hz, 9H), 1,05 (d, J = 6,85 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 15,72 Hz, 2H), 1,37-1,42 (m, 2H), 1,72 (d, J = 5,24 Hz, 3H), 1,88-1,98 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,41 (t, J = 6,85 Hz, 2H), 2,51-2,55 (m, 2H), 3,57 (ddd, J = 14,81, 8,36, 5,94 Hz, 2H), 5,12 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,66 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,66 Hz, 2H).	415	413



ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
66	(400 MHz, DMSO-D6) 0,70 (d, J = 6,94Hz, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,24 - 1,25 (m, 1H), 1,38 (dt, J = 10,33, 3,41Hz, 2H), 1,44 - 1,60 (m, 9H), 2,02 - 2,13 (m, 3H), 2,60 - 2,62 (m, 2H), 4,07 - 4,09 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 7,98, 1,97Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,86Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,85 Hz, 1H)	475	473
67	(400 MHz, DMSO-D6) 0,70 (d, J = 6,94Hz, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,24 - 1,25 (m, 1H), 1,38 (dt, J = 10,33, 3,41Hz, 2H), 1,44 - 1,60 (m, 9H), 2,02 - 2,13 (m, 3H), 2,60 - 2,62 (m, 2H), 4,07 - 4,09 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 7,98, 1,97Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,86Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,85 Hz, 1H)	475	473
68	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,93 (t, J = 7,25 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H), 1,42-1,47 (m, 2H), 1,59-1,68 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 2H), 2,40 (t, J = 7,05Hz, 2H), 2,69-2,64 (m, 2H), 3,58 (t, J = 6,45Hz, 2H), 5,06 (s, 1H), 5,71 (t, J = 1,61Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,66, 2,01Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,61 Hz, 1H)	421	419
69	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,93 (t, J = 7,25 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H), 1,42-1,47 (m, 2H), 1,59-1,68 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 2H), 2,40 (t, J = 7,05Hz, 2H), 2,69-2,64 (m, 2H), 3,58 (t, J = 6,45Hz, 2H), 5,06 (s, 1H), 5,71 (t, J = 1,61Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,66, 2,01Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,61 Hz, 1H)	421	419
70	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,72 (d, J = 6,85 Hz, 3H), 0,91 (c, J = 8,19 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,85 Hz, 3H), 1,30-1,40 (m, 2H), 1,57 (dt, J = 16,12, 7,05 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 9,67 Hz, 3H), 1,93 (td, J = 13,00, 6,45 Hz, 3H), 2,39 (t, J = 6,85 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,66 Hz, 2H), 3,49-3,60 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 7,11 (dc, J = 24,48, 6,18 Hz, 3H).	391	389
71	(400 MHz, DMSO-D6) 0,61 - 0,72 (m, 5H), 0,93 (s, 9H), 0,98 - 1,04 (m, 5H), 1,32 - 1,40 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,61 - 1,67 (m, 2H), 1,87 - 1,98 (m, 1H), 2,57 - 2,65 (m, 2H), 3,44 - 3,58 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,39 (m, 1H), 12,09 (s a, 1H)	461	459
72	(400 MHz, DMSO-D6) 0,61 - 0,72 (m, 5H), 0,93 (s, 9H), 0,98 - 1,04 (m, 5H), 1,32 - 1,40 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,61 - 1,67 (m, 2H), 1,87 - 1,98 (m, 1H), 2,57 - 2,65 (m, 2H), 3,44 - 3,58 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,39 (m, 1H), 12,09 (s a, 1H)	461	459
73	(400 MHz, CDC13) 0,68 - 0,75 (m, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,99 - 1,07 (m, 3H), 1,13 - 1,28 (m, 3H), 1,37 - 1,48 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,72 - 1,98 (m, 4H), 2,19 - 2,36 (m, 1H), 2,58 - 2,68 (m, 2H), 4,56 (s a, 1H), 5,82 (s, 1H), 7,08 - 7,22 (m, 2H), 7,32 - 7,39 (m, 1H)	449	447
74	(400 MHz, DMSO-D6) 0,70 - 0,72 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,98 (s, 6H), 1,01 - 1,09 (m, 3H), 1,26 - 1,45 (m, 6H), 1,59 (s, 3H), 1,91 - 2,03 (m, 1H), 2,59 - 2,66 (m, 2H), 3,14 - 3,23 (m, 1H), 3,36 - 3,47 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,23 - 7,32 (m, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H)	477	475
75	(400 MHz, DMSO-D6) 0,70 - 0,72 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,98 (s, 6H), 1,01 - 1,09 (m, 3H), 1,26 - 1,45 (m, 6H), 1,59 (s, 3H), 1,91 - 2,03 (m, 1H), 2,59 - 2,66 (m, 2H), 3,14 - 3,23 (m, 1H), 3,36 - 3,47 (m, 1H), 6,01 (s, 111), 6,92 (s, 1H), 7,23 - 7,3 2 (m, 2H), 7,3 3 - 7,39 (m, 1H)	477	475
76	(400 MHz, DMSO-D6) 0,63 - 0,72 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,98 - 1,05 (m, 2H), 1,30 - 1,43 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,89 - 1,99 (m, 1H), 2,06 (s a, 6H), 2,57 - 2,68 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 6,94 (s a, 1H), 7,19 - 7,35 (m, 3H)	459	457
77	(400 MHz, DMSO-D6) 0,63 - 0,72 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,98 - 1,05 (m, 2H), 1,30 - 1,43 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,89 - 1,99 (m, 1H), 2,06 (s a, 6H), 2,57 - 2,68 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 6,94 (s a, 1H), 7,19 - 7,35 (m, 3H)	459	457

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
78	(400 MHz, DMSO-D6) 0,74 (d, J = 6,94Hz, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,06 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,34 - 1,43 (m, 4H), 1,54 - 1,65 (m, 7H), 1,95 - 2,05 (m, 3H), 2,20 - 2,27 (m, 1H), 2,59 - 2,64 (m, 2H), 4,03 - 4,09 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 8,09, 1,85Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,85Hz, 1H), 12,05 (s, 1H)	475	473
79	(400 MHz, DMSO-D6) 0,74 (d, J = 6,94Hz, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,06 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,34 - 1,43 (m, 4H), 1,54 - 1,65 (m, 7H), 1,95 - 2,05 (m, 3H), 2,20 - 2,27 (m, 1H), 2,59 - 2,64 (m, 2H), 4,03 - 4,09 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 8,09, 1,85Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,85Hz, 1H), 12,05 (s, 1H)	475	473
80	(400 MHz, DMSO-D6) 0,72 (d, J = 6,82Hz, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,04 (d, J = 6,82Hz, 3H), 1,37 (dt, J = 8,71, 3,67Hz, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,88 - 2,01 (m, 3H), 2,12 - 2,15 (m, 2H), 2,62 (dt, J = 10,17, 3,67Hz, 2H), 2,97 - 3,00 (m, 1H), 3,26 - 3,28 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 13,64, 7,40Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,01 (s a, 1H), 7,24 (dd, J = 8,09, 1,85Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,85Hz, 1H), 12,06 (s a, 1H)	461	459
81	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,42-1,46 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,93-2,00 (m, 2H), 2,40 (t, J = 7,25Hz, 2H), 2,65-2,69 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,29 (t, J = 7,25Hz, 1H), 3,45 (t, J = 7,66Hz, 1H), 3,50-3,57 (m, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,84 (d, J = 7,66Hz, 2H), 5,57 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,33 (s, 1H)	526	524
82	(400 MHz, DMSO-D6) 0,52 - 0,57 (m, 3H), 0,89 - 0,92 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,31 - 1,42 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,78 - 1,89 (m, 1H), 2,58 - 2,64 (m, 2H), 3,05 - 3,18 (m, 2H), 3,50 - 3,59 (m, 1H), 3,61 - 3,70 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,15 - 7,24 (m, 2H), 7,25 - 7,34 (m, 3H), 7,36 - 7,45 (m, 1H), 7,77 - 7,84 (m, 1H), 12,91 (s a, 1H)	497	495
83	(400 MHz, DMSO-D6) 0,52 - 0,57 (m, 3H), 0,89 - 0,92 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,31 - 1,42 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,78 - 1,89 (m, 1H), 2,58 - 2,64 (m, 2H), 3,05 - 3,18 (m, 2H), 3,50 - 3,59 (m, 1H), 3,61 - 3,70 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,15 - 7,24 (m, 2H), 7,25 - 7,34 (m, 3H), 7,36 - 7,45 (m, 1H), 7,77 - 7,84 (m, 1H), 12,91 (s a, 1H)	497	495
84	(400 MHz, DMSO-D6) 0,66 (d, J = 6,94Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7,40Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,28 (ct, J = 7,40, 7,20 Hz, 2H), 1,53 (tt, J = 7,63, 7,20 Hz, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,70 (tt, J = 7,40, 6,80Hz, 2H), 1,94 (sep, J = 6,94 Hz, 1H), 2,18 (t, J = 7,40Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,63Hz, 2H), 3,31 (dt, J = 13,60, 6,80Hz, 1H), 3,43 (dt, J = 13,60, 6,80Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,32Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,32Hz, 2H), 12,07 (s a, 1H)	373	371
85	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,61 (d, J = 6,85 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,25 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,85 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 7,25 Hz, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,96 (d, J = 6,45 Hz, 3H), 2,42 (t, J = 6,65 Hz, 2H), 2,66 (s, 2H), 3,58 (d, J = 6,45 Hz, 2H), 4,82 (s, 1H), 5,08 (d, J = 7,25 Hz, 2H), 5,74 (s, 1H), 6,92 (d, J = 6,45 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,38 (dt, J = 13,70, 5,84 Hz, 5H).	479	477
86	(400 MHz, DMSO-D6) 0,66 - 0,71 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,00 - 1,07 (m, 3H), 1,34 - 1,43 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,86 - 1,99 (m, 1H), 2,38 - 2,46 (m, 2H), 2,59 - 2,66 (m, 2H), 3,46 - 3,56 (m, 1H), 3,56 - 3,66 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,23 - 7,31 (m, 2H), 7,32 - 7,35 (m, 1H), 12,27 (s a, 1H)	421	419
87	(400 MHz, DMSO-D6) 0,66 - 0,71 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,00 - 1,07 (m, 3H), 1,34 - 1,43 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,86 - 1,99 (m, 1H), 2,38 - 2,46 (m, 2H), 2,59 - 2,66 (m, 2H), 3,46 - 3,56 (m, 1H), 3,56 - 3,66 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,23 - 7,31 (m, 2H), 7,32 - 7,35 (m, 1H), 12,27 (s a, 1H)	421	419

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
88	(400 MHz, DMSO-D6) 0,65 - 0,73 (m, 2H), 0,95 (s, 9H), 1,00 - 1,07 (m, 2H), 1,34 - 1,42 (m, 2H), 1,54 - 1,68 (m, 4H), 1,84 - 2,01 (m, 2H), 2,59 - 2,66 (m, 2H), 3,40 - 3,52 (m, 2H), 3,77 - 3,88 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,23 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,37 (m, 1H)	451	449
89	(400 MHz, DMSO-D6) 0,65 - 0,73 (m, 2H), 0,95 (s, 9H), 1,00 - 1,07 (m, 2H), 1,34 - 1,42 (m, 2H), 1,54 - 1,68 (m, 4H), 1,84 - 2,01 (m, 2H), 2,59 - 2,66 (m, 2H), 3,40 - 3,52 (m, 2H), 3,77 - 3,88 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,23 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,37 (m, 1H)	451	449
90	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,80 (d, J = 7,25Hz, 3H), 0,97 (s, 9H), 1,14 (d, J = 7,25Hz, 3H), 1,42-1,47 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,84-1,91 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 2,36 (t, J = 6,85Hz, 2H), 2,68-2,64 (m, 2H), 3,78-3,61 (m, 2H), 5,52 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,06, 1,61Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,61 Hz, 1H)	449	447
91	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,93-1,02 (m, 2H), 0,98 (s, 9H), 1,29-1,39 (m, 1H), 1,42-1,47 (m, 2H), 1,51-1,76 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,90-1,96 (m, 2H), 2,37 (t, J = 7,25Hz, 2H), 2,64-2,69 (m, 2H), 3,08 (dd, J = 12,09, 11,69Hz, 1H), 3,29 (dd, J = 11,69, 12,49Hz, 1H), 3,48-3,61 (m, 2H), 3,80 (dd, J = 11,69, 3,63Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 11,28, 2,82Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,61 Hz, 1H)	477	475
92	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,93-1,02 (m, 2H), 0,98 (s, 9H), 1,29-1,39 (m, 1H), 1,42-1,47 (m, 2H), 1,51-1,76 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,90-1,96 (m, 2H), 2,37 (t, J = 7,25Hz, 2H), 2,64-2,69 (m, 2H), 3,08 (dd, J = 12,09, 11,69Hz, 1H), 3,29 (dd, J = 11,69, 12,49Hz, 1H), 3,48-3,61 (m, 2H), 3,80 (dd, J = 11,69, 3,63Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 11,28, 2,82Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,61 Hz, 1H)	477	475
93	(400 MHz, DMSO-D6) 0,60 - 0,68 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,98 - 1,02 (m, 3H), 1,31 - 1,40 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,85 - 1,96 (m, 1H), 2,57 - 2,66 (m, 2H), 3,91 - 4,02 (m, 1H), 4,05 - 4,15 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 1H), 12,41 - 12,73 (m, 1H)	407	405
94	(400 MHz, DMSO-D6) 0,60 - 0,68 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,98 - 1,02 (m, 3H), 1,31 - 1,40 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,85 - 1,96 (m, 1H), 2,57 - 2,66 (m, 2H), 3,91 - 4,02 (m, 1H), 4,05 - 4,15 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 1H), 12,41 - 12,73 (m, 1H)	407	405
95	(400 MHz, DMSO-D6) 0,93 (s, 9H), 1,21 - 1,23 (m, 1H), 1,34 - 1,38 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 2,21 - 2,32 (m, 3H), 2,52 - 2,63 (m, 7H), 2,64 - 2,66 (m, 1H), 4,92 - 4,96 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 7,20 - 7,22 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,85 Hz, 1H)	495	493
96	(400 MHz, DMSO-D6) 0,93 (s, 9H), 1,21 - 1,23 (m, 1H), 1,34 - 1,38 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 2,23 - 2,32 (m, 3H), 2,51 - 2,66 (m, 7H), 2,84 - 2,90 (m, 1H), 4,90 - 4,98 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 7,98, 1,97Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,85 Hz, 1H)	495	493
97	(400 MHz, DMSO-D6) 0,65 - 0,69 (m, 3H), 0,86 - 0,91 (m, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,99 - 1,06 (m, 5H), 1,32 - 1,40 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,91 - 2,01 (m, 1H), 2,57 - 2,64 (m, 2H), 3,65 - 3,74 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,32 - 7,36 (m, 1H), 12,38 (s a, 1H)	447	445

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
98	(400 MHz, DMSO-D6) 0,65 - 0,69 (m, 3H), 0,86 - 0,91 (m, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,99 - 1,06 (m, 5H), 1,32 - 1,40 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,91 - 2,01 (m, 1H), 2,57 - 2,64 (m, 2H), 3,65 - 3,74 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,32 - 7,36 (m, 1H), 12,38 (s a, 1H)	447	445
99	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,93-1,05 (m, 2H), 0,98 (s, 9H), 1,35-1,47 (m, 3H), 1,56-1,77 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 2,56-2,69 (m, 6H), 3,00-3,05 (m, 1H), 3,10 (t, J = 11,69Hz, 1H), 3,30 (t, J = 11,28Hz, 1H), 3,81 (d, J = 12,09Hz, 1H), 3,96 (d, J = 11,28Hz, 1H), 4,99-5,08 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,24 (d, J = 10,07Hz, 1H), 7,37 (s, 1H)	489	487
100	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,93-1,05 (m, 2H), 0,98 (s, 9H), 1,35-1,47 (m, 3H), 1,56-1,77 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 2,56-2,69 (m, 6H), 3,00-3,05 (m, 1H), 3,10 (t, J = 11,69Hz, 1H), 3,30 (t, J = 11,28Hz, 1H), 3,81 (d, J = 12,09Hz, 1H), 3,96 (d, J = 11,28Hz, 1H), 4,99-5,08 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,24 (d, J = 10,07Hz, 1H), 7,37 (s, 1H)	489	487
101	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,97 (s, 9H), 1,01 (s, 9H), 1,41 - 1,45 (m, 2H), 2,62 - 2,69 (m, 6H), 3,06 - 3,13 (m, 1H), 4,77 (d, J = 2,90Hz, 1H), 4,91 - 5,00 (m, 1H), 5,31 - 5,36 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 7,85, 1,81Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,73Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,69Hz, 1H)	447	445
102	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,97 (s, 9H), 1,01 (s, 9H), 1,41 - 1,45 (m, 2H), 2,62 - 2,68 (m, 6H), 3,05 - 3,12 (m, 1H), 4,77 (d, J = 3,14Hz, 1H), 4,91 - 5,00 (m, 1H), 5,39 (d, J = 2,41Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 7,73, 1,93Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,97 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,93Hz, 1H)	447	445
103	(400 MHz, DMSO-D6) 0,70 - 0,77 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,03 - 1,10 (m, 3H), 1,33 - 1,42 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,85 - 1,95 (m, 1H), 2,17 - 2,29 (m, 2H), 2,36 - 2,47 (m, 2H), 2,55 - 2,63 (m, 2H), 2,81 - 2,89 (m, 1H), 4,88 - 5,01 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,11 - 7,20 (m, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 1H), 12,18 (s a, 1H)	465	463
104	(400 MHz, DMSO-D6) 0,70 - 0,77 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,03 - 1,10 (m, 3H), 1,33 - 1,42 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,85 - 1,95 (m, 1H), 2,17 - 2,29 (m, 2H), 2,36 - 2,47 (m, 2H), 2,55 - 2,63 (m, 2H), 2,81 - 2,89 (m, 1H), 4,88 - 5,01 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,11 - 7,20 (m, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 1H), 12,18 (s a, 1H)	465	463
105	(400 MHz, DMSO-D6) 0,68 (d, J = 6,45Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,45Hz, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,66 - 1,74 (m, 2H), 1,93 (cc, J = 6,45, 6,45 Hz, 1H), 2,18 (t, J = 7,45Hz, 2H), 2,71 - 2,83 (m, 2H), 3,27 - 3,34 (m, 1H), 3,39 - 3,46 (m, 1H), 4,18 (t, J = 5,84Hz, 2H), 6,00 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,87Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,87Hz, 2H)	429	427
106	(400 MHz, DMSO-D6) 0,63 (d, J = 6,85Hz, 3H), 0,84 (d, J = 6,45Hz, 6H), 1,02 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,66 - 1,74 (m, 2H), 1,80 (sep t, J = 6,45, 7,25 Hz, 1H), 1,94 (cc, J = 6,85, 6,85Hz, 1H), 2,18 (t, J = 7,66Hz, 2H), 2,42 (d, J = 7,25Hz, 2H), 3,28 - 3,34 (m, 1H), 3,40 - 3,47 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,46Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,46Hz, 2H), 12,07 (s a, 1H)	373	371
107	(400 MHz, DMSO-D6) 0,76 (d, J = 6,76 Hz, 1H), 0,96 (d, J = 12,56 Hz, 9H), 1,09 (d, J = 6,76 Hz, 1H), 1,35-1,40 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,86-1,89 (m, 2H), 2,00-2,03 (m, 1H), 2,34-2,43 (m, 5H), 2,61-2,65 (m, 2H), 4,87-4,89 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,29-7,31 (m, 2H).	461	459

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
108	(400 MHz, DMSO-D6) 0,76 (d, J = 6,76 Hz, 1H), 0,96 (d, J = 12,56 Hz, 9H), 1,09 (d, J = 6,76 Hz, 1H), 1,35-1,40 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,86-1,89 (m, 2H), 2,00-2,03 (m, 1H), 2,34-2,43 (m, 5H), 2,61-2,65 (m, 2H), 4,87-4,89 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,29-7,31 (m, 2H).	461	459
109	(400 MHz, DMSO-D6) 0,70 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,57 - 1,84 (m, 8H), 1,61 (s, 3H), 1,94 - 2,04 (m, 3H), 2,17 (t, J = 7,51Hz, 2H), 2,20 - 2,28 (m, 1H), 2,56 (dd, J = 8,79, 6,94Hz, 2H), 3,27 - 3,34 (m, 1H), 3,42 - 3,49 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 12,04 (s, 1H)	433	431
110	(400 MHz, DMSO-D6) 0,71 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,57 - 1,84 (m, 8H), 1,61 (s, 3H), 1,94 - 2,05 (m, 3H), 2,17 (t, J = 7,51Hz, 2H), 2,20 - 2,26 (m, 1H), 2,56 (dd, J = 8,67, 6,82Hz, 2H), 3,27 - 3,34 (m, 1H), 3,42 - 3,49 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 12,06 (s, 1H)	433	431
111	(400 MHz, DMSO-D6) 0,70 - 0,78 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,02 - 1,09 (m, 3H), 1,30 - 1,42 (m, 5H), 1,60 (s, 3H), 1,96 - 2,12 (m, 3H), 2,50 - 2,54 (m, 2H), 2,58 - 2,67 (m, 2H), 4,78 - 4,95 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,18 - 7,35 (m, 3H), 12,32 (s a, 1H)	461	459
112	(400 MHz, DMSO-D6) 0,70 - 0,78 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,02 - 1,09 (m, 3H), 1,30 - 1,42 (m, 5H), 1,60 (s, 3H), 1,96 - 2,12 (m, 3H), 2,50 - 2,54 (m, 2H), 2,58 - 2,67 (m, 2H), 4,78 - 4,95 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,18 - 7,35 (m, 3H), 12,32 (s a, 1H)	461	459
113	(400 MHz, DMSO-D6) 0,64 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,89 (sep, J = 6,70 Hz, 1H), 2,45 (t, J = 6,94Hz, 2H), 2,62 - 2,67 (m, 4H), 3,52 (dt, J = 14,00, 6,94Hz, 1H), 3,62 (dt, J = 14,00, 6,94Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,86Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,86Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 12,24 (s, 1H)	371	369
114	(400 MHz, DMSO-D6) 0,69 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,31 (t, J = 7,25Hz, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,96 (cc, J = 6,85, 6,85 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 6,85, 6,85Hz, 2H), 3,51 (dt, J = 13,50, 6,85Hz, 1H), 3,65 (dt, J = 13,50, 6,85Hz, 1H), 4,32 (c, J = 7,25Hz, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,01Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,06Hz, 1H)	409	407
115	(400 MHz, DMSO-D6) 0,71 (d, J = 6,76 Hz, 3H), 0,98 (s, 6H), 1,03 (d, J = 6,76Hz, 3H), 1,45 (t, J = 6,52Hz, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,92 - 1,99 (m, 3H), 2,21 - 2,26 (m, 2H), 2,45 (t, J = 7,00Hz, 2H), 3,49 - 3,56 (m, 1H), 3,58 - 3,65 (m, 1H), 5,54 - 5,56 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,97 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,97, 1,93Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,93Hz, 1H), 12,25 (s a, 1H)	445	443
116	(400 MHz, DMSO-D6) 0,71 (d, J = 7,00Hz, 3H), 0,98 (s, 6H), 1,03 (d, J = 6,76Hz, 3H), 1,46 (t, J = 6,52Hz, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,92 - 1,99 (m, 3H), 2,22 - 2,26 (m, 2H), 2,45 (t, J = 7,00Hz, 2H), 3,49 - 3,56 (m, 1H), 3,59 - 3,66 (m, 1H), 5,54 - 5,56 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,97 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,09, 1,81 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,93Hz, 1H), 12,26 (s a, 1H)	445	443
117	(400 MHz, DMSO-D6) 0,69 (d, J = 6,76 Hz, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,03 (d, J = 7,00Hz, 3H), 1,29 - 1,37 (m, 2H), 1,42 - 1,49 (m, 2H), 1,55 - 1,60 (m, 7H), 1,90 - 1,97 (m, 1H), 2,45 (t, J = 7,00Hz, 3H), 2,76 - 2,84 (m, 1H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 3,58 - 3,65 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 7,97, 1,93Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,93Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,21Hz, 1H), 12,26 (s a, 1H)	447	445

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
118	(400 MHz, DMSO-D6) 0,69 (d, J = 7,00Hz, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,03 (d, J = 5,80Hz, 3H), 1,29 - 1,37 (m, 2H), 1,45 - 1,48 (m, 2H), 1,55 - 1,58 (m, 4H), 1,60 (s, 3H), 1,90 - 1,97 (m, 1H), 2,45 (t, J = 7,00Hz, 2H), 2,76 - 2,84 (m, 1H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 3,58 - 3,65 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,09, 1,81Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,93Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,21Hz, 1H), 12,26 (s a, 1H)	447	445
119	(400 MHz, DMSO-D6) 0,68 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,07 - 1,19 (m, 2H), 1,42 - 1,60 (m, 6H), 1,61 (s, 3H), 1,71 - 1,81 (m, 3H), 1,93 (t, J = 6,70Hz, 1H), 2,45 (t, J = 6,94Hz, 2H), 2,65 - 2,69 (m, 2H), 3,54 (dd, J = 13,76, 6,82Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 13,76, 6,82Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 7,98, 1,73Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,62Hz, 1H), 12,30 (s, 1H)	433	431
120	(400 MHz, DMSO-D6) 0,68 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,06 - 1,19 (m, 2H), 1,46 - 1,58 (m, 6H), 1,60 (s, 3H), 1,70 - 1,80 (m, 3H), 1,89 - 1,96 (m, 1H), 2,44 (t, J = 7,05Hz, 2H), 2,64 - 2,68 (m, 2H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 3,58 - 3,65 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 8,09, 1,85Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,62Hz, 1H), 12,33 (s, 1H)	433	431
121	(400 MHz, DMSO-D6) 0,69 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,57 - 1,66 (m, 4H), 1,60 (s, 3H), 1,75 - 1,82 (m, 2H), 1,90 - 1,97 (m, 1H), 1,97 - 2,05 (m, 2H), 2,24 (t, J = 7,74Hz, 1H), 2,30 - 2,36 (m, 2H), 2,56 (t, J = 7,86Hz, 2H), 3,45 - 3,54 (m, 1H), 3,55 - 3,64 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,26 (d, J = 0,92Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 12,44 (s, 1H)	419	417
122	(400 MHz, DMSO-D6) 0,69 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,57 - 1,66 (m, 4H), 1,60 (s, 3H), 1,79 (dt, J = 12,02, 5,20Hz, 2H), 1,94 (dd, J = 12,72, 5,55Hz, 1H), 1,98 - 2,02 (m, 2H), 2,24 (t, J = 7,74Hz, 1H), 2,29 - 2,36 (m, 2H), 2,56 (dd, J = 12,95, 4,86Hz, 2H), 3,45 - 3,54 (m, 1H), 3,55 - 3,64 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,26 (d, J = 0,92Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 12,35 (s, 1H)	419	417
123	(400 MHz, DMSO-D6) 0,67 (d, J = 6,94Hz, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,02 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,17 - 1,23 (m, 2H), 1,47 - 1,55 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,93 (t, J = 7,05Hz, 1H), 2,35 - 2,44 (m, 2H), 2,63 (t, J = 7,74Hz, 2H), 3,52 (dd, J = 14,10, 6,94Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 14,10, 6,94Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 7,60, 1,40Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,60Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,39Hz, 1H), 12,40 (s, 1H)	435	433
124	(400 MHz, DMSO-D6) 0,67 (d, J = 6,70Hz, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,02 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,20 (dd, J = 11,10, 5,78Hz, 2H), 1,47 - 1,55 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,92 (dd, J = 11,79, 4,86Hz, 1H), 2,43 (t, J = 7,05Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,63Hz, 2H), 3,51 (dd, J = 13,87, 6,94Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 13,87, 6,94Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 8,09, 1,62Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,39Hz, 1H), 12,39 (s, 1H)	435	433
125	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,67 - 0,73 (m, 3H), 1,00 (s, 9H), 1,02 - 1,06 (m, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,75 - 1,81 (m, 2H), 1,82 - 1,91 (m, 1H), 2,61 - 2,68 (m, 2H), 3,70 - 3,84 (m, 2H), 4,04 - 4,11 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 6,83 - 6,91 (m, 1H), 7,27 - 7,30 (m, 1H), 7,41 - 7,43 (m, 1H)	437	435
126	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,68 - 0,74 (m, 3H), 1,01 - 1,06 (m, 3H), 1,08 (s, 9H), 1,69 (s, 3H), 1,82 - 1,90 (m, 1H), 2,63 - 2,71 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,71 - 3,82 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 6,81 - 6,87 (m, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,39 - 7,44 (m, 1H)	423	421
127	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,65 - 0,73 (m, 3H), 1,00 - 1,06 (m, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,80 - 1,90 (m, 1H), 2,59 - 2,69 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,72 - 3,78 (m, 2H), 3,78 - 3,83 (m, 2H), 4,13 - 4,20 (m, 2H), 5,32 - 5,52 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 6,87 - 6,92 (m, 1H), 7,26 - 7,30 (m, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H)	411	409

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
128	(400 MHz, DMSO-D6) 0,67 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,72 - 1,80 (m, 2H), 1,93 (cc, J = 6,85, 6,85Hz, 1H), 2,22 - 2,35 (m, 2H), 2,44 (dd, J = 6,85, 6,85Hz, 2H), 2,76 (t, J = 7,86Hz, 2H), 3,52 (dt, J = 13,50, 6,85Hz, 1H), 3,62 (dt, J = 13,50, 6,85Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,06, 1,61Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,61Hz, 1H)	447	445
129	(400 MHz, DMSO-D6) 0,67 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,72 - 1,80 (m, 2H), 1,93 (cc, J = 6,85, 6,85Hz, 1H), 2,22 - 2,35 (m, 2H), 2,44 (dd, J = 6,85, 6,85Hz, 2H), 2,76 (t, J = 7,86Hz, 2H), 3,52 (dt, J = 13,50, 6,85Hz, 1H), 3,62 (dt, J = 13,50, 6,85Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,06, 1,61Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,61Hz, 1H)	447	445
130	(400 MHz, DMSO-D6) 0,73 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,27-1,35 (m, 1H), 1,36-1,41 (m, 2H), 1,66-1,72 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,98-2,13 (m, 2H), 2,59-2,64 (m, 2H), 6,00 (d, J = 5,24Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,01Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 5,24, 2,42Hz, 1H), 11,96 (s a, 1H)	421	419
131	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,24 - 0,30 (m, 4H), 0,71 (d, J = 6,76Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,76Hz, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,47 - 1,51 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,85 - 1,92 (m, 1H), 2,69 (t, J = 6,40Hz, 2H), 2,76 - 2,80 (m, 2H), 3,77 (t, J = 6,52Hz, 2H), 5,89 (s, 1H), 6,00 (s a, 1H), 7,17 (d, J = 8,21Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,97, 1,93Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,93Hz, 1H)	419	417
132	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,24 - 0,29 (m, 4H), 0,72 (d, J = 7,00Hz, 3H), 1,05 (d, J = 7,00Hz, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,47 - 1,52 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,86 - 1,93 (m, 1H), 2,70 (t, J = 6,40Hz, 2H), 2,76 - 2,80 (m, 2H), 3,77 (t, J = 6,52Hz, 2H), 5,90 (s, 1H), 6,31 (s a, 1H), 7,18 (d, J = 7,97 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,97, 1,93Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,93Hz, 1H)	419	417
133	(400 MHz, DMSO-D6) 0,71 (d, J = 6,76 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,76Hz, 3H), 1,60 - 1,65 (m, 5H), 1,67 - 1,73 (m, 2H), 1,92 - 1,99 (m, 1H), 2,11 - 2,16 (m, 2H), 2,20 - 2,24 (m, 2H), 2,45 (t, J = 6,88Hz, 3H), 3,48 - 3,56 (m, 1H), 3,58 - 3,65 (m, 1H), 5,62 - 5,65 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,21Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,97, 1,93Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,93Hz, 1H), 12,26 (s a, 1H)	417	415
134	(400 MHz, DMSO-D6) 0,71 (d, J = 6,76 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,76Hz, 3H), 1,61 - 1,65 (m, 5H), 1,67 - 1,73 (m, 2H), 1,92 - 1,99 (m, 1H), 2,12 - 2,16 (m, 2H), 2,20 - 2,24 (m, 2H), 2,45 (t, J = 6,88Hz, 2H), 3,49 - 3,56 (m, 1H), 3,58 - 3,65 (m, 1H), 5,62 - 5,64 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,97 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,09, 1,81Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,93Hz, 1H), 12,26 (s a, 1H)	417	415
135	(400 MHz, DMSO-D6) 0,69 (d, J = 7,00Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,76Hz, 3H), 1,19 - 1,44 (m, 5H), 1,60 (s, 3H), 1,70 - 1,81 (m, 5H), 1,90 - 1,97 (m, 1H), 2,45 (t, J = 7,00Hz, 3H), 2,85 - 2,91 (m, 1H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 3,58 - 3,65 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,31 - 7,32 (m, 2H), 7,34 (d, J = 1,69Hz, 1H), 12,26 (s a, 1H)	419	417
136	(400 MHz, DMSO-D6) 0,69 (d, J = 6,76 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,76Hz, 3H), 1,18 - 1,44 (m, 5H), 1,60 (s, 3H), 1,70 - 1,81 (m, 5H), 1,90 - 1,97 (m, 1H), 2,45 (t, J = 6,88Hz, 2H), 2,85 - 2,91 (m, 1H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 3,58 - 3,65 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,31 - 7,32 (m, 2H), 7,34 (d, J = 1,45Hz, 1H), 12,26 (s a, 1H)	419	417
137	(400 MHz, DMSO-D6) 0,72 (d, J = 6,28Hz, 3H), 0,76 (d, J = 6,28Hz, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,36 - 1,40 (m, 2H), 1,42 - 1,52 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,62 - 1,68 (m, 1H), 2,44 (t, J = 6,76Hz, 2H), 2,60 - 2,64 (m, 2H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 3,58 - 3,64 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 7,97, 1,69 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,97 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,69Hz, 1H)	435	433

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
138	(400 MHz, DMSO-D6) 0,67 (d, J = 6,76 Hz, 3H), 0,86-0,96 (m, 2H), 1,02-1,04 (m, 4H), 1,16-1,21 (m, 4H), 1,40-1,43 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,66-1,74 (m, 4H), 1,89-1,96 (m, 1H), 2,45 (t, J = 6,88Hz, 2H), 2,64-2,68 (m, 2H), 3,48-3,65 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,26-7,27 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 12,30 (s a, 1H),	447	445
139	(400 MHz, DMSO-D6) 0,67 (d, J = 6,76 Hz, 3H), 0,86-0,96 (m, 2H), 1,02-1,04 (m, 4H), 1,16-1,21 (m, 4H), 1,40-1,43 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,66-1,74 (m, 4H), 1,89-1,96 (m, 1H), 2,45 (t, J = 6,88Hz, 2H), 2,64-2,68 (m, 2H), 3,48-3,65 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,26-7,27 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 12,30 (s a, 1H).	447	445
140	(400 MHz, DMSO-D6) 0,70 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,92 (cc, J = 6,85, 6,85Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 6,85, 6,85Hz, 2H), 2,76 - 2,87 (m, 2H), 3,52 (dt, J = 13,50, 6,85Hz, 1H), 3,63 (dt, J = 13,50, 6,85Hz, 1H), 4,27 (t, J = 5,84Hz, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,46Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,46, 2,42Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,42Hz, 1H)	449	447
141	(400 MHz, DMSO-D6) 0,67 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,02 (d, J = 6,01Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,38 (dd, J = 11,68, 8,67Hz, 2H), 1,57 - 1,65 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,81 (td, J = 8,84, 2,77Hz, 2H), 1,92 (dd, J = 8,90, 4,51Hz, 1H), 2,16 (t, J = 8,09Hz, 1H), 2,45 (t, J = 6,94Hz, 2H), 2,56 (t, J = 7,74Hz, 2H), 3,53 (dd, J = 13,76, 6,82Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 13,76, 6,82Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,26 (d, J = 1,16Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 12,25 (s, 1H)	447	445
142	(400 MHz, DMSO-D6) 0,67 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,02 (d, J = 5,78Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,38 (dd, J = 11,44, 8,90Hz, 2H), 1,57 - 1,65 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,81 (dt, J = 13,18, 4,16Hz, 2H), 1,92 (dd, J = 9,02, 4,62Hz, 1H), 2,16 (t, J = 8,21Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 9,02, 5,09Hz, 2H), 2,56 (dd, J = 10,06, 5,43Hz, 2H), 3,53 (c, J = 6,86Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 13,76, 6,82Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,26 (d, J = 1,16Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 12,25 (s, 1H)	447	445
143	(400 MHz, DMSO-D6) 0,69 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,93 (dd, J = 11,10, 4,39Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 9,83, 4,28Hz, 2H), 2,85 (dd, J = 9,83, 5,90Hz, 2H), 2,96 (dd, J = 9,71, 5,55 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 6,82Hz, 1H), 3,63 (t, J = 6,94 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,17 - 7,23 (m, 3H), 7,26 - 7,29 (m, 4H), 7,38 (d, J = 1,39Hz, 1H), 12,30 (s, 1H)	441	439
144	(400 MHz, DMSO-D6) 0,69 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,90 - 1,97 (m, 1H), 2,29 - 2,35 (m, 2H), 2,84 (dd, J = 9,71, 5,55Hz, 2H), 2,94 (dd, J = 9,59, 5,43Hz, 2H), 3,53 (t, J = 6,82Hz, 1H), 3,63 (t, J = 6,94Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,16 - 7,21 (m, 3H), 7,23 - 7,29 (m, 4H), 7,37 (d, J = 1,62Hz, 1H), 12,50 (s, 1H)	441	439
145	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,42-1,47 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,93-2,07 (m, 3H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,32-2,46 (m, 4H), 2,60-2,69 (m, 3H), 3,67-3,53 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 5,85 (d, J = 1,21 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,36 (s, 1H)	483	481
146	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,42-1,47 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,93-2,07 (m, 3H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,32-2,46 (m, 4H), 2,60-2,69 (m, 3H), 3,67-3,53 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 5,85 (d, J = 1,21 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,36 (s, 1H)	483	481
147	(400 MHz, DMSO-D6) 0,64 - 0,71 (m, 3H), 0,99 - 1,04 (m, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,59 (s, 3H), 1,87 - 1,96 (m, 1H), 2,40 - 2,46 (m, 2H), 3,42 - 3,56 (m, 1H), 3,56 - 3,69 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 2H), 7,40 - 7,49 (m, 1H), 12,24 (s a, 1H)	423	421



ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
148	(400 MHz, DMSO-D6) 0,72 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,90 - 1,98 (m, 3H), 2,42 - 2,53 (m, 4H), 2,67 - 2,72 (m, 2H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 13,87, 6,94Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,14 - 6,16 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,21, 1,73Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,86Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,62Hz, 1H), 12,26 (s, 1H)	403	401
149	(400 MHz, DMSO-D6) 0,72 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,95 (dt, J = 20,88, 6,59Hz, 3H), 2,42 - 2,51 (m, 4H), 2,69 (td, J = 7,51, 2,00Hz, 2H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 3,59 - 3,66 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,15 (dd, J = 4,16, 2,31Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,21, 1,73Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,62Hz, 1H), 12,31 (s, 1H)	403	401
150	(400 MHz, DMSO-D6) 0,69 (d, J = 6,85Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,45Hz, 6H), 1,02 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,63 (dt, J = 6,65, 6,70Hz, 2H), 1,81 (sep t, J = 6,70, 6,45Hz, 1H), 1,92 (cc, J = 6,85, 6,85Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 7,05, 7,05Hz, 2H), 3,51 (dt, J = 13,50, 7,05Hz, 1H), 3,62 (dt, J = 13,50, 7,05Hz, 1H), 4,06 (t, J = 6,65Hz, 2H), 6,09 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,87Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,87, 2,42Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,42Hz, 1H)	423	421
151	(400 MHz, DMSO-D6) 0,71 (d, J = 6,76 Hz, 3H), 1,03 (s, 6H), 1,03 (d, J = 6,76Hz, 3H), 1,46 - 1,49 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,68 - 1,74 (m, 2H), 1,91 - 1,98 (m, 1H), 2,16 (t, J = 5,92Hz, 2H), 2,45 (t, J = 6,88Hz, 2H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 3,59 - 3,66 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,97 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,97, 1,45Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,21 Hz, 1H), 12,24 (s a, 1H)	445	443
152	(400 MHz, DMSO-D6) 0,69 (d, J = 7,00Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,76Hz, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,75 - 1,82 (m, 1H), 1,90 - 2,10 (m, 4H), 2,30 - 2,37 (m, 2H), 2,45 (t, J = 7,00Hz, 2H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 3,59 - 3,74 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,31 - 7,33 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,93Hz, 1H), 12,26 (s a, 1H)	391	389
153	(400 MHz, DMSO-D6) 0,69 (d, J = 7,00Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,76Hz, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,75 - 1,82 (m, 1H), 1,90 - 2,10 (m, 4H), 2,30 - 2,36 (m, 2H), 2,45 (t, J = 7,00Hz, 2H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 3,59 - 3,74 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 7,49, 1,69 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,69Hz, 1H), 12,25 (s a, 1H)	391	389
154	(400 MHz, DMSO-D6) 0,72 (d, J = 6,82Hz, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,04 (d, J = 6,82Hz, 3H), 1,37 (dt, J = 8,71, 3,67 Hz, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,88 - 2,01 (m, 3H), 2,12 - 2,15 (m, 2H), 2,62 (dt, J = 10,17, 3,67Hz, 2H), 2,97 - 3,00 (m, 1H), 3,26 - 3,28 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 13,64, 7,40Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,01 (s a, 1H), 7,24 (dd, J = 8,09, 1,85Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,85Hz, 1H), 12,06 (s a, 1H)	461	459
155	(400 MHz, DMSO-D6) 0,70 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,50 - 1,57 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,61 - 1,70 (m, 2H), 1,72 - 1,81 (m, 2H), 1,90 - 2,02 (m, 3H), 2,44 (t, J = 6,94Hz, 2H), 3,28 - 3,34 (m, 1H), 3,52 (c, J = 7,01Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 13,87, 6,94Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 8,21, 1,97Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,95Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,21Hz, 1H), 12,27 (s, 1H)	405	403
156	(400 MHz, DMSO-D6) 0,71 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,47 - 1,57 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,62 - 1,70 (m, 2H), 1,73 - 1,79 (m, 2H), 1,93 - 2,00 (m, 3H), 2,35 - 2,41 (m, 2H), 3,28 - 3,34 (m, 1H), 3,51 (dd, J = 13,87, 7,17Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 13,87, 7,17Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 8,09, 1,85Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,94Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,21Hz, 1H), 12,39 (s, 1H)	405	403

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
157	(400 MHz, CDC13) 0,67 - 0,75 (m, 3H), 1,00 - 1,08 (m, 3H), 1,21 - 1,28 (m, 6H), 1,70 (s, 3H), 1,82 - 1,95 (m, 1H), 2,60 - 2,66 (m, 2H), 3,68 - 3,82 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 5,40 - 5,66 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 7,45 - 7,52 (m, 1H)	409	407
158	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,03 (d, J = 2,82 Hz, 9H), 0,70 (d, J = 6,85 Hz, 3H), 0,81-0,85 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,85 Hz, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,83-1,90 (m, 1H), 2,67 (dt, J = 14,78, 5,44 Hz, 4H), 3,71-3,82 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,01 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 2,01 Hz, 1H).	437	435
159	(400 MHz, DMSO-D6) 0,73 - 0,78 (m, 3H), 0,96 (s, 9H), 1,07 - 1,13 (m, 3H), 1,35 - 1,44 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 2,01 - 2,09 (m, 1H), 2,60 - 2,70 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 3H), 7,54 - 7,59 (m, 1H), 7,91 - 7,96 (m, 2H)	469	467
160	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,79 (s, 3H), 0,90 (m, 9H), 1,04 (d, J = 9,02Hz, 3H), 1,11 - 1,39 (m, 3H), 1,43 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,27 - 2,34 (m, 1H), 2,61 - 2,65 (m, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,48 - 3,54 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,38 (d, J = 1,85 Hz, 1H)	479	477
161	(400 MHz, DMSO-D6) 0,69 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,95 (cc, J = 6,85, 6,85Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 6,85, 6,85Hz, 2H), 3,50 (dt, J = 13,50, 6,85Hz, 1H), 3,64 (dt, J = 13,50, 6,85Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 12,40, 2,50Hz, 2H), 7,25 (dd, J = 2,50, 1,41Hz, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 3H), 7,43 - 7,46 (m, 2H)	461	459
162	(400 MHz, DMSO-D6) 0,71 (d, J = 6,85Hz, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,36 - 1,40 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,98 (cc, J = 6,85, 6,85Hz, 1H), 2,26 - 2,32 (m, 1H), 2,60 - 2,65 (m, 2H), 2,65 - 2,71 (m, 1H), 3,35 - 3,38 (m, 1H), 3,67 - 3,72 (m, 1H), 3,85 (d, J = 17,33Hz, 1H), 4,07 (d, J = 17,33Hz, 1H), 5,02 - 5,09 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,01Hz, 1H)	490	488
163	(400 MHz, DMSO-D6) 0,73 (d, J = 6,85Hz, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,36 - 1,41 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,98 (cc, J = 6,85, 6,85Hz, 1H), 2,18 - 2,24 (m, 1H), 2,60 - 2,65 (m, 2H), 2,67 - 2,74 (m, 1H), 3,35 - 3,39 (m, 1H), 3,68 - 3,73 (m, 1H), 3,83 (d, J = 17,73Hz, 1H), 4,10 (d, J = 17,73Hz, 1H), 5,03 - 5,09 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,01Hz, 1H)	490	488
164	(400 MHz, DMSO-D6) 0,72 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,02 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,97 (cc, J = 6,85, 6,85Hz, 1H), 2,43 (dd, J = 7,05, 7,05Hz, 2H), 3,50 (dt, J = 13,50, 7,05Hz, 1H), 3,64 (dt, J = 13,50, 7,05Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 12,49, 2,42Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 2,42, 1,21 Hz, 1H)	441	439
165	(400 MHz, DMSO-D6) 0,72 (d, J = 6,85Hz, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,67 (t, J = 7,45Hz, 2H), 1,97 (cc, J = 6,85, 6,85Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 6,85, 6,85Hz, 2H), 3,50 (dt, J = 13,50, 6,85Hz, 1H), 3,64 (dt, J = 13,50, 6,85Hz, 1H), 4,09 (t, J = 7,45Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 12,29, 2,22Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 2,22, 1,41 Hz, 1H)	455	453
166	(400 MHz, DMSO-D6) 0,69 (d, J = 7,00Hz, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,02 (d, J = 7,00Hz, 3H), 1,17 - 1,35 (m, 3H), 1,38 - 1,46 (m, 2H), 1,55 - 1,74 (m, 6H), 1,89 - 1,96 (m, 1H), 2,45 (t, J = 6,76Hz, 2H), 3,07 - 3,15 (m, 1H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 3,58 - 3,65 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,28 - 7,34 (m, 3H), 12,25 (s a, 1H)	447	445

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
167	(400 MHz, DMSO-D6) 0,69 (d, J = 6,76 Hz, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,02 (d, J = 6,76Hz, 3H), 1,15 - 1,35 (m, 3H), 1,38 - 1,46 (m, 2H), 1,54 - 1,74 (m, 6H), 1,89 - 1,96 (m, 1H), 2,45 (t, J = 6,76Hz, 3H), 3,08 - 3,17 (m, 1H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 3,58 - 3,65 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,28 - 7,34 (m, 3H), 12,25 (s a, 1H)	447	445
168	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,97 (s, 9H), 1,41 - 1,50 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,76 - 1,96 (m, 3H), 2,03 - 2,18 (m, 1H), 2,24 - 2,35 (m, 1H), 2,38 - 2,51 (m, 1H), 2,61 - 2,71 (m, 2H), 2,74 - 2,88 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,53 - 3,60 (m, 2H), 3,61 - 3,75 (m, 2H), 5,08 - 5,42 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 7,12 - 7,24 (m, 2H), 7,35 - 7,39 (m, 1H)	463	461
169	(400 MHz, DMSO-D6) 0,70 (d, J = 6,94Hz, 3H), 0,86 - 0,94 (m, 3H), 0,90 (s, 9H), 1,02 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,90 - 1,95 (m, 1H), 1,99 - 2,05 (m, 1H), 2,44 (t, J = 6,70Hz, 2H), 3,47 - 3,54 (m, 1H), 3,58 - 3,65 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,55Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 8,21, 1,97Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,08Hz, 1H), 12,28 (s, 1H)	433	431
170	(400 MHz, DMSO-D6) 0,71 (d, J = 6,94Hz, 3H), 0,85 - 0,94 (m, 3H), 0,90 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,94 (t, J = 6,94Hz, 1H), 1,99 - 2,04 (m, 1H), 2,35 - 2,40 (m, 2H), 3,50 (dd, J = 13,99, 6,82Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 13,99, 6,82Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,28Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,09, 1,85Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,85Hz, 1H), 12,35 (s, 1H)	433	431
171	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,30 - 0,40 (m, 2H), 0,51 (m, 1H), 0,78 (s, 3H), 0,92 - 1,00 (m, 9H), 1,40 - 1,45 (m, 2H), 1,79 (s, 4H), 2,65 (m, 5H), 3,67 - 3,78 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,08Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,37 (d, J = 2,08Hz, 1H)	433	431
172	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,85 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 1,13 (s, 3H), 1,21 (d, J = 4,84Hz, 3H), 1,23 (d, J = 4,84Hz, 3H), 1,34-1,39 (m, 1H), 1,42-1,46 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 2,12-2,25 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,66-2,62 (m, 2H), 4,59-4,52 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,01Hz, 1H)	463	461
173	(400 MHz, DMSO-D6) 0,69 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,77 - 2,04 (m, 7H), 2,12 (t, J = 6,82Hz, 2H), 2,38 - 2,47 (m, 4H), 3,46 - 3,56 (m, 2H), 3,62 (dt, J = 13,60, 6,80Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 3H), 12,27 (s a, 1H)	431	429
174	(400 MHz, DMSO-D6) 0,70 (d, J = 6,70Hz, 3H), 0,78 - 0,88 (m, 2H), 0,88 - 0,95 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,02 (t, J = 6,13Hz, 6H), 1,14 - 1,21 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,93 (dd, J = 12,37, 6,13Hz, 2H), 2,35 - 2,43 (m, 2H), 3,50 (dd, J = 13,76, 6,59Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 13,76, 7,05Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,32Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,21, 1,97Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,08Hz, 1H), 12,46 (s, 1H)	419	417
175	(400 MHz, DMSO-D6) 0,71 (d, J = 6,85Hz, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,31 - 1,35 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,97 (cc, J = 6,85, 6,85Hz, 1H), 2,43 (dd, J = 6,85, 6,85Hz, 2H), 2,64 - 2,69 (m, 2H), 3,50 (dt, J = 13,50, 6,85Hz, 1H), 3,63 (dt, J = 13,50, 6,85Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 11,08, 1,81Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 1,81, 1,01 Hz, 1H)	439	437
176	(400 MHz, DMSO-D6) 0,67 (d, J = 6,85Hz, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,02 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,38 - 1,42 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,94 (cc, J = 6,85, 6,85Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 6,85, 6,85Hz, 2H), 2,52 - 2,55 (m, 2H), 3,51 (dt, J = 13,50, 6,85Hz, 1H), 3,62 (dt, J = 13,50, 6,85Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 11,89, 2,01Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,06, 4,03Hz, 1H)	405	403

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
177	(400 MHz, DMSO-D6) 0,65 (d, J = 6,82Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,51Hz, 6H), 1,02 (d, J = 6,82Hz, 3H), 1,20 - 1,30 (m, 4H), 1,53 - 1,56 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,88 - 1,95 (m, 1H), 2,45 (t, J = 6,80Hz, 2H), 2,59 (d, J = 7,17Hz, 2H), 3,52 (dt, J = 14,00, 6,80Hz, 2H), 3,62 (dt, J = 14,00, 6,80Hz, 2H), 6,09 (s, 1H), 7,04 (s a, 1H), 7,24 (d, J = 8,09Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 8,09, 1,74Hz, 2H), 7,35 (d, J = 1,74Hz, 1H), 12,31 (s a, 1H)	421	419
178	(400 MHz, DMSO-D6) 0,63 (d, J = 6,94Hz, 3H), 0,81 (t, J = 6,70Hz, 6H), 1,01 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,13 - 1,35 (m, 8H), 1,61 (s, 3H), 1,67 - 1,70 (m, 1H), 1,87 - 1,94 (m, 1H), 2,45 (t, J = 6,80Hz, 2H), 2,59 (d, J = 7,17Hz, 2H), 3,53 (dt, J = 14,00, 6,80Hz, 1H), 3,62 (dt, J = 14,00, 6,80Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,05 (s a, 1H), 7,23 (t, J = 3,93Hz, 1H), 7,25 - 7,29 (m, 1H), 7,35 (d, J = 1,85Hz, 1H), 12,29 (s a, 1H)	449	447
179	(400 MHz, DMSO-D6) 0,598 (d, J = 7,20Hz, 1,5H), 0,600 (d, J = 7,20Hz, 1,5H), 0,99 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,11 (d, J = 7,20Hz, 1,5H), 1,12 (d, J = 7,20Hz, 1,5H), 1,46 (ddd, J = 14,05, 3,93, 0,92 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,75 (dd, J = 14,05, 8,79Hz, 1H), 1,87 - 1,90 (m, 1H), 2,42 - 2,44 (m, 2H), 2,48 - 2,49 (m, 1H), 3,51 (dt, J = 14,00, 6,80Hz, 1H), 3,61 (dt, J = 14,00, 6,80Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,98 (s, 0,5H), 7,00 (s, 0,5H), 7,27 - 7,31 (m, 2H), 7,36 - 7,38 (m, 1H)	435	433
180	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,90 (s, 3H), 0,96 - 1,02 (m, 18H), 1,29 - 1,52 (m, 4H), 1,80 (s, 3H), 2,51 - 2,72 (m, 8H), 2,96 - 3,10 (m, 1H), 3,44 - 3,60 (m, 2H), 4,94 - 5,06 (m, 1H), 5,07 - 5,18 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,13 - 7,20 (m, 2H), 7,21 - 7,28 (m, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H)	505	503
181	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,82 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 1,15 (s, 3H), 1,36 - 1,47 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,18 - 2,36 (m, 2H), 2,50 - 2,78 (m, 8H), 2,97 - 3,10 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,77 - 4,90 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 7,02 (s a, 1H), 7,08 - 7,14 (m, 1H), 7,17 - 7,21 (m, 1H), 7,31 - 7,33 (m, 1H)	533	531
182	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,77 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,13 (s, 3H), 1,33 - 1,50 (m, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,07 - 2,50 (m, 6H), 2,57 - 2,71 (m, 2H), 3,70 - 3,75 (m, 2H), 4,78 - 4,89 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,91 (s a, 1H), 7,07 - 7,13 (m, 1H), 7,13 - 7,21 (m, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 1H)	505	503
183	(400 MHz, DMSO-D6) 0,69 (d, J = 6,85Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,45Hz, 6H), 1,02 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,92 (cc, J = 6,85, 6,85Hz, 1H), 2,03 (sep t, J = 6,45, 6,45Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 7,05, 7,05Hz, 2H), 3,52 (dt, J = 13,50, 7,05Hz, 1H), 3,62 (dt, J = 13,50, 7,05Hz, 1H), 3,81 (d, J = 6,45Hz, 2H), 6,09 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,87Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,87, 2,42Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,42Hz, 1H)	409	407
184	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,85 (d, J = 15,26Hz, 3H), 0,96 (s, 9H), 1,10 (s, 6H), 1,24 - 1,77 (m, 8H), 1,90 (m, 2H), 2,14 - 2,31 (m, 2H), 2,61 - 2,65 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,63Hz, 1H), 7,21 (t, J = 3,93Hz, 1H), 7,25 (t, J = 1,50Hz, 1H), 7,35 (s, 1H)	475	473
185	(400 MHz, DMSO-D6) 0,64 - 0,70 (m, 3H), 0,98 - 1,03 (m, 3H), 1,16 (s, 6H), 1,58 (s, 3H), 1,60 - 1,67 (m, 2H), 1,85 - 1,99 (m, 1H), 2,35 - 2,42 (m, 2H), 2,66 - 2,74 (m, 2H), 3,43 - 3,55 (m, 1H), 3,55 - 3,65 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,21 - 7,39 (m, 3H)	475	473
186	(400 MHz, DMSO-D6) 0,64 - 0,70 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,99 - 1,04 (m, 3H), 1,33 - 1,41 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,85 - 2,00 (m, 7H), 2,58 - 2,64 (m, 2H), 4,00 - 4,15 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,19 - 7,34 (m, 3H)	459	457

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
187	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,97 (s, 9H), 1,33 (s, 9H), 1,90 - 2,03 (m, 2H), 2,32 - 2,45 (m, 2H), 3,40 - 3,47 (m, 1H), 3,67 - 3,74 (m, 1H), 4,84 (d, J = 2,87Hz, 1H), 5,50 - 5,59 (m a, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 7,94, 1,76Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,76Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,94Hz, 1H)	431	429
188	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,67 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,67 - 1,74 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,96 (cc, J = 6,85, 6,85Hz, 1H), 2,18 (t, J = 7,45Hz, 2H), 3,28 - 3,34 (m, 1H), 3,40 - 3,47 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,46Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,46Hz, 2H)	371	369
189	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,72 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,11 (s, 9H), 1,61 (s, 3H), 1,98 (cc, J = 6,85, 6,85Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 7,05, 7,05Hz, 2H), 3,51 (dt, J = 13,50, 7,05Hz, 1H), 3,64 (dt, J = 13,50, 7,05Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,29 (d, J = 16,52Hz, 1H), 6,44 (d, J = 16,52Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 12,29, 1,81Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,81 Hz, 1H)	437	435

[Tabla 4]

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M-Na-H
190	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,90 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 1,00 (s, 3H), 1,24 - 1,40 (m, 2H), 1,40 - 1,51 (m, 3H), 1,79 (s, 3H), 2,56 - 2,73 (m, 6H), 3,00 - 3,11 (m, 1H), 3,43 - 3,60 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,48 - 4,53 (m, 1H), 4,89 - 5,03 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 7,14 - 7,18 (m, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 7,42 - 7,46 (m, 1H)	519	517
191	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,90 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 1,00 (s, 3H), 1,24 - 1,40 (m, 2H), 1,40 - 1,51 (m, 3H), 1,79 (s, 3H), 2,56 - 2,73 (m, 6H), 3,00 - 3,11 (m, 1H), 3,43 - 3,60 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,48 - 4,53 (m, 1H), 4,89 - 5,03 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 7,14 - 7,18 (m, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 7,42 - 7,46 (m, 1H)	519	517
192	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,73 - 0,79 (m, 3H), 0,88 - 0,93 (m, 6H), 1,05 - 1,11 (m, 3H), 1,55 - 1,63 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,77 - 1,88 (m, 1H), 2,02 - 2,13 (m, 1H), 4,05 - 4,11 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 4H), 7,51 - 7,55 (m, 1H), 7,85 - 7,91 (m, 2H)	489	487
193	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,72 - 0,78 (m, 3H), 1,01 (s, 9H), 1,06 - 1,10 (m, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,03 - 2,12 (m, 1H), 3,73 - 3,75 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 7,24 - 7,36 (m, 4H), 7,46 - 7,52 (m, 1H), 7,82 - 7,89 (m, 2H)	489	487
194	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,72 (d, J = 6,85 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,45Hz, 6H), 1,03 (d, J = 6,45Hz, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,93 - 2,05 (m, 2H), 2,44 (t, J = 7,05Hz, 2H), 3,50 (dt, J = 13,50, 7,05Hz, 1H), 3,64 (dt, J = 13,50, 7,05Hz, 1H), 3,83 (d, J = 6,25Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 12,29, 2,22Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 2,22, 1,41 Hz, 1H)	427	425
195	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,72 (d, J = 6,85 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,85Hz, 6H), 1,03 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,57 - 1,62 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,78 - 1,88 (m, 1H), 1,93 - 2,00 (m, 1H), 2,44 (t, J = 6,85Hz, 2H), 3,50 (dt, J = 13,50, 6,85Hz, 1H), 3,64 (dt, J = 13,50, 6,85Hz, 1H), 4,07 (t, J = 6,45Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 12,29, 2,22Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 2,22, 1,41 Hz, 1H)	441	439

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M-Na-H
196	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,71 - 0,77 (m, 3H), 1,06 - 1,11 (m, 3H), 1,14 - 1,18 (m, 6H), 1,61 - 1,69 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 2,01 - 2,09 (m, 1H), 2,68 - 2,77 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,36 - 7,40 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,55 - 7,58 (m, 1H), 7,91 - 7,95 (m, 2H), 12,86 (s a, 1H)	523	521
197	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,83 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 1,14 (s, 3H), 1,33 - 1,40 (m, 1H), 1,41 - 1,48 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 2,11 - 2,34 (m, 3H), 2,34 - 2,46 (m, 3H), 2,46 - 2,57 (m, 1H), 2,59 - 2,69 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,97 - 4,04 (m, 1H), 4,77 - 4,87 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,81 (s a, 1H), 7,10 - 7,15 (m, 1H), 7,19 - 7,22 (m, 1H), 7,32 - 7,35 (m, 1H)	505	503
198	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,81 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,98 (s, 3H), 1,35 - 1,40 (m, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,76 - 1,83 (m, 1H), 1,93 - 1,99 (m, 2H), 2,04 - 2,08 (m, 2H), 2,25 - 2,40 (m, 3H), 2,59 - 2,63 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,40 (d, J = 6,45Hz, 2H), 4,88 - 4,80 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,01Hz, 1H)	519	517
199	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,77 - 0,91 (m, 2H), 0,96 - 0,99 (m, 9H), 1,40 - 1,49 (m, 2H), 1,61 - 1,66 (m, 3H), 1,69 - 1,76 (m, 1H), 1,77 - 1,94 (m, 2H), 2,09 - 2,19 (m, 1H), 2,27 - 2,37 (m, 1H), 2,43 - 2,53 (m, 1H), 2,61 - 2,71 (m, 1H), 2,78 - 2,92 (m, 1H), 3,47 - 3,57 (m, 2H), 4,01 - 4,11 (m, 2H), 4,51 - 4,63 (m, 1H), 5,12 (s a, 1H), 5,96 (s a, 1H), 7,15 - 7,19 (m, 2H), 7,33 - 7,34 (m, 1H)	489	487
200	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,41 - 1,47 (m, 2H), 1,62 - 1,66 (m, 3H), 1,79 - 1,98 (m, 3H), 2,09 - 2,21 (m, 1H), 2,39 - 2,54 (m, 5H), 2,62 - 2,71 (m, 2H), 2,81 - 2,92 (m, 1H), 3,26 - 3,30 (m, 3H), 3,99 - 4,06 (m, 1H), 4,84 - 4,90 (m, 1H), 4,92 - 5,02 (m, 1H), 5,98 - 6,00 (m, 1H), 7,14 - 7,23 (m, 2H), 7,33 - 7,36 (m, 1H)	489	487
201	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,74 - 0,85 (m, 6H), 1,05 (s, 9H), 1,47 - 1,63 (m, 2H), 1,66 - 1,75 (m, 4H), 2,61 - 2,68 (m, 2H), 3,59 - 3,66 (m, 2H), 3,67 - 3,77 (m, 2H), 5,30 (s a, 1H), 5,79 (s, 1H), 6,56 - 6,62 (m, 1H), 7,03 - 7,10 (m, 1H)	455	453
202	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,74 - 0,85 (m, 6H), 0,91 - 1,01 (m, 6H), 1,45 - 2,09 (m, 9H), 2,60 - 2,69 (m, 2H), 3,68 - 3,78 (m, 2H), 4,00 - 4,07 (m, 2H), 5,19 (s a, 1H), 5,79 (s, 1H), 6,58 - 6,65 (m, 1H), 7,03 - 7,12 (m, 1H)	455	453
203	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,75 - 0,80 (m, 3H), 1,09 - 1,13 (m, 3H), 1,24 (s, 9H), 1,74 (s, 3H), 2,03 - 2,13 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,41 - 7,54 (m, 5H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 7,92 - 7,97 (m, 2H), 12,88 (s a, 1H)	471	469
204	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,64 - 0,72 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,98 - 1,03 (m, 3H), 1,35 - 1,38 (m, 2H), 1,96 - 2,05 (m, 3H), 2,57 - 2,65 (m, 2H), 4,48 - 4,57 (m, 1H), 4,70 - 4,79 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 7,17 - 7,36 (m, 6H), 7,84 - 7,89 (m, 2H), 12,88 (s a, 1H)	483	481
205	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,95 (s, 9H), 1,34 - 1,41 (m, 2H), 1,43 - 1,51 (m, 1H), 1,51 - 1,54 (m, 3H), 1,57 - 1,67 (m, 2H), 2,02 - 2,15 (m, 2H), 2,23 - 2,34 (m, 4H), 2,58 - 2,65 (m, 2H), 2,84 - 2,95 (m, 1H), 3,23 - 3,28 (m, 2H), 4,32 - 4,37 (m, 1H), 4,88 - 4,99 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,12 - 7,14 (m, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 2H), 12,24 (s a, 1H)	489	487
206	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,94 - 1,01 (m, 9H), 1,40 - 1,49 (m, 2H), 1,53 - 1,68 (m, 5H), 2,05 - 2,17 (m, 1H), 2,17 - 2,29 (m, 1H), 2,29 - 2,43 (m, 1H), 2,58 - 2,69 (m, 5H), 3,20 - 3,24 (m, 2H), 3,27 - 3,30 (m, 3H), 3,66 - 3,79 (m, 1H), 3,79 - 3,90 (m, 1H), 5,53 - 5,64 (m, 1H), 5,79 - 5,82 (m, 1H), 7,12 - 7,23 (m, 2H), 7,31 - 7,36 (m, 1H)	477	475

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M-Na-H
207	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,68 - 0,72 (m, 3H), 0,96 (s, 9H), 1,03 - 1,09 (m, 3H), 1,37 - 1,43 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,98 - 2,08 (m, 1H), 2,61 - 2,69 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 7,32 - 7,46 (m, 3H), 7,46 - 7,49 (m, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,65 - 7,72 (m, 1H), 7,72 - 7,78 (m, 1H)	487	485
208	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,68 - 0,79 (m, 3H), 0,98 (s a, 9H), 1,03 - 1,09 (m, 3H), 1,39 - 1,49 (m, 2H), 1,72 - 1,80 (m, 3H), 1,87 - 2,00 (m, 1H), 2,61 - 2,72 (m, 2H), 5,51 - 5,77 (m, 1H), 6,00 - 6,10 (m, 1H), 7,00 - 7,12 (m, 1H), 7,14 - 7,24 (m, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 1H), 7,37 - 7,51 (m, 2H), 7,84 - 7,99 (m, 1H)	487	485
209	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,75 - 0,79 (m, 3H), 0,79 - 0,83 (m, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,34 - 1,44 (m, 4H), 1,66 (s, 3H), 1,84 - 1,95 (m, 2H), 2,60 - 2,67 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,24 - 3,29 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,46 (m, 1H), 7,64 - 7,69 (m, 1H), 7,91 - 7,97 (m, 2H)	541	539
210	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,96 (s, 9H), 1,35 - 1,43 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,96 - 2,09 (m, 1H), 2,13 - 2,22 (m, 1H), 2,60 - 2,69 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,18 - 3,29 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,32 - 7,39 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 7,63 - 7,67 (m, 1H), 7,90 - 7,97 (m, 2H), 12,89 (s a, 1H)	485	483
211	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,40 - 1,48 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,84 - 1,95 (m, 1H), 2,00 - 2,11 (m, 1H), 2,59 - 2,70 (m, 4H), 3,14 - 3,27 (m, 5H), 3,67 - 3,88 (m, 2H), 5,53 (s a, 1H), 5,91 - 5,93 (m, 1H), 7,15 - 7,19 (m, 1H), 7,22 - 7,26 (m, 1H), 7,37 - 7,39 (m, 1H)	437	435
212	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,72 (d, J = 6,94Hz, 3H), 0,92 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,32 - 1,38 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,91 - 1,98 (m, 1H), 2,43 - 2,49 (m, 4H), 3,45 - 3,52 (m, 1H), 3,61 - 3,69 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 6,08 (s, 1H), 6,87 (dd, J = 7,74, 1,73Hz, 1H), 6,89 - 6,92 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,86Hz, 1H), 12,24 (s, 1H)	417	415
213	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,72 (d, J = 6,94Hz, 3H), 0,92 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,32 - 1,38 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,94 (t, J = 6,70Hz, 1H), 2,43 - 2,49 (m, 4H), 3,45 - 3,52 (m, 1H), 3,62 - 3,69 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 6,08 (s, 1H), 6,87 (dd, J = 7,74, 1,73Hz, 1H), 6,89 - 6,92 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,86Hz, 1H), 12,26 (s, 1H)	417	415
214	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,70 (d, J = 6,94 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 5,20Hz, 6H), 1,06 (d, J = 6,70Hz, 6H), 1,88 (tt, J = 19,19, 6,40Hz, 2H), 2,66 (t, J = 6,24Hz, 2H), 2,80 (d, J = 6,94Hz, 2H), 3,76 (t, J = 6,47Hz, 2H), 5,19 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,32Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,44, 1,97Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,08Hz, 1H)	425	423
215	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,69 (t, J = 6,59 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,70Hz, 6H), 1,20 (d, J = 6,70Hz, 6H), 1,88 (dt, J = 19,34, 6,70Hz, 2H), 2,60 (tt, J = 17,11, 5,39Hz, 2H), 2,83 (dd, J = 12,95, 9,94Hz, 2H), 3,76 (ddd, J = 44,74, 20,46, 12,60Hz, 2H), 5,69 (d, J = 27,51Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 18,84, 1,73Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 20,29, 8,38, 1,79Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 10,52, 8,21Hz, 1H)	441	439
216	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,71 (d, J = 6,94 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 3,24 Hz, 6H), 1,07 (d, J = 6,94 Hz, 6H), 1,51-1,68 (m, 2H), 1,86 (dd, J = 13,64, 6,70 Hz, 2H), 2,58 (dt, J = 8,71, 3,29 Hz, 2H), 3,36-3,40 (m, 2H), 3,69-3,85 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 8,32, 1,85 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,32 Hz, 1H).	471	469

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M-Na-H
217	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,71 (d, J = 6,94 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 3,24Hz, 6H), 1,07 (d, J = 6,94Hz, 6H), 1,51 - 1,68 (m, 2H), 1,86 (dd, J = 13,64, 6,70Hz, 2H), 2,58 (dt, J = 8,71, 3,29Hz, 2H), 3,36 - 3,40 (m, 2H), 3,69 - 3,85 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 8,32, 1,85Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,85Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,32Hz, 1H)	455	453
218	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,70 (d, J = 6,70Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,70Hz, 6H), 1,04 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,57 (dd, J = 15,37, 6,82Hz, 5H), 1,72 - 1,89 (m, 2H), 2,66 (t, J = 6,36Hz, 2H), 2,92 (t, J = 7,74Hz, 2H), 3,76 (td, J = 6,30, 2,62Hz, 2H), 5,24 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,32Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,32, 2,08Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,85 Hz, 1H)	439	437
219	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,71 (d, J = 6,94 Hz, 3H), 0,99 - 1,08 (m, 9H), 1,83 - 1,90 (m, 3H), 2,18 - 2,28 (m, 2H), 2,52 - 2,60 (m, 2H), 3,28 (d, J = 6,47Hz, 2H), 3,67 - 3,86 (m, 2H), 5,92 (d, J = 5,32Hz, 2H), 7,54 (dd, J = 8,44, 1,73Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,85Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,32Hz, 1H)	457	455
220	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,61 - 0,77 (m, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,99 - 1,10 (m, 3H), 1,35 - 1,43 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 2,02 - 2,18 (m, 4H), 2,60 - 2,69 (m, 2H), 5,91 - 6,04 (m, 1H), 6,95 - 7,05 (m, 1H), 7,18 - 7,45 (m, 3H), 7,46 - 7,49 (m, 1H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 7,67 - 7,75 (m, 1H)	483	481
221	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,65 - 0,70 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,00 - 1,06 (m, 3H), 1,36 - 1,43 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,95 - 2,05 (m, 1H), 2,60 - 2,68 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,98 (s, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 3H), 7,37 - 7,44 (m, 1H), 7,52 - 7,60 (m, 3H), 13,03 (s a, 1H)	499	497
222	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,71 - 0,77 (m, 3H), 0,98 (s, 9H), 1,03 - 1,10 (m, 3H), 1,40 - 1,49 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,87 - 1,97 (m, 1H), 2,63 - 2,72 (m, 2H), 4,17 - 4,26 (m, 3H), 4,27 - 4,35 (m, 3H), 5,35 (s a, 1H), 5,91 (s, 1H), 7,14 - 7,21 (m, 1H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 7,38 - 7,41 (m, 1H)	495	493
223	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,66 (dd, J = 9,02, 6,94 Hz, 3H), 1,05 (dd, J = 6,82, 1,50Hz, 3H), 1,31 - 2,07 (m, 20H), 2,61 - 2,67 (m, 2H), 3,42 (t, J = 7,86Hz, 1H), 3,70 - 3,84 (m, 2H), 5,53 (d, J = 15,95Hz, 1H), 5,90 (d, J = 3,24Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 17,57, 1,85Hz, 1H), 7,54 (tt, J = 13,18, 3,74Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 10,06, 8,21Hz, 1H)	453	451
224	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,70 (d, J = 6,94 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,54 - 1,89 (m, 0H), 2,10 (t, J = 7,86Hz, 2H), 2,67 (t, J = 6,24Hz, 2H), 3,76 (t, J = 6,24Hz, 2H), 5,19 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 7,28 (t, J = 2,08Hz, 2H), 7,39 (s, 1H)	437	435
225	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,97 (s, 9H), 1,41 - 1,49 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 2,63 - 2,70 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,54 - 3,63 (m, 3H), 3,82 - 3,95 (m, 1H), 5,43 - 5,55 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,96 - 7,01 (m, 2H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,25 - 7,30 (m, 1H), 7,43 - 7,46 (m, 1H), 7,83 - 7,87 (m, 2H)	485	483
226	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,76 - 0,81 (m, 3H), 0,99 (s, 9H), 1,10 - 1,14 (m, 3H), 1,42 - 1,49 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,95 - 2,04 (m, 1H), 2,66 - 2,72 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,93 (s a, 1H), 6,23 (s, 1H), 7,00 - 7,05 (m, 1H), 7,20 - 7,25 (m, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 1H), 7,36 - 7,40 (m, 1H), 7,45 - 7,48 (m, 1H), 8,20 - 8,25 (m, 1H)	499	497
227	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,70 (d, J = 6,94 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,64 (d, J = 7,17Hz, 5H), 1,83 (dt, J = 17,42, 7,63Hz, 4H), 2,05 (t, J = 11,33Hz, 2H), 2,57 (dd, J = 9,13, 6,59Hz, 2H), 3,77 (ddd, J = 25,72, 13,24, 6,65Hz, 2H), 4,07 (t, J = 7,40Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 7,50 - 7,54 (m, 1H), 7,62 (d, J = 1,85Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,32Hz, 1H)	469	467



ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
228	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,74 (d, J = 6,85Hz, 3H), 0,96 - 1,10 (m, 4H), 0,98 (s, 9H), 1,07 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,46 - 1,42 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,87 - 1,93 (m, 1H), 2,64 - 2,69 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 5,45 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,06, 1,61Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,61Hz, 1H)	447	445
229	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,42 - 1,47 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,81 - 1,92 (m, 2H), 2,09 - 2,17 (m, 1H), 2,28 - 2,38 (m, 1H), 2,45 - 2,54 (m, 1H), 2,65 - 2,69 (m, 2H), 2,78 - 2,91 (m, 3H), 2,94 - 3,04 (m, 2H), 4,66 - 4,76 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 2H), 7,34 (s, 1H)	495	493
230	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,14 - 1,19 (m, 6H), 1,40 - 1,48 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,99 - 2,11 (m, 1H), 2,13 - 2,37 (m, 3H), 2,61 - 2,70 (m, 2H), 4,59 - 4,70 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 7,13 - 7,22 (m, 2H), 7,32 - 7,37 (m, 1H)	421	419
231	(400 MHz, MeOH-D <sub>4</sub> ) 1,01 (s, 9H), 1,44 - 1,51 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 2,19 - 2,38 (m, 4H), 2,70 - 2,76 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 1H), 7,48 - 7,51 (m, 1H), 7,56 - 7,60 (m, 2H), 8,49 - 8,55 (m, 2H)	456	454
232	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,70 - 0,76 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,03 - 1,07 (m, 3H), 1,32 - 1,41 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,91 - 2,26 (m, 9H), 2,57 - 2,63 (m, 2H), 4,46 - 4,59 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,01 (s a, 1H), 7,19 - 7,23 (m, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 2H)	487	475
233	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,69 - 0,75 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,02 - 1,08 (m, 3H), 1,32 - 1,40 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,84 - 2,20 (m, 9H), 2,56 - 2,64 (m, 2H), 4,46 - 4,58 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 7,00 (s a, 1H). 7,18 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 2H)	487	485
234	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,75 (d, J = 6,85Hz, 3H), 0,98 (s, 9H), 1,08 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,42 - 1,46 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,74 - 1,89 (m, 3H), 1,94 - 2,11 (m, 4H), 2,63 - 2,68 (m, 2H), 2,80 (td, J = 8,46, 8,06Hz, 1H), 4,89 (td, J = 7,25, 8,06Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,01Hz, 1H)	461	459
235	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,65 (d, J = 6,85 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,01 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,22 - 1,46 (m, 5H), 1,55 (s, 3H), 1,57 - 1,67 (m, 3H), 1,69 - 1,78 (m, 1H), 1,79 - 1,94 (m, 2H), 2,45 - 2,53 (m, 1H), 2,60 - 2,65 (m, 2H), 4,11 - 4,26 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 8,06, 1,61Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,61 Hz, 1H)	475	473
236	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,67 - 0,74 (m, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,01 - 1,06 (m, 3H), 1,14 - 1,20 (m, 3H), 1,34 - 1,42 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,87 - 1,99 (m, 1H), 2,52 - 2,57 (m, 2H), 2,58 - 2,66 (m, 2H), 4,55 - 4,70 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,93 - 6,96 (m, 1H), 7,23 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,36 (m, 1H), 12,21 (s a, 1H)	435	433
237	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,65 - 0,73 (m, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,02 - 1,07 (m, 3H), 1,35 - 1,40 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,56 - 1,64 (m, 3H), 1,86 - 1,97 (m, 1H), 2,59 - 2,66 (m, 2H), 3,24 - 3,43 (m, 4H), 3,45 - 3,56 (m, 1H), 3,56 - 3,67 (m, 1H), 4,85 - 5,03 (m, 1H), 6,18 - 6,30 (m, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 1H), 7,23 - 7,39 (m, 3H), 12,63 (s a, 1H)	562	560
238	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,65 - 0,73 (m, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,02 - 1,08 (m, 3H), 1,35 - 1,42 (m, 2H), 1,59 - 1,68 (m, 3H), 2,59 - 2,66 (m, 2H), 3,25 - 3,52 (m, 5H), 3,58 - 3,68 (m, 1H), 4,77 - 5,03 (m, 1H), 6,20 - 6,29 (m, 1H), 7,24 - 7,42 (m, 4H), 8,87 - 9,22 (m, 1H)	462	460

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M-Na-H
239	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,64 - 0,71 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,00 - 1,07 (m, 3H), 1,32 - 1,41 (m, 2H), 1,56 - 1,63 (m, 3H), 1,83 - 1,96 (m, 4H), 2,57 - 2,65 (m, 2H), 3,30 - 3,36 (m, 1H), 3,39 - 3,64 (m, 2H), 3,66 - 3,89 (m, 2H), 4,80 - 5,13 (m, 1H), 6,13 - 6,32 (m, 1H), 7,10 - 7,16 (m, 1H), 7,22 - 7,39 (m, 2H), 12,62 (s a, 1H)	504	502
240	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,65 - 0,72 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,00 - 1,06 (m, 3H), 1,33 - 1,41 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,86 - 2,00 (m, 1H), 2,57 - 2,64 (m, 2H), 2,91 - 2,96 (m, 3H), 3,08 - 3,26 (m, 2H), 3,38 - 3,52 (m, 2H), 3,52 - 3,59 (m, 1H), 4,81 - 5,02 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,08 - 7,15 (m, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 1H)	540	538
241	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,95 (s, 9H), 1,30 - 1,40 (m, 3H), 1,48 - 1,59 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 2,02 - 2,09 (m, 2H), 2,35 - 2,43 (m, 3H), 2,60 - 2,64 (m, 2H), 3,22 (d, J = 5,64Hz, 2H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 3,57 - 3,65 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,01Hz, 1H)	463	461
242	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,68 - 0,73 (m, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,02 - 1,07 (m, 3H), 1,33 - 1,42 (m, 2H), 1,47 - 2,00 (m, 9H), 2,53 - 2,57 (m, 2H), 2,58 - 2,66 (m, 2H), 4,67 - 4,78 (m, 1H), 6,04 - 6,08 (m, 1H), 6,90 - 6,95 (m, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 3H)	461	459
243	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,68 - 0,73 (m, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,02 - 1,07 (m, 3H), 1,33 - 1,42 (m, 2H), 1,47 - 2,00 (m, 9H), 2,53 - 2,57 (m, 2H), 2,58 - 2,66 (m, 2H), 4,67 - 4,78 (m, 1H), 6,04 - 6,08 (m, 1H), 6,90 - 6,95 (m, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 3H)	461	459
244	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,85 - 0,89 (m, 3H), 0,97 (s, 9H), 1,08 - 1,13 (m, 3H), 1,29 - 1,35 (m, 3H), 1,40 - 1,47 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 2,59 - 2,69 (m, 2H), 3,28 - 3,66 (m, 5H), 3,77 - 3,92 (m, 1H), 4,20 - 4,30 (m, 2H), 4,30 - 4,38 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 7,12 - 7,20 (m, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 1H), 7,60 - 7,69 (m, 1H), 8,66 (s a, 1H), 11,57 (s a, 1H)	490	488
245	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,78 - 0,82 (m, 3H), 0,97 (s, 9H), 1,04 - 1,12 (m, 3H), 1,22 - 1,35 (m, 3H), 1,38 - 1,52 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 2,57 - 2,72 (m, 1H), 3,36 - 3,71 (m, 5H), 3,72 - 3,91 (m, 1H), 4,20 - 4,30 (m, 2H), 4,35 - 4,47 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 7,03 - 7,10 (m, 1H), 7,13 - 7,20 (m, 1H), 7,23 - 7,26 (m, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 1H), 8,79 (s a, 1H), 10,94 (s a, 1H)	490	488
246	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,95 (s, 9H), 1,35 - 1,40 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,58 - 1,70 (m, 2H), 1,74 - 2,11 (m, 9H), 2,23 - 2,31 (m, 1H), 2,55 (d, J = 9,27Hz, 1H), 2,60 - 2,64 (m, 2H), 2,73 - 2,82 (m, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 7,86, 1,81Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,01Hz, 1H)	523	521
247	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,67 - 0,73 (m, 3H), 0,92 (s, 9H), 1,01 - 1,06 (m, 3H), 1,13 - 1,19 (m, 3H), 1,32 - 1,41 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,89 - 2,01 (m, 1H), 2,50 - 2,54 (m, 2H), 2,56 - 2,67 (m, 2H), 4,54 - 4,69 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,92 - 6,98 (m, 1H), 7,21 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 1H), 12,16 (s a, 1H)	435	433
248	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,42 - 1,46 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,82 - 1,91 (m, 2H), 2,11 (c, J = 10,21Hz, 1H), 2,29 - 2,55 (m, 5H), 2,61 - 2,72 (m, 4H), 2,81 - 2,90 (m, 1H), 3,63 (d, J = 7,25Hz, 2H), 5,09 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 7,18 - 7,16 (m, 2H), 7,32 (s, 1H)	509	507

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
249	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,95 (s, 9H), 1,36 - 1,40 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,70 (t, J = 10,00Hz, 2H), 1,89 - 1,96 (m, 1H), 2,18 - 2,25 (m, 1H), 2,29 - 2,35 (m, 2H), 2,43 - 2,53 (m, 1H), 2,60 - 2,75 (m, 3H), 3,49 - 3,56 (m, 1H), 3,58 - 3,66 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 1,61, 8,06Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,01Hz, 1H), 7,37 (s, 1H)	476	474
250	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,72 - 0,85 (m, 4H), 0,95 (s, 9H), 1,35 - 1,40 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,67 (c, J = 10,21Hz, 1H), 1,73 - 1,81 (m, 1H), 1,91 (c, J = 10,07Hz, 1H), 2,21 - 2,29 (m, 1H), 2,46 - 2,53 (m, 1H), 2,60 - 2,64 (m, 2H), 2,72 - 2,78 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,34 - 3,44 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 2,01, 8,06Hz, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 2H)	489	487
251	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,17 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,42 - 1,46 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,83 - 1,97 (m, 4H), 2,10 - 2,18 (m, 3H), 2,28 - 2,36 (m, 1H), 2,44 - 2,52 (m, 1H), 2,63 - 2,68 (m, 2H), 2,80 - 2,89 (m, 1H), 4,79 - 4,88 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,06, 1,61Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,61Hz, 1H)	487	485
252	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,41 - 1,48 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,98 - 2,24 (m, 2H), 2,32 - 2,57 (m, 2H), 2,61 - 2,74 (m, 3H), 5,45 (s a, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 1H), 7,40 - 7,55 (m, 3H), 8,05 - 8,20 (m, 2H)	517	515
253	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,64 (d, J = 6,70Hz, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,01 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,42 (dt, J = 8,55, 4,16Hz, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,86 - 1,94 (m, 1H), 2,42 - 2,54 (m, 4H), 3,48 - 3,56 (m, 1H), 3,57 - 3,65 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,09Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,09Hz, 2H), 12,26 - 12,29 (m, 1H)	387	385
254	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,67 - 0,73 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,00 - 1,06 (m, 3H), 1,32 - 1,54 (m, 4H), 1,55 - 1,66 (m, 4H), 1,70 - 1,81 (m, 1H), 1,83 - 2,02 (m, 3H), 2,56 - 2,63 (m, 2H), 2,74 - 2,80 (m, 1H), 4,21 - 4,33 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,19 - 7,25 (m, 1H), 7,25 - 7,29 (m, 1H), 7,30 - 7,33 (m, 1H), 12,18 (s a, 1H)	475	473
255	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,68 - 0,74 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,01 - 1,07 (m, 3H), 1,31 - 1,44 (m, 4H), 1,44 - 1,54 (m, 2H), 1,55 - 1,67 (m, 4H), 1,70 - 1,81 (m, 1H), 1,83 - 2,02 (m, 3H), 2,57 - 2,64 (m, 2H), 4,22 - 4,33 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 12,19 (s a, 1H)	475	473
256	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,67 - 0,73 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,00 - 1,06 (m, 3H), 1,32 - 1,54 (m, 4H), 1,55 - 1,66 (m, 4H), 1,70 - 1,81 (m, 1H), 1,83 - 2,02 (m, 3H), 2,56 - 2,63 (m, 2H), 2,74 - 2,80 (m, 1H), 4,21 - 4,33 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,19 - 7,25 (m, 1H), 7,25 - 7,29 (m, 1H), 7,30 - 7,33 (m, 1H), 12,18 (s a, 1H)	475	473
257	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,68 - 0,74 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,01 - 1,07 (m, 3H), 1,31 - 1,44 (m, 4H), 1,44 - 1,54 (m, 2H), 1,55 - 1,67 (m, 4H), 1,70 - 1,81 (m, 1H), 1,83 - 2,02 (m, 3H), 2,57 - 2,64 (m, 2H), 4,22 - 4,33 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 12,19 (s a, 1H)	475	473
258	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,69 (d, J = 6,70Hz, 3H), 0,80 (d, J = 6,70Hz, 6H), 1,02 (d, J = 6,70 Hz, 3H), 1,37 - 1,48 (m, 1H), 1,60 - 1,69 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,83 - 1,97 (m, 2H), 2,38 - 2,48 (m, 4H), 3,37 - 3,46 (m, 1H), 3,52 (ddd, J = 6,80, 7,20, 14,00Hz, 1H), 3,62 (ddd, J = 6,80, 7,20, 14,00Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 3H), 12,30 (s a, 1H)	433	431

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
259	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,75 (d, J = 6,85Hz, 3H), 0,98 (s, 9H), 1,04 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,42 - 1,47 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,90 - 1,97 (m, 1H), 2,64 - 2,69 (m, 2H), 3,11 (d, J = 14,51Hz, 1H), 3,19 (d, J = 14,91Hz, 1H), 4,97 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 2,01, 8,06Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,01Hz, 1H)	449	447
260	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,71 (d, J = 6,94 Hz, 3H), 0,98 (s, 6H), 1,05 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,49 - 1,54 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,84 - 1,91 (m, 1H), 2,70 - 2,65 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,75 - 3,77 (m, 2H), 5,28 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,09, 1,85Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,85 Hz, 1H)	437	435
261	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,99 (d, J = 6,94 Hz, 3H), 1,13 - 1,11 (m, 6H), 1,16 (s, 3H), 1,39 - 1,66 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,91 - 1,96 (m, 1H), 2,14 - 2,23 (m, 1H), 2,53 - 2,58 (m, 1H), 3,31 - 3,19 (m, 2H), 3,96 - 4,00 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,66 - 6,69 (m, 1H), 7,13 - 7,16 (m, 1H), 7,26 (s, 1H)	451	449
262	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,68 - 0,76 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,99 - 1,10 (m, 5H), 1,32 - 1,40 (m, 2H), 1,46 - 1,62 (m, 7H), 1,63 - 1,81 (m, 3H), 1,94 - 2,03 (m, 1H), 2,07 - 2,11 (m, 2H), 2,57 - 2,64 (m, 2H), 3,99 - 4,10 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,97 (s a, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,33 (m, 1H)	489	487
263	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,69 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,17 - 1,26 (m, 2H), 1,50 - 1,56 (m, 2H), 1,62 - 1,68 (m, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,84 - 1,91 (m, 1H), 2,13 - 2,21 (m, 1H), 2,66 (t, J = 6,25Hz, 2H), 2,71 (d, J = 7,25Hz, 2H), 3,70 - 3,84 (m, 2H), 5,28 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 7,38 (d, J = 2,01 Hz, 1H)	419	417
264	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,71 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,68 - 1,77 (m, 4H), 1,71 (s, 3H), 1,85 - 1,92 (m, 1H), 2,45 (t, J = 7,05Hz, 2H), 2,53 (t, J = 6,85Hz, 2H), 2,67 (t, J = 6,25Hz, 2H), 3,84 - 3,71 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,55 (t, J = 2,01Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,06, 2,42Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,87Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,01 Hz, 1H)	417	415
265	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,44 - 1,48 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 2,65 - 2,70 (m, 2H), 2,72 (t, J = 6,04Hz, 2H), 3,91 - 3,75 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,87 (dd, J = 8,06, 1,61Hz, 2H), 7,25 - 7,14 (m, 5H), 7,38 (d, J = 2,01Hz, 1H)	455	453
266	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,69 - 0,76 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,04 - 1,10 (m, 3H), 1,34 - 1,42 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,96 - 2,09 (m, 1H), 2,43 - 2,53 (m, 3H), 2,60 - 2,67 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 7,06 - 7,18 (m, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,40 - 7,46 (m, 2H), 7,64 - 7,75 (m, 1H)	483	481
267	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,71 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,54 - 1,69 (m, 6H), 1,71 (s, 3H), 1,86 - 1,93 (m, 1H), 2,22 (t, J = 5,64Hz, 2H), 2,30 (t, J = 5,64Hz, 2H), 2,65 (t, J = 6,25Hz, 2H), 3,71 - 3,82 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,06, 1,61Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,61 Hz, 1H)	431	429
268	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,69 (d, J = 6,85Hz, 3H), 0,95 - 0,98 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,13 - 1,22 (m, 3H), 1,60 - 1,68 (m, 6H), 1,70 (s, 3H), 1,84 - 1,91 (m, 1H), 2,58 (d, J = 6,85Hz, 2H), 2,64 (t, J = 6,45Hz, 2H), 3,83 - 3,70 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,01Hz, 1H)	433	431

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
269	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,68 - 0,74 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,00 - 1,06 (m, 3H), 1,31 - 1,46 (m, 4H), 1,46 - 1,53 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,71 - 1,81 (m, 2H), 1,81 - 1,91 (m, 2H), 1,99 - 2,05 (m, 1H), 2,08 - 2,19 (m, 2H), 2,56 - 2,64 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 6,80 (s a, 1H), 7,20 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 1H)	487	485
270	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,62 - 0,69 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,99 - 1,05 (m, 3H), 1,36 - 1,43 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,84 - 1,94 (m, 1H), 2,39 - 2,45 (m, 2H), 2,62 - 2,69 (m, 2H), 3,45 - 3,54 (m, 1H), 3,57 - 3,67 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 1H), 7,54 - 7,61 (m, 2H), 12,28 (s a, 1H)	455	453
271	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,70 - 0,74 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,06 - 1,12 (m, 3H), 1,36 - 1,44 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,98 - 2,08 (m, 1H), 2,63 - 2,72 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 3H), 7,60 - 7,63 (m, 1H), 7,65 - 7,70 (m, 2H), 7,90 - 7,96 (m, 2H), 12,89 (s a, 1H)	503	501
272	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,67 - 0,73 (m, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,01 - 1,06 (m, 3H), 1,34 - 1,43 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,62 - 1,84 (m, 8H), 1,95 - 2,06 (m, 1H), 2,59 - 2,66 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 6,90 (s a, 1H), 7,22 - 7,37 (m, 3H)	473	471
273	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,44 - 1,48 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 2,66 - 2,71 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,57 - 3,61 (m, 3H), 3,88 - 3,94 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,01 (dt, J = 8,46, 2,01Hz, 1H), 7,19 - 7,30 (m, 3H), 7,45 (d, J = 2,01Hz, 1H), 7,74 (t, J = 1,61Hz, 1H), 7,90 (dt, J = 7,66, 1,41 Hz, 1H)	485	483
274	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,94 (s, 9H), 1,32 - 1,41 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,73 - 1,84 (m, 6H), 1,85 - 1,89 (m, 2H), 1,90 - 1,99 (m, 1H), 2,01 - 2,12 (m, 1H), 2,57 - 2,64 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,11 - 3,25 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 7,04 (s a, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 1H), 12,30 (s a, 1H)	489	487
275	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,95 (s, 9H), 1,38 - 1,43 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 2,64 - 2,68 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,41 - 3,53 (m, 3H), 3,80 - 3,87 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 8,06, 1,61Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,46Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,21Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,71 (t, J = 2,22Hz, 1H), 8,39 (d, J = 1,61Hz, 1H), 8,85 (d, J = 1,21Hz, 1H)	486	484
276	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,97 (s, 9H), 1,39 - 1,48 (m, 2H), 1,71 - 1,84 (m, 5H), 2,07 - 2,23 (m, 2H), 2,63 - 2,71 (m, 2H), 2,83 - 2,96 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,76 - 3,85 (m, 1H), 5,45 (s a, 1H), 6,19 - 6,22 (m, 1H), 7,16 - 7,22 (m, 1H), 7,23 - 7,29 (m, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,46 - 7,53 (m, 2H), 8,08 - 8,16 (m, 2H)	511	509
277	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,41 - 1,48 (m, 2H), 1,48 - 1,58 (m, 1H), 1,72 - 1,81 (m, 4H), 1,90 - 2,00 (m, 1H), 2,01 - 2,13 (m, 1H), 2,39 - 2,49 (m, 1H), 2,63 - 2,71 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,52 - 3,64 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 6,17 - 6,21 (m, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 1H), 7,40 - 7,43 (m, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 2H), 8,07 - 8,14 (m, 2H)	511	509
278	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,70 - 0,75 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,01 - 1,07 (m, 3H), 1,32 - 1,41 (m, 2H), 1,51 - 1,66 (m, 4H), 1,66 - 1,92 (m, 4H), 1,92 - 2,05 (m, 2H), 2,57 - 2,64 (m, 2H), 2,69 - 2,80 (m, 1H), 4,65 - 4,77 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,03 (s a, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,25 - 7,34 (m, 2H), 12,17 (s a, 1H)	461	459
279	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,67 - 0,74 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,01 - 1,09 (m, 3H), 1,30 - 1,41 (m, 2H), 1,53 - 1,64 (m, 4H), 1,67 - 1,93 (m, 4H), 1,93 - 2,05 (m, 2H), 2,56 - 2,64 (m, 2H), 2,69 - 2,81 (m, 1H), 4,65 - 4,78 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,19 - 7,34 (m, 3H), 12,20 (s a, 1H)	461	459

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
280	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,71 - 0,78 (m, 3H), 0,97 (s, 9H), 1,03 - 1,10 (m, 3H), 1,40 - 1,49 (m, 2H), 1,64 - 1,76 (m, 4H), 1,81 - 1,99 (m, 3H), 2,04 - 2,16 (m, 2H), 2,23 - 2,34 (m, 1H), 2,61 - 2,71 (m, 2H), 2,91 - 3,03 (m, 1H), 4,82 - 4,96 (m, 1H), 5,63 (s a, 1H), 5,86 (s a, 1H), 7,14 - 7,19 (m, 1H), 7,20 - 7,25 (m, 1H), 7,34 - 7,38 (m, 1H)	461	459
281	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,76 (d, J = 6,85 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,12 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,36 - 1,40 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 2,06 - 2,13 (m, 1H), 2,62 - 2,66 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,87, 0,81Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,87, 2,42Hz, 1H), 8,90 (dd, J = 2,42, 0,81Hz, 1H), 13,20 (s, 1H)	470	468
282	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,68 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,83 - 1,90 (m, 1H), 2,22 - 2,34 (m, 2H), 2,47 - 2,56 (m, 1H), 2,58 - 2,69 (m, 4H), 2,90 (d, J = 7,66Hz, 2H), 3,82 - 3,70 (m, 2H), 5,68 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,01Hz, 1H)	441	439
283	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,69 - 0,75 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,05 - 1,10 (m, 3H), 1,34 - 1,42 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,97 - 2,08 (m, 1H), 2,59 - 2,68 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,42 - 7,45 (m, 1H), 7,46 - 7,72 (m, 4H)	537	535
284	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,69 (d, J = 12,49Hz, 1H), 0,80 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,07 (s, 3H), 1,09 - 1,23 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 1,32 - 1,37 (m, 2H), 1,53 (d, J = 12,09Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,99 - 2,06 (m, 1H), 2,44 (t, J = 6,85Hz, 2H), 2,61 - 2,65 (m, 2H), 3,51 - 3,62 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,06, 1,61Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,61Hz, 1H)	519	517
285	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,70 (d, J = 6,85Hz, 3H), 0,98 (s, 6H), 1,04 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,34 (t, J = 6,25Hz, 2H), 1,46 (t, J = 6,25Hz, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,85 - 1,92 (m, 1H), 2,24 (t, J = 6,04Hz, 2H), 2,32 (t, J = 6,04Hz, 2H), 2,63 (t, J = 6,45Hz, 2H), 3,68 - 3,82 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,01Hz, 1H)	459	457
286	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,68 (d, J = 6,85Hz, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 1,03 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,08 - 1,23 (m, 4H), 1,33 - 1,36 (m, 2H), 1,45 - 1,56 (m, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,83 - 1,90 (m, 1H), 2,60 - 2,63 (m, 4H), 3,67 - 3,82 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,01Hz, 1H)	461	459
287	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,93 (s, 9H), 1,02 (d, J = 6,24Hz, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,22 (s, 1H), 1,34 - 1,38 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,83 - 1,85 (m, 2H), 1,89 - 2,05 (m, 4H), 2,22 - 2,25 (m, 1H), 2,59 - 2,63 (m, 2H), 2,79 (t, J = 8,55Hz, 1H), 3,52 (s a, 1H), 4,65 - 4,74 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,14 - 7,16 (m, 1H), 7,25 - 7,26 (m, 2H)	487	485
288	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,71 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,84 - 1,91 (m, 1H), 2,08 - 2,17 (m, 2H), 2,67 (t, J = 6,25Hz, 2H), 2,92 (t, J = 7,66Hz, 2H), 2,99 (t, J = 8,06Hz, 2H), 3,71 - 3,83 (m, 2H), 5,28 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,41 (t, J = 2,22Hz, 1H), 7,26 - 7,27 (m, 2H), 7,40 (d, J = 1,21Hz, 1H)	403	401
289	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,72 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,93 - 1,87 (m, 1H), 2,37 (t, J = 5,04Hz, 2H), 2,44 (t, J = 5,04Hz, 2H), 2,66 (t, J = 6,25Hz, 2H), 3,67 (t, J = 5,44Hz, 2H), 3,75 - 3,82 (m, 4H), 5,34 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,46, 2,42Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,01Hz, 1H)	433	431

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M-Na-H
290	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,69 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,33 - 1,43 (m, 2H), 1,50 - 1,54 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,81 - 1,91 (m, 2H), 2,61 - 2,67 (m, 4H), 3,33 (td, J = 11,69, 1,61Hz, 2H), 3,76 (dt, J = 20,42, 7,25Hz, 2H), 3,94 (dd, J = 11,28, 2,82Hz, 2H), 5,56 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,01Hz, 1H)	435	433
291	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,68 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,85Hz, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,71 - 1,77 (m, 2H), 1,81 - 1,90 (m, 3H), 1,99 - 2,08 (m, 2H), 2,60 - 2,68 (m, 3H), 2,80 (d, J = 7,66Hz, 2H), 3,70 - 3,83 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,01Hz, 1H)	405	403
292	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,96 (s, 12H), 1,40 - 1,45 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,61 - 2,71 (m, 4H), 3,69 - 3,87 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,86Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,86, 1,62Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,62Hz, 1H)	419	417
293	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,71 (d, J = 6,88Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,88Hz, 3H), 1,26 (s, 1H), 1,30 (s, 6H), 1,70 (s, 3H), 1,71 - 1,76 (m, 2H), 1,85 - 1,92 (m, 1H), 2,59 - 2,72 (m, 2H), 2,76 - 2,81 (m, 2H), 3,69 - 3,82 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,07Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,07, 2,09Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,09Hz, 1H)	423	421
294	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,70 (d, J = 6,88Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,88Hz, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,84 - 1,93 (m, 3H), 2,66 (t, J = 6,28Hz, 2H), 2,79 - 2,84 (m, 2H), 3,71 - 3,84 (m, 2H), 5,40 (s a, 1H), 5,88 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,07Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,07, 2,09Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,79Hz, 1H)	425	423
295	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,73 (d, J = 6,82Hz, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,10 (d, J = 6,82Hz, 3H), 1,35 - 1,41 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 2,02 - 2,10 (m, 1H), 2,61 - 2,67 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,30 - 7,41 (m, 4H), 8,01 (s, 1H)	460	458
296	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,41 - 1,46 (m, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,67 (s, 3H), 2,66 - 2,71 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,56 - 3,65 (m, 3H), 3,74 - 3,81 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,06, 2,01Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,61 Hz, 1H)	517	515
297	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,70 (d, J = 6,90Hz, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,05 (d, J = 6,90Hz, 3H), 1,36 - 1,41 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 2,61 - 2,66 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 6,11 (s, 1H), 6,32 (s a, 1H), 7,35 (s a, 2H), 7,43 (s a, 1H), 7,67 (s a, 1H)	473	471
298	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,72 (d, J = 6,94 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,85 - 1,92 (m, 3H), 2,21 - 2,26 (m, 2H), 2,69 (t, J = 6,24Hz, 2H), 3,66 - 3,83 (m, 3H), 5,20 (s a, 1H), 5,88 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,21Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,21, 2,08Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,08Hz, 1H)	419	417
299	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,61 - 0,71 (m, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,99 - 1,06 (m, 3H), 1,11 - 1,17 (m, 3H), 1,38 - 1,47 (m, 2H), 1,67 (s a, 3H), 1,78 - 1,90 (m, 1H), 2,59 - 2,67 (m, 2H), 2,72 - 2,85 (m, 1H), 3,46 - 3,60 (m, 1H), 3,62 - 3,75 (m, 1H), 5,76 - 5,85 (m, 2H), 7,11 - 7,17 (m, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 7,33 - 7,38 (m, 1H)	435	433
300	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,61 - 0,71 (m, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,99 - 1,06 (m, 3H), 1,11 - 1,17 (m, 3H), 1,38 - 1,47 (m, 2H), 1,67 (s a, 3H), 1,78 - 1,90 (m, 1H), 2,59 - 2,67 (m, 2H), 2,72 - 2,85 (m, 1H), 3,46 - 3,60 (m, 1H), 3,62 - 3,75 (m, 1H), 5,76 - 5,85 (m, 2H), 7,11 - 7,17 (m, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 7,33 - 7,38 (m, 1H)	435	433

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M-Na-H
301	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,71 (d, J = 6,94 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,58 - 1,67 (m, 4H), 1,71 (s, 3H), 1,80 - 1,91 (m, 3H), 1,94 - 2,04 (m, 4H), 2,68 (t, J = 6,24Hz, 2H), 2,86 - 2,90 (m, 2H), 3,72 - 3,83 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,09, 2,08Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,08Hz, 1H)	451	449
302	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,65 - 0,71 (m, 3H), 0,79 (s, 9H), 0,99 - 1,03 (m, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,68 - 1,81 (m, 2H), 1,87 - 1,97 (m, 1H), 2,04 - 2,15 (m, 1H), 2,17 - 2,33 (m, 4H), 3,30 - 3,40 (m, 1H), 3,40 - 3,50 (m, 1H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,91 (s a, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 3H)	447	445
303	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 1,03 (s, 9H), 1,36 - 1,41 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 2,03 - 2,11 (m, 1H), 2,21 - 2,29 (m, 1H), 2,46 (t, J = 7,17Hz, 2H), 2,61 - 2,65 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,93 - 2,98 (m, 1H), 3,15 - 3,22 (m, 1H), 3,48 - 3,65 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 8,09, 1,85Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,85Hz, 1H), 12,26 (s a, 1H)	485	483
304	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,83 (s, 9H), 0,96 - 1,03 (m, 3H), 1,65 - 1,69 (m, 3H), 1,70 - 1,84 (m, 3H), 1,91 - 2,06 (m, 1H), 2,08 - 2,21 (m, 1H), 2,24 - 2,36 (m, 2H), 2,58 - 2,66 (m, 2H), 2,89 - 3,05 (m, 1H), 3,14 - 3,18 (m, 3H), 3,35 - 3,48 (m, 1H), 3,66 - 3,88 (m, 2H), 5,66 - 5,72 (m, 1H), 5,93 - 5,99 (m, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 1H), 7,35 - 7,38 (m, 1H)	477	475
305	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,69 (d, J = 6,94Hz, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,35 - 1,41 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,90 - 2,00 (m, 1H), 2,45 (t, J = 6,94Hz, 2H), 2,60 - 2,66 (m, 2H), 3,08 (t, J = 9,02Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,46 - 3,65 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,33 - 7,36 (m, 1H)	451	449
306	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,95 (s, 9H), 1,02 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,34 - 1,40 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,93 - 2,02 (m, 1H), 2,42 (t, J = 7,05Hz, 2H), 2,56 - 2,66 (m, 3H), 2,85 (t, J = 9,36Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,48 - 3,63 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 2H), 7,36 (s, 1H)	451	449
307	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,73 (d, J = 6,94Hz, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,37 - 1,43 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 2,05 - 2,11 (m, 1H), 2,63 - 2,68 (m, 2H), 3,19 (t, J = 8,90Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,33 - 3,37 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,32Hz, 2H), 7,33 - 7,46 (m, 4H), 7,83 (d, J = 8,32Hz, 2H)	499	497
308	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,95 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,36 - 1,41 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 2,08 - 2,14 (m, 1H), 2,62 - 2,71 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,96 (t, J = 9,13Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 7,33 - 7,48 (m, 5H), 7,58 (s, 1H), 7,91 - 7,94 (m, 2H)	499	497
309	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,69 (d, J = 6,82Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 1,02 (d, J = 6,82Hz, 3H), 1,32 (d, J = 6,70Hz, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,65 (d, J = 32,60Hz, 2H), 1,93 (sep, J = 6,82Hz, 1H), 2,28 - 2,40 (m, 1H), 2,43 - 2,46 (m, 2H), 2,48 - 2,54 (m, 2H), 3,44 - 3,56 (m, 2H), 3,62 (ddd, J = 6,80, 7,20, 14,00Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 3H), 12,32 (s a, 1H)	461	459
310	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,73 (d, J = 6,82Hz, 3H), 0,91 (s, 9H), 1,04 (d, J = 6,82Hz, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,93 - 2,00 (m, 1H), 2,36 - 2,46 (m, 3H), 2,93 - 2,98 (m, 1H), 3,47 - 3,55 (m, 1H), 3,58 - 3,66 (m, 1H), 4,38 (s a, 1H), 6,12 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 7,98, 1,97Hz, 1H), 7,31 - 7,34 (m, 2H)	437	435
311	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,73 (d, J = 6,82Hz, 3H), 0,91 (s, 9H), 1,04 (d, J = 6,82Hz, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,92 - 2,00 (m, 1H), 2,36 - 2,45 (m, 3H), 2,96 (dd, J = 13,76, 1,50Hz, 1H), 3,47 - 3,55 (m, 1H), 3,58 - 3,66 (m, 1H), 4,39 (s a, 1H), 6,12 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 8,09, 1,85Hz, 1H), 7,31 - 7,35 (m, 2H)	437	435



ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
312	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,97 (s, 9H), 1,39 - 1,47 (m, 2H), 1,52 - 1,68 (m, 5H), 2,07 - 2,26 (m, 2H), 2,36 - 2,47 (m, 1H), 2,56 - 2,68 (m, 6H), 2,98 - 3,08 (m, 1H), 3,46 - 3,51 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,64 - 4,69 (m, 1H), 4,89 - 5,01 (m, 1H), 5,90 - 5,94 (m, 1H), 7,12 - 7,21 (m, 2H), 7,32 - 7,35 (m, 1H)	503	501
313	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,12 (s, 9H), 1,37 - 1,74 (m, 6H), 1,80 (s, 3H), 2,65 - 2,73 (m, 2H), 3,19 - 3,29 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,19 - 7,33 (m, 2H), 7,42 - 7,52 (m, 3H), 8,07 - 8,13 (m, 2H)	541	539
314	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,66 - 0,71 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,02 - 1,07 (m, 3H), 1,37 - 1,44 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,78 - 1,82 (m, 2H), 1,81 - 1,87 (m, 4H), 1,91 - 1,96 (m, 2H), 1,96 - 2,05 (m, 1H), 2,64 - 2,71 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,40 - 7,47 (m, 1H), 7,56 - 7,63 (m, 2H), 12,27 (s a, 1H)	507	505
315	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,79 (s, 9H), 1,68 (s, 3H), 1,70 - 1,81 (m, 2H), 1,96 - 2,08 (m, 1H), 2,08 - 2,17 (m, 2H), 2,17 - 2,28 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,16 - 3,44 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 7,32 - 7,48 (m, 5H), 7,61 - 7,65 (m, 1H), 7,89 - 7,96 (m, 2H), 12,86 (s a, 1H)	511	509
316	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,93 (s, 9H), 1,33 - 1,40 (m, 2H), 1,54 (s a, 3H), 2,15 (s a, 6H), 2,17 - 2,27 (m, 2H), 2,38 - 2,46 (m, 2H), 2,58 - 2,64 (m, 2H), 2,65 - 2,77 (m, 1H), 6,01 (s a, 1H), 7,14 (s a, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 2H)	507	505
317	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,66 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,61 (s, 3H), 1,89 - 1,95 (m, 1H), 2,45 (t, J = 6,94Hz, 2H), 3,48 - 3,67 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 8,09, 1,85Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,85Hz, 1H), 12,25 (s a, 1H)	417	415
318	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,81 (d, J = 6,70Hz, 6H), 1,38 - 1,49 (m, 1H), 1,63 - 1,69 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,84 - 1,96 (m, 1H), 1,99 - 2,08 (m, 1H), 2,13 - 2,23 (m, 1H), 2,40 - 2,48 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,20 - 3,29 (m, 2H), 3,44 (tt, J = 9,66, 7,33Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 7,35 - 7,44 (m, 3H), 7,46 (dt, J = 8,94, 2,20Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,94 (dt, J = 8,94, 2,20Hz, 2H), 12,91 (s a, 1H)	497	495
319	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,96 (s, 9H), 1,40 - 1,46 (m, 2H), 1,89 - 2,16 (m, 3H), 2,26 - 2,45 (m, 2H), 2,56 - 2,70 (m, 4H), 3,69 - 3,78 (m, 1H), 3,78 - 3,88 (m, 1H), 5,65 (s a, 1H), 5,89 - 5,93 (m, 1H), 7,13 - 7,22 (m, 2H), 7,33 - 7,36 (m, 1H)	469	467
320	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,94 (s, 9H), 1,33 - 1,41 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 2,14 - 2,36 (m, 2H), 2,56 - 2,67 (m, 3H), 2,75 - 2,90 (m, 1H), 3,23 - 3,44 (m, 1H), 7,23 - 7,35 (m, 3H), 7,39 - 7,42 (m, 1H), 7,97 - 8,03 (m, 2H), 8,19 - 8,25 (m, 2H), 8,87 - 8,92 (m, 1H)	518	516
321	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,23 - 0,32 (m, 2H), 0,32 - 0,40 (m, 1H), 0,54 - 0,62 (m, 1H), 0,87 - 0,94 (m, 1H), 0,97 (s, 6H), 1,41 - 1,47 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,90 - 1,94 (m, 2H), 2,20 - 2,26 (m, 2H), 2,34 - 2,42 (m, 2H), 3,40 - 3,50 (m, 1H), 3,51 - 3,62 (m, 1H), 5,52 - 5,55 (m, 1H), 5,92 - 5,96 (m, 1H), 7,11 - 7,15 (m, 1H), 7,15 - 7,17 (m, 1H), 7,17 - 7,20 (m, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 1H), 7,35 - 7,39 (m, 1H)	443	441
322	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,64 - 0,69 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,00 - 1,05 (m, 3H), 1,36 - 1,42 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,90 - 1,98 (m, 1H), 2,28 (s, 6H), 2,62 - 2,71 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 7,12 (s a, 1H), 7,39 - 7,45 (m, 1H), 7,52 - 7,61 (m, 2H), 12,41 (s a, 1H)	493	491

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M-Na-H
323	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,95 (s, 9H), 1,38 - 1,46 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,98 - 2,10 (m, 1H), 2,13 - 2,24 (m, 1H), 2,66 - 2,73 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,16 - 3,25 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,41 - 7,46 (m, 2H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,66 - 7,74 (m, 3H), 7,91 - 7,96 (m, 2H)	519	517
324	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,92 (s, 9H), 1,35 - 1,43 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,74 - 1,79 (m, 2H), 1,79 - 1,83 (m, 4H), 1,87 - 1,91 (m, 2H), 1,91 - 1,99 (m, 1H), 2,03 - 2,13 (m, 1H), 2,62 - 2,70 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,08 - 3,21 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 7,10 (s a, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,53 - 7,59 (m, 1H), 7,60 - 7,65 (m, 1H), 12,27 (s a, 1H)	523	521
325	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,94 (s, 9H), 1,30 - 1,44 (m, 4H), 1,49 - 1,57 (m, 2H), 1,56 - 1,64 (m, 5H), 1,91 - 2,05 (m, 3H), 2,07 - 2,24 (m, 2H), 2,63 - 2,71 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,10 - 3,25 (m, 2H), 3,96 - 4,09 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,18 (s a, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,54 - 7,59 (m, 1H), 7,61 - 7,64 (m, 1H), 12,07 (s a, 1H)	525	523
326	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,69 - 0,76 (m, 3H), 0,97 (s, 9H), 1,04 - 1,10 (m, 3H), 1,42 - 1,50 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,84 - 1,94 (m, 1H), 2,68 - 2,77 (m, 2H), 4,19 - 4,27 (m, 3H), 4,28 - 4,35 (m, 3H), 5,18 (s a, 1H), 5,94 (s, 1H), 7,28 - 7,32 (m, 1H), 7,52 - 7,58 (m, 1H), 7,62 - 7,67 (m, 1H)	529	527
327	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,72 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,93 - 1,99 (m, 1H), 2,10 - 2,20 (m, 2H), 2,45 (t, J = 6,82Hz, 2H), 2,66 - 2,75 (m, 2H), 3,48 - 3,66 (m, 2H), 5,54 - 5,58 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,09Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,09, 2,08Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,08Hz, 1H), 12,25 (s a, 1H)	453	451
328	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,69 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,94Hz, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,63 - 1,70 (m, 2H), 1,83 - 1,87 (m, 2H), 1,91 - 2,15 (m, 5H), 2,45 (t, J = 6,94Hz, 2H), 3,03 - 3,11 (m, 1H), 3,48 - 3,65 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 3H), 12,25 (s a, 1H)	455	453
329	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,80 (d, J = 6,58Hz, 6H), 1,40 - 1,45 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,62 - 1,67 (m, 2H), 1,85 - 1,90 (m, 1H), 2,22 - 2,28 (m, 3H), 2,41 - 2,45 (m, 3H), 2,55 - 2,60 (m, 4H), 2,69 - 2,75 (m, 1H), 2,88 (t, J = 9,87Hz, 1H), 3,37 - 3,46 (m, 1H), 4,91 - 5,01 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,27 - 7,35 (m, 3H), 12,23 (s, 1H)	507	505
330	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,80 (d, J = 6,70Hz, 6H), 1,38 - 1,48 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,60 - 1,70 (m, 2H), 1,77 - 1,99 (m, 6H), 1,83 (s, 4H), 2,04 - 2,13 (m, 1H), 2,39 - 2,47 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,13 - 3,19 (m, 1H), 3,20 - 3,27 (m, 1H), 3,37 - 3,47 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 3H), 12,30 (s a, 1H)	501	499
331	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,98 (s, 6H), 1,46 (t, J = 6,40Hz, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,86 - 1,95 (m, 3H), 2,03 - 2,11 (m, 1H), 2,21 - 2,27 (m, 2H), 2,44 (t, J = 6,94Hz, 2H), 3,12 - 3,28 (m, 5H), 3,47 - 3,62 (m, 2H), 5,54 - 5,56 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,98Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,98, 1,85Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,85Hz, 1H), 12,24 (s a, 1H)	461	459
332	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,98 (s, 6H), 1,46 (t, J = 6,36Hz, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,91 - 1,96 (m, 2H), 2,01 - 2,10 (m, 1H), 2,15 - 2,28 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,20 - 3,29 (m, 2H), 5,55 - 5,58 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 7,25 (d, J = 7,91Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,91, 1,97Hz, 1H), 7,44 - 7,49 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,91 - 7,96 (m, 2H), 12,90 (s a, 1H)	509	507

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M-Na-H
333	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,98 (s, 6H), 1,46 (t, J = 6,36Hz, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,92 - 1,95 (m, 2H), 2,00 - 2,08 (m, 1H), 2,13 - 2,28 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,20 - 3,30 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 5,55 - 5,58 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,96 (dd, J = 8,32, 1,85Hz, 1H), 7,07 (d, J = 1,62Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,86Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,98, 1,97Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,85Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,55Hz, 1H), 12,50 (s, 0H)	539	537
334	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,98 (s, 6H), 1,46 (t, J = 6,36Hz, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,91 - 1,95 (m, 2H), 2,05 - 2,13 (m, 1H), 2,19 - 2,27 (m, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,22 - 3,26 (m, 2H), 5,55 - 5,57 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,04Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,04, 1,91Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,91Hz, 1H), 7,81 - 7,86 (m, 2H), 8,14 (dd, J = 8,67, 2,03Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,03Hz, 1H)	510	508
335	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,92 - 1,03 (m, 2H), 1,09 - 1,18 (m, 3H), 1,50 - 1,68 (m, 9H), 1,85 - 1,93 (m, 1H), 2,00 - 2,09 (m, 1H), 2,44 (t, J = 6,94Hz, 2H), 2,56 (d, J = 6,94Hz, 2H), 3,05 - 3,12 (m, 4H), 3,15 - 3,22 (m, 1H), 3,47 - 3,63 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,36 (d, J = 1,39Hz, 1H), 12,25 (s a, 1H)	449	447
336	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,95 - 1,05 (m, 2H), 1,10 - 1,17 (m, 3H), 1,53 - 1,70 (m, 9H), 1,99 - 2,07 (m, 1H), 2,13 - 2,21 (m, 1H), 2,58 (d, J = 6,70Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,13 - 3,28 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 7,35 - 7,37 (m, 1H), 7,45 - 7,49 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,92 - 7,96 (m, 2H), 12,89 (s, 1H)	497	495
337	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,96 - 1,03 (m, 2H), 1,10 - 1,18 (m, 3H), 1,53 - 1,71 (m, 9H), 1,98 - 2,06 (m, 1H), 2,12 - 2,20 (m, 1H), 2,58 (d, J = 6,70Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,12 - 3,28 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,93 - 6,97 (m, 1H), 7,05 - 7,07 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,15Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,15, 2,14Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,14Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,63 - 7,67 (m, 1H)	527	525
338	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,93 - 1,04 (m, 2H), 1,09 - 1,18 (m, 3H), 1,52 - 1,72 (m, 9H), 2,02 - 2,11 (m, 1H), 2,17 - 2,26 (m, 1H), 2,57 (d, J = 6,00Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,21 (d, J = 14,57Hz, 2H), 7,24 - 7,34 (m, 3H), 7,42 (d, J = 1,85Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 8,79, 0,69Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,79, 2,54Hz, 1H), 8,87 - 8,89 (m, 1H)	498	496
339	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,88 - 1,03 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 1,09 - 1,18 (m, 3H), 1,52 - 1,69 (m, 6H), 1,77 (s, 3H), 2,41 - 2,47 (m, 2H), 2,55 (d, J = 6,45Hz, 2H), 3,47 - 3,54 (m, 1H), 3,71 - 3,64 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,06Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,46, 2,01Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,01Hz, 1H)	447	445
340	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,94 (s, 9H), 1,37 - 1,44 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,87 - 1,98 (m, 1H), 2,02 - 2,13 (m, 1H), 2,25 (s, 6H), 2,64 - 2,72 (m, 2H), 3,05 - 3,14 (m, 4H), 3,14 - 3,22 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 1H), 7,42 - 7,47 (m, 1H), 7,54 - 7,59 (m, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 1H), 12,49 (s a, 1H)	509	507
341	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,96 (s, 9H), 1,41 - 1,48 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,87 - 2,13 (m, 2H), 2,28 - 2,44 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,57 - 2,68 (m, 1H), 2,68 - 2,76 (m, 2H), 5,18 (s a, 1H), 5,86 (s, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 1H), 7,44 - 7,50 (m, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 1H)	541	539
342	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,98 (s, 9H), 1,44 - 1,51 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,96 - 2,24 (m, 2H), 2,37 - 2,57 (m, 2H), 2,63 - 2,81 (m, 3H), 5,44 (s a, 1H), 6,24 (s, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,45 - 7,54 (m, 2H), 7,55 - 7,63 (m, 1H), 7,67 - 7,72 (m, 1H), 8,08 - 8,18 (m, 2H)	551	549

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M- Na-H
343	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,96 - 1,00 (m, 9H), 1,42 - 1,50 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,88 - 2,13 (m, 2H), 2,29 - 2,45 (m, 2H), 2,59 - 2,67 (m, 2H), 2,68 - 2,77 (m, 2H), 3,69 - 3,75 (m, 1H), 3,75 - 3,88 (m, 2H), 5,81 (s a, 1H), 5,95 (s, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,60 - 7,63 (m, 1H)	503	501
344	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,82 (s, 9H), 1,65 - 1,69 (m, 3H), 1,71 - 1,85 (m, 3H), 1,85 - 1,97 (m, 2H), 1,98 - 2,03 (m, 3H), 2,03 - 2,18 (m, 6H), 2,24 - 2,37 (m, 2H), 3,14 - 3,26 (m, 5H), 3,35 - 3,47 (m, 1H), 4,88 (s a, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,18 - 7,28 (m, 2H), 7,32 - 7,37 (m, 1H)	515	513
345	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,73 - 0,78 (m, 3H), 0,96 (s, 9H), 1,09 - 1,14 (m, 3H), 1,43 - 1,49 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,90 - 2,00 (m, 1H), 2,69 - 2,78 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,92 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,99 - 7,04 (m, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,56 - 7,62 (m, 1H), 7,69 - 7,72 (m, 1H), 8,18 - 8,25 (m, 1H), 10,44 - 10,67 (m, 1H)	533	531
346	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,97 (s, 9H), 1,41 - 1,49 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,97 - 2,26 (m, 2H), 2,33 - 2,59 (m, 2H), 2,62 - 2,76 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,98 (s a, 1H), 6,19 - 6,23 (m, 1H), 7,00 - 7,07 (m, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 1H), 7,42 - 7,45 (m, 1H), 8,20 - 8,26 (m, 1H), 10,51 (s a, 1H)	547	545
347	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0,16 - 0,24 (m, 1H), 0,25 - 0,32 (m, 1H), 0,33 - 0,43 (m, 1H), 0,56 - 0,65 (m, 1H), 0,82 - 0,91 (m, 1H), 0,91 - 1,06 (m, 2H), 1,09 - 1,30 (m, 4H), 1,55 - 1,76 (m, 6H), 1,79 (s, 3H), 2,54 - 2,65 (m, 4H), 3,65 - 3,81 (m, 2H), 5,66 (s a, 1H), 5,70 - 5,72 (m, 1H), 7,11 - 7,15 (m, 1H), 7,25 - 7,29 (m, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H)	431	429
348	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,94 (d, J = 6,47Hz, 6H), 1,63 (t, J = 6,82Hz, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,76 - 1,86 (m, 1H), 2,21 - 2,40 (m, 2H), 2,56 - 2,67 (m, 3H), 4,09 (t, J = 6,59Hz, 2H), 6,49 (d, J = 0,92Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,79Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,67, 2,43Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,54Hz, 1H), 7,50 - 7,53 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,94 - 7,96 (m, 2H), 12,90 (s a, 1H)	519	517
349	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,93 (d, J = 6,47Hz, 6H), 1,55 (s, 3H), 1,65 - 1,60 (m, 2H), 1,75 - 1,86 (m, 1H), 2,18 - 2,28 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,42 - 2,55 (m, 2H), 2,66 - 2,75 (m, 1H), 4,07 (t, J = 6,59Hz, 2H), 6,03 (d, J = 1,16Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,70Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 8,70, 2,43Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,43Hz, 1H), 12,46 (s a, 1H)	509	507
350	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,12 - 0,16 (m, 2H), 0,41 - 0,46 (m, 2H), 0,81 - 0,89 (m, 1H), 1,64 (t, J = 6,47Hz, 2H), 1,68 (s, 3H), 2,21 - 2,37 (m, 2H), 2,54 - 2,74 (m, 3H), 4,12 (t, J = 6,47Hz, 2H), 6,49 (d, J = 0,92Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,70Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,70, 2,50Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,50Hz, 1H), 7,50 - 7,53 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,93 - 7,97 (m, 2H), 12,90 (s a, 1H)	517	515
351	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,70 (d, J = 6,94Hz, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,35 - 1,41 (m, 2H), 1,56 - 1,77 (m, 11H), 1,99 - 2,06 (m, 1H), 2,61 - 2,65 (m, 2H), 3,11 (t, J = 8,90Hz, 1H), 3,22 (s, 4H), 5,93 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,25 - 7,35 (m, 3H)	503	501
352	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,95 (s, 10H), 1,03 (d, J = 6,70Hz, 3H), 1,35 - 1,40 (m, 2H), 1,61 - 1,79 (m, 11H), 2,00 - 2,06 (m, 1H), 2,61 - 2,67 (m, 3H), 2,86 - 2,91 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 5,90 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,37 (d, J = 1,85 Hz, 1H)	503	501

(continuación)

Ejemplo	RMN <sup>1</sup> H	EM	
		M+H o M-Na + H	M-H o M-Na-H
353	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 1,03 (s, 9H), 1,67 (s, 3H), 2,38 - 2,21 (m, 2H), 2,54 - 2,79 (m, 3H), 3,72 (s, 2H), 6,49 (d, J = 0,92Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,79Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,55, 2,31Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,31Hz, 1H), 7,50 - 7,53 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,93 - 7,97 (m, 2H), 12,90 (s a, 1H)	519	517
354	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,16 - 0,12 (m, 2H), 0,45 - 0,41 (m, 2H), 0,81 - 0,88 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,61 - 1,67 (m, 2H), 2,19 - 2,28 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,44 - 2,57 (m, 2H), 2,66 - 2,74 (m, 1H), 4,10 (t, J = 6,47Hz, 2H), 6,03 (d, J = 1,16Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,79Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 8,67, 2,43Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,54Hz, 1H), 12,44 (s a, 1H)	507	505
355	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 1,02 (s, 9H), 1,55 (s, 3H), 2,28 - 2,19 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,44 - 2,52 (m, 2H), 2,66 - 2,74 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 6,04 (d, J = 1,16Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,55Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 8,55, 2,31Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,31Hz, 1H), 12,44 (s a, 1H)	509	507
356	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 0,70 - 0,76 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,06 - 1,11 (m, 3H), 1,37 - 1,46 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 2,02 - 2,10 (m, 1H), 2,52 - 2,61 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 7,14 - 7,21 (m, 3H), 7,21 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 7,34 - 7,37 (m, 1H), 7,80 - 7,87 (m, 2H)	453	451
357	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) 1,55 (s, 3H), 1,73 - 1,64 (m, 2H), 1,76 - 1,87 (m, 4H), 2,01 - 2,08 (m, 2H), 2,17 - 2,28 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,41 - 2,51 (m, 3H), 2,66 - 2,74 (m, 1H), 3,98 (t, J = 6,47Hz, 2H), 6,03 (d, J = 1,16Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,79Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 8,67, 2,43Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,31Hz, 1H), 12,45 (s a, 1H)	521	519

Los ejemplos de formulación de la presente invención incluyen, por ejemplo, los siguientes, pero la presente invención no debe interpretarse estando limitada a ellos.

5

Ejemplo de formulación 1 (preparación de una cápsula)		
1)	Compuesto del Ejemplo 1	30 mg
2)	Celulosa microcristalina	10 mg
3)	Lactosa	19 mg
4)	Estearato de magnesio	1 mg

1), 2), 3) y 4) se mezclan y se cargan en una cápsula de gelatina.

Ejemplo de formulación 2 (Preparación de un comprimido)		
1)	Compuesto del Ejemplo 1	10 g
2)	Lactosa	50 g
3)	Almidón de maíz	15 g
4)	Carmelosa cálcica	44 g
5)	Estearato de magnesio	1 g

10 Las cantidades enteras de 1), 2) y 3) y 30 g de 4) se mezclan con agua y se secan al vacío y después se granulan. El polvo granulado se mezcla con 14 g de 4) y 1 g de 5) y la se comprime con una máquina para hacer comprimidos. De esta manera, pueden obtenerse 1000 comprimidos, cada uno de los cuales contiene 10 mg del Compuesto del Ejemplo 1.

Ejemplo de Prueba 1

15 Se observaron efectos farmacológicos de los compuestos típicos de la presente invención.

Ensayo *in vitro* del efecto inhibitorio contra la actividad transcripcional de ROR $\gamma$ 

El efecto inhibitorio de un artículo de prueba sobre la actividad transcripcional de ROR $\gamma$  se midió mediante el siguiente ensayo del gen indicador.

5 El ADNc que codifica el dominio de unión al ligando ROR $\gamma$  humano y de ratón (LBD) se obtuvo basado en las secuencias de ROR $\gamma$  humano (número registrado de Genbank NM\_005060.3) y ROR $\gamma$  de ratón (número registrado de Genbank NM\_011281.2) (secuencia LBD: ROR $\gamma$  humano, de Ser253 a Lys518; ROR $\gamma$  de ratón, de Ile251 a Lys516).

10 El ADNc de LBD de ROR $\gamma$  humano o de ratón se insertó en el vector pFA-CMV (Stratagene), que expresa la proteína de fusión del dominio de unión a ADN GAL4. Los plásmidos resultantes se denominan en lo sucesivo en el presente documento plásmido GAL4-hROR $\gamma$  y plásmido GAL4-mROR $\gamma$ , respectivamente.

15 El plásmido GAL4-hROR $\gamma$  o el plásmido GAL4-mROR $\gamma$  se co-transfectó transitoriamente en células de ovario de hámster chino (células CHO) con pG5-Luc (Promega), un plásmido indicador que expresa luciferasa de luciérnaga dependiendo de GAL4.

20 El reactivo de transfección CHO TransIT (marca registrada) (Mirus) se usó para cotransfectar el plásmido GAL4-hROR $\gamma$  o el plásmido GAL4-mROR $\gamma$  en células CHO con el plásmido pG5-Luc. Un día antes del ensayo, las células CHO se suspendieron en medio nutriente HAM F-12 que contenía suero bovino fetal al 10 % v/v y se sembraron a  $6 \times 10^6$  células por 175 cm<sup>2</sup> de matraz de cultivo celular. Se añadieron cincuenta y cuatro microlitros de reactivo TransIT (marca registrada) CHO en un tubo de 15 ml que contenía 1,16 ml de medio nutriente HAM F-12 sin suero bovino fetal y se mezcló e incubó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadieron al tubo treinta y seis microlitros de solución de plásmido que contiene el plásmido GAL4-hROR $\gamma$  (400 ng), el plásmido pG5-Luc (9000 ng) y el plásmido pcDNA3 (8600 ng) y se mezclaron suavemente. En caso del ensayo de ratón, se añadió una solución de plásmido que contenía el plásmido GAL4-mROR $\gamma$  (250 ng), el plásmido pG5-Luc (9000 ng) y el plásmido pcDNA3 (8750 ng), en su lugar. La mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se añadieron nueve microlitros de reactivo CHO Mojo en cada tubo y se mezclaron suavemente. La mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 10 min. El reactivo de transfección resultante se aplicó al cultivo celular. Después de la incubación a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 % durante 4 horas, las células CHO transfectadas con plásmido se cosecharon con un tratamiento con tripsina. Las células recogidas se resuspendieron en medio nutriente HAM F-12 suplementado con suero bovino fetal al 10 % v/v y se colocaron en placa en una placa blanca de 384 pocillos a 8.000 células/50  $\mu$ l/pocillo. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se incubó adicionalmente a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 % durante 3 horas. Los artículos de prueba se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) para obtener una concentración de 10 mM. La solución resultante se diluyó con un medio justo antes de su uso y se añadió a las células en la placa para preparar 8 concentraciones diferentes del artículo de prueba. La concentración final de DMSO fue del 0,2 % v/v. Después de añadir los artículos de prueba, las células se incubaron a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 % durante 2 días.

40 La viabilidad celular se probó mediante un método de fluorescencia usando Resazurina (Invitrogen). Dos días después de la adición del artículo de prueba, la resazurina se diluyó con un medio para preparar la solución de resazurina 20  $\mu$ M. Se añadieron diez micro litros de la solución diluida de resazurina a la placa de 384 pocillos. Después, la fluorescencia se midió inmediatamente a 615 nm con una longitud de onda de excitación de 570 nm (lectura de 0 h). Después de la incubación a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 % durante 2 horas, la fluorescencia se midió a 615 nm con una longitud de onda de excitación de 570 nm nuevamente (lectura de 2 horas). Los recuentos de fluorescencia (2 h - 0 h) se calcularon restando las lecturas de 0 h de las lecturas de 2 h. El recuento de luminiscencia (2 h-0 h) en las células tratadas con DMSO al 0,2 % solo se definió como el 100 % y la viabilidad celular en el artículo de prueba se calculó como un porcentaje (% del control) basado en el valor de DMSO al 0,2 % solo. Cuando la viabilidad celular es del 70 % o menos, se juzgó que el artículo de prueba tiene citotoxicidad.

50 La actividad transcripcional de ROR $\gamma$  se detectó como la actividad de luciferasa intracelular usando el sistema SteadyLite HTS Reporter Gene Assay System (Perkin Elmer). El reactivo SteadyLite se diluyó cinco veces en una solución que contenía reactivo de extensión (Tricina 10 mM, BSA al 0,2 % p/v, Tween-20 al 0,02 % v/v) para obtener la solución de sustrato de luciferasa. Después de la medición de la viabilidad celular usando Resazurina, se retiraron los medios de cultivo en la placa y después se añadió la solución de sustrato de luciferasa a cada pocillo. Después de la incubación a temperatura ambiente durante 10 minutos, la luminiscencia de cada pocillo se midió mediante un lector de microplacas. La actividad luciferasa derivada del recuento de luminiscencia en el pocillo de control vehículo tratado con DMSO al 0,2 % solo se definió como el 100 % y la actividad luciferasa en el artículo de prueba se calculó como un porcentaje (% del control) basado en el valor del control vehículo. El valor CE<sub>50</sub> del artículo de prueba se calculó mediante ajuste de curva con GraphPad Prism. Los recuentos de luminiscencia a la concentración del artículo de prueba donde se observó la citotoxicidad se excluyeron del análisis de datos.

Los resultados se muestran en la tabla a continuación.

65 Los valores con % son la actividad del artículo de prueba que se calculó como un porcentaje (% del control) basado en el valor del control vehículo tratado con DMSO al 0,2 % solo (100 %).

## ES 2 787 700 T3

En la siguiente tabla, los compuestos de los Ejemplos 38, 87 y 116 se sintetizaron mediante un método de preparación usando la reacción de Claisen y se midieron.

[Tabla 5]

Ejemplo	CE <sub>50</sub> LUC (μM)	
	hRORγ	mRORγ
1	0,088	0,060
2	>20 (55 %)	13,060
3	0,182	0,061
4	1,443	0,675
5	0,034	0,024
6	>8 (76 %)	>8 (75 %)
7	0,152	0,110
8	0,021	0,022
9	0,055	0,032
10	0,009	0,017
11	>8 (87 %)	>8 (79 %)
12	0,023	0,017
13	6,572	5,926
14	>8 (69 %)	>8 (59 %)
15	0,012	0,012
16	0,362	0,137
17	0,206	0,153
18	0,051	0,028
19	2,285	1,209
20	2,935	2,519
21	0,019	0,024
22	0,017	0,029
23	0,042	0,041
24	2,938	2,934
25	<0,032	<0,032
26	0,364	0,217
27	0,025	0,016
28	0,187	0,082
29	0,036	0,049
30	0,060	0,047

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	CE <sub>50</sub> LUC (µM)	
	hROR <sub>γ</sub>	mROR <sub>γ</sub>
31	3,074	>3,2
		(52 %)
32	0,026	0,046
33	0,435	0,617
34	0,013	0,021
35	>3,2 (51 %)	>3,2 (52 %)
36	0,021	0,024
37	0,154	0,282
38	0,011	0,015
39	0,020	0,026
40	0,152	0,198
41	>8 (59 %)	>8 (61 %)
42	0,031	0,028
43	0,564	0,835
44	0,051	0,090
45	7,330	7,508
46	0,017	0,016
47	1,103	0,764
48	0,012	0,016
49	0,983	0,832
50	0,007	0,013
51	1,181	1,083
52	0,010	0,015
53	0,036	0,021
54	>8 (92 %)	>8 (81 %)
55	0,022	0,026
56	5,163	4,291
57	0,031	0,022
58	1,249	1,654
59	0,012	0,020
60	15,270	12,430
61	0,143	0,046
62	0,665	0,520
63	>8	>8



ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	CE <sub>50</sub> LUC (µM)	
	hRORγ (51 %)	mRORγ (70 %)
64	0,019	0,016
65	0,028	0,021
66	3,609	2,681
67	0,023	0,017
68	1,236	1,756
69	0,020	0,017
70	0,251	0,133
71	0,505	0,758
72	0,013	0,017
73	0,803	0,657
74	0,986	1,103
75	0,296	0,316
76	3,472	6,3 5 8
77	0,015	0,024
78	6,490	10,760
79	0,016	0,018
80	0,016	0,017
81	2,579	2,487
82	0,980	0,790
83	0,040	0,043
84	0,746	0,502
85	0,545	0,368
86	6,770	>8 (51 %)
87	0,011	0,015
88	0,443	0,422
89	0,016	0,016
90	0,015	0,018
91	0,539	1,152
92	0,013	0,020
93	2,144	2,544
94	0,152	0,142
95	>3,2 (66 %)	5,685
96	0,033	0,026

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	CE <sub>50</sub> LUC (µM)	
	hROR <sub>γ</sub>	mROR <sub>γ</sub>
97	1,344	3,097
98	0,013	0,018
99	1,507	2,886
100	0,020	0,035
101	0,032	0,021
102	>8 (76 %)	>8 (76 %)
103	>3,2 (65 %)	>3,2 (50 %)
104	0,050	0,031
105	2,792	1,691
106	1,162	0,616
107	3,930	1,976
108	0,016	0,021
109	>8 (60 %)	>8 (67 %)
110	0,011	0,010
111	0,405	0,481
112	0,021	0,019
113	3,031	1,399
114	14,880	10,960
115	>8 (110 %)	>8 (100 %)
116	0,015	0,022
117	>3,2 (106 %)	>8 (76 %)
118	0,019	0,017
119	>8 (74 %)	>8 (76 %)
120	0,061	0,014
121	>8 (62 %)	>8 (85 %)
122	0,028	0,015
123	>3,2 (109 %)	>3,2 (100 %)
124	>0,512 (54 %)	0,030
125	<0,032	<0,032

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	CE <sub>50</sub> LUC (µM)	
	hROR <sub>γ</sub>	mROR <sub>γ</sub>
126	0,037	0,027
127	2,940	1,950
128	>20 (66 %)	>20 (54 %)
129	0,047	<0,032
130	0,010	0,019
131	>8 (77 %)	>8 (81 %)
132	0,018	0,014
133	>8 (71 %)	>8 (88 %)
134	0,070	0,027
135	>8 (90 %)	>8 (84 %)
136	0,094	0,049
137	0,015	0,011
138	>8 (85 %)	>8 (96 %)
139	>0,512 (110 %)	0,027
140	0,209	0,139
141	>8 (57 %)	>8 (52 %)
142	>0,512 (102 %)	0,049
143	>8 (90 %)	>8 (100 %)
144	>0,512 (60 %)	0,037
145	2,038	3,973
146	0,014	0,012
147	0,059	0,030
148	>8 (57 %)	>8 (69 %)
149	1,014	0,245
150	0,021	0,012
151	0,018	0,023
152	>20 (56 %)	>20 (57 %)

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	CE <sub>50</sub> LUC (µM)	
	hROR <sub>γ</sub>	mROR <sub>γ</sub>
153	0,327	0,116
154	0,010	0,014
155	>8 (83 %)	>8 (81 %)
156	0,520	0,166
157	0,497	0,255
158	0,030	0,023
159	0,021	0,023
160	0,015	0,040
161	0,154	0,047
162	0,172	0,275
163	0,143	0,267
164	0,018	0,011
165	0,027	0,017
166	0,014	0,029
167	0,065	0,049
168	0,012	0,018
169	0,008	0,015
170	0,058	0,040
171	0,012	0,014
172	0,013	0,018
173	0,022	0,011
174	0,014	0,011
175	0,009	0,012
176	0,022	0,013
177	0,017	0,017
178	0,019	0,021
179	0,064	0,027
180	0,032	0,050
181	0,018	0,032
182	0,027	0,076
183	0,118	0,078
184	0,011	0,022
185	0,009	0,014
186	0,091	0,116
187	0,172	0,063

(continuación)

Ejemplo	CE <sub>50</sub> LUC (µM)	
	hRORγ	mRORγ
188	2,606	1,129
189	0,030	0,022

[Tabla 6]

Ejemplo	CE <sub>50</sub> LUC (µM)	
	hRORγ	mRORγ
190	>8 (74 %)	>8 (66 %)
191	0,045	0,071
192	0,017	0,011
193	0,018	0,019
194	0,058	0,028
195	0,018	0,012
196	0,009	0,017
197	0,013	0,023
198	0,012	0,026
199	0,070	0,136
200	0,014	0,023
201	0,060	0,051
202	0,087	0,052
203	0,030	0,021
204	0,014	0,017
205	0,281	0,427
206	0,081	0,117
207	0,009	0,018
208	0,021	0,040
209	0,051	0,074
210	0,006	0,007
211	0,011	0,008
212	>8 (68 %)	>8 (81 %)
213	0,131	0,056
214	0,169	0,100
215	>20 (77 %)	>20 (70 %)
216	>20 (86 %)	>20 (76 %)
217	>20 (90 %)	>20 (77 %)
218	0,376	0,122
219	>20 (88 %)	>20 (86 %)

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	CE <sub>50</sub> LUC (µM)	
	hROR <sub>γ</sub>	mROR <sub>γ</sub>
220	0,022	0,029
221	0,025	0,024
222	0,020	0,040
223	>20	>20
	(78 %)	(70 %)
224	0,343	0,123
225	0,101	0,072
226	0,017	0,020
227	>20 (89 %)	>20 (87 %)
228	0,032	0,032
229	0,009	0,018
230	0,225	0,076
231	0,692	0,458
232	0,015	0,019
233	0,069	0,072
234	0,964	0,534
235	>3,2 (70 %)	1,610
236	0,020	0,015
237	0,719	0,673
238	0,715	0,666
239	4,562	3,065
240	0,108	0,147
241	0,112	0,247
242	0,078	0,058
243	1,219	0,543
244	0,176	0,269
245	0,261	0,301
246	0,010	0,022
247	0,018	0,016
248	0,010	0,021
249	0,412	0,779
250	0,042	0,114
251	0,013	0,028
252	0,020	0,028
253	0,075	0,034
254	0,028	0,028

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	CE <sub>50</sub> LUC (µM)	
	hROR <sub>γ</sub>	mROR <sub>γ</sub>
255	0,273	0,296
256	0,022	0,026
257	0,165	0,115
258	0,022	0,016
259	0,057	0,043
260	0,439	0,492
261	>20 (90 %)	>20 (100 %)
262	0,022	0,022
263	0,026	0,018
264	0,045	0,033
265	0,037	0,071
266	0,012	0,017
267	0,030	0,033
268	0,015	0,014
269	0,019	0,023
270	0,052	0,026
271	0,043	0,047
272	0,017	0,036
273	0,025	0,075
274	0,008	0,008
275	0,542	1,215
276	0,028	0,047
277	0,023	0,038
278	0,013	0,013
279	0,016	0,022
280	0,026	0,042
281	0,014	0,021
282	0,378	0,187
283	0,018	0,028
284	2,785	1,503
285	1,353	0,030
286	0,270	0,038
287	0,036	0,034
288	1,491	0,917
289	1,117	0,773
290	0,463	0,259

ES 2 787 700 T3

(continuación)

Ejemplo	CE <sub>50</sub> LUC (µM)	
	hROR <sub>γ</sub>	mROR <sub>γ</sub>
291	1,085	0,138
292	0,089	0,073
293	1,095	1,019
294	0,068	0,034
295	0,134	0,366
296	3,721	4,533
297	0,044	0,061
298	0,022	0,018
299	0,011	0,016
300	0,010	0,014
301	0,027	0,010
302	0,028	0,030
303	1,399	1,308
304	0,021	0,019
305	0,003	0,006
306	0,063	0,027
307	0,005	0,013
308	0,032	0,025
309	>3,2 (63 %)	0,071
310	0,476	0,277
311	0,086	0,094
312	0,248	0,538
313	0,260	0,366
314	0,038	0,032
315	0,013	0,019
316	0,018	0,019
317	0,040	0,024
318	0,017	0,014
319	0,013	0,014
320	0,023	0,027
321	0,060	0,048
322	0,021	0,019
323	0,051	0,023
324	0,047	0,036
325	0,174	0,060
32 6	0,032	0,036



(continuación)

Ejemplo	CE <sub>50</sub> LUC (µM)	
	hROR <sub>γ</sub>	mROR <sub>γ</sub>
327	0,058	0,040
328	0,035	0,019
329	0,074	0,050
330	0,019	0,014
331	0,014	0,008
332	0,012	0,013
333	0,023	0,013
334	0,022	0,014
335	0,026	0,011
33 6	0,010	0,007
337	0,022	0,014
338	0,013	0,012
339	0,017	0,015
340	0,123	0,043
341	0,067	0,032
342	0,043	0,028
343	0,038	0,019
344	0,013	0,012
345	0,042	0,023
346	0,026	0,018
347	0,109	0,035
348	0,046	0,039
349	0,063	0,045
350	0,109	0,052
351	0,004	0,011
352	0,063	0,051
353	0,059	0,045
354	0,239	0,144
355	0,113	0,052
356	0,021	0,015
357	0,034	0,029

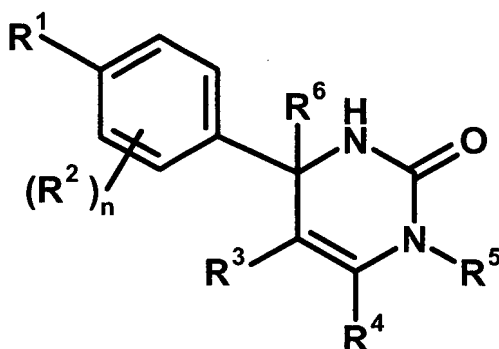
**Aplicabilidad industrial**

- 5 El compuesto de Fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil en el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, uveítis, polimialgia reumática, diabetes tipo I y enfermedad de injerto contra hospedador; enfermedad alérgicas tales como asma; sequedad ocular; fibrosis tales como fibrosis pulmonar y cirrosis biliar

primaria; y enfermedad metabólica tal como diabetes.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



[I]

5

en la que

R<sup>1</sup> es

10

- (1) alquilo C<sub>4-8</sub>,
- (2) alquilo C<sub>3-8</sub> sustituido con un hidroxilo,
- (3) alquilo C<sub>4-8</sub> sustituido con un halógeno,
- (4) alquenilo C<sub>4-8</sub>,
- (5) alquinilo C<sub>4-8</sub>,
- (6) alquilo C<sub>3-7</sub> sustituido con un trifluorometilo,
- (7) alquilo C<sub>1-5</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a1</sup>,
- (8) alcoxi C<sub>3-6</sub>,
- (9) alcoxi C<sub>2-7</sub> sustituido con un trifluorometilo,
- (10) alcoxi C<sub>1-3</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado entre el Grupo X<sup>a2</sup>,
- (11) cicloalquilo C<sub>4-6</sub>,
- (12) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con de uno a dos alquilos C<sub>1-5</sub> iguales o diferentes,
- (13) cicloalquenilo C<sub>5-6</sub> opcionalmente sustituido con de uno a dos alquilos C<sub>1-4</sub> iguales o diferentes,
- (14) espiro cicloalquilo C<sub>6-11</sub>,
- (15) alcoxycarbonilo C<sub>1-3</sub>,
- (16) alquilsulfanilo C<sub>3-6</sub>,
- (17) alquilsulfonilo C<sub>3-6</sub>,
- (18) alquilsulfonilo C<sub>3-6</sub>,
- (19) cicloalquilsulfanilo C<sub>3-6</sub>,
- (20) cicloalquilsulfonilo C<sub>3-6</sub>,
- (21) cicloalquilsulfonilo C<sub>3-6</sub>,
- (22) ciclobutilidenometilo,
- (23) ciclopentilidenometilo,
- (24) ciclohexilidenometilo opcionalmente sustituido con de uno a dos alquilos C<sub>1-3</sub> iguales o diferentes,
- (25) tetrahidropiran-4-ilidenometilo,
- (26) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con de uno a dos halógenos iguales, o
- (27) cicloalquenilo C<sub>5-6</sub> sustituido con de uno a dos halógenos iguales;

35

el Grupo X<sup>a1</sup> es

40

- (a) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con de uno a tres alquilos C<sub>1-5</sub> iguales o diferentes,
- (b) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con de uno a dos halógenos iguales o diferentes,
- (c) fenilo,
- (d) alcoxi C<sub>2-4</sub>,
- (e) trimetilsililo,
- (f) carboxi, y
- (g) tetrahidropiran-4-ilo;

45

el Grupo X<sup>a2</sup> es

50

- (a) cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,
- (b) fenilo, y

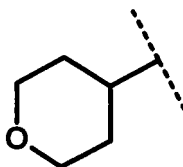
(c) alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> es

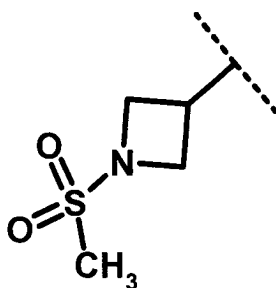
- 5 (1) halógeno,  
 (2) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (3) alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con fenilo, o  
 (4) trifluorometilo;

10 n es un número entero de 0, 1 o 2, con la condición de que cuando n es 2, cada R<sup>2</sup> puede ser diferente entre sí; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden combinarse junto con el anillo de benceno al que están unidos para formar indanilo, donde el indanilo puede estar sustituido con de uno a dos alquilos C<sub>1-6</sub> iguales o diferentes;  
 R<sup>3</sup> es

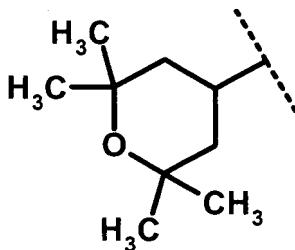
- 15 (1) -Y<sup>b</sup>-COO-R<sup>30</sup>,  
 (2) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo,  
 (3) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un alcoxi C<sub>1-4</sub>,  
 (4) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>,  
 (5) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo X<sup>b</sup>,  
 (6)



- 25 (7)



- 30 (8) fenilo,  
 (9)



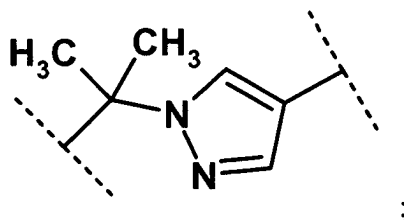
- 35 o  
 (10) alquenilo C<sub>2-3</sub>;

Y<sup>b</sup> es

(a) alquilenos C<sub>1-6</sub>,

- (b) cicloalquileo C<sub>3-6</sub>,
- (c) fenileno,
- (d) piridindiflo o
- (e)

5



R<sup>30</sup> es

- (a) hidrógeno o (b) alquilo C<sub>1-4</sub>;
- El Grupo X<sup>b</sup> es

10

- (a) halógeno,
- (b) alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (c) alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con un hidroxí,
- (d) alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>, y
- (e) alcoxi C<sub>1-3</sub>;

15

R<sup>4</sup> es

- (1) hidrógeno o (2) metilo;

20

R<sup>5</sup> es

- (1) -Y<sup>c</sup>-COO-R<sup>50</sup>,
- (2) hidrógeno,
- (3) alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>,
- (4) alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con una amida,
- (5) alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con dos halógenos iguales o diferentes,
- (6) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxí-alquilo C<sub>1-4</sub>,
- (7) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>,
- (8) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>,
- (9) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con de uno a dos halógenos iguales o diferentes,
- (10) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con de uno a dos alquilos C<sub>1-3</sub> iguales o diferentes,
- (11) tetrahidropiran-4-ilo o
- (12) piridin-4-ilo;

25

30

35

Y<sup>c</sup> es

- (a) alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxí,
- (b) CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub> o
- (c) (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y<sup>c1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>;

40

m es un número entero de 0, 1 o 2;

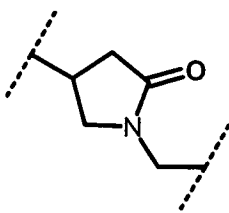
w es un número entero de 0, 1 o 2;

Y<sup>c1</sup> es

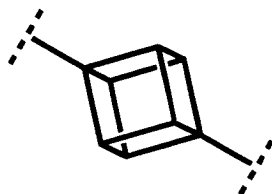
45

- (a) cicloalquileo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>,
- (b) fenileno,
- (c) fenileno sustituido con un halógeno,
- (d) fenileno sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>,
- (e) fenileno sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>,
- (f) fenileno sustituido con un trifluorometilo,
- (g) cicloalquileo C<sub>5-8</sub> reticulado,
- (h)

50



(i)



5

- (j) espiro[3.3]heptanodiilo,
- (k) pirrolidindiilo,
- (l) pirrolidindiilo sustituido con un carboxi,
- (m) pirrolidindiilo sustituido con un alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>,
- (n) pirrolidindiilo sustituido con un alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>,
- (o) piridindiilo,
- (p) isoxazoldiilo o
- (q) pirazoldiilo sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>;

10

15

R<sup>50</sup> es

(a) hidrógeno o (b) alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>6</sup> es

(1) hidrógeno o (2) metilo;

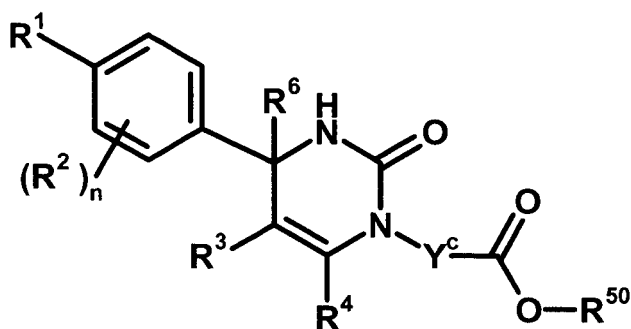
20

con la condición de que

cuando R<sup>5</sup> es -Y<sup>c</sup>-COO-R<sup>50</sup>, Y<sup>c</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y<sup>c1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>, m y w son 0, e Y<sup>c1</sup> es (b) fenileno, (c) fenileno sustituido con un halógeno, (d) fenileno sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>, (e) fenileno sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub> o (f) fenileno sustituido con un trifluorometilo, entonces R<sup>6</sup> es metilo; y R<sup>3</sup> o R<sup>5</sup> o ambos tienen "-COO-".

25

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de Fórmula [II], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



[ II ]

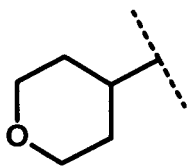
30

en la que

R<sup>3</sup> es

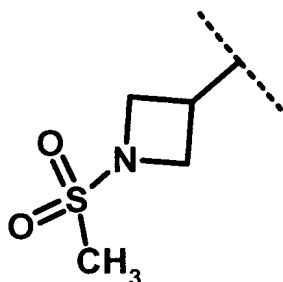
35

- (1) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo,
- (2) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un alcoxi C<sub>1-4</sub>,
- (3) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>,
- (4) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo X<sup>b</sup>,
- (5)



(6)

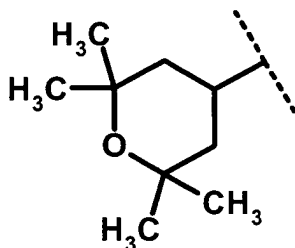
5



(7) fenilo,

(8)

10

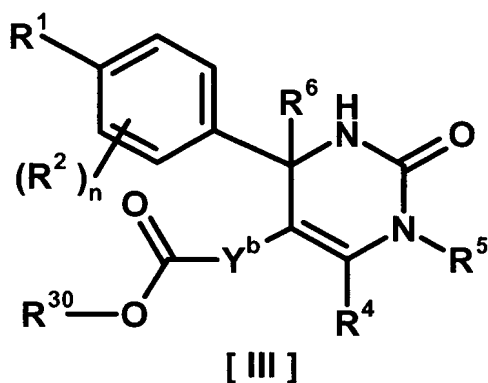


o

(9) alqueno C<sub>2-3</sub>; y los otros símbolos tienen los mismos significados que se definen en la reivindicación 1.

15

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de Fórmula [III], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



20

en la que  
R<sup>5</sup> es

(1) hidrógeno,

25

(2) alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>,

(3) alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con una amida,

(4) alquilo C<sub>1-3</sub> sustituido con un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con dos halógenos iguales o diferentes,

(5) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxi-alquilo C<sub>1-4</sub>,

(6) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>,

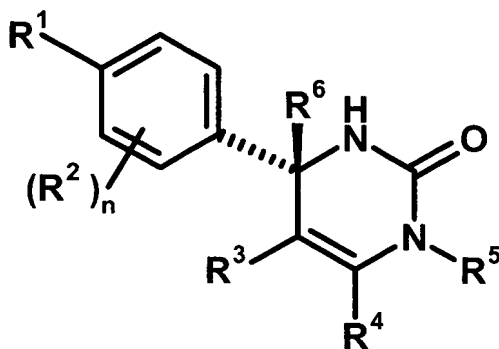
30

(7) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>,

(8) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con de uno a dos halógenos iguales o diferentes,

- (9) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con de uno a dos alquilos C<sub>1-3</sub> iguales o diferentes,  
 (10) tetrahidropiran-4-ilo o  
 (11) piridin-4-ilo; y los otros símbolos tienen los mismos significados que se definen en la reivindicación 1.

5 4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula [I] es un compuesto de Fórmula [IV], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

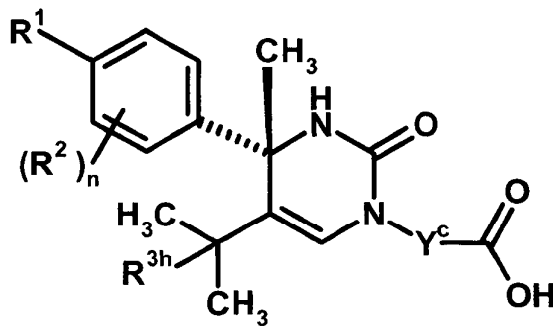


[ IV ]

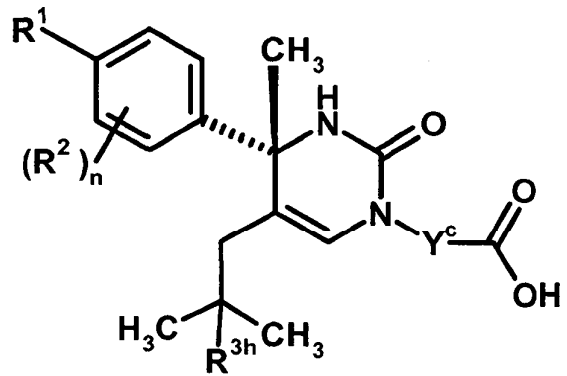
- 10 en la que cada símbolo tiene el mismo significado que se define en la reivindicación 1.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sup>6</sup> es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que n es un número entero de 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sup>2</sup> es halógeno o trifluorometilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 a 7 u 8, en el que Y<sup>c</sup> es
- 25 (a) alquileo C<sub>1-6</sub> o  
 (b) (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y<sup>c1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>;
- m es un número entero de 0 o 1;  
 w es un número entero de 0 o 1;  
 Y<sup>c1</sup> es
- 35 (a) cicloalquileo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>,  
 (b) fenileno,  
 (c) fenileno sustituido con un halógeno,  
 (d) fenileno sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>,  
 (e) fenileno sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>,  
 (f) fenileno sustituido con un trifluorometilo,  
 (g) cicloalquileo C<sub>5-8</sub> reticulado,  
 (h) piridindiilo o  
 (i) pirazoldiilo sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>; y
- 40 R<sup>3</sup> es
- 45 (1) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo,  
 (2) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un alcoxi C<sub>1-4</sub> o  
 (3) cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo X<sup>b</sup>, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50 10. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R<sup>50</sup> es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula [I] es uno cualquiera de los compuestos de las Fórmulas [IV-B-A] a [IV-B-N], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

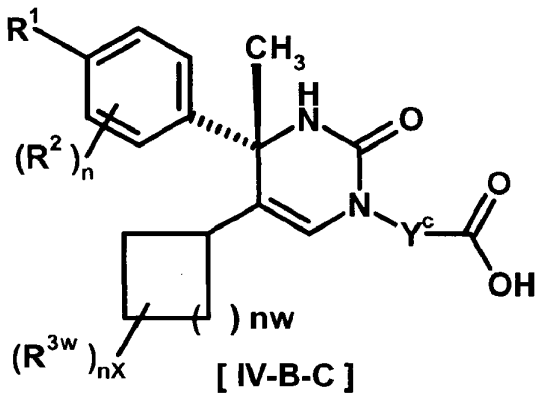


[ IV-B-A ]

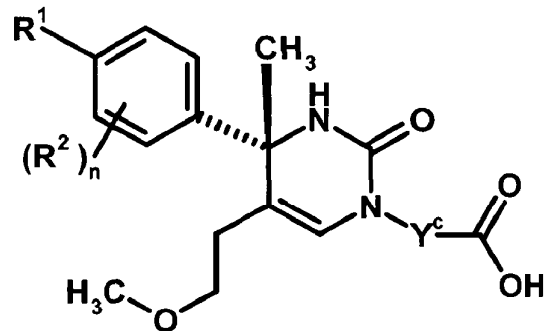


[ IV-B-B ]

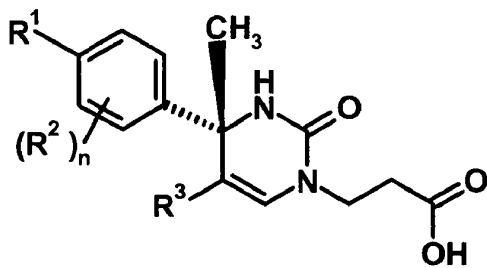
5



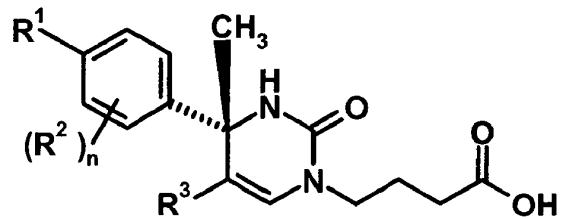
[ IV-B-C ]



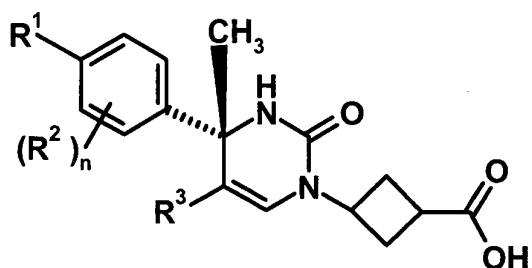
[ IV-B-D ]



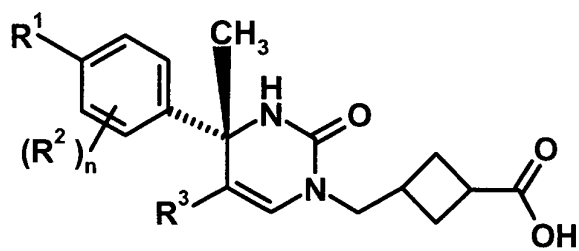
[ IV-B-E ]



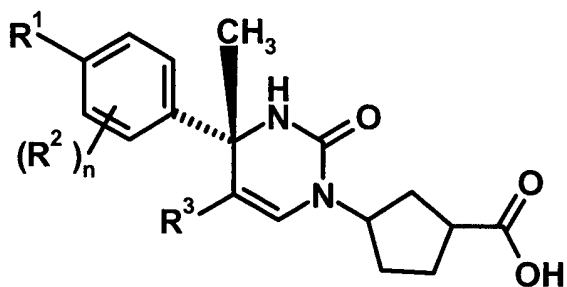
[ IV-B-F ]



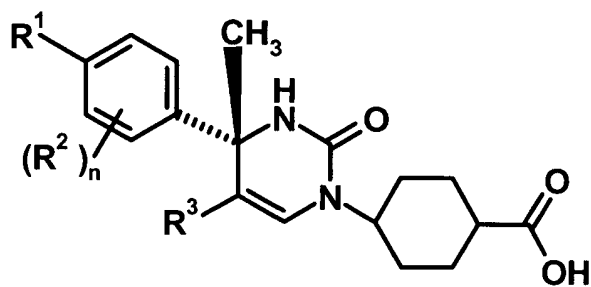
[ IV-B-G ]



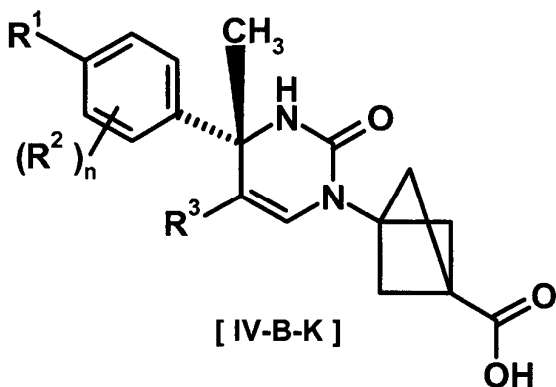
[ IV-B-H ]



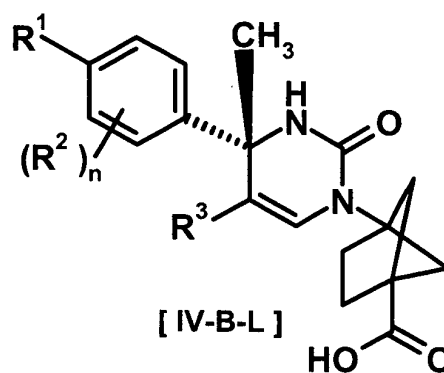
[ IV-B-I ]



[ IV-B-J ]

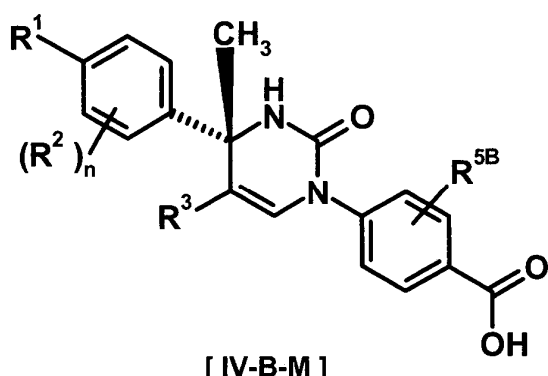


[ IV-B-K ]

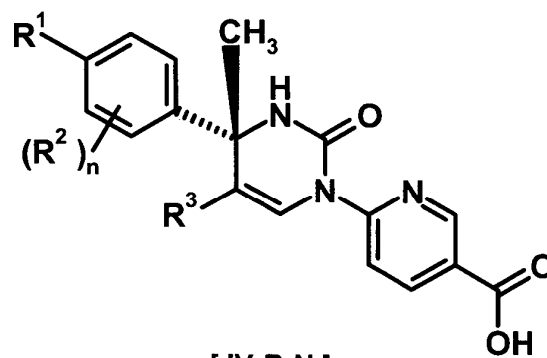


[ IV-B-L ]

5



[ IV-B-M ]



[ IV-B-N ]

en las que

10

R<sup>3h</sup> es hidrógeno o metilo;

R<sup>3w</sup> es metilo o flúor;

n<sup>x</sup> es un número entero de 0 o 2; n<sup>w</sup> es un número entero de 0, 1, 2 o 3;

15

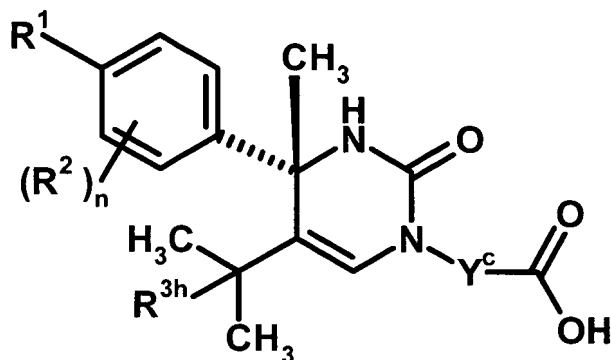
R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo,

alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un alcoxi C<sub>1-4</sub> o

cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo X<sup>b</sup>;

R<sup>5B</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> o trifluorometilo; y los otros símbolos tienen los mismos significados que se definen en la reivindicación 1.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula [IV-B-A], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



[ IV-B-A ]

13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R<sup>2</sup> es cloro o trifluorometilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 12, en el que Y<sup>c</sup> es

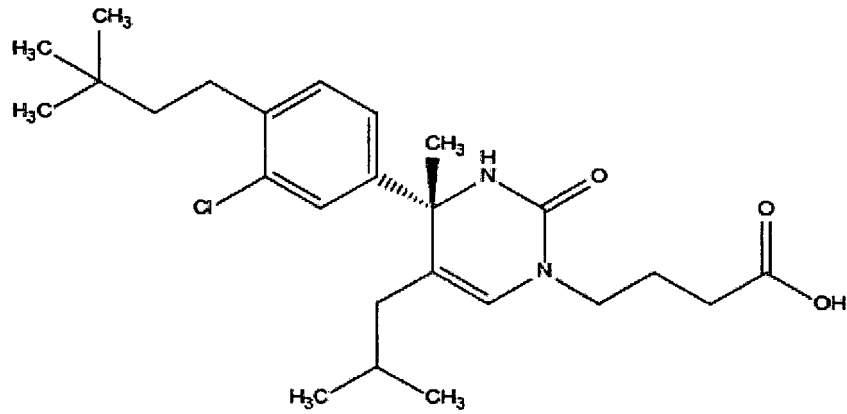
- (a) alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un hidroxilo o  
 (b) (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y<sup>c1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>;

m es un número entero de 0, 1 o 2;  
 w es un número entero de 0, 1 o 2; y  
 Y<sup>c1</sup> es

- (a) cicloalquileo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>,  
 (b) fenileno,  
 (c) fenileno sustituido con un halógeno,  
 (d) fenileno sustituido con un alquilo C<sub>1-3</sub>,  
 (e) fenileno sustituido con un alcoxi C<sub>1-3</sub>,  
 (f) fenileno sustituido con un trifluorometilo,  
 (g) cicloalquileo C<sub>5-8</sub> reticulado,  
 (h) pirrolidindiílo,  
 (i) pirrolidindiílo sustituido con un carboxi,  
 (j) pirrolidindiílo sustituido con un alquilcarbonilo C<sub>1-3</sub>,  
 (k) pirrolidindiílo sustituido con un alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub> o  
 (l) piridindiílo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

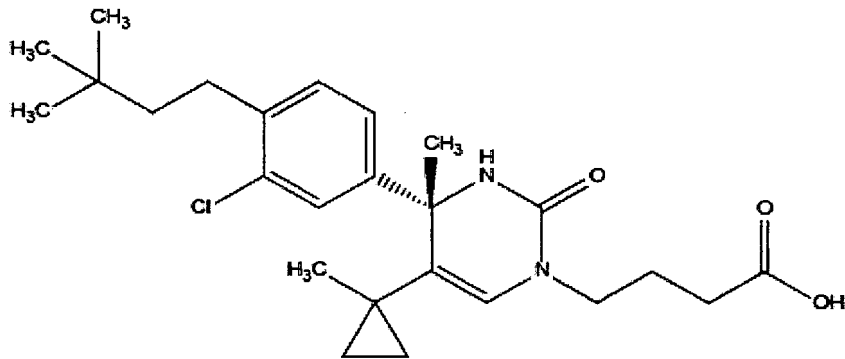
15. El compuesto de la reivindicación 12, en el que Y<sup>c</sup> es alquileo C<sub>1-6</sub>, fenileno, cicloalquileo C<sub>5-8</sub> reticulado o piridindiílo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre la siguiente fórmula, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



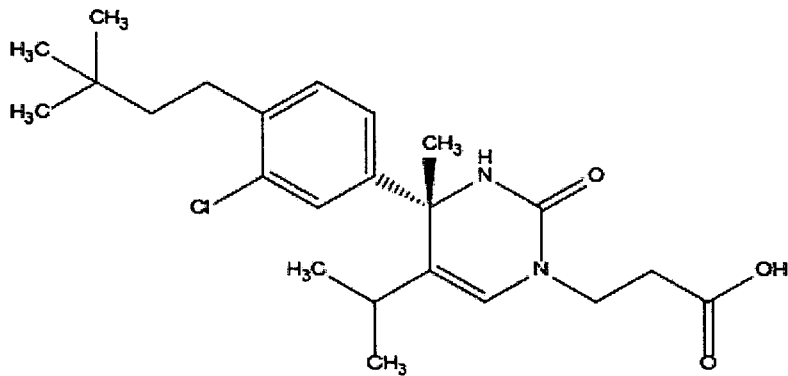
17. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre la siguiente fórmula, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



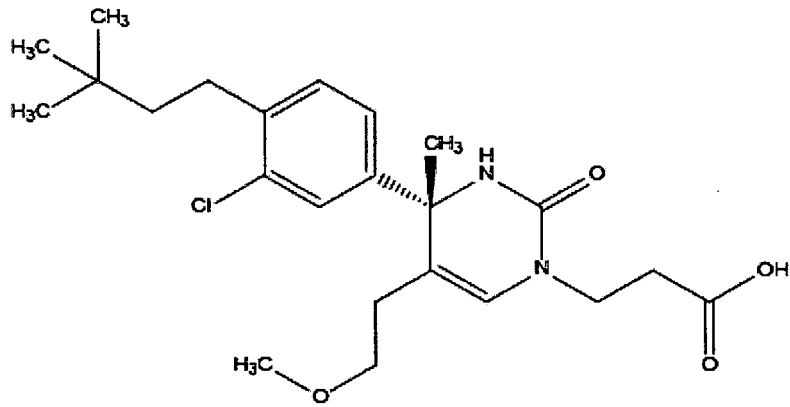
18. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre la siguiente fórmula, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

10



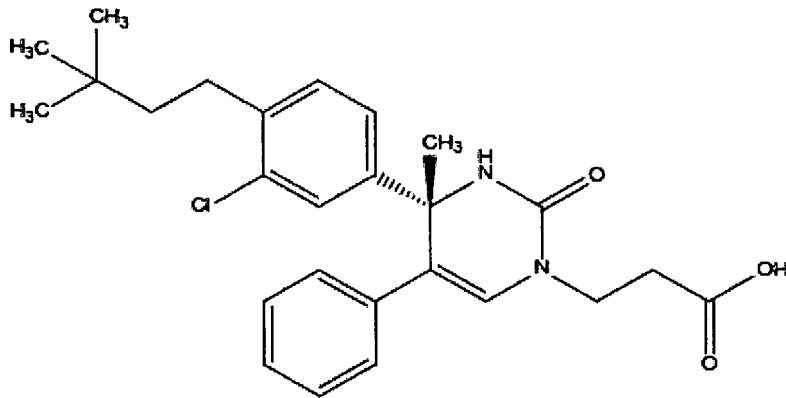
19. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre la siguiente fórmula, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

15



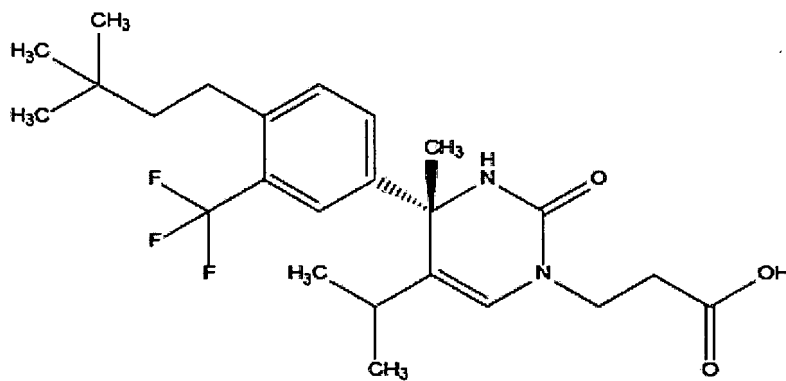
20. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre la siguiente fórmula, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



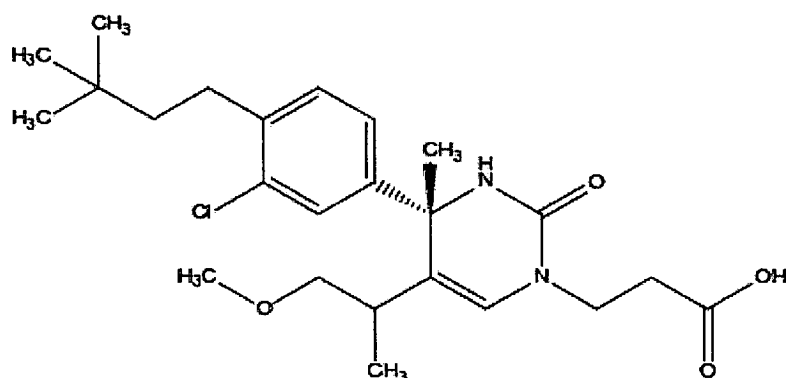
21. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre la siguiente fórmula, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

10



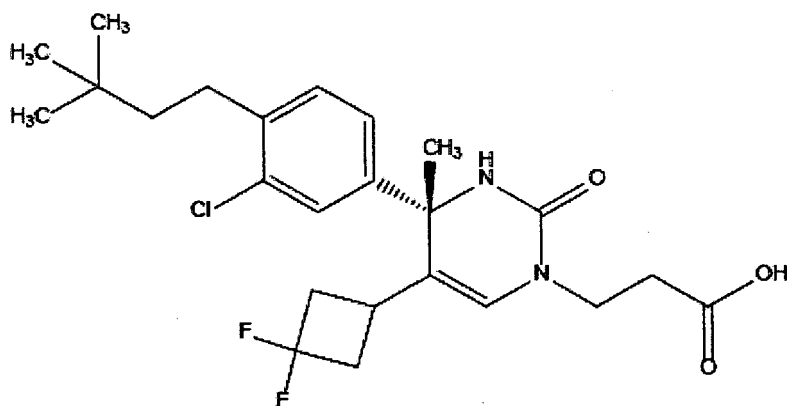
22. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre la siguiente fórmula, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

15



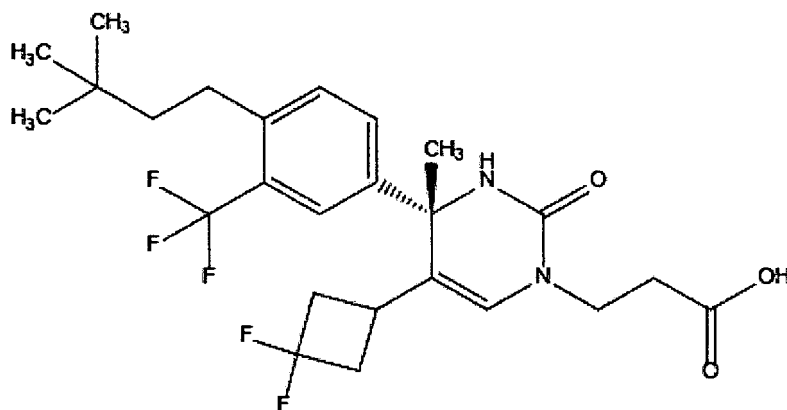
23. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre la siguiente fórmula, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



24. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre la siguiente fórmula, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

10



25. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

26. Un antagonista de ROR $\gamma$  que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

27. Un agente para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad autoinmunitaria, enfermedad alérgica, ojo seco, fibrosis y enfermedad metabólica, que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. El agente para el uso de la reivindicación 27, en donde la enfermedad es una enfermedad autoinmunitaria.

29. El agente para el uso de la reivindicación 28, en donde la enfermedad autoinmunitaria se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, uveítis, polimialgia reumática, diabetes tipo I y enfermedad de injerto contra hospedador.
- 5 30. El agente para el uso de la reivindicación 27, en donde la enfermedad es enfermedad metabólica.
31. El agente para el uso de la reivindicación 30, en donde la enfermedad metabólica es diabetes.
- 10 32. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un antagonista de ROR $\gamma$ .
- 15 33. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad autoinmunitaria, enfermedad alérgica, ojo seco, fibrosis y enfermedad metabólica.
34. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de la reivindicación 33, en donde la enfermedad es una enfermedad autoinmunitaria.
- 20 35. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de la reivindicación 34, en donde la enfermedad autoinmunitaria se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, uveítis, polimialgia reumática, diabetes tipo I y enfermedad de injerto contra hospedador.
- 25 36. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de la reivindicación 33, en donde la enfermedad es enfermedad metabólica.
- 30 37. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de la reivindicación 36, en donde la enfermedad metabólica es diabetes.