

03-21129



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

03-21129

54. TÍTULO SCILSIFONANTIAS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL COT A GIK³¹/18

71. SOLICITANTE NOUBERTO AG.

DOMICILIO BEDSILEA, SUIZA

74. APODERADO JITEND GLOBAL CRIBE

22. BOGOTÁ, D. C., HABER 12, 2003

20037

12.
QF.



03 021129 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 03021129 00000000

Folios: 203

Fecha (AMD): 2003-03-12 17:02:22

Trámite: 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

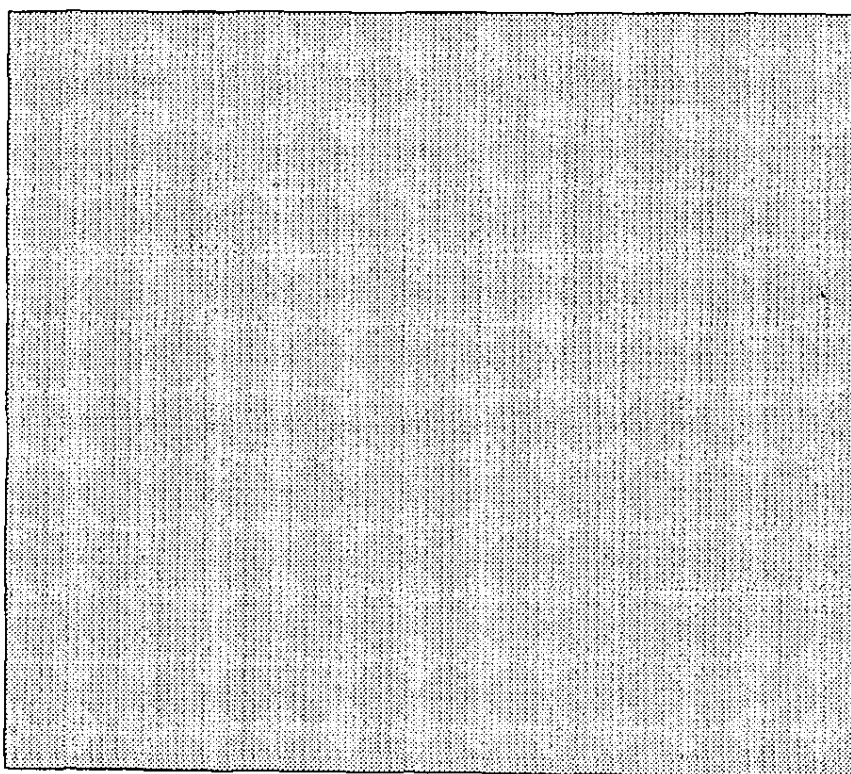
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**
2000-3

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: NOVARTIS AG Dirección: Lichtstrasse 35 Teléfono: Fax: E-mail: Domicilio: 4056 Basilea, Suiza	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305) Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: escobaru@elsitio.net.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39.779.452 T.P. 68228	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXOS folio 3 Dirección: Teléfono: Fax: E-mail: Domicilio:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otros ☐ Número	
5 TÍTULO (54) <u>ACILSULFONAMIDAS</u>			
6 Clasificación Internacional (51) <u>C 07</u> <u>A61K</u> <u>31/18</u>			
7 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☐ NO ☒			
8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los: 6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses ☐ otros ☐			
9 Comprobante de pago No. <u>03 - 12.147</u> Fecha <u>Febrero 17, 2003</u>			

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☐ Comprobante de pago por la reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica No. 17.398
- ☒ Poderes, si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: *Jimena Escobar*

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.288

2540 /P

2540



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03821129 00020000

Folios: 203

Fecha (AMD): 2003-03-12 17:02:22

Tramite : 002 PATENTES

1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 12,147
FECHA : FEBRERO 17 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9930495	14/02/2003	5,740,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2540



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 83821129 00025500 Folios: 203
 Fecha (MD): 2003-03-12 17:02:22
 Trámite: 002 PATENTES / 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT: 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 12,147
 FECHA : FEBRERO 17 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9930495	14/02/2003	5,740,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **AMARYLLA HORVATH**
(A-1120 Wien, Austria);
- 2.) **PHILIPP LEHR**
(2340 Moedling, Austria);
- 3.) **PETER NUSSBAUMER**
(2344 Maria Enzersdorf, Austria);
- 4.) **ERWIN PAUL SCHREINER**
(1230 Wien, Austria).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG., sociedad constituida de
conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en
Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento
de Patente para la invención titulada
"ACILSULFONAMIDAS".

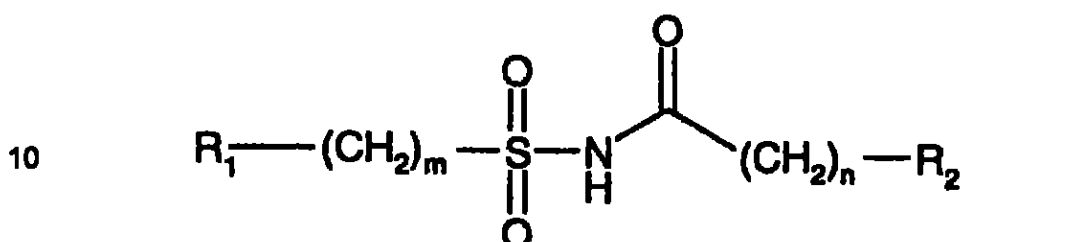
Clase: C 07


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen
T.P . 68.228

Acilsulfonamidas

La presente invención se refiere a acilsulfonamidas, por ejemplo, útiles en el tratamiento de padecimientos mediados por la acción de la sulfatasa esteriode.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula

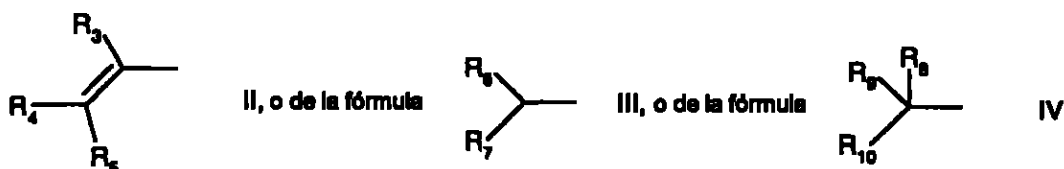


en donde

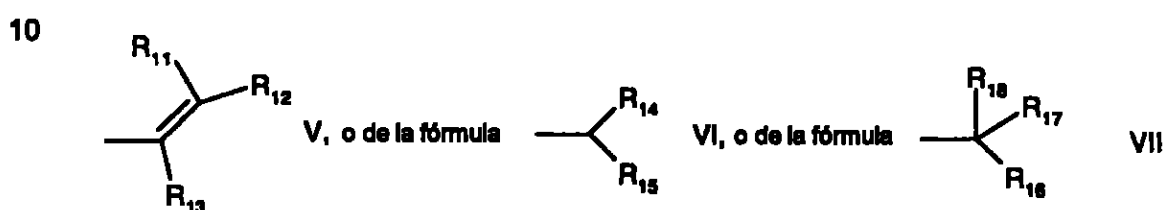
R₁ es haloalquilo(C₁₋₆), alqueno(C₂₋₆), alqueno(C₂₋₆) substituido por
 15 fenilo, no substituido o substituido por 1 hasta 5 substituyentes
 - tienilo, piridina, benzotiazolilo, cromanilo (esto es, 1,2-dihidrobenzopirani-
 lo) o arilo(C₆₋₁₈), en donde los substituyentes son seleccionados del grupo que consiste de
 - halógeno, nitro, di-alquilamino(C₁₋₄), ciano, alquilo(C₁₋₆),
 20 haloalquilo(C₁₋₄), fenilcarbonilamino-alquilo(C₁₋₄) no substituido, alcoxi(C₁₋₄),
 haloalcoxi(C₁₋₄), aminocarbonilo, di-alquilaminocarbonilo(C₁₋₄), alquilcarbonilo(C₁₋₄), alcoxicarbonilo(C₁₋₄),
 fenilo no substituido, carboxilo, y fenilcarbonilamino-alquilo(C₁₋₄) substituido por fenilo o fenilo substituido, en donde los substituyentes
 25 fenilo son seleccionados del grupo que consiste de

- halógeno, nitro, di-alquilamino(C₁₋₄), ciano, alquilo(C₁₋₈), haloalquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), haloalcoxi(C₁₋₄), aminocarbonilo, di-alquilaminocarbonilo(C₁₋₄), alquilcarbonilo(C₁₋₄), alcoxycarbonilo(C₁₋₄) y carboxilo, o

5 R₁ es un grupo de la fórmula



R₂ es un grupo de la fórmula



15 R₃ y R₁₃ independientemente de cada uno son hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), fenilo o fenoxi, al menos uno de

- R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
 - R₁₁ y R₁₂ juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados, independientemente de cada uno son un sustituido

20 - sistema cicloalquilo de conexión,

- cicloalquilo(C₄₋₈),

- piperidina, tetrahidropiridina, o

- sistema heterocíclico de conexión,

en donde los sustituyentes son seleccionados del grupo que consiste

25 de

- alcoxicarbonilamino(C₁₋₈),
 alcoxicarbonil(C₁₋₈)(alquil(C₁₋₄))amino,
 alcoxicarbonil(C₁₋₈)(alquenil(C₂₋₄))amino,
 cicloalquilcarbonilamino(C₃₋₈),
 5 cicloalquilcarbonil(C₃₋₈)(alquil(C₁₋₄))amino,
 cicloalquilcarbonil(C₃₋₈)(alquenil(C₂₋₄))amino,
 alcoxicarboniloxi(C₁₋₈),
 fenil-alquilcarboniloxi(C₁₋₄), en donde fenilo está no substituido o
 substituido y en donde los substituyentes son como se definió arriba
 10 por fenilo substituido,
 fenilsulfonilo, en donde fenilo está no substituido o substituido y en
 donde los substituyentes son como se definió arriba por fenilo
 substituido,
 alquilo(C₄₋₈), por ejemplo, alquilo(C₆₋₈),
 15 hidroxialquilo(C₁₋₄),
 hidroxialquilo(C₁₋₄) substituido por fenilo, en donde fenilo está no
 substituido o substituido y en donde los substituyentes son como se
 definió arriba por fenilo substituido,
 alcoxicarbonil(C₁₋₈)alquilo(C₁₋₄),
 20 cicloalcoxicarbonil(C₃₋₈)alquilo(C₁₋₄),
 alcoxicarbonilamino(C₁₋₈)alquilo(C₁₋₄),
 cicloalquilcarbonilamino(C₃₋₈)alquilo(C₁₋₄),
 fenilo o fenilo substituido, en donde los substituyentes son como se
 definió arriba por fenilo substituido,

heterociclilo que tiene 5 ó 6 miembros en el anillo y 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S, por ejemplo, oxadiazolilo, cicloalcoxicarbonilo(C₃₋₆),

cicloalquil(C₃₋₆)alquilcarbonilo(C₁₋₄), en donde cicloalquilo está no
5 substituido o substituido por hidroxilo,

fenilcarbonilo, en donde fenilo está no substituido o substituido y en donde los substituyentes son como se definió arriba por fenilo substituido,

cicloalquilaminocarbonilo(C₃₋₆),

10 cicloalquil(C₃₋₆)(alquil(C₁₋₄))aminocarbonilo,

cicloalquil(C₃₋₆)(alquenil(C₂₋₄))aminocarbonilo, y

alcoxicarbonilo(C₁₋₆).

R₃, R₈, R₁₃ y R₁₈ independientemente de cada uno son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), fenilo o fenoxi,

15 YA SEA

R₄ o R₁₈, respectivamente, independientemente de cada uno son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), fenilo o fenoxi, y al menos uno de

- R₈ y R₁₀ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,

20 - R₁₈ y R₁₇ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,

independientemente de cada uno tiene el significado de R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados, como se definió arriba,

O

25 al menos uno de

- R₉ y R₁₀ juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- R₁₆ y R₁₇ juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados, son cicloalquilo(C₃₋₈), y
- R₈ o R₁₈, respectivamente, independientemente de cada uno son un
- 5 substituido
- sistema cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C₄₋₈), piperidina substituida, tetrahidropiridina, o un sistema heterocíclico de conexión, en donde los substituyentes son como se definió arriba para los grupos correspondientes,
- 10 R₆ y R₁₈ independientemente de cada uno son haloalquilo(C₁₋₈), arilo(C₆₋₁₈) no substituido o substituido, en donde los substituyentes arilo son como se definió arriba, o un substituido
- sistema cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C₄₋₈), piperidina, tetrahidropiridina, o sistema heterocíclico de conexión,
- 15 en donde los substituyentes son como se definió arriba para los grupos correspondientes, o
- R₆ y R₁₆ independientemente de cada uno son amino substituido por un substituido
- sistema cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C₄₋₈), piperidina,
- 20 tetrahidropiridina, o sistema heterocíclico de conexión,
- en donde los substituyentes son como se definió arriba para el grupo correspondiente,
- R₇ y R₁₄ independientemente de cada uno son un substituido
- sistema cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C₄₋₈), piperidina,
- 25 tetrahidropiridina, o sistema heterocíclico de conexión, en donde los

substituyentes son como se definió arriba para los grupos correspondientes,

o R_7 y R_{14} independientemente de cada uno son amino sustituido por un sustituido

- 5 - sistema cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C_{4-8}), piperidina, tetrahidropiridina, o sistema heterocíclico de conexión, en donde los substituyentes son como se definió arriba para el grupo correspondiente,

m es 0, 1, 2, 3 ó 4, tal como 0 ó 1,

- 10 n es 0, 1, 2, 3 ó 4, tal como 0 ó 1, y

Si

m y/o n son diferentes a 0,

ENTONCES

- R_1 , si m es diferente a 0, y R_2 , n es diferente a 0,
15 independientemente del otro tiene el significado como se define arriba, y adicionalmente puede ser piperazina substituida, en donde los substituyentes son como se definió arriba para piperidina substituida; y
- un sistema cicloalquilo de conexión substituido está substituido como se definió arriba para un sistema cicloalquilo de conexión substituido, y
20 adicionalmente puede estar substituido por oxo y/o alquilo(C_{1-4}); y

Si

R_1 es un substituido

- sistema de anillo cicloalquilo de conexión, cicloalquilo(C_{4-8}), piperidina, tetrahidropiridina, o un sistema de anillo heterociclilo de
25 conexión, en donde los substituyentes son como se definió arriba para

los grupos correspondientes, o si R_1 es adicionalmente piperazina, si m es diferente a 0,

ENTONCES ✓

R_2 tiene el significado como se definió arriba y adicionalmente puede ser haloalquilo(C_{1-6}), alquenilo(C_{2-6}) no sustituido, alquenilo(C_{2-6}) sustituido por fenilo, no sustituido o por 1 hasta 5 sustituyentes sustituido

- tienilo, piridina, benzotiazolilo, cromanilo (esto es, 1,2-dihidrobenzopiraniilo) o arilo(C_{6-10}), en donde los sustituyentes son como se definió arriba para los grupos correspondientes, y

SI

m es 0, n es 0 y R_2 es sustituido cicloalquilo(C_{4-6}) o un sistema de anillo sustituido de conexión, en donde los sustituyentes son como se definieron arriba,

ENTONCES

R_1 es otro haloalquilo(C_{1-6}).

En un compuesto de fórmula I al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de un sistema de anillo cicloalquilo de conexión sustituido, cicloalquilo(C_{4-6}) sustituido, piperidina sustituida, tetrahidropiridina sustituida, piperazina sustituida, o un sistema de anillo heterociclilo de conexión sustituido, en donde los sustituyentes son como se definió arriba por los grupos correspondientes, está presente. En un compuesto de la fórmula I m es preferiblemente 0 ó 1, y n es preferiblemente 0 ó 1.

Si no se especifica de otra manera en la presente

- cicloalquilo incluye, por ejemplo, cicloalquilo(C₃₋₈) no conectado, tal como cicloalquilo(C₄₋₈),

- heterociclilo incluye heterociclilo que tiene de 5 hasta 6 miembros en el anillo y 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, S u O, opcionalmente anillado con otro anillo (sistema), tal como piperidina, tetrahidropiridina, piridina, piperazina, tienilo, piridina, benzotiazolilo, cromanilo, oxadiazolilo,

arilo que incluye arilo(C₆₋₁₀), por ejemplo, arilo(C₆₋₁₂), tal como naftilo, fenilo.

10 Un sustituyente enlazado a ciclohexilo, un anillo piperidina, tetrahidropiridina o piperazina en un compuesto de la fórmula I puede estar en cualquier posición con respecto al grupo sulfonamida, o con respecto a un grupo -(CH₂)_m- o -(CH₂)_n-, también enlazado a tal anillo, por ejemplo, en la posición 2, 3 ó 4; y está
15 preferiblemente en la posición 3 ó 4.

 Un sistema de cicloalquilo de conexión incluye cicloalquilo(C₅₋₁₂) de conexión, tal como cicloalquilo(C₅₋₈), en donde la conexión opcionalmente comprende un heteroátomo, tal como N, por ejemplo, incluye cicloalquilo anillado con otro sistema de anillo, por ejemplo, anillado con un cicloalquilo(C₅₋₁₂), tal como decalina y/o fenilo, por ejemplo, incluyendo

- decalina conectada por alquilo, por ejemplo, metilo, tal como adamantilo,

- ciclohexilo o cicloheptilo, conectado por alquilo(C₁₋₄), por ejemplo, conectado por un grupo -CH₂- CH₂-,
25

- cicloheptilo o ciclooctilo conectado por un grupo amina,
- ciclohexilo o cicloheptilo conectado por una cadena alquilo, por ejemplo, cadena alquilo(C₂₋₄) interrumpida por un heteroátomo, tal como nitrógeno, por ejemplo, un grupo -CH₂-NH-CH₂-,
- 5 - cicloheptilo conectado por una cadena de alquilo, por ejemplo, cadena alquilo, la cual está interrumpida por un heteroátomo, tal como nitrógeno, por ejemplo, un grupo -CH₂-NH-CH₂- y cuya conexión cicloheptilo está anillada además con fenilo.

Un sistema heterocíclico de conexión sustituido incluye
 10 una piperidina conectada, por ejemplo, conectado por alquilen(C₁₋₄), tal como etileno.

Naftilo incluye, por ejemplo, naf-1-ilo, naft-2-ilo, por ejemplo, no sustituido o sustituido por di-alquilamino(C₁₋₄). Tiofenilo, incluyen por ejemplo, tiofen-2-ilo y tiofen-3-ilo, por ejemplo, sustituido
 15 por 1 hasta 3 halógenos. Benztiazolilo, por ejemplo, incluye benztiazol-2-ilo, por ejemplo, sustituido por alcoxi(C₁₋₄). Cromanilo, por ejemplo, incluye croman-6-ilo, por ejemplo, sustituido por alquilo(C₁₋₄). Piridina incluye piridina sustituida por halógeno y está enlazada al (opcionalmente (CH₂)_m o _n)carbonilo o grupo (opcionalmente (CH₂)_m o
 20 _n)sulfonilo en un compuesto de la fórmula I por medio de un átomo de carbono.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde al menos uno de

- R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- 25 - R₈ y R₁₀ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,

- R₁₁ y R₁₂ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- R₁₆ y R₁₇ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- R₆,
- R₇,

5 - R₁₄, o

- R₁₅

es un sistema cicloalquilo de conexión sustituido, y los otros sustituyentes son como se definió arriba, tal como un compuesto de la fórmula I_{P3}, I_{P4}, I_{P5}, I_{P11}, o I_{P12} como se define abajo.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde al menos uno de

- R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- R₆ y R₁₀ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,
- R₁₁ y R₁₂ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados, o

15 - R₁₆ y R₁₇ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,

- R₆,
- R₇,
- R₁₄, o
- R₁₅

20 es cicloalquilo(C₄₋₈) sustituido, y los otros sustituyentes son como se definió arriba, tal como un compuesto de la fórmula I_{P2}, I_{P6}, I_{P7} o I_{P10} como se define abajo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde al menos uno de

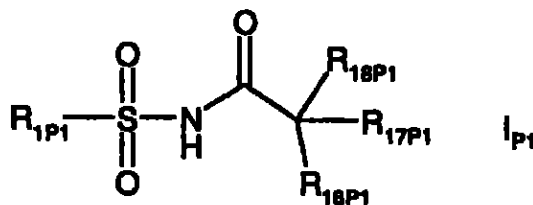
25 - R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,

- 5 - R₇,
- R₁₄, 0
- R₁₅

10 diferente a 0, adicionalmente puede ser piperazina.

y los otros substituyentes son como se definió arriba, tal como un compuesto de la fórmula I_{P1} , I_{P4} , I_{P5} , I_{P8} , I_{P9} , I_{P12} , I_{P13} o I_{P14} como se define abajo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un
15 compuesto de la fórmula I el cual es un compuesto de la fórmula

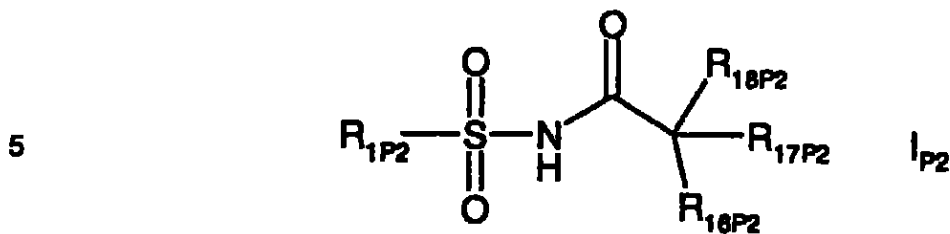


20 en donde R_{1P1} como se define en R_1 arriba, y R_{16P1} y R_{17P1} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son piperidina substituida o tetrahidropiridina substituida, en donde los substituyentes son como se definió arriba por piperidina substituida.

En un compuesto de la fórmula I_{P1} preferiblemente

- R_{1P1} es tienilo substituido o no substituido, benzotiazolilo, cromanilo, fenilo o naftilo,
- R_{16P1} y R_{17P1} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son piperidina o tetrahidropiridina, preferiblemente piperidina,
- 5 substituida
- a) en el átomo de nitrógeno del anillo por substituyentes seleccionados del grupo que consiste de
- alcóxicarbonilo(C_{1-6}), por ejemplo, BOC (esto es, tert.butoxicarbonilo),
 - 10 - alcóxicarbonil(C_{1-6})alquilo(C_{1-4}), por ejemplo, tert.butoxicarbonilmetilo,
 - fenilo no substituido o substituido, en donde los substituyentes son como se definió para fenilo anteriormente,
 - alquilcarbonilo(C_{1-6}) o fenilcarbonilo, cicloalquil(C_{3-6})alquilcarbonilo(C_{1-4}),
 - 15 - heterociclilo, por ejemplo, piridina, tal como piridin-2-il, por ejemplo, substituido por nitro,
 - mas preferiblemente piperidina substituida en el átomo de nitrógeno por BOC, o fenilo no substituido o substituido,
- 20 y opcionalmente
- b) substituido además al átomo de carbono del anillo por alquilo(C_{1-4}),
- y
- R_{18P1} es hidrógeno, fenilo o alquilo(C_{1-4}), más preferiblemente hidrógeno o fenilo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I el cual es un compuesto de la fórmula



en donde R_{1P2} de R_1 como se definió arriba, R_{18P2} y R_{17P2} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son cicloalquilo(C_{4-7}) sustituido, en donde los sustituyentes son como se definió arriba por cicloalquilo sustituido, y R_{18P2} tiene el significado de R_{18} como se definió arriba.

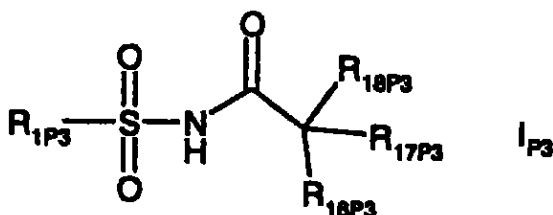
En un compuesto de la fórmula I_{P2} preferiblemente

- R_{1P2} es fenilo sustituido o no sustituido, naftilo, alquenilo (por ejemplo, sustituido por fenilo), o tienilo.
- 15 - R_{16P2} y R_{17P2} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son ciclohexilo sustituido por
alcoxicarbonilamino(C₁₋₈)alquilo(C₁₋₄), alcoxicarbonilamino(C₁₋₈),
alcoxicarbonil(C₁₋₈)-(alquil(C₁₋₄))amino; alcoxicarbonil(C₁₋₈)(alquenil(C₂₋₄))amino,
cicloalquilcarbonil(C₃₋₈)-(alquil(C₁₋₄))amino,
- 20 cicloalquilcarbonilamino(C₃₋₈)alquilo(C₁₋₄), alquilcarbonilamino(C₁₋₈)-
alquilo(C₁₋₄), cicloalquil(C₃₋₈)alquil(C₁₋₄)-carboniloxi, cicloalquil(C₃₋₈)
alquilcarboniloxi(C₁₋₄), cicloalquil(C₃₋₈)(alquil(C₁₋₄))aminocarbonilo,
fenilcarbonilo, o heterociclilo que tiene 5 ó 6 miembros en el anillo y 1
hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S, por ejemplo.

oxadiazolilo, más preferiblemente substituido por
alcoxicarbonilamino(C₁₋₆)alquilo(C₁₋₄) o alcoxicarbonilamino(C₁₋₆),

R_{18P2} es hidrógeno

En otro aspecto, la presente invención proporciona un
5 compuesto de la fórmula I el cual es un compuesto de fórmula



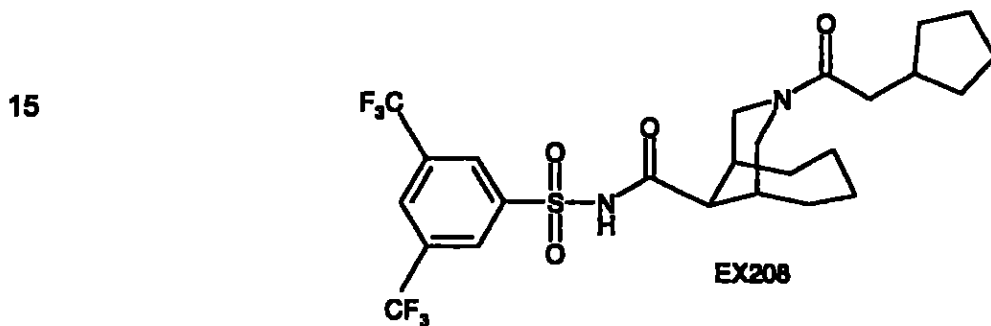
- 10 en donde R_{1P3} tiene el significado de R₁ como se definió arriba, R_{18P3} y R_{17P3} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son un sistema de anillo cicloalquilo de conexión substituido, en donde los substituyentes son como se definió arriba para un sistema de anillo cicloalquilo de conexión, y
- 15 R_{18P3} tiene el significado de R₁₈ como se definió arriba.

En un compuesto de la fórmula I_{P3} preferiblemente

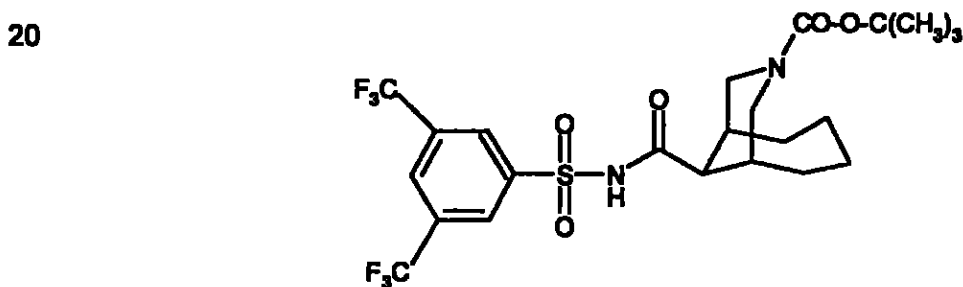
- R_{1P3} es fenilo no substituido o substituido o tienilo.
- R_{18P3} y R_{17P3} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son un sistema de anillo cicloalquilo de conexión el cual está
- 20 substituido por
 - alquilo(C₄₋₁₂),
 - alquilo(C₁₋₆), substituido por hidroxí, fenilo,
 - fenilo no substituido y fenilo substituido, en donde los substituyentes son como se definió arriba para fenilo substituido,

- alcoxycarbonilamino(C₁₋₈), por ejemplo, tert.butoxycarbonilamino,
- alcoxycarbonil(C₁₋₈)alquilo(C₁₋₈),
- cicloalquilcarbonil(C₃₋₈)alquilo(C₁₋₈),
- 5 - cicloalcoxycarbonil(C₃₋₈)alquilo(C₁₋₈),
- alquilcarbonilo(C₁₋₈) en donde alquilo es no sustituido o sustituido, por ejemplo, por hidroxilo,
- cicloalquilo(C₃₋₈),
- cicloalquilamino(C₃₋₈)alquilo(C₁₋₈),
- 10 más preferiblemente sustituido por alcoxycarbonilo(C₁₋₈), tal como BOC, alquilo(C₄₋₈), tal como pentilo o alcoxycarbonilamino(C₁₋₈), por ejemplo, tert.butoxycarbonilamino.

- R_{18P3} es hidrógeno, tal como un compuesto de fórmula

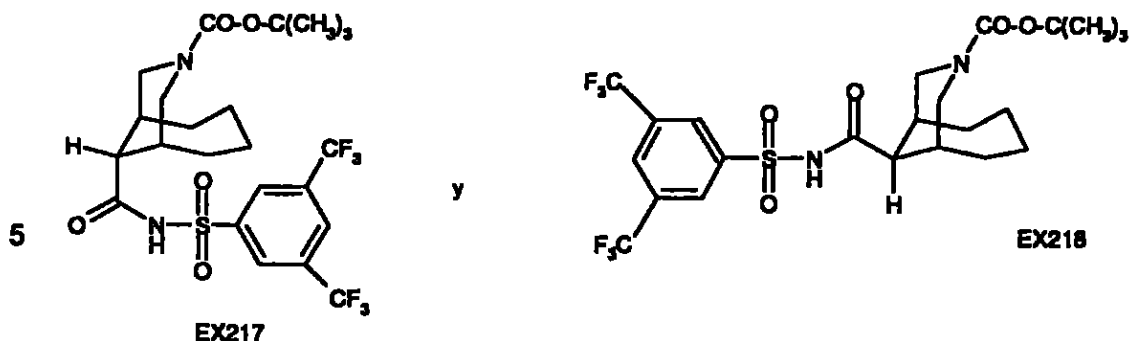


o de fórmula



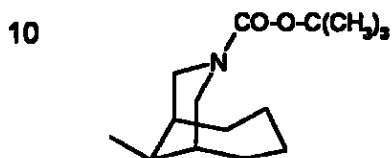
25

incluyendo isómeros puros de la fórmula



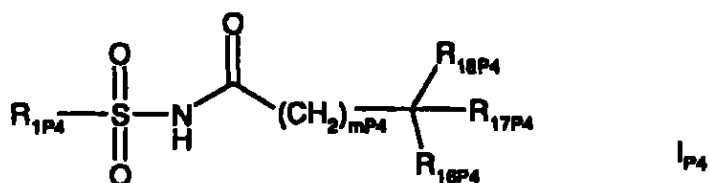
y mezclas de los mismos.

Los compuestos comprenden un grupo de fórmula



normalmente se obtienen en la configuración de un compuesto de la fórmula EX217.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I el cual es un compuesto de fórmula



20 en donde

R_{1P4} tiene el significado de R_1 como se definió arriba, R_{16P4} y R_{17P4} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son un sistema de anillo cicloalquilo de conexión sustituido o piperidina sustituida, un sistema heterocíclico de conexión sustituido, piperazina sustituida, o tetrahidropiridina sustituida, en donde los

25

substituyentes son como se definió arriba para grupos correspondientes y en donde piperazina está substituida por grupos como se define arriba para piperidina substituida,

R_{16P4} tiene el significado de R_{16} como se definió arriba, y

5 m_{P4} es 1, 2, 3 ó 4.

En un compuesto de la fórmula I_{P4} preferiblemente

R_{1P4} es fenilo no substituido o substituido o tienilo.

R_{16P4} y R_{17P4} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son un sistema de anillo cicloalquilo de conexión substituido, piperidina substituida o piperidina de conexión substituida, más
10 preferiblemente un sistema de anillo cicloalquilo de conexión substituido o piperidina substituida, en donde los substituyentes son seleccionados de

a) - alcóxicarbonilo (C_{1-8}), por ejemplo, BOC,

15 - alcóxicarbonil(C_{1-8})alquilo(C_{1-4}), por ejemplo, tert.butoxicarbonilmetilo,

- alquilcarboniloxi(C_{1-8})alquilo(C_{1-8}), por ejemplo, no substituido o substituido por fenilo,

- fenilo no substituido o substituido, en donde los substituyentes
20 son como se definió arriba para fenilo,

- alquilcarbonilo(C_{1-8}) o fenilcarbonilo, cicloalquil(C_{3-8})alquilcarbonilo(C_{1-4}),

- heterociclilo, por ejemplo, piridina, tal como piridin-2-ilo, por ejemplo, substituido por nitro, y opcionalmente

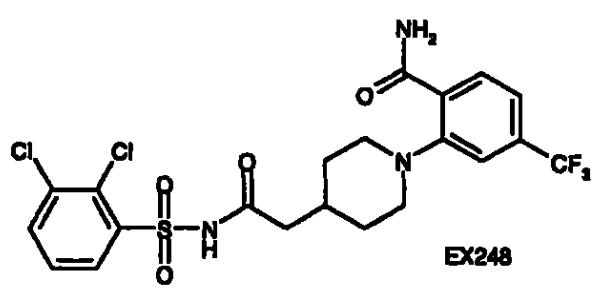
25 b) alquilo(C_{1-4}) en el átomo de carbono del anillo,

más preferiblemente los substituyentes son seleccionados de alcoxycarbonilo(C₁₋₆), por ejemplo, BOC, fenilo, fenilo no substituido y fenilo substituido, por ejemplo, substituido por grupos como se definió arriba para fenilos substituidos, tal como nitro, alquilo(C₁₋₄), haloalquilo(C₁₋₄), por ejemplo, trifluorometilo, aminocarbonilo.

5 - R_{18P4} es hidrógeno o hidroxí, más preferiblemente hidrógeno.

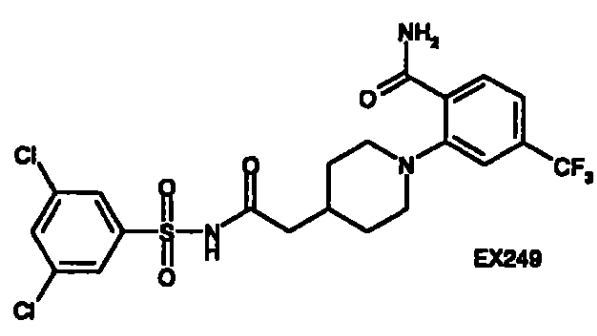
- m_{P4} es 1, tal como compuestos de la fórmula

10



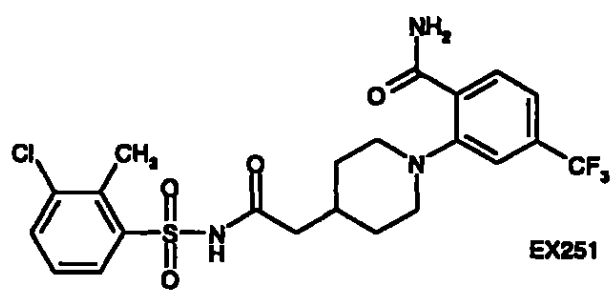
o de la fórmula

15

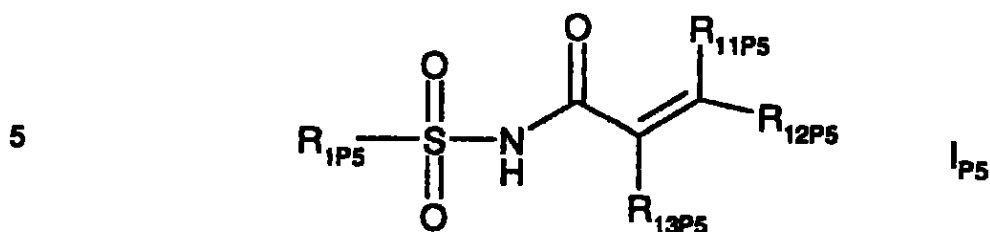


20 o de la fórmula

25



En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I el cual es un compuesto de la fórmula



en donde

R_{1P5} tiene el significado de R_1 como se definió arriba,

10 R_{13P5} tiene el significado de R_{13} como se definió arriba, y

R_{11P5} y R_{12P5} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados tienen el significado de R_{11} y R_{12} como se definió arriba.

En un compuesto de la fórmula I_{P5} preferiblemente

- R_{1P5} es fenilo no sustituido o sustituido o tienilo.

15 - R_{11P5} y R_{12P5} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son piperidina, metilpiperidina o un sistema de anillo cicloalquilo de conexión sustituido por

- alcóxicarbonilo(C_{1-6}), por ejemplo, tert.butoxicarbonilo;

- fenilo no sustituido o sustituido, en donde los sustituyentes son como se definió arriba para fenilo,

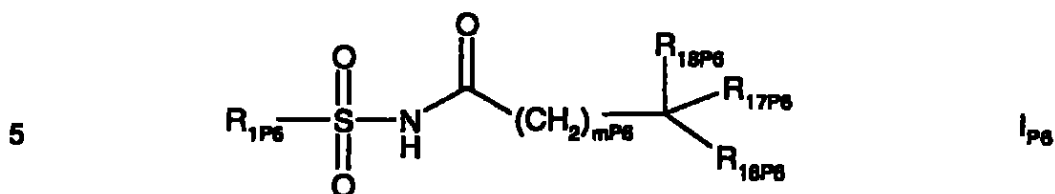
20

- alquilcarboniloxi(C_{1-6}), tal como tert.butil-metilcarboniloxi,

más preferiblemente, los sustituyentes son seleccionados de alcóxicarbonilo(C_{1-6}), tal como BOC, o alquil(C_{1-6})-carboniloxi, tal como tert.butilmetilcarboniloxi,

25 - R_{3P5} es hidrógeno, halógeno o ciano.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I que es un compuesto de la fórmula



en donde

R_{1P6} tiene el significado de R_1 como se definió arriba,

10 R_{16P6} y R_{17P6} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son cicloalquilo(C_{4-8}) sustituido,

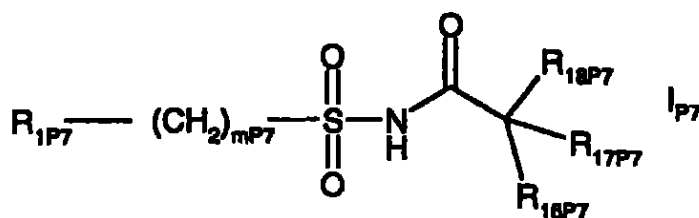
R_{18P6} tiene el significado de R_{18} como se definió arriba, y

m_{P6} es 1, 2, 3 ó 4.

En un compuesto de la fórmula I_{P6} preferiblemente

- R_{1P6} es fenilo no sustituido o sustituido o tienilo.
- 15 - R_{16P6} y R_{17P6} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son ciclohexilo, sustituido por alcoxycarbonilo(C₁₋₆) o alcoxycarbonilamino(C₁₋₆).
- m_{P6} es 1.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I que es un compuesto de la fórmula



en donde

R_{1P7} tiene el significado de R_1 como se definió arriba,

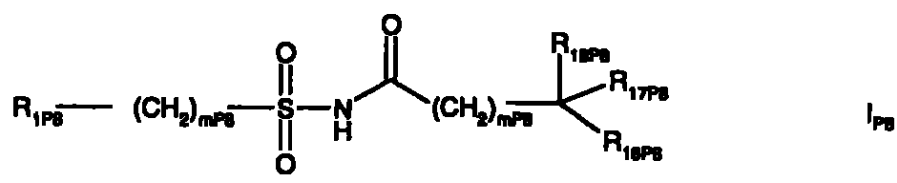
R_{16P7} y R_{17P7} juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados son cicloalquilo (C_{4-6}) sustituido,

- 5 R_{18P7} tiene el significado de R_{18} como se definió arriba, y m_{P7} es 1, 2, 3 ó 4.

En un compuesto de fórmula I_{P7} preferiblemente

- R_{1P7} es fenilo no sustituido o sustituido,
 - R_{16P7} y R_{17P7} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son ciclohexilo sustituido por alcoxicarbonilamino (C_{1-6}) alquilo (C_{1-4}), o alcovicarbonilamino (C_{1-6}), en donde el grupo amina está opcionalmente sustituido además por alquilo (C_{1-4}).
 - R_{18P7} es hidrógeno, y
 - m_{P7} es 1.
- 10

- 15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I que es un compuesto de la fórmula



en donde

R_{1P8} tiene el significado de R_1 como se definió arriba,

R_{16P8} y R_{17P8} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son piperidina sustituida, tetrahidropiridina o piperazina, en donde los

- 25 sustituyentes son como se definió arriba para piperidina,

R_{18P8} tiene el significado de R_{18} como se definió arriba,
 m_{P8} es 1 y n_{P8} es 1.

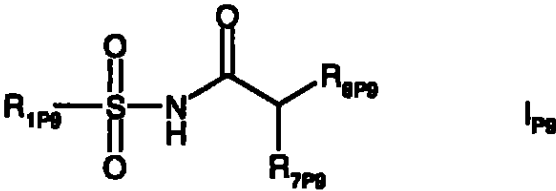
En un compuesto de la fórmula I_{P8} preferiblemente

- R_{1P8} es fenilo no sustituido o sustituido,
- 5 - R_{18P8} y R_{17P8} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son piperidina sustituida por alcóxicarbonilo(C_{1-8}).

R_{18P8} es hidrógeno.

- m_{P8} es 1.
- n_{P8} es 1.

10 En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, que es un compuesto de la fórmula



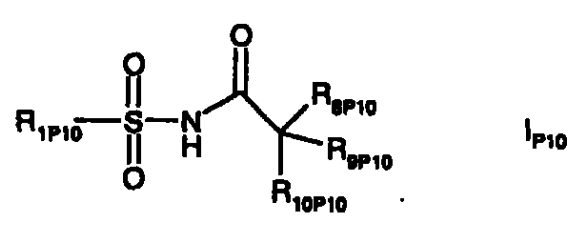
15

en donde R_{1P8} , R_{6P8} y R_{7P8} tiene el índice-número correspondiente al significado de R_1 , R_6 y R_7 como se definió arriba.

En un compuesto de la fórmula I_{P8} preferiblemente

- R_{1P8} es fenilo no sustituido o sustituido,
- 20 - R_{6P8} y R_{7P8} independientemente de cada uno son haloalquilo(C_{1-8}), fenilo no sustituido o sustituido, piperidinilo sustituido por cicliolalquilaminocarbonilo(C_{3-8}) o alcóxicarbonilo(C_{1-8}), o amino sustituido por piperidina sustituida.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula



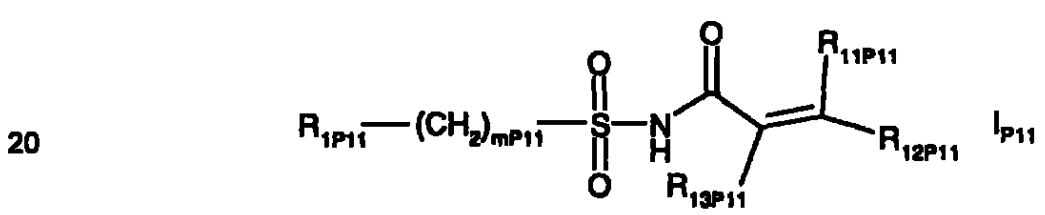
5 en donde
 en donde R_{1P10} tiene el significado de R_1 ,
 R_{9P10} que tiene el significado de R_9 , y
 R_{9P10} y R_{10P10} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados
 son cicloalquilo(C_{4-8}).

10 En un compuesto de la fórmula I_{P10} preferiblemente

- R_{1P10} es fenilo sustituido o no sustituido.
- R_{9P10} es piperidina sustituida por alcoxicarbonilo(C_{1-8}) o no sustituido o sustituido.
- R_{9P10} y R_{10P10} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados

15 son cicloalquilo(C_{4-7}).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, que es un compuesto de la fórmula



en donde
 R_{1P11} tiene el significado de R_1 .

R_{11P11} y R_{12P11} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados tienen el significado de R_{11} y R_{12} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados,

R_{13P11} tiene el significado de R_{13} , y

5 m_{P11} es 1, 2, 3 ó 4.

En un compuesto de la fórmula I_{P11} preferiblemente

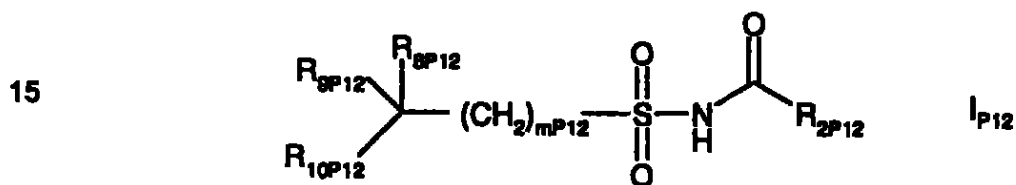
- R_{1P11} es fenilo sustituido o no sustituido.

- R_{11P11} y R_{12P11} juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados son un sistema de anillo cicloalquilo de conexión

10 sustituido.

- m_{P11} es 1.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, que es un compuesto de la fórmula



en donde

R_{2P12} tiene el significado de R_2 como se definió arriba y adicionalmente

20 es arilo(C_{6-18}) no sustituido o sustituido en donde los sustituyentes son como se definió arriba para sustituyentes arilo,

R_{8P12} tiene el significado de R_8 como se definió arriba,

R_{9P12} y R_{10P12} tiene el significado de R_9 y R_{10} como se definió arriba, y

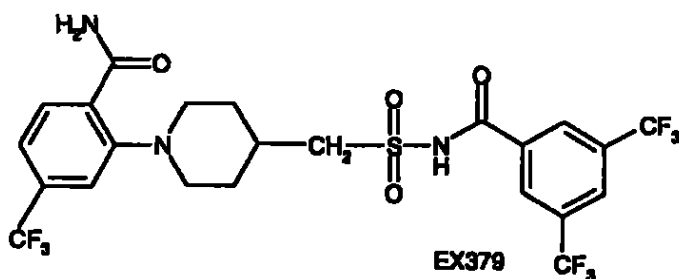
m_{P12} es 1, 2, 3 ó 4.

25 En un compuesto de la fórmula I_{P12} preferiblemente

- R_{2P12} es fenilo sustituido o no sustituido.
- R_{8P12} es hidrógeno o hidroxilo.
- R_{8P12} y R_{10P12} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son

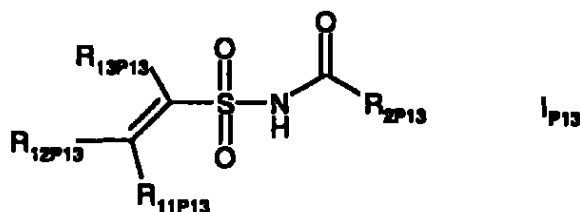
- 5 - A) piperidina sustituida en el átomo de nitrógeno del anillo por alcóxicarbonilo(C_{1-6}), cicloalquil(C_{3-6})alquilcarbonilo(C_{1-4}), o fenilo no sustituido o sustituido,
- B) un sistema de anillo cicloalquilo de conexión sustituido por oxo, por ejemplo, y alquilo(C_{1-4}).

- 10 - m_{P12} es 1, tal como un compuesto de la fórmula



15

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula



20

en donde

R_{2P13} tiene el significado de R_2 como se definió arriba, y adicionalmente es arilo(C_{6-10}) no sustituido o sustituido en donde los

25 sustituyentes son como se definió arriba para sustituyentes arilo,

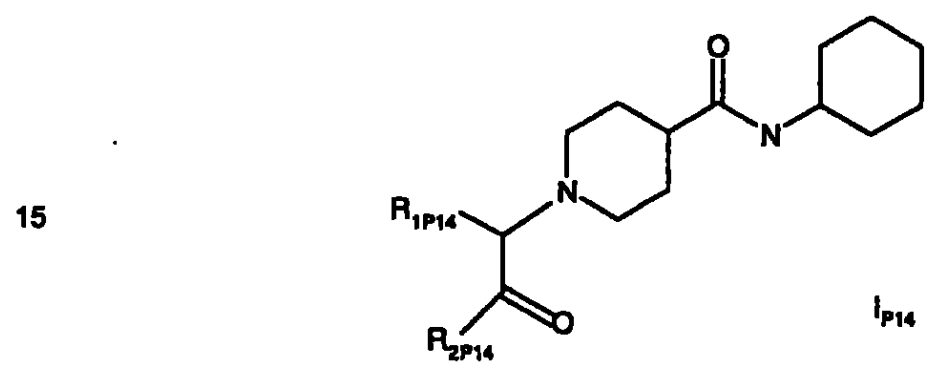
R_{11P13} y R_{12P13} tienen el significado de R_{11} y R_{12} como se definió arriba,
y

R_{13P13} tiene el significado de R_{13} como se definió arriba.

En un compuesto de fórmula I_{P13} preferiblemente

- 5 - R_{2P13} es fenilo no sustituido o sustituido.
- R_{11P13} y R_{12P13} junto con el átomo de carbono al cual están enlazados son piperidina sustituida por fenilo no sustituido o sustituido, o sustituido por alcóxicarbonilo(C_{1-6}).
- R_{13P13} es hidrógeno.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, que es un compuesto de la fórmula



en donde R_{1P14} es arilo(C_{6-18}), y R_{2P14} es arilsulfondioxidoamino(C_{3-18}).

En un compuesto de la fórmula I_{P14} preferiblemente

- 20 - R_{1P14} es fenilo sustituido por trifluorometilo o halógeno, y
- R_{2P14} es arilsulfondioxidoamino(C_{3-18}), tal como fenilsulfondioxidoamino, no sustituido o sustituido por alquilo(C_{1-6}), o halógeno-alquilo(C_{1-3}), alcoxi(C_{1-3}), halógeno-alcoxi(C_{1-3}), o halógeno.

Un compuesto de la fórmula I incluye un compuesto de las

25 fórmulas I_{P1} , I_{P2} , I_{P3} , I_{P4} , I_{P5} , I_{P6} , I_{P7} , I_{P8} , I_{P9} , I_{P10} , I_{P11} , I_{P12} , I_{P13} y I_{P14} .

Los compuestos proporcionados por la presente invención se designan posteriormente como "compuesto(s) de la presente invención". Un compuesto de la presente invención incluye un compuesto en cualquier forma, por ejemplo, en forma libre, en forma de una sal, en forma de un solvato y en forma de una sal y un solvato. En un compuesto de la presente invención, los sustituyentes indicados están no substituidos, si no se define de otra manera (específicamente). Cada sustituyente sencillo definido arriba en el compuesto de la fórmula I puede ser por si mismo un sustituyente preferido, independientemente de otros substituyentes definidos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención en forma de una sal, por ejemplo, en la forma de una sal y en la forma de un solvato, o en la forma de un solvato.

Una sal de un compuesto de la presente invención incluye una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo que incluye una sal de metal, una sal de adición ácida o una sal de amina. Las sales de metales incluyen, por ejemplo, sales alcalinas o alcalinotérreas; sales de adición ácidas que incluyen sales de un compuesto de la fórmula I con un ácido, por ejemplo, HCl; sales amina que incluyen sales de un compuesto de la fórmula I con una amina.

Un compuesto de la presente invención en forma libre puede convertirse en un correspondiente compuesto en la forma de una sal; y viceversa. Un compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de una sal y en forma de un solvato, puede convertirse

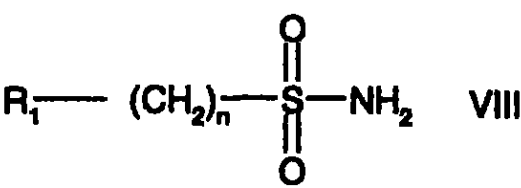
en el correspondiente compuesto en forma libre o en forma de una sal en forma no solvatada; y viceversa.

Un compuesto de la presente invención puede existir en forma de isómeros y mezclas de los mismos. Un compuesto de la presente invención puede, por ejemplo, contener átomos de carbono
5 asimétricos y puede de esta manera existir en la forma de diaestereoisómeros y mezclas de los mismos. Los sustituyentes en un anillo no aromático pueden estar en la configuración cis o trans con respecto a cada uno de los otros. Por ejemplo, si R_1 o R_2 incluye una
10 piperidina o tetrahidropiridina substituida que está adicionalmente substituida por un sustituyente adicional en el átomo de carbono de tal anillo, tal sustituyente adicional puede estar en la configuración cis o trans con respecto al grupo (opcionalmente $-(CH_2)_m-$ o $(CH_2)_n$)sulfonamida, también enlazado a la piperidina o
15 tetrahidropiridina; y si R_1 o R_2 incluyen un ciclohexilo substituido, el sustituyente puede estar en la configuración cis o trans con respecto al grupo (opcionalmente $-(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_n$)sulfonamida también enlazado al anillo ciclohexilo. Las mezclas isoméricas pueden separarse como sea apropiado, por ejemplo de conformidad con un
20 método convencional, para obtener isómeros puros. La presente invención incluye un compuesto de la presente invención en cualquier forma isomérica y en cualquier mezcla isomérica.

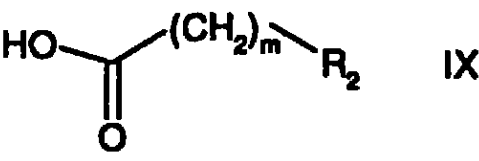
Cualquier compuesto descrito en la presente, por ejemplo, un compuesto de la presente invención, puede prepararse como sea
25 apropiado, por ejemplo de conformidad, por ejemplo análogamente, a

un método como sea convencional, por ejemplo o como se ha especificado en la presente.

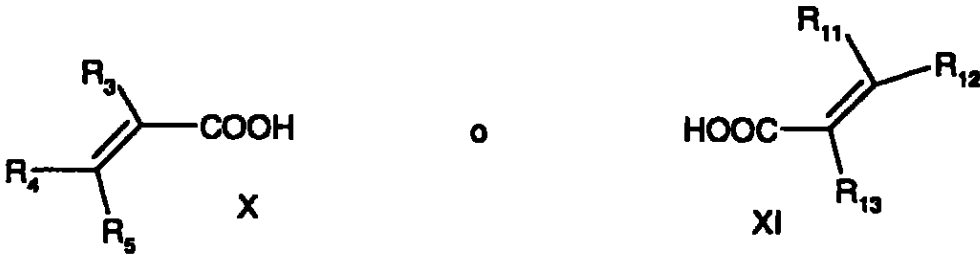
En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la producción de un compuesto de la fórmula I que
5 comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



10 en donde R_1 y n son como se define arriba, con un compuesto de la fórmula



15 en donde R_2 y m son como se define arriba, por ejemplo, en una forma activada, por ejemplo, y/o en presencia de un agente de acoplado; y se aísla un compuesto de fórmula I, en donde R_1 , R_2 , m y n son como se describe arriba a partir de la mezcla de reacción obtenida, por ejemplo, si un compuesto de la fórmula I comprende un grupo de la fórmula II o
20 de la fórmula V, un compuesto de la fórmula VIII puede hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



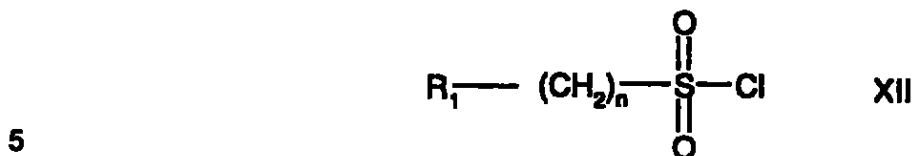
en donde los substituyentes son como se define arriba, por ejemplo en forma activada, por ejemplo y/o en presencia de un agente de acoplado, para obtener un compuesto de la fórmula I, en donde los substituyentes son como se define arriba.

5 La reacción anterior es una reacción de acilación y puede llevarse a cabo como sea apropiado, por ejemplo, en un solvente apropiado y a temperaturas apropiadas, por ejemplo de conformidad, por ejemplo análogamente, a un método como sea convencional o de conformidad, por ejemplo análogamente, a un método como se describe en la presente.

 Si en un compuesto de la fórmula I una piperidina, tetrahidropiridina o piperazina, o un sistema de anillo cicloalquilo de conexión comprende un átomo de nitrógeno en una conexión, este se presenta no substituido, tal anillo puede ser por ejemplo substituido en
15 el átomo de nitrógeno, por ejemplo por acilación al introducir un residuo que contiene carbonilo, por ejemplo o por reacción con un fenilo que contiene flúor en donde el flúor actúa como un grupo de partida para la N-fenilación (similarmente, un grupo heterociclilo puede enlazarse al nitrógeno con un correspondiente anillo heterocíclico que
20 está substituido por cloro como un grupo de partida). Un grupo éster obtenido por una etapa de reacción puede saponificarse para obtener un grupo de ácido carboxílico, o viceversa.

 Los compuestos de las fórmulas VIII, IX, X y XI se conocen o pueden obtenerse como sea apropiado, por ejemplo de conformidad,
25 por ejemplo análogamente, a un método como sea convencional o

como se describe en la presente. Un compuesto de la fórmula VIII, por ejemplo, puede obtenerse a partir de un compuesto de la fórmula



por un tratamiento con NH_3 (acuoso).

Un compuesto de la fórmula X o XI puede obtenerse por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto R_2-H , en donde R_2 es un grupo de la fórmula II o de la fórmula V, que porta un grupo oxo en uno de los átomos de carbono del sistema de anillo (conexión), con

- $(RO)_2OP-CHR_x-COO-R$, en donde R es alquilo, tal como alquilo(C_{1-4}), por ejemplo, metilo o etilo y R_x es R_3 o R_4 como se define arriba, en un solvente, por ejemplo, tetrahidrofurano en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio; o

15 - $Ph_3-P-CR_x-COO-C_2H_5$, en donde R_x es como se define arriba, en un solvente tal como tolueno, por ejemplo, a temperaturas arriba de temperatura ambiente, o,

- si R_x es hidrógeno, por la reacción con $NC-CH_2-COOR$, en donde R es como se define arriba, en un solvente, por ejemplo, dimetilformamida, en presencia de un catalizador, por ejemplo, piperidina y β -alanina, por ejemplo, a temperaturas arriba de temperatura ambiente; y el tratamiento posterior del compuesto obtenido con NaOH o LiOH, en un solvente tal como tetrahidrofurano/ H_2O , por ejemplo, a temperaturas arriba de

20

25 temperatura ambiente.

Las hormonas esteroidales en tejidos particulares se asocian con varias enfermedades, tales como tumores de pecho, endometrio y próstata y padecimientos de la unidad pilosebacea, por ejemplo, acné, alopecia androgenética, e hirsutismo. Precursores importantes para la producción local de estas hormonas esteroides son los esteroides 3-O-sulfatos que se des-sulfatan por la sulfatasa de enzima esteroide en tejidos objetivo. La inhibición de esta enzima resulta en niveles locales reducidos de las correspondientes hormonas esteroides activas, que se espera que sea de relevancia terapéutica. Adicionalmente, los inhibidores de sulfatasa esteroide pueden ser útiles como agentes inmunodepresores, y se han mostrado que aumentan la memoria cuando se entregan al cerebro.

El acné es una enfermedad polietiológica causada por la interacción de numerosos factores, tales como herencia, secreción sebácea, hormonas, y bacterias. El factor más importante de causa en el acné es la producción de secreción sebácea; en casi todos los pacientes con acné las glándulas sebáceas son grandes y se produce más secreción sebácea que en las personas con piel saludable. El desarrollo de la glándula sebácea y la extensión de producción de secreción sebácea se controla hormonalmente por andrógenos; posteriormente, los andrógenos juegan un papel crucial en la patogénesis del acné. En el hombre, estas son dos fuentes principales de suministro de andrógenos a los tejidos objetivos: (i) las gonadas que secretan testosterona, (ii) los adrenales que producen deshidroepiandrosterona (DHEA) que se secreta como el conjugado de

sulfato (DHEAS). La testosterona y el DHEAS ambos se convierten en el andrógeno más activo, dihidrotestosterona (DHT), en el tejido objetivo, por ejemplo, en la piel. Esta es una evidencia que estas trayectorias de síntesis local de DHT en la piel son más importantes
5 que suministrar directamente con andrógenos activos a partir de la circulación. Por lo tanto, la reducción de niveles endógenos de andrógenos en el tejido objetivo por inhibidores específicos, debería ser de beneficio terapéutico en el acné y seborrea. Adicionalmente, se abre la perspectiva de tratar estos padecimientos a través de la
10 modulación de niveles locales de andrógeno por el tratamiento tópico, en vez de influenciar los niveles de circulación de hormona por terapias sistémicas.

La alopecia androgenética masculina es muy común en la raza blanca, contando alrededor del 95% de todos los tipos de
15 alopecia. La calvicie de modelo masculino se causa por un número incrementado de folículos capilares en el cuero cabelludo que entran en la fase telógena y por la más grade de la ultima de las fases telógenas. Es una pérdida de cabello determinada genéticamente efectuada a través de los andrógenos. Se han reportado niveles
20 elevados de sueros DHEA pero normales de testosterona en hombres calvos en comparación con controles sin calvicie, lo que implica que la producción de andrógeno de tejido objetivo es importante en la alopecia androgenética.

El hirsutismo es el engrosamiento patológico y
25 reforzamiento del cabello que se caracteriza por un modelo masculino

de crecimiento capilar en niños y mujeres. El hirsutismo es una inducción de andrógeno, ya sea por la formación incrementada de andrógenos o por la sensibilidad incrementada de los folículos capilares a los andrógenos. Por lo tanto, una terapia que resulte en la
5 reducción de niveles endógenos de andrógenos y/o estrógenos en el tejido objetivo (piel) sería efectiva en el acné, alopecia androgenética e hirsutismo.

Como se describe arriba, el DHT, el andrógeno más activo, se sintetiza en la piel a partir de un DHEAS precursor sistémico
10 abundante y la primera etapa en la trayectoria metabólica del DHEAS a DHT es la desulfatación de DHEAS por la enzima de sulfatasa esteroide para producir el DHEA. La presencia de la enzima en queratinocitos y en fibroblastos derivados de la piel se ha descrito. El uso potencial de inhibidores de la sulfatasa esteroide para la reducción
15 de niveles endógenos de hormonas esteroideas en la piel, se confirma usando inhibidores de sulfatasa esteroide conocidos, tales como estron 3-O-sulfamato y 4-metilumbeliferil-7-O-sulfamato. Se ha encontrado que los inhibidores de sulfatasa esteroide de placenta también inhiben la sulfatasa esteroide preparada ya sea de un queratinocito humano
20 (HaCaT) o una línea de célula de fibroblasto derivada de piel humana (1BR3GN). Tales inhibidores también muestran que bloquean la sulfatasa esteroide en monocapas intactas de los queratinocitos HaCaT.

Por lo tanto, los inhibidores de la sulfatasa esteroide
25 pueden usarse para reducir niveles andrógenos y estrógenos en la piel.

Estos pueden usarse como inhibidores de la enzima sulfatasa esteroide para el tratamiento local de padecimientos que dependen del andrógeno de la unidad pilosebacea (tales como acné, seborrea, alopecia androgenética, hirsutismo) y para el tratamiento local de carcinoma de célula escamoso.

Adicionalmente, los inhibidores de la sulfatasa esteroide no esteroides se espera que sean útiles para el tratamiento de padecimientos mediados por la acción de hormonas esteroides en la cual los productos esteroides del desdoblamiento de sulfatasa juegan un papel. Las indicaciones para estos nuevos tipos de inhibidores incluyen padecimientos que dependen del andrógeno de la unidad pilosebacea (tales como acné, seborrea, alopecia androgenética, hirsutismo); tumores que dependen del estrógeno o andrógeno, tales como carcinoma de célula escamosa y neoplasmas, por ejemplo, del pecho, endometrio, y próstata; enfermedades inflamatorias y autoinmunes, tales como artritis reumatoide, diabetes del tipo I y II, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia gravis, tiroiditis, vasculitis, colitis ulcerativa, y enfermedad de Crohn, psoriasis, dermatitis de contacto, enfermedad injerto contra huésped, eczema, asma y rechazo de órgano después del trasplante. Los inhibidores de sulfatasa esteroides también son útiles para el tratamiento del cáncer, especialmente para el tratamiento de tipos de cáncer que dependen del estrógeno y andrógeno, tales como cáncer de pecho y endometrio y carcinoma de célula escamoso, y cáncer de la próstata. Los inhibidores de la sulfatasa esteroide también son útiles

para el aumento de la función cognitiva, especialmente en el tratamiento de demencia senil, que incluye enfermedad de Alzheimer, al incrementar los niveles de DHEAS en el sistema nervioso central.

Las actividades de los compuestos para inhibir la actividad de la sulfatasa esteroide pueden mostrarse en los siguientes sistemas de prueba:

Purificación de la sulfatasa esteroide humana.

Se obtiene placenta humana recientemente después de liberar y despojar de membranas y tejidos conectivos. Para almacenar, el material se congela a -70°C . Después de descongelar, todas las etapas adicionales se llevan a cabo a 4°C , mientras que los valores pH se ajustan a 20°C . Se homogenizan 400 g del tejido en 1.2 l de solución amortiguadora A (Tris-HCl 50 mM, pH 7.4, sacarosa 0.25 M). El homogenado obtenido se centrifuga a $10,000\times g$ durante 45 minutos. El sobrenadante se coloca a un lado y el pelletizado obtenido se vuelve a homogenizar en 500 ml de solución amortiguadora A. Después de la centrifugación, los dos sobrenadantes obtenidos se combinan y someten a una ultracentrifugación ($100,000\times g$, 1 hora). El pelletizado obtenido se vuelve a suspender en solución amortiguadora A y la centrifugación se repite. El pelletizado obtenido se suspende en 50 ml de Tris-HCl 50 mM, pH 7.4 y se almacena a -20°C hasta un trabajo adicional.

Después de descongelar, las microsomas se colectan por ultracentrifugación (como se describe arriba) y se suspenden en 50 ml

de solución amortiguadora B (Tris-HCl 10 mM, pH 7.0, EDTA 1 mM, 2-mercaptoetanol 2 mM, Triton X-100 al 1%, aprotinina al 0.1%). Después de 1 hora en hielo con agitación suave, la suspensión se centrifuga (100,000xg, 1 hora). El sobrenadante que contiene la actividad de la enzima se colecta y el pH se ajusta hasta 8.0 con Tris 1 M. La solución obtenida se aplica a una columna de hidroxapatita (2.6x20 cm) y se equilibra con solución amortiguadora B, pH 8.0. La columna se lava con solución amortiguadora B a una relación de flujo de 2 ml/min. La actividad se recupera en la corriente de flujo. El acumulado se ajusta hasta pH 7.4 y se somete a una cromatografía en una columna de sefarosa de concanavalina A (1.6x10 cm) equilibrada en una solución amortiguadora C (Tris-HCl 20 mM, pH 7.4, Triton X-100 al 0.1%, NaCl 0.5 M). La columna se lava con solución amortiguadora C, y la proteína enlazada se eluye con metil manosida al 10% en solución amortiguadora C. Las fracciones activas se agrupan y se dializan nuevamente contra solución amortiguadora D (Tris-HCl 20 mM, pH 8.0, EDTA 1 mM, Triton X-100 0.1%, glicerol 10% (v/v)).

El retenido obtenido se aplica a una columna de sefarosa azul (0.8x10 cm) equilibrada con solución amortiguadora D; cuya columna se lava y la elución se lleva a cabo con un gradiente lineal de solución amortiguadora D para NaCl 2 M en solución amortiguadora D. Las fracciones activas se agrupan, se concentran como se requiera (Centricon 10), se dializan contra solución amortiguadora D y se almacena en alícuotas a -20°C.

Ensayo de sulfatasa esteroide humana

Se conoce que la sulfatasa esteroide humana purificada no solo es capaz de desdoblar sulfatos de esteroide, sino también desdoblar fácilmente sulfatos de arilo tales como sulfato 4-
 5 metilumbeliferilo que se usan en el sistema de prueba actual como indicador activo. Las mezclas de ensayo se preparan al dispensar consecutivamente las siguientes soluciones en los pozos de las placas microtituladas blancas:

- 1) 50 µl de solución de sustrato (sulfato de 4-metilumbeliferilo 1.5
 10 mM en Tris-HCl 0.1 M, pH 7.5)
- 2) 50 µl de dilución de compuesto de prueba en Tris-HCl 0.1 M, pH 7.5, Triton X-100 0.1% (soluciones madre de los compuestos de prueba se preparan en DMSO; concentraciones finales del solvente en la mezcla de ensayo no exceden el 1%)
- 15 3) 50 µl de dilución de enzima (aproximadamente 12 unidades de enzima/ml)

Se define una unidad de enzima como la cantidad de sulfatasa esteroide que hidroliza 1 nmol de sulfato 4-metilumbeliferilo por hora a una concentración de sustrato inicial de 500 µM en Tris-
 20 HCl 0.1 M, pH 7.5, Triton X-100 al 0.1%, a 37°C.

Las placas se incuban a 37°C durante 1 hora. después, la reacción se detiene por la adición de 100 µl de NaOH 0.2 M. Se determina la intensidad fluorescente en un instrumento Titertek Fluoroskan II con $\lambda_{ex} = 355 \text{ nm}$ y $\lambda_{em} = 460 \text{ nm}$.

Cálculo de los valores IC₅₀ relativos

A partir de los datos de intensidad fluorescente (I) obtenidos a diferentes concentraciones (c) del compuesto de prueba en el ensayo de sulfatasa esteroide humana como se describe arriba, se calcula la concentración que inhibe la actividad enzimática por el 50% (IC₅₀) usando la ecuación:

$$I = \frac{I_{100}}{1 + (C / IC_{50})^8}$$

en donde I₁₀₀ es la intensidad observada en ausencia de un inhibidor y s es el factor de desviación. El sulfamato de estrona se usa como un compuesto de referencia y su valor IC₅₀ se determina en paralelo a todos los otros compuestos de prueba. Los valores IC₅₀ relativos se definen como sigue:

$$\text{rel IC}_{50} = \frac{\text{IC}_{50} \text{ del compuesto de prueba}}{\text{IC}_{50} \text{ del sulfamato de estrona}}$$

De conformidad con esta prueba y calculo, el sulfamato de estrona muestra un valor IC₅₀ de aproximadamente 60 nM.

Los compuestos de la presente invención muestran una actividad en el ensayo descrito (rel IC₅₀ en el rango de 0.0046 hasta 10).

Ensayo CHO/STS

Células CHO establemente transfectadas con sulfatasa esteroide humana (CHO/STS) se siembran en placas microtituladas. Después de alcanzar aproximadamente el 90% de confluencia, estas se

5 incuban durante la noche con concentraciones graduadas de sustancia de prueba (por ejemplo, compuestos de la presente invención). Se fijan después con paraformaldehído al 4% durante 10 minutos a temperatura ambiente, y se lavan 4 veces con PBS, antes de la incubación con 100

10 μ l/pozo de sulfato de 4-metilumbeliferilo 0.5 mM (MUS), disuelto en Tris-HCl 0.1 M, pH 7.5. La reacción de enzima se lleva a cabo a 37°C durante 30 minutos. Después se agrega 50 μ l/pozo de solución de detención (Tris-HCl 1 M, pH 10.4). Las soluciones de reacción de enzima se transfieren a placas blancas (Microfluor, Dynex, Chantilly, VA) y se leen en un lector de placa microtitulada fluorescente

15 Fluoroskan II. Los reactivos en blanco se substraen de todos los valores. Para la prueba del fármaco, las unidades de fluorescencia (FU) se dividen por las lecturas de densidad óptica después de tefir la proteína celular con sulforhodamina B (OD_{550}), con objeto de corregir las variaciones en el número celular. Los valores IC_{50} se determinan

20 por interpolación lineal entre los dos puntos agrupados. En cada ensayo con inhibidores, la 3-O-sulfamato de estrona se corre como un compuesto de referencia, y los valores IC_{50} se normalizan para el 3-O-sulfamato de estrona (IC_{50} relativo = compuesto IC_{50} /3-O-sulfamato de estrona IC_{50}).

Los compuestos de la presente invención muestran actividad en tal ensayo descrito (rel IC_{50} en el rango de 0.05 hasta 10).

Ensayo usando homogenado de piel humana

5 Especímenes congelados de piel de cadáver humano (alrededor 100 mg por muestra) se rebanan en pequeñas piezas (alrededor de 1x1 mm) usando tijeras filosas. Las piezas obtenidas se suspenden en 10 volúmenes (p/p) de solución amortiguadora (Tris-HCl 20 mM, pH 7.5), que contiene Triton X-100 al 0.1%. Los compuestos de
10 prueba (por ejemplo, compuestos de la presente invención) se agregan a concentraciones graduadas de soluciones madre en etanol o DMSO. Después, se agrega el DHEAS como el sustrato (1 μ C/ml [3 H]DHEAS, actividad específica: alrededor de 60 Ci/mmol, y 20 μ M de DHEAS no etiquetado). Las muestras se incuban durante 18 horas a 37°C. Al final
15 del periodo de incubación, se agregan 50 μ l de Tris 1 M, pH 10.4 y 3 ml de tolueno. Se remueve una alícuota de 1 ml de la fase orgánica y se somete a conteo de escintilación líquido. Los valores dmp determinados en las alícuotas se convierten a nmol de DEA desdoblado por g de piel por hora.

20 Los compuestos de la presente invención muestran una actividad en tal ensayo descrito (IC_{50} en el rango de 0.03 hasta 10 μ M).

 Los compuestos de la presente invención muestran actividad en sistemas de prueba como se define arriba. Un compuesto
25 de la presente invención en forma de sal y/o solvato exhibe el mismo

orden de actividad como un compuesto de la presente invención en forma libre y/o no solvatada. Los compuestos de la presente invención se indican por lo tanto para usarse como inhibidor de la sulfatasa esteroide en el tratamiento de padecimientos mediados por la acción de la sulfatasa esteroide, por ejemplo, incluyendo padecimientos que dependen del andrógeno de la unidad pilosebacea, tal como acné, seborrea, alopecia androgenética, hirsutismo; tipos de cáncer tales como tipos de cáncer que dependen del estrógeno y andrógeno; y disfunciones cognitivas, tales como demencia senil que incluye la enfermedad del Alzheimer. El tratamiento incluye un tratamiento terapéutico y profilaxis.

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen un compuesto del Ejemplo 208, un compuesto del Ejemplo 217 y del Ejemplo 218, un compuesto del Ejemplo 248, un compuesto del Ejemplo 249, un compuesto del Ejemplo 251, y un compuesto del Ejemplo 379. Estos compuestos muestran en el ensayo de sulfatasa esteroide humana un rel IC_{50} en el rango de 0.0046 hasta 0.29, en el ensayo CHO/STS un rel IC_{50} en el rango de 0.05 hasta 0.18, y en el ensayo que usa homogenado de piel humana un IC_{50} en el rango de 0.03 hasta 0.27 μM y por lo tanto son de esta manera inhibidores de la sulfatasa esteroide altamente activo. Aún más preferido es el compuesto del Ejemplo 217 y el Ejemplo 218, que muestra en el ensayo de sulfatasa esteroide humana un rel IC_{50} de 0.29, en el ensayo CHO/STS un rel IC_{50} de 0.08 y en el ensayo que usa homogenado de piel humana un IC_{50} de 0.27 μM .

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I para usarse como un farmacéutico, en el tratamiento de padecimientos mediados por la acción de sulfatasa esteroide.

5 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I para usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de padecimientos mediados por la acción de la sulfatasa esteroide.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de padecimientos mediados por la acción de la sulfatasa esteroide que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I a un sujeto que necesita de tal tratamiento.

15 Para tal uso, la dosis a usarse variará, por supuesto, dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración y el tratamiento deseado. Sin embargo, en general, pueden obtenerse resultados satisfactorios si los compuestos se administran a una dosis diaria desde alrededor de 0.1 mg/kg hasta alrededor de 100 mg/kg de peso corporal del animal, por ejemplo, 20 administrada convenientemente en dosis divididas de 2 hasta 4 veces al día. Para mamíferos más grandes, la dosis diaria total es desde alrededor de 5 mg hasta alrededor de 5000 mg, convenientemente administrada, por ejemplo, en dosis divididas de hasta 4 veces al día o en forma retardada. Las formas de dosis unitarias comprenden, por 25 ejemplo, desde alrededor de 1.25 mg hasta alrededor de 2000 mg de

un compuesto de la presente invención en mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un portador, diluyente. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de adición ácida, sal metálica, sal de amina; o en forma libre; opcionalmente en forma de un solvato.

Los compuestos de la presente invención, pueden administrarse de manera similar a los estándares conocidos para usarse en tales indicaciones. Los compuestos de la presente invención pueden mezclarse con excipientes convencionales, por ejemplo, farmacéuticamente aceptables, tales como portadores y diluyentes y opcionalmente excipientes adicionales. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas,

- oralmente, por ejemplo, en forma de tabletas, cápsulas;
- parenteralmente, intravenosamente, por ejemplo, en forma de líquidos, tales como soluciones, suspensiones;
- tópicamente, por ejemplo, en forma de pomadas, cremas.

Las concentraciones de sustancia activa en una composición farmacéutica, variarían por supuesto dependiendo por ejemplo del compuesto usado, el tratamiento deseado y la naturaleza de la composición usada. En general, pueden obtenerse resultados satisfactorios a concentraciones desde alrededor de 0.05 hasta alrededor de 5% tal como desde alrededor de 0.1 hasta alrededor de 1% p/p en composiciones tópicas, y por alrededor de 1% p/p hasta

alrededor de 90% p/p en composiciones orales, parenterales o intravenosas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad
5 farmacéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la presente invención en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender como ingrediente activo uno o más compuestos de
10 la presente invención, por ejemplo, al menos uno, y uno o más agentes farmacéuticamente activos. Al menos un compuesto de la presente invención de esta manera puede usarse para el tratamiento farmacéutico solo, o en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Tales agentes
15 farmacéuticamente activos adicionales incluyen, por ejemplo, retinoides, por ejemplo, ácido retinóico, tal como isotretinoína; tretinoína (Roche); adapaleno (ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftóico); anticonceptivos orales, por ejemplo, 19-nor-17a-pregna-1,3,5(10)-trien-20-in-3,17-diol, 6-Clor-17-hidroxi-1a,2a-metilen-4,6-
20 pregnadien-3,20-dion, tal como Diane® (Schering), antibacteriales, tales como eritromicinas, que incluyen eritromicina A, azitromicina, claritromicina, roxitromicina; tetraciclinas, antibióticos de linclosamida, tales como clindamicina (metil 7-clor-6,7,8-tridesoxi-6-(trans-1-metil-4-propil-L-2-pirrolidin-carboxamido)-1-tio-L-treo-a-D-galacto-

octopiranosida), ácido azelaico (ácido no nonanediónico), nadifloxacina; peróxido de benzoilo.

Las combinaciones incluyen

- combinaciones fijas, en las cuales dos o más agentes farmacéuticamente activos están en la misma composición farmacéutica,
- kit, en los cuales dos o más agentes farmacéuticamente activos en composiciones separadas se venden en el mismo empaque, por ejemplo con una instrucción para la co-administración; y
- combinaciones libres en las cuales los agentes farmacéuticamente activos se venden separadamente pero se dan instrucciones para administración simultanea o en secuencia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención en combinación con al menos un agente farmacéuticamente efectivo para usarse como un fármaco, tal como una composición farmacéutica que comprende una combinación de al menos un compuesto de la presente invención con al menos otro agente farmacéuticamente efectivo en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En los siguientes ejemplos todas las temperaturas están en grados centígrados y no son correctas. Se usan las siguientes abreviaciones:

DIEA: diisopropiletilamina

DMA: N,N-dimetilacetamida

DMA: N,N-dimetilaminopiridina

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

EDC: 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida en la forma de un clorohidrato

5 EtAc: acetato de etilo

Ej: Ejemplo

HEX: n-hexano

c-HEX: ciclohexano

p.f.: punto de fusión

10 PPA: anhídrido del ácido propanfosfónico

TA: temperatura ambiente

THF: tetrahidrofurano

PROCEDIMIENTOS

15 **Ejemplo A**

Éster tert.-butil del ácido 4-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilaminocarbonil)-piperidin-1-carboxílico (compuesto del Ejemplo 1)

a. 4-Bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonamida

20 90 ml de una solución acuosa de NH_3 (32%) se agregó a temperatura ambiente a una solución de 8.88 g de 4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilcloruro en 120 ml de EtAc. La mezcla obtenida se agitó por ca. 15 horas. Dos fases obtenidas se separaron, la capa orgánica se lavó con HCl 1N y H_2O , y se secó. El solvente de la fase orgánica
25 obtenida se evaporó. Se obtiene 4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-

sulfonamida en la forma de un polvo blanco. p.f. 113-117°; ^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 108.287; 125.342; 130.404; 135.716.

b. Éster tert.-butil del ácido 4-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilaminocarbonil)-piperidin-1-carboxílico

5 60 mg de DMAP, 130 mg de DIEA y 192 mg de EDC se
agregaron a una solución de 155 mg de 4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-
sulfonamida y 230 mg de ácido 1-(tert.butiloxicarbonil)-piperidin-4-
carboxílico en 8 ml de DMF. La mezcla obtenida se agitó por ca. 16
horas a ca. 30°, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación se
10 trató con EtAc. La mezcla obtenida se lavó con HCl 1N acuoso,
NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, y se secó. El solvente de la fase
orgánica obtenida se evaporó y el residuo de evaporación se sometió a
cromatografía. Se obtiene éster tert.-butil del ácido 4-(4-bromo-2,5-
dicloro-tiofen-3-sulfonilaminocarbonil)-piperidin-1-carboxílico y se
15 liofilizó a partir de 1,4-dioxano.

Ejemplo B

Éster tert.-butil del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-
bencensulfonilaminocarbonil)-cis-3-metil-piperidin-1-carboxílico
20 (compuesto del Ejemplo 72) y éster tert.-butil del ácido 4-(3,5-bis-
trifluorometil-bencensulfonilaminocarbonil)-trans-3-metil-
piperidin-1-carboxílico (compuesto del Ejemplo 73)

18 ml de una solución de sodio bis(trimetilsilil)amida (2M)
en THF, se agregaron a una suspensión de 12.4 g de cloruro de
25 metoximetiltrifenilfosfonio en 25 ml de THF seco a 0°. A la mezcla

obtenida, se le agregaron lentamente 5.87 g de éster tert.butil del ácido 3-metil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico en 25 ml de THF, la mezcla obtenida se agitó a 0°, se diluyó con EtAc y se extrajo con HCl 1M acuoso, solución de NaHCO₃ acuosa saturada y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó y el solvente se evaporó. El residuo de evaporación obtenido se sometió a una filtración en gel de sílice y el solvente del filtrado obtenido se evaporó. 3.6 g del residuo de filtración obtenido se disolvieron en 150 ml de CH₃CN, 1.68 g de tricloruro de cerio heptahidrato y 337 mg de yoduro de sodio se agregaron, y la mezcla resultante se agitó a 40° durante la noche. De la mezcla obtenida, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación obtenido se trató con EtAc. La mezcla obtenida se extrajo con HCl 1M acuoso, solución de NaHCO₃ acuosa saturada y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación obtenido se sometió a la filtración sobre gel de sílice, y el solvente del filtrado obtenido se evaporó. 494 mg del residuo de evaporación obtenido y 1.18 g de hexahidrato del ácido monoperoxiftálico de magnesio en 36 ml de EtOH/H₂O (1:1), se agitaron a TA y se diluyó con EtAc. La mezcla obtenida se extrajo con HCl 1M acuoso. La capa orgánica obtenida se secó, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación se sometió a la filtración, y el solvente del filtrado obtenido se evaporó. A una solución de 60 mg del residuo de evaporación obtenido, se le agregaron 71 mg de 3,5-bis(trifluorometil)fenilsulfonamida, 94 mg de EDC y 30 mg de DMAP en 2 ml de DMF y 84 µl de DIEA, y la mezcla obtenida se agitó a TA. De la

mezcla obtenida, el solvente se removió y el residuo concentrado obtenido se sometió a CLAR preparativa en una columna RP-18 (CH₃CN/H₂O (0.1% TFA).

Se obtienen el éster tert.-butil del ácido 4-(3,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonilaminocarbonil)-cis-3-metil-piperidin-1-carboxílico y el éster tert.-butil del ácido 4-(3,5- Bis-trifluorometil-bencensulfonil-aminocarbonil)-trans-3-metil-piperidin-1-carboxílico.

Ejemplo C

10 N-[1-(2-Nitro-fenil)-piperidin-4-carbonil]-3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonamida (compuesto del Ejemplo 81)

a. N-(Piperidin-4-carbonil)-3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonamida en forma de un clorohidrato

Se disuelven 2 g del éster tert.butil del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonilaminocarbonil)-piperidin-1-carboxílico en una mezcla de 1 ml de MeOH y 9 ml de CH₂Cl₂. La mezcla resultante se trató a TA con 20 ml de HCl 3 N en (C₂H₅)₂O por ca. 16 horas. El solvente se evaporó y se obtiene la N-(piperidin-4-carbonil)-3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonamida en la forma de un clorohidrato. p.f. 20 285-291°.

b. N-[1-(2-Nitro-fenil)-piperidin-4-carbonil]-3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonamida

Se agregaron 0.13 g de DIEA y 0.07 g de 1-fluoro-2-nitrobenceno a una solución de 0.22 g de N-(piperidin-4-carbonil)-3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonamida en la forma de un clorohidrato en 25

4 ml de DMSO. La mezcla obtenida se agitó por ca. 18 horas a 80°, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación se sometió a una cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente: EtAc). Se obtuvo la N-[1-(2-nitro-fenil)-piperidin-4-carbonil]-3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonamida.

Ejemplo D

Éster tert-butil del ácido trans-[4-(4-Bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilaminocarbonil)-ciclohexilmetil]-carbámico (compuesto del Ejemplo 109)

a. 4-Bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonamida

90 ml de una solución acuosa de NH₃ (32%) se agregó a TA a una solución de 8.88 g de 4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilcloruro en 120 ml de EtAc. La mezcla obtenida se agitó por ca. 15 horas y se separaron dos fases obtenidas. La capa orgánica se lavó con HCl 1N y H₂O, y se secó. El solvente de la solución orgánica obtenida se evaporó. Se obtiene la 4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonamida en la forma de un polvo blanco. p.f. 113-117°C, ¹³C-RMN: δ = 108.287; 125.342; 130.404; 135.716.

b. Éster tert.-butil del ácido trans-[4-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilaminocarbonil)-ciclohexilmetil]-carbámico

Se agregaron 60 mg de DMAP, 130 mg de DIEA y 192 mg de EDC a una solución de 155 mg de 4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonamida y 257 mg de ácido trans-1-(tert.butiloxicarbonil-aminometil)ciclohexano-4-carboxílico en 8 ml de DMF, y la mezcla

obtenida se agitó por ca. 16 horas a ca. 30°. De la mezcla se evaporó el solvente obtenido y el residuo de evaporación obtenido se disolvió en EtAc. La solución obtenida se lavó con HCl 1N, solución de NaHCO₃ saturada y salmuera y se secó. De la fase orgánica el solvente
5 obtenido se evaporó y el residuo de evaporación obtenido se sometió a cromatografía. Se obtuvo el éster tert.-butil del ácido trans-[4-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilaminocarbonil)-ciclohexilmetil]-carbámico.

10 Ejemplo E

4-Cloro-N-(4-pentil-biciclo[2.2.2]octano-1-carbonil)-bencensulfonamida (compuesto del Ejemplo 186)

Se agregaron 0.42 g de 4-clorofenilsulfonamida, 60 mg de DMAP y 0.42 g de EDC a una solución de 0.5 g de ácido 4-pentil-
15 biciclo[2.2.2]octan-1-carboxílico en 8 ml de DMF, la mezcla obtenida se agitó por ca. 16 horas a TA y se evaporó el solvente de la mezcla obtenida. El residuo de evaporación obtenido se disolvió en EtAc y se lavó con HCl 1N, solución saturada NaHCO₃ y salmuera y la fase orgánica obtenida se secó. El solvente de la fase orgánica obtenido se
20 evaporó y el residuo de evaporación obtenido se sometió a cromatografía. Se obtuvo 4-cloro-N-(4-pentil-biciclo[2.2.2]octano-1-carbonil)-bencensulfonamida en la forma de un polvo blanco;

Ejemplo F

Éster tert-butil del ácido 10-(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonilaminocarbonil)-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico (compuesto del Ejemplo 217)

5 a. Éster tert-butil del ácido 10-oxo-8-aza-biciclo[4.3.1]decano-8-carboxílico

Se disolvieron 25 g de 8-metil-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-10-ona en la forma de un bromohidrato en H₂O y un pH de ~11 se ajusta por la adición de solución NaOH acuosa. La mezcla obtenida se
10 extrajo con (C₂H₅)₂O. La capa orgánica obtenida se secó y el solvente se evaporó. El residuo de evaporación obtenido se disolvió en 50 ml de dicloroetano, se agregaron 23.7 ml de 1-cloroetil cloroformiato a 0° y la mezcla obtenida se agitó a 80°, se enfrió hasta TA, y se agregaron 50 ml de MeOH. La mezcla obtenida se agitó a 60°, el solvente se evaporó
15 y el residuo de evaporación obtenido junto con 18 g de K₂CO₃ y 28.4 g de di-tert.-butildicarbonato se trató con 240 ml de THF/H₂O (5:1) y se agitó a TA. La mezcla obtenida se concentró con EtAc. La mezcla obtenida se extrajo con H₂O, HCl 1M, solución de NaHCO₃ saturada, acuosa y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó y el solvente se
20 evaporó. El residuo de evaporación se sometió a filtración sobre gel de sílice con EtAc/c-Hex (1:3). Se obtuvo el éster tert-butil del ácido 10-oxo-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico. p.f.: 50-52°; ¹³C-RMN: 211.99, 154.82, 80.20, 48.70, 28.44, 26.40.

25 b. Éster tert-butil del ácido 10-metoximetilen-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico

A una suspensión de 9.54 g de cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio en 25 ml de THF seco, se agregaron 13.8 ml de una solución de sodio bis(trimetilsilil)amida (2M) en THF a 0° bajo agitación. A la mezcla obtenida, se le agregó lentamente 5.40 g del
5 éster tert-butil del ácido 10-oxo-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico en 25 ml de THF, y la agitación a 0° continuó. La mezcla obtenida - diluida con EtAc - se extrajo con HCl 1M acuoso, solución de NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó y el solvente se evaporó. El residuo de evaporación obtenido se somete a
10 filtración sobre gel de sílice con EtAc/c-Hex (1:9). Se obtiene éster tert-butil del ácido 10-metoximetilen-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico. ¹³C-RMN: 155.54, 142.46, 118.38, 79.58, 59.82, 52.17, 50.89, 49.54, 36.93, 35.53, 34.91, 33.80, 33.50, 32.08, 28.94, 27.30, 27.18.

15 c. Éster tert-butil del ácido 10-formil-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico

Se disolvió 4.8 g de éster tert-butil del ácido 10-metoximetilen-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico en 180 ml de CH₃CN, se agregaron 1.94 g de tricloruro heptahidrato de cerio y 390
20 mg de yoduro de sodio, y la mezcla obtenida se agitó a 40° durante la noche. De la mezcla se evaporó el solvente obtenido y el residuo de evaporación obtenido se disolvió en EtAc. La mezcla obtenida se extrajo con HCl 1M acuoso, solución de NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó, el solvente se evaporó y el residuo
25 de evaporación obtenido se sometió a filtración sobre gel de sílice con

EtAc/c-Hex (1:4 -> 1:2). Se obtuvo éster tert-butil del ácido 10-formil-8-aza-bciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico. p.f.: 55-60°; ¹³C-RMN: 204.53, 155.28, 78.00, 55.40, 32.44, 32.12, 30.06, 28.89, 27.29.

d. Éster 8-tert-butil del ácido 8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8,10-dicarboxílico

Se agitaron 2.86 g de éster tert-butil del ácido 10-formil-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico y 5.8 g de hexahidrato del ácido monoperóxiftálico de magnesio en 170 ml de EtOH/H₂O (1:1) a TA. La mezcla obtenida se diluyó con EtAc. La mezcla obtenida se extrajo con HCl 1M acuoso y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación se cristalizó a partir de MeOH/H₂O. Se obtuvo éster 8-tert-butil del ácido 8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8,10-dicarboxílico. p.f.: 218-222°; ¹³C-RMN: 179.88, 155.31, 80.00, 52.43, 50.98, 47.63, 33.14, 32.31, 28.91, 27.06.

e. Éster tert-butil del ácido 10-(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonilaminocarbonil)-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico

Se agregaron 6.1 ml de una solución de PPA al 50% en DMF, 633 mg de DMAP en 50 ml de dimetilamina y 1.8 ml de DIEA a una solución de 1.5 g de éster 8-tert-butil del ácido 8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8,10-dicarboxílico, 2.3 g de 3,5-bis(trifluorometil)fenilsulfonamida, la mezcla obtenida se agitó a 40° y se diluyó con EtAc. La mezcla obtenida se extrajo con solución de NaHSO₄ 1M acuosa, solución de NaHCO₃ saturada y salmuera. De la mezcla el solvente obtenido se destiló completamente. El residuo de destilación obtenido se purificó por filtración sobre gel de sílice con

EtAc/c-Hex/MeOH (5:5:1) y el residuo purificado se sometió a cristalización a partir de CH₃CN:H₂O (4:6). Se obtiene el éster tert-butil del ácido 10-(3,5-bis-trifluorometilbencensulfonilamino-carbonil)-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico en la forma de una sal de sodio que es disolvió en EtAc y HCl 1M acuoso y H₂O, las fases obtenidas se separaron, la capa orgánica obtenida se secó y el solvente se evaporó. Se obtuvo el éster tert-butil del ácido 10-(3,5-bis-trifluorometil-bencen-sulfonilaminocarbonil)-8-aza-biciclo[4.3.1]decan-8-carboxílico.

10 **Ejemplo G**

2-{4-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-2-oxo-etil]-piperidin-1-il}-4-trifluorometil-benzamida (compuesto del Ejemplo 241)

a. 3,5-Bis-(trifluorometil)bencen-sulfonamida

15 Se agregó una solución acuosa de NH₃ (32%) a TA a una solución de 3,5-bis(trifluorometil)-bencen-sulfonilcloruro en EtAc. La mezcla obtenida se agitó y se obtuvieron dos fases y se separaron. La capa orgánica obtenida se lavó con HCl 1N y H₂O, y se secó. El solvente de la solución orgánica obtenido se evaporó. Se obtuvo 3,5-
20 bis-trifluorometil-bencen sulfonamida.

b. 2-{4-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-2-oxo-etil]-piperidin-1-il}-4-trifluorometil-benzamida

Se agregaron 0.46 g de 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida a una suspensión de 1.8 g de K₂CO₃ y 0.8 g
25 de clorohidrato del ácido piperidin-4-il acético en 12 ml de DMSO, la

mezcla obtenida se agitó por 4 horas a 150°, el solvente se evaporó, el residuo de evaporación obtenido se suspendió en MeOH y se filtró. El filtrado obtenido se concentró y sometió a cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo el ácido [1-(2-carbamoil-5-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-il]-acético. 300 mg de EDC se agregaron a una solución de 260 mg de ácido [1-(2-carbamoil-5-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-il]-acético, 230 mg de 3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonamida, 200 mg de DIEA y 90 mg de DMAP en 4 ml de DMF. La mezcla obtenida se agitó por 3 días a TA, el solvente se evaporó in vacuo y el residuo de evaporación obtenido se trató con EtAc. La mezcla obtenida se lavó con HCl 1N, solución de NaHCO₃ acuosa saturada y salmuera, se secó, se concentró in vacuo y se sometió a cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo 2-{4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-2-oxo-etil]-piperidin-1-il}-4-trifluorometil-benzamida.

15

Ejemplo H

Éster tert-butil del ácido 3-[2-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilamino)-2-oxo-etil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico (compuesto del Ejemplo 242)

20 a. Éster tert-butil del ácido 3-oxo-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico

Se suspendieron 19.1 g de 9-metil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-ona en la forma de un clorohidrato en 150 ml de dicloroetano y se agregaron 26 ml de DIEA lentamente a 0°. La mezcla obtenida se agitó por 1 hora a 0°, a la mezcla obtenida se le agregaron

25

27 ml de cloroformato de 1-cloroetilo y la mezcla obtenida se agitó a 80° por 8 horas y se enfrió hasta TA. Se le agregaron a la mezcla obtenida 100 ml de MeOH, la mezcla obtenida se agitó a 60° por 5 horas y el solvente se evaporó. El residuo de evaporación obtenido, 18 g de K₂CO₃ y 28.4 g de di-tert.-butildicarbonato se trataron con 250 ml de THF/H₂O, la mezcla obtenida se agitó a TA por 3 horas, se concentró bajo presión reducida y se diluyó con EtAc. La mezcla obtenida se lavó con H₂O, HCl 1M, solución NaHCO₃ saturada y salmuera, la capa orgánica obtenida se secó y el solvente se evaporó. El residuo de la evaporación obtenida se sometió a la filtración sobre gel de sílice. Se obtiene el éster tert-butil del ácido 3-oxo-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico en la forma de un aceite y se cristalizó. ¹³C-RMN: 209.94, 168.09, 154.33, 80.56, 48.90, 47.58, 45.81, 45.61, 30.95, 30.67, 28.81, 16.67.

15 **b. Éster tert-butil del ácido 3-etoxycarbonilmetilen-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico**

0.54 ml del éster etil del ácido (dietoxi-fosforil)-acético se agregó gota a gota a una suspensión de 108 mg de NaH (55% en aceite mineral) en 5 ml de THF a 0°. La mezcla obtenida se agitó y se agregaron lentamente 650 mg de éster tert-butil del ácido 3-oxo-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico en 5 ml de THF. La mezcla obtenida se agitó a 60°C por 3 días, se diluyó con c-HEX y se lavó con NaH₂PO₄ 1M acuoso y solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La capa orgánica obtenida se secó, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice. Se obtiene el

éster tert-butil del ácido 3-etoxycarbonilmetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico en la forma de un aceite. ^{13}C -RMN: 171.79, 154.45, 154.27, 133.38, 132.77, 127.11, 126.30, 79.64, 79.54, 61.03, 61.00, 48.59, 47.20, 46.81, 45.22, 42.72, 33.61, 33.42, 32.59, 32.17, 30.73, 30.07, 28.87, 28.57, 28.13, 16.48, 14.59.

c. Éster tert-butil del ácido 3-etoxycarbonilmetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico

390 mg de éster tert-butil del ácido 3-etoxycarbonilmetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico, se disolvió en 50 ml de EtOH y se hidrogenó (50 bar, TA) en presencia de 100 mg de PtO_2 como un catalizador. De la mezcla obtenida, el catalizador se filtró completamente y se obtiene el éster tert-butil del ácido 3-etoxycarbonilmetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico en la forma de una mezcla de isómeros sin y anti. ^{13}C -RMN: 172.95, 172.88, 155.55, 154.44, 79.46, 79.42, 60.63, 47.40, 45.96, 45.88, 44.60, 43.77, 40.69, 37.01, 36.63, 32.24, 32.03, 31.40, 31.02, 29.61, 29.21, 29.17, 27.43, 20.60, 14.65, 14.07.

d. Éster tert-butil del ácido 3-carboximetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico

Se agregaron 10 ml de NaOH acuoso 1M a una solución de éster tert-butil del ácido 3-etoxycarbonilmetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico en 20 ml de THF y la mezcla obtenida se agitó a TA. Se le agregaron a la mezcla obtenida 10 ml de salmuera y 70 ml de EtAc, y la mezcla obtenida se lavó con HCl acuoso 1M. La capa orgánica obtenida se secó y el solvente se evaporó. Se obtuvo el éster tert-butil

del ácido 3-carboximetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico en la forma de un aceite. ^{13}C -RMN: 178.47, 177.28, 155.61, 154.50, 79.70, 79.63, 47.39, 45.88, 43.39, 40.31, 36.92, 32.22, 31.98, 31.37, 30.99, 30.74, 30.64, 30.08, 29.59, 29.20, 21.15, 20.60, 14.05.

5 **e. Éster tert-butil del ácido 3-[2-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilamino)-2-oxo-etil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico**

Se agregaron 69 μl de DIEA a una solución de 57 mg de éster tert-butil del ácido 3-carboximetil-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico, 93 mg de amida del ácido 2,4,5-tricloro-tiofen-3-sulfónico,
10 233 μl de PPA y 24 mg de DMAP en 2 ml de DMA, y la mezcla obtenida se agitó a TA por 48 horas. De la mezcla obtenida el solvente se evaporó y el residuo de evaporación obtenido se sometió a CLAR preparativa en una columna RP-18 seguido por la liofilización a partir de dioxano. Se obtuvo el éster tert-butil del ácido 3-[2-(4-bromo-2,5-
15 dicloro-tiofen-3-sulfonilamino)-2-oxo-etil]-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-9-carboxílico en la forma de un polvo.

Ejemplo J

Éster tert-butil del ácido 9-[1-fluoro-2-oxo-2-(2,4,5-tricloro-tiofen-3-sulfonilamino)-etiliden]-3-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico
20 (compuesto del Ejemplo 288)

a. Éster tert-butil del ácido 9-oxo-3-aza-biciclo[3.3.1]decan-3-carboxílico

Se disolvieron 20 g de 3-metil-3-aza-biciclo[3.3.1]decan-
25 10-ona oxalato en H_2O y el pH se ajustó hasta ~11 por la adición de

una solución NaOH acuosa 1M. La mezcla obtenida se extrajo con $(C_2H_5)_2O$, la capa orgánica obtenida se secó y el solvente se evaporó. El residuo de evaporación obtenido se disolvió en 100 ml de dicloroetano, se agregaron 22.5 ml de 1-cloroetil cloroformiato a 0°, la
5 mezcla obtenida se agitó a 80°, se enfrió hasta TA y se agregaron 100 ml de MeOH. La mezcla obtenida se agitó a 60° y el solvente se evaporó. Se trató el residuo de evaporación obtenido, 14.8 g de K_2CO_3 y 23.4 g de di-tert.-butildicarbonato con 300 ml de THF/ H_2O y se agitó a TA. La mezcla obtenida se concentró bajo presión reducida, se diluyó
10 con EtAc y se lavó con H_2O , HCl 1M, solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada y salmuera. La capa orgánica obtenida se secó, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación se sometió a filtración sobre gel de sílice con EtAc/c-HEX. Se obtuvo el éster tert-butil del ácido 9-oxo-3-aza-biciclo[3.3.1]decan-3-carboxílico en forma cristalina. ^{13}C -
15 RMN: 216.58, 154.49, 80.36, 51.00, 50.15, 47.11, 34.08, 28.45, 19.49.

b. Éster tert-butil del ácido 9-(fluoro-etoxicarbonilmetileno-3-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico

Se agregaron 1.14 ml de éster etil del ácido (dietoxi-fosforil)-fluoro-acético gota a gota a una suspensión de 244 mg de NaH
20 (55% en aceite mineral) en THF a 0°, la mezcla obtenida se agitó, se agregaron lentamente 918 mg de éster tert-butil del ácido 9-oxo-3-aza-biciclo[3.3.1]decan-3-carboxílico en 10 ml de THF, y la mezcla obtenida se agitó a TA durante la noche. La mezcla obtenida se diluyó con c-HEX y la mezcla diluida obtenida se lavó con NaH_2PO_4 acuoso
25 1M y solución $NaHCO_3$ acuosa saturada. La capa orgánica obtenida se

secó, el solvente se removió por destilación y el residuo de destilación obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice. Se obtiene el éster tert-butil del ácido 9-(fluoro-etoxycarbonilmetilen-3-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico en la forma de un aceite. ¹³C-NMR:

5 161.43, 161.15, 154.65, 139.95, 139.4, 137.97, 79.79, 61.15, 50.33, 49.98, 48.97, 48.53, 31.39, 31.04, 30.98, 28.54, 28.49, 19.70, 14.14.

c. Éster tert-butil del ácido 9-(carboxi-fluoro-metilen)-3-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico

Se agregaron 10 ml de NaOH acuoso 1M a una solución de

10 éster tert-butil del ácido 9-(fluoro-etoxycarbonilmetilen-3-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico en 20 ml de THF, la mezcla obtenida se agitó a 40°, se agregaron 10 ml de salmuera y la mezcla obtenida se diluyó con EtAc. La mezcla diluida obtenida se lavó con HCl acuoso 1M, la capa orgánica obtenida se secó y el solvente se evaporó. Se

15 obtuvo éster tert-butil del ácido 9-(carboxi-fluoro-metilen)-3-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico en la forma de un aceite. ¹³C-RMN: 165.25, 164.96, 154.81, 142.21, 139.37, 137.42, 80.23, 50.39, 50.03, 49.37, 49.05, 33.21, 33.10, 32.94, 32.81, 31.74, 31.73, 31.37, 31.31, 28.51, 19.64.

20 d. Éster tert-butil del ácido 9-[1-fluoro-2-oxo-2-(2,4,5-tricloro-tiofen-3-sulfonilamino)-etiliden]-3-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico

Se agregaron 69 µl de DIEA a una solución de 60 mg de

éster tert-butil del ácido 9-(carboxi-fluoro-metilen)-3-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico, 71 mg de 2,4,5-tricloro-tiofen-3-

25 sulfonil amida, 233 µl de PPA y 24 mg de DMAP en 2 ml de DMA, y la

mezcla obtenida se agitó a 40° durante la noche. La mezcla obtenida se diluyó con 10 ml de EtAc/c-HEX, y se lavó con solución NaHSO₄ 1M. La capa orgánica obtenida se secó y el solvente se evaporó. El residuo de evaporación obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice y en Sefadex LH20 (MeOH) y las fracciones relevantes obtenidas de la cromatografía se sometieron a liofilización a partir de dioxano. Se obtuvo el éster tert-butil del ácido 9-[1-fluoro-2-oxo-2-(2,4,5-tricloro-tiofen-3-sulfonilamino)-etiliden]-3-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico en la forma de un polvo.

10

Ejemplo K

Éster tert-butil del ácido 3-[2-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilamino)-1-ciano-2-oxo-etiliden]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico (compuesto del Ejemplo 289)

15 **a. Éster tert-butil del ácido 3-(ciano-metoxycarbonil-metilen)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico**

Una solución de 2 g de éster tert-butil del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico, 1.2 ml de éster metil del ácido ciano-acético, 130 µl de piperidina y 38 mg de β-alanina en 4 ml de DMF se agitó a 70°C por 48 horas, la mezcla obtenida se diluyó con EtAc, se lavó con H₂O y salmuera, la capa orgánica obtenida se secó, el solvente se removió in vacuo y el residuo obtenido se sometió a una cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo el éster tert-butil del ácido 3-(ciano-metoxycarbonil-metilen)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico

20

en la forma de un aceite. ^{13}C -RMN: 174.13, 162.27, 153.68, 115.37, 107.45, 80.70, 53.92, 53.08, 28.81.

b. éster tert-butil del ácido 3-(carboxi-ciano-metilen)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico

5 Se saponificó analógicamente el éster tert-butil del ácido 3-(ciano-metoxycarbonil-metilen)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico como el método descrito en el Ejemplo J, c). Se obtuvo el éster tert-butil del ácido 3-(carboxi-ciano-metilen)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico en la forma de una espuma. ^{13}C -RMN: 165.14, 153.83,
10 115.12, 107.51, 81.23, 28.82.

c. éster tert-butil del ácido 3-[2-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilamino)-1-ciano-2-oxo-etiliden]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico

 Se agregaron 120 μl de DIEA a una solución de 102 mg de
15 éster tert-butil del ácido 3-(carboxi-ciano-metilen)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico, 162 mg de 4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonamida, 583 μl de PPA en DMF (50%) y 43 mg de DMAP en 4 ml de DMA, y la mezcla obtenida se agitó a TA por 48 horas. De la mezcla, el solvente obtenido se removi6 in vacuo y el residuo obtenido
20 se sometió a CLAR preparativa en una columna RP-18. Se obtuvo el éster tert-butil del ácido 3-[2-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilamino)-1-ciano-2-oxo-etiliden]-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico en la forma de una espuma.

Ejemplo L

Éster 4-[2-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilamino)-1-fluoro-2-oxo-etiliden]-adamantan-1-ilo del ácido 3,3-dimetil-butírico (compuesto del Ejemplo 290)

5 a. Éster 4-oxo-adamantan-1-ilo del ácido 3,3-dimetil-butírico

Una solución de 1.03 g de 5-hidroxi-2-adamantanona, 1.83 g de DMAP y 1.9 ml de cloruro de 3,3-dimetilbutanoil en 10 ml de CH₂Cl₂, se agitaron a 40°C por 48 horas, se agregaron 6 ml de solución KH₂PO₄ 1M acuosa y la mezcla obtenida se agitó. Las capas
10 obtenidas se separaron, de la capa orgánica obtenida el solvente se evaporó y el residuo de evaporación obtenido se sometió a cromatografía. Se obtuvo el éster 4-oxo-adamantan-1-ilo del ácido 3,3-dimetil-butírico en la forma de un aceite. ¹³C-RMN: 215.61, 171.52, 49.10, 47.02, 41.38, 39.93, 38.17, 30.74, 29.79, 29.62.

15 b. Éster 4-(fluoro-etoxycarbonil-metilen)-adamantan-1-ilo del ácido 3,3-dimetil-butírico

Se agregaron gota a gota 1.48 ml de éster etil del ácido (dietoxi-fosforil)-fluoro-acético a una suspensión de 317 mg de NaH (55% en aceite mineral) en 30 ml de THF a 0°. La mezcla obtenida se
20 agitó, 1.37 g de éster 4-oxo-adamantan-1-ilo del ácido 3,3-dimetil-butírico en 10 ml de THF se agregaron lentamente, y la mezcla obtenida se agitó a TA durante la noche. La mezcla obtenida se diluyó con EtAc y la mezcla obtenida diluida se lavó con NaH₂PO₄ acuoso 1M y solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La capa orgánica obtenida se
25 secó, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación obtenido se

sometió a cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo éster 4-(fluoro-etoxicarbonil-metilen)-adamantan-1-ilo del ácido 3,3-dimetil-butírico en la forma de un aceite.

¹³C-RMN: 171.54, 161.64, 140.78, 140.66, 139.92, 137.45, 78.28,
5 61.06, 49.23, 41.82, 41.80, 41.46, 40.27, 37.78, 37.54, 32.41, 32.39,
32.19, 30.72, 30.20, 29.63, 14.21.

c. éster 4-(carboxi-fluoro-metilen)-adamantan-1-ilo del ácido 3,3-dimetil-butírico

El éster 4-(fluoro-etoxicarbonil-metilen)-adamantan-1-ilo
10 del ácido 3,3-dimetil-butírico se saponificó análogamente como el
método como se describe en el Ejemplo J c.. Se obtuvo el éster 4-
(carboxi-fluoro-metilen)-adamantan-1-ilo del ácido 3,3-dimetil-butírico
en la forma de una espuma. ¹³C-RMN: 172.09, 166.50, 166.13, 144.79,
144.67, 139.55, 137.13, 78.52, 49.62, 42.22, 42.20, 41.83, 40.55,
15 38.31, 37.96, 33.12, 33.10, 32.95, 32.87, 31.94, 31.15, 30.52, 30.10,
30.04.

d. éster 4-[2-(4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-sulfonilamino)-1-fluoro-2-oxo-etiliden]-adamantan-1-ilo del ácido 3,3-dimetil-butírico

El acoplado de 4-(carboxi-fluoro-metilen)-adamantan-1-ilo
20 del ácido 3,3-dimetil-butírico con 4-bromo-2,5-dicloro-tiofen-3-
sulfonamida y el aislado se realizó análogamente como en el método
descrito en el Ejemplo K c. Se obtuvo el éster 4-[2-(4-bromo-2,5-
dicloro-tiofen-3-sulfonilamino)-1-fluoro-2-oxo-etiliden]-adamantan-1-ilo
del ácido 3,3-dimetil-butírico.

Ejemplo M

Éster tert.-butil del ácido [4-cis/trans-(3,5-bis-(trifluorometil)-bencensulfonaminocarbonilmetil)-ciclohexil]-carbámico (compuesto del Ejemplo 331)

5 a. 3,5-Bis-(trifluorometil)bencen-sulfonamida

Una solución acuosa de NH_3 (32%) se agregó a temperatura ambiente a una solución de 3,5-bis-(trifluorometil)bencen-sulfonilcloruro en EtAc. La mezcla obtenida se agitó y se separaron dos fases obtenidas, la capa orgánica obtenida se lavó con HCl 1N y
10 H_2O , y se secó. El solvente de la solución orgánica obtenida se evaporó. Se obtuvo 3,5-bis-trifluorometil-bencen sulfonamida.

b. Éster tert.-butil del ácido [4-cis/trans-(3,5-bis-(trifluorometil)-bencensulfonilaminocarbonilmetil)-ciclohexil]-carbámico

60 mg de DMAP, 130 mg de DIEA y 192 mg de EDC se
15 agregaron a una solución de 293 mg de 3,5-bis-trifluorometil-bencen-sulfonamida y 257 mg de ácido cis/trans-1-(tert.butiloxi-carbonilamino)ciclohexan-4-acético en 10 ml de DMF, y la mezcla obtenida se agitó por 16 horas a ca. 30°. El solvente de la mezcla obtenida se evaporó y la evaporación del residuo obtenido se disolvió
20 en EtAc. La solución obtenida se lavó con HCl 1N, solución NaHCO_3 saturada y salmuera, y se secó. De la fase orgánica obtenida el solvente se evaporó y el residuo de evaporación obtenido se sometió a cromatografía. Se obtuvo éster tert.-butil del ácido [4-cis/trans-(3,5-bis-(trifluorometil)-bencensulfonilaminocarbonilmetil)-ciclohexil]-
25 carbámico en la forma de una mezcla isomérica.

Ejemplo N

Ciclohexilamida del ácido 1-[2-(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-2-oxo-(4-cloro-fenil)-etil]-piperidin-4-carboxílico (compuesto del Ejemplo 371)

5 140 mg de trietilamina y 0.32 ml de anhídrido del ácido propilfosfónico al 50% (solución en DMF) se agregaron a una solución de 150 mg de ácido (4-clorofenil)-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-acético, 174 mg de 3,5-bis(trifluorometil)-bencensulfonamida y 24 mg de DMAP en 6 ml de anhidro DMF a 10°. La mezcla obtenida se agitó
10 por ca. 60 horas a TA, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación obtenido se trató con EtAc y H₂O. Dos fases obtenidas se separaron y la capa orgánica obtenida se lavó, se secó y el solvente se evaporó. El residuo de evaporación obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo la ciclohexilamida del ácido
15 1-[2-(3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonilamino)-2-oxo-(4-cloro-fenil)-etil]-piperidin-4-carboxílico.

Ejemplo O

Ciclohexilamida del ácido 1-[2-bencensulfonilamino-1-(3,5-bistrifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-carboxílico (compuesto del Ejemplo 365)

Una solución de 500 mg de éster metil del ácido bromo-(4-clorofenil)-acético en 1.3 ml de CH₃CN, se agregó hasta una solución de 288 mg de ciclohexilamida del ácido piperidin-4-carboxílico y 0.239
25 ml de DIEA en 4 ml de CH₃CN a TA, la mezcla obtenida se agitó por

ca. 24 horas a TA, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación obtenido se trató con EtAc y H₂O. La fase orgánica obtenida se lavó, se secó y el solvente se evaporó. Se obtuvo ciclohexilamida del ácido 1-[2-bencensulfonilamino-1-(3,5-bistrifluorometil-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-carboxílico.

Ejemplo P (compuesto del Ejemplo 375)

Éster tert-butil del ácido 4-(1-carboxi-ciclopentil)-piperidin-1-carboxílico

10 a. Éster tert-butil del ácido 1-piridin-4-il-ciclopentancarboxílico

25 ml de una solución de n-butilitio en HEX (1.6M) se agregó lentamente a una solución de 2.17 ml del éster etil del ácido piridin-4-il-acético en 200 ml de THF, la mezcla obtenida se agitó a TA por 30 minutos, se enfrió hasta -78°C y se trató con 2.8 ml de 1,4-dibromobutano en 20 ml de THF. La mezcla obtenida se permitió que se entibiara hasta TA durante la noche, se trató con EtAc, la capa orgánica obtenida se lavó con agua, solución de NaHCO₃ saturada y salmuera, se secó y el solvente se evaporó. El residuo de evaporación obtenido se sometió a cromatografía.

20 Se obtuvo el éster etil del ácido 1-piridin-4-il-ciclopentancarboxílico. ¹³C-RMN: 175.05, 152.68, 150.15, 122.44, 61.63, 59.18, 36.19, 24.06, 14.33.

b. Éster etil del ácido 1-piperidin-4-il-ciclopentancarboxílico en la forma de un clorohidrato

1.75 g del éster etil del ácido 1-piridin-4-il-ciclopentancarboxílico se disolvieron en una mezcla de 100 ml de MeOH y HCl acuoso (32%) y la mezcla obtenida se hidrogenó en presencia de 175 mg de PtO₂ como un catalizador bajo presión por 5 horas. De la mezcla obtenida el catalizador se removió por filtración y el solvente se evaporó. Se obtuvo el éster etil del ácido 1-piperidin-4-il-ciclopentancarboxílico en la forma de una sal de clorohidrato. ¹³C-RMN (CD₃OD): 176.73, 61.33, 57.71, 45.08, 45.00, 42.14, 33.80, 25.49, 25.43, 25.36, 14.58.

c. Éster tert-butil del ácido 4-(1-etoxycarbonil-ciclopentil)-piperidin-1-carboxílico

2.0 g del éster etil del ácido 1-piperidin-4-il-ciclopentancarboxílico en la forma de un clorohidrato se convirtieron en el éster tert-butil del ácido 4-(1-etoxycarbonil-ciclopentil)-piperidin-1-carboxílico análogamente al procedimiento como se describe en el Ejemplo F, c.

Se obtuvo éster tert-butil del ácido 4-(1-etoxycarbonil-ciclopentil)-piperidin-1-carboxílico. ¹³C-RMN: 177.22, 155.16, 79.67, 60.75, 58.22, 44.77, 44.46, 33.73, 28.83, 28.67, 25.34, 14.66.

d. Éster tert-butil del ácido 4-(1-carboxi-ciclopentil)-piperidin-1-carboxílico

Una solución de 1.2 g del éster tert-butil del ácido 4-(1-etoxycarbonil-ciclopentil)-piperidin-1-carboxílico en una mezcla de 100

ml de EtOH y 50 ml de NaOH 1M acuoso, se agitó a 70° por 14 días, se agregó EtAc y se separaron dos fases obtenidas. La capa acuosa obtenida se acidificó con ácido clorhídrico (pH 2-3) y se extrajo con EtAc. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó y el solvente se evaporó. Se obtuvo éster tert-butil del ácido 4-(1-carboxi-ciclopentil)-piperidin-1-carboxílico.

Ejemplo Q

Éster tert-butil del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzolsulfamoyl)-metil]-piperidin-1-carboxílico (compuesto del Ejemplo 378)

a. Éster tert.-butil del ácido 4-[(benzhidril-sulfamoyl)-metil]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico

28 ml de n-butilitio (solución 1.6 N en HEX) se agregaron a -70° a una solución de 5.22 g de N-(difenilmetil)-metansulfonamida en 120 ml de THF. La mezcla se calentó hasta 0°, se enfrió hasta -30° y se trató con 4 g de BOC-piperidin-4-ona en 15 ml de THF. La mezcla obtenida se agitó a TA durante la noche, el solvente se evaporó, el residuo de evaporación obtenido se trató con EtAc, se lavó con HCl 1N, saturado, solución NaHCO₃ acuosa y salmuera, la capa orgánica obtenida se secó y el solvente se evaporó. El residuo de evaporación obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo el éster tert.-butil del ácido 4-[(benzhidril-sulfamoyl)-metil]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico en la forma de un polvo. p.f. 121-123°.

b. Éster tert.-butil del ácido 4-hidroxi-4-sulfamoilmetil-piperidin-1-carboxílico

5.19 g de éster tert-butil del ácido 4-[(benzhidril-sulfamoil)-metil]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico en 150 ml de MeOH, se trataron con 100 µl de trietilamina y la mezcla obtenida se hidrogenó durante la noche a TA con Pd/C al 10% como un catalizador. De la mezcla obtenida el catalizador se filtró completamente, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación se sometió a cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo el éster tert.-butil del ácido 4-hidroxi-4-sulfamoilmetil-piperidin-1-carboxílico. p.f. 176-180°.

c. Éster tert-butil del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)sulfamoil)-metil]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico

1510 mg de ácido 3,5-bis-(trifluorometil)-benzoico, 477 mg de DMAP, 1010 mg de DIEA y 1500 mg de EDC, se agregaron a una solución de 1150 mg de éster tert-butil del ácido 4-hidroxi-4-sulfamoilmetil-piperidin-1-carboxílico. La mezcla obtenida se agitó por 16 horas, el solvente se evaporó y el residuo de evaporación se trató con EtAc, se lavó con HCl 1N, saturado, solución de NaHCO₃ acuosa y salmuera, la capa orgánica obtenida se secó y se sometió a cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo el éster tert-butil del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)sulfamoil)-metil]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico. p.f. 154-159°.

d. Éster tert.-butil del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoilsulfamoil)-metilen]-piperidin-1-carboxílico

1510 mg de agente deshidratante Martin Sulfurano se agregaron a 300 mg de éster tert.-butil del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoilsulfamoil)-metil]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico en 5 ml de CH₂Cl₂. La mezcla obtenida se agitó en un horno de microondas a 100° por 15 minutos, de la mezcla obtenida el solvente se evaporó y la evaporación del residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice.

10 Se obtuvo el éster tert.-butil del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoilsulfamoil)-metilen]-piperidin-1-carboxílico. p.f. 132-136°.

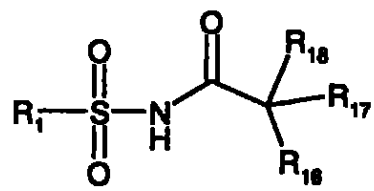
e. Éster tert-butil del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoilsulfamoil)-metil]-piperidin-1-carboxílico

15 Una solución de 880 mg de éster tert.-butil del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoilsulfamoil)-metilen]-piperidin-1-carboxílico en 100 ml de MeOH, se hidrogenó (Pd/C al 10 % como un catalizador). De la mezcla obtenida, el catalizador se filtró completamente y el solvente se evaporó.

20 Se obtuvo el éster tert-butil del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoilsulfamoil)-metil]-piperidin-1-carboxílico.

Análogamente a los métodos descritos en los PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de partida apropiados, los compuestos de la fórmula

78
78



5

en donde R₁₈ es hidrógeno y R₁ y R₁₈ + R₁₇ son como se describe en la TABLA 1 (compuestos de la fórmula I, en donde m es 0, n es 0, y R₁ es un grupo de la formula VII) se obtienen, si no se indica de otra manera en la TABLA 1. Si no se indica de otra manera, en la TABLA 1 los
10 datos ¹³C-RMN y ¹H-RMN se determinan en CDCl₃.

TABLA 1

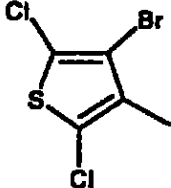
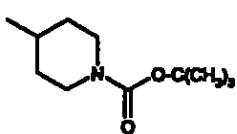
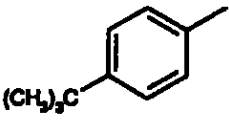
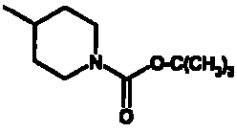
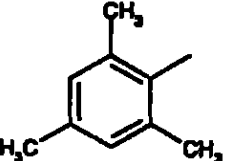
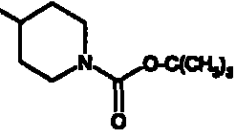
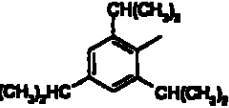
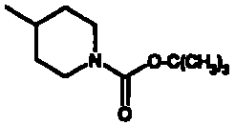
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
1			DMSO-d6): δ = 1.40 (s, 9H); 1.41-1.82(m, 4H); 2.42 (m, 1H), 2.78 (t, 2H); 4.08 (d, 2H)
2			1.20-1.38 (m, 2H); 1.30 (s, 9H); 1.64 (d, 2H); 2.35 (m, 1H); 2.60-2.80 (m, 2H); 3.82 (d, 2H); 7.58 + 7.78 (2m, 4H)
3			1.41 (s, 9H); 1.43-1.80 (m, 2H); 2.35 (s, 3H); 2.34-2.42 (m, 1H); 2.72 (s, 6H); 2.60-2.80 (m, 2H); 3.98-4.14 (m, 2H); 6.98 (s, 2H); 8.98 (s, 1H)
4			1.24; 1.26; 1.28; 1.29; 1.32 (5s, 18H); 1.43 (s, 9H); 1.45-1.78 (m, 5H); 1.70 (t, 2H); 2.91 (sep, 1H); 4.03-4.25 (m + sep, 4H); 7.24 (s, 2H); 8.44 (s, 1H)

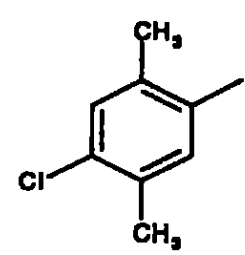
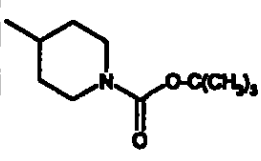
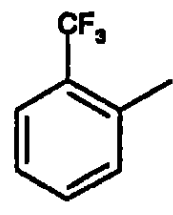
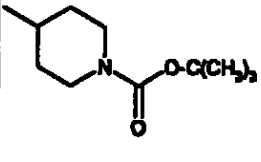
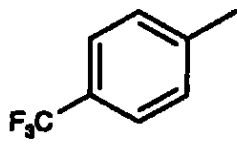
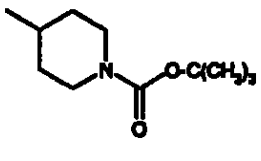
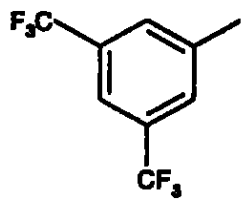
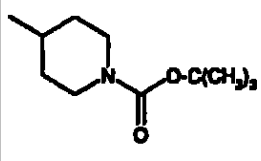
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
5			1.40 (s, 9H); 1.40-1.60 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.38 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.56 (s, 3H); 2.72 (t, 2 H); 4.04 (d,2H); 7.22 (s,1H); 7.98 (s, 1 H)
6			1.41 (s, 9H); 1.41-1.82 (m, 4H); 2.38 (m, 1H), 2.75 (t, 2H); 4.08 (d, 2H); 7.58-7.81 (m, 2H); 7.85 (m, 1H); 8.50 (m, 1H)
7			1.42 (s, 9H); 1.45-1.90 (m, 4H); 2.35 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.05 (d, 2H); 8.30 (amplio, 4H)
8			1.41 (s, 9H); 1.45-1.68 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 2.30-2.40 (m, 1H); 2.80 (t, 2H); 4.10 (d, 2H); 8.15 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.54 (s, 2H). 1.40 (S, 9H); 1.40-1.60 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.30(m, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.04 (d, 2H)

5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
9			1.12-1.36 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.63 (d, 2H); 2.36-2.42 (m, 1H); 2.60-2.80 (m, 2H); 2.96 (t, 2H); 3.55 (q, 2H); 3.80 (s, 3H); 3.84 (d, 2H); 7.18 (d, 1H); 7.46-7.52 (m, 3H); 7.61 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 8.24 (d, 1H)
10			1.40 (s, 9H); 1.40-1.60 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.30 (m, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 6.95 (d, 2H); 7.90 (2, 2H)
11			1.40 (s, 9H); 1.40-1.60 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.38 (m, 1H); 2.72 (t, 2H); 3.85 (s, 3H); 4.00 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.18 (dd, 1H); 7.60 (d, 1H)
12			1.41 (s, 9H); 1.56-1.90 (m, 4H); 2.30 (m, 1H); 2.72 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 7.34 (d, 2H); 8.10 (d, 2H); 8.22 (s, 1H)

82
82

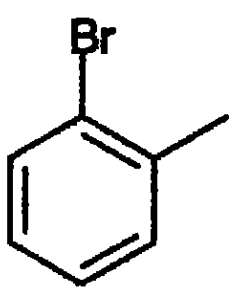
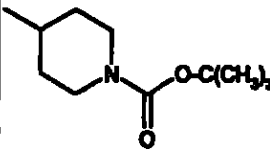
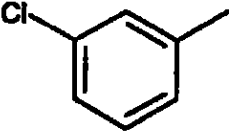
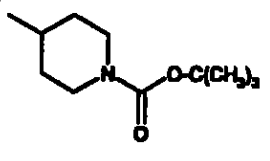
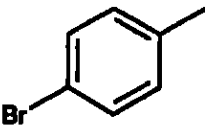
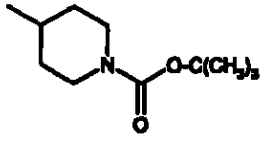
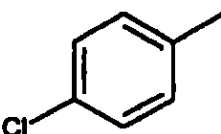
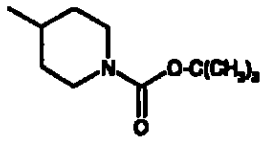
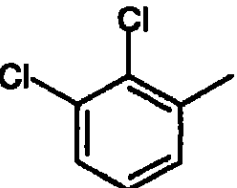
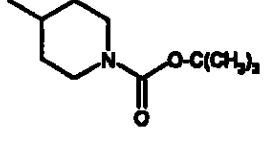
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
13			1.41 (s, 9H); 1.50-1.90 (m, 4H); 2.40 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 7.41-7.59 (m, 2H); 7.74 (d, 1H); 8.28 (d, 1H); 8.60 (s, 1H)
14			1.18-1.38 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.70 (d, 2H); 2.38-2.45 (m, 1H); 2.60-2.80 (m, 2H); 3.82 (d, 2H); 7.62 + 7.90 (2m, 4H)
15			1.20-1.38 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.65 (d, 2H); 2.40 (m, 1H); 2.60-2.80 (m, 2H); 3.84 (d, 2H); 7.80 + 7.83 (2m, 4H)
16			1.20-1.35 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.63 (d, 2H); 2.41 (m, 1H); 2.73 (t, 2H); 3.90 (d, 2H); 7.70 + 7.90 (2m, 4H)
17			1.40 (s, 9H); 1.40-1.60 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.38 (m, 1H); 2.72 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 7.38 (t, 1H); 7.62 (d, 1H); 8.13 (d, 1H)

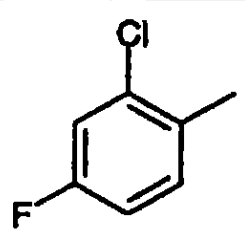
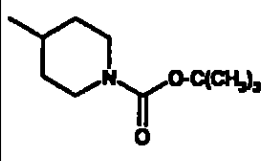
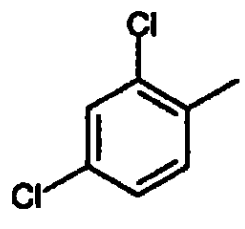
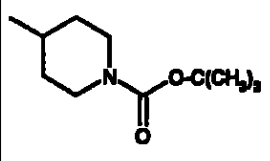
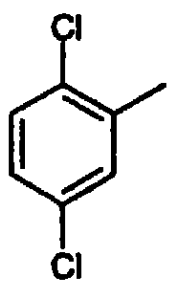
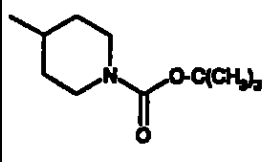
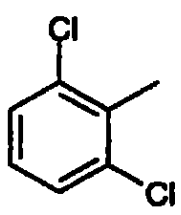
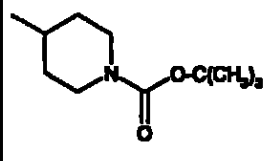
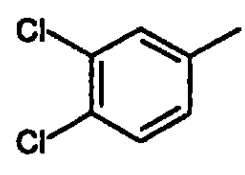
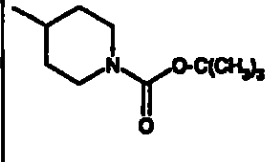
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
18			1.41 (s, 9H); 1.38-1.90 (m, 4H); 2.39 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.08 (d, 2H); 7.13-7.30 (m, 2H); 8.26 (m, 1H)
19			1.41 (s, 9H); 1.40-1.93 (m, 4H); 2.40 (m, 1H); 2.80 (t, 2H); 4.08 (d, 2H); 7.50 (dd, 1H); 7.54 (d, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.58 (s, 1H)
20			1.40(s, 9H); 1.40-1.60 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.38 (m, 1H); 2.72 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 7.38-7.50 (m, 2H); 8.18 (m, 1H)
21			1.41 (s, 9H); 1.41-1.85 (m, 4H); 2.40 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.08 (d, 2H); 7.38-7.54 (m, 3H)
22			1.43 (s, 9H); 1.44-1.95 (m, 4H); 2.31 (m, 1H); 3.76 (t, 2H); 4.08 (d, 2H); 7.82 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.18 (d, 1H)

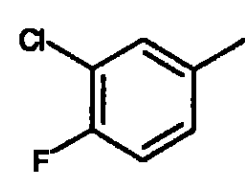
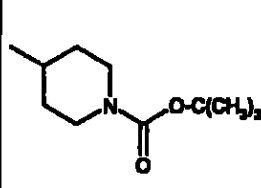
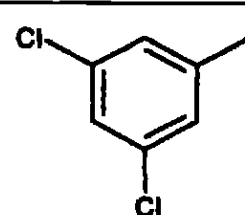
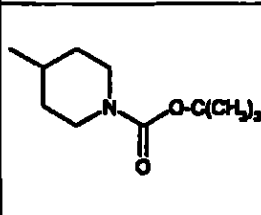
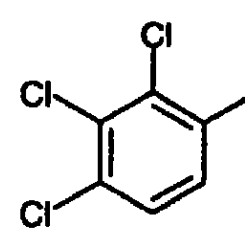
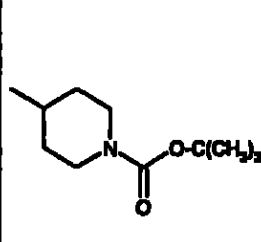
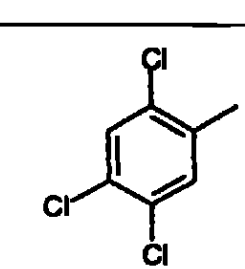
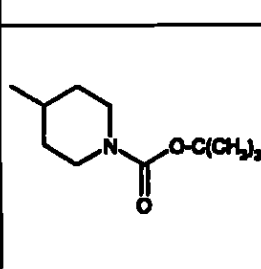
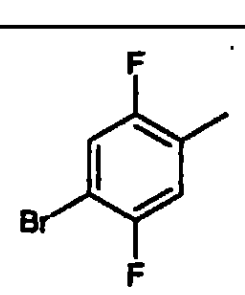
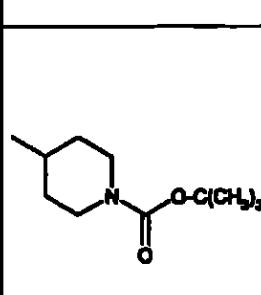
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
23			1.41 (s, 9H); 1.41-1.88 (m, 4H); 2.30 (m, 1H); 2.74 (t, 2H); 4.08 (d, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.98 (m, 1H); 8.04 (m, 1H); 8.30 (s, 1H)
24			1.42 (s, 9H); 1.35-1.90 (m, 4H); 2.38 (m, 1H); 2.76 (t, 2H); 4.02 (m, 2H); 7.56 (s, 1H); 7.81 (s, 2H)
25			1.41 (s, 9H); 1.40-1.91 (m, 4H); 2.38 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.08 (d, 2H); 7.01 (d, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.42 (s, 1H)
26			1.41 (s, 9H); 1.38-1.88 (m, 4H); 2.40 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.10 (d, 2H); 7.61 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.42 (s, 1H)
27			0.90 (m, 1H); 1.20-1.90 (m, 3H); 1.43 (s, 9H); 2.40 (m, 1H); 2.80 (t, 2H); 4.10 (d, 2H); 7.43 (dd, 1H); 7.83 (dd, 1H); 8.48 (s, 1H)

85
85

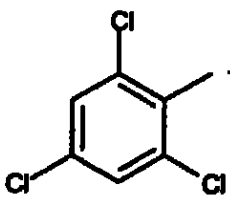
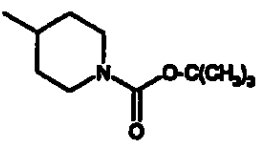
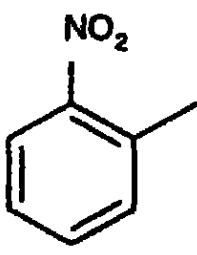
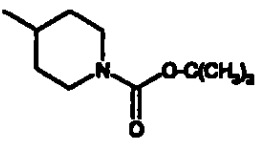
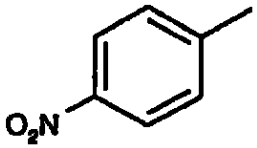
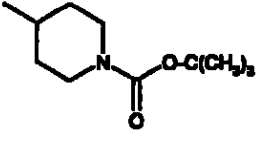
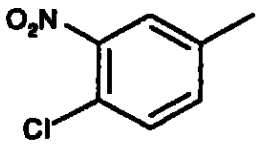
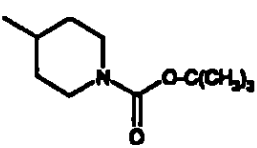
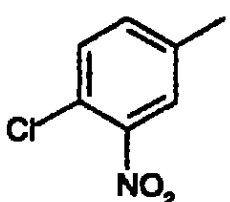
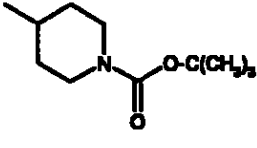
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
28			1.40 (s, 9H); 1.40-1.90 (m, 4H); 2.40 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.08 (d, 2H); 7.50 (s, 2H); 8.84 (s, 1H)
29			1.40 (s, 9H); 1.40-1.60 (m, 4H); 1.72 (m, 2H); 2.40 (m, 1H); 2.80 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 7.78-7.82 (m, 3H); 8.42 (m, 1H)
30			1.42 (s, 9H); 1.42-1.88 (m, 4H); 2.35 (m, 1H); 2.74 (t, 2H); 4.04 (d, 2H); 8.22 y 8.38 (AB, 4H); 8.42 (s, 1H)
31			1.42 (s, 9H); 1.40-1.98 (m, 6H); 1.38 (m, 1H); 1.79 (t, 2H); 4.10 (d, 2H); 7.75 (d, 1H); 8.23 (dd, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.62 (s, 1H)
32			1.40 (s, 9H); 1.42-1.90 (m, 4H); 2.38 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 4.10 (d, 2H); 7.72 (d, 1H); 8.21 (dd, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.50 (d, 1H)

5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
33			8.22 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.61 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73-3.82 (m, 2H), 2.65-2.77 (br.s, 1H), 2.07-2.16 (br.s, 1H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.17-1.29 (m, 2H)
34			1.44 (s, 9H); 1.65-1.99 (m, 4H); 2.30 (s, 3H); 2.40 (m, 1H); 2.70 (s, 6H); 3.02-3.30 (2m, 2H); 3.54-3.82 (2m, 2H); 7.24 (s, 2H)
35			1.18-1.35 (m, 18H); 1.48 (s, 9H); 1.44-1.94 (m, 4H); 2.40 (m, 1H); 2.90 (sep, 1H); 3.08-3.19 (2m, 2H); 3.51-3.63 (2m, 2H); 4.20 (sep, 2H); 7.07 (s, 1H); 7.18 (s, 2H)
36			1.43 y 1.48 (2s, 9H); 7.78 (m, 2H); 7.80 (m, 1H); 8.50 (m, 1H) (mezcla de rotameros)

87
87

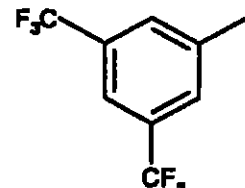
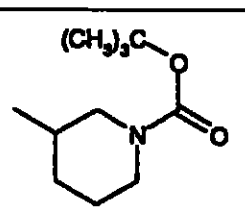
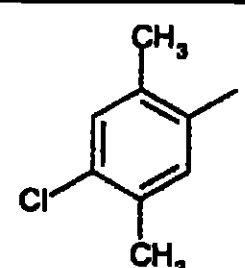
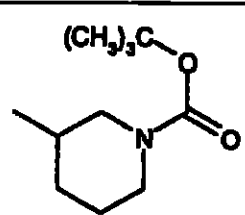
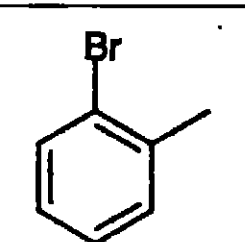
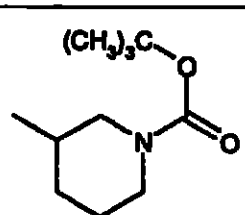
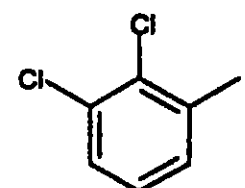
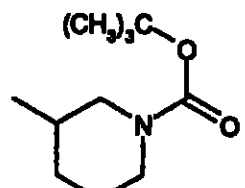
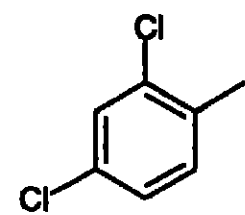
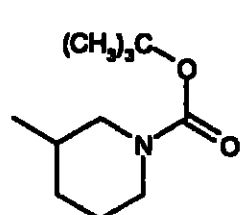
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
37			1.35-1.60 (m, 11H); 1.70-2.20 (m, 2H); 2.50 (m, 1H); 3.20-3.40 (m, 4H); 8.10 (s, 1H); 8.55 (s, 2H)
38			1.40-1.55 (m, 11H); 1.80 (m, 2H); 2.40 (s, 3H); 2.42 (m, 1H); 2.60 (s, 3H); 3.10-3.80 (m, 4H); 7.22 (s, 1H); 8.00 (s, 1H)
39			1.42 y 1.50 (2s, 9H), 7.40-7.50 (m, 2H); 7.63 (dd, 1H); 8.28 (dd, 1H) (mezcla de rotameros)
40			1.50 (m, 11H); 2.50 (m, 1H); 3.20-3.60 (m, 3H); 3.70 (m, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.50 (d, 1H); 8.20 (d, 1H)
41			1.50 (s, 9H); 1.78-2.00 (m, 4H); 2.46 (m, 1H); 3.18-3.58 (m, 3H); 3.62-3.78 (m, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.54 (d, 1H); 8.19 (d, 1H)

88
78

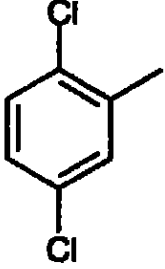
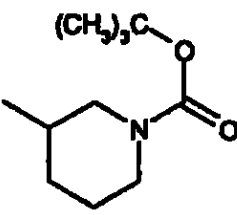
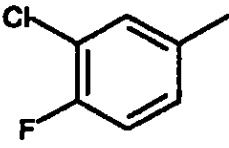
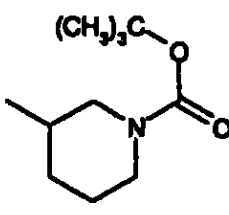
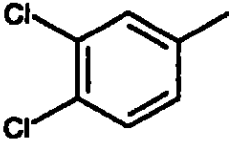
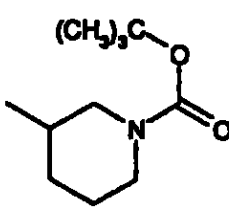
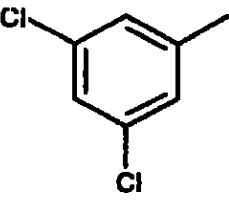
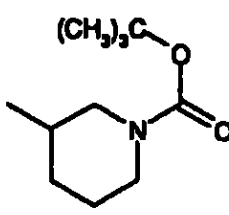
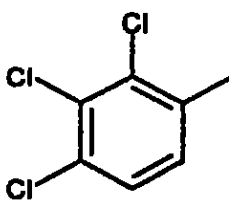
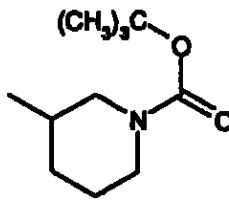
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
42			1.43 (s, 9H); 1.50 (m, 2H); 1.90 (m, 2H); 2.50 (m, 1H); 3.20-3.80 (m, 4H); 7.40-7.58 (m, 2H); 8.22 (d, 1H)
43			1.48 (s, 9H); 1.70-2.10 (m, 4H); 2.42 (m, 1H); 3.40 (m, 2H); 3.58 (m, 2H); 7.20-7.29 (m, 1H); 7.98 (ddd, 1H); 8.10 (dd, 1H)
44			1.52 (s, 9H); 1.60-2.15 (m, 4H); 2.51 (m, 1H); 3.30-3.72 (m, 4H); 7.60 (d, 1H); 7.86 (dd, 1H); 8.10 (d, 1H)
45			1.51 (s, 9H); 1.62-2.16 (m, 4H); 2.50 (m, 1H); 3.35-3.66 (m, 4H); 7.58 (t, 1H); 7.94 (d, 2H)
46			1.50 (s, 9H); 1.79-1.99 (m, 4H); 2.51 (m, 1H); 3.27-3.72 (m, 4H); 7.58 (d, 1H); 8.10 (d, 1H)

5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
47			1.50 (s, 9H); 1.75-2.02 (m, 4H); 2.53 (m, 1H); 3.22-3.80 (m, 4H); 7.48 (dd, 1H); 7.82 (dd, 1H)
48			1.50 (s, 9H); 1.70-2.02 (m, 4H); 2.50 (m, 1H); 3.22-3.38 (m, 1H); 3.40-3.58 (m, 2H); 3.68 (m, 1H); 7.60 (s, 1H); 8.34 (s, 1H)
49			1.43 (s, 9H); 1.40-1.98 (m, 4H); 2.50 (m, 1H); 3.23-3.40 (2m, 2H); 3.54 y 3.74 (2m, 2H); 7.52 (s, 2H)
50			1.40-2.00 (m, 13H), 2.50 (m, 1H); 2.98-3.20 (m, 2H); 3.70 (m, 2H); 3.98 (d, 2H); 7.80 (m, 3H); 8.40 (m, 1H)
51			1.24 (d, 6H); 1.42 (s, 9H); 1.44-1.90 (m, 4H); 2.35 (m, 1H); 2.78 (t, 2H); 3.00 (sept, 1H); 4.05 (d, 1H); 7.38 (d, 2H); 7.90 (d, 2H); 8.28 (s, 1H)

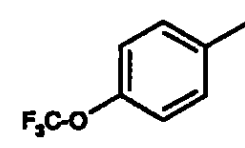
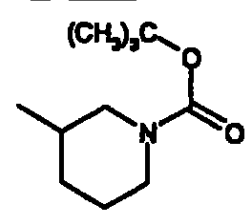
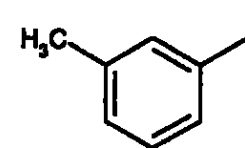
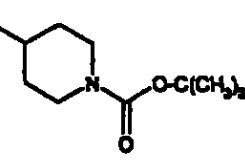
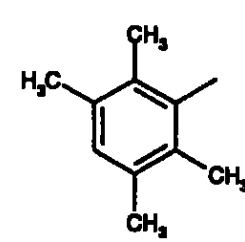
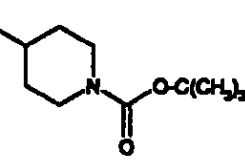
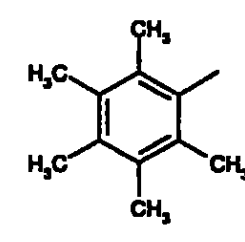
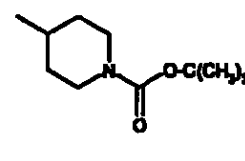
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
57			1.43 (s, 9H); 1.43-2.10 (m, 4H); 2.42 (m, 1H); 3.26-3.59 (m, 4H); 7.30 (d, 2H); 8.08 (d, 2H)
58			1.44 (s, 9H); 1.52-1.61 (m, 2H); 1.76 (m, 2H); 2.31 (m, 1H); 2.46 (s, 3H); 2.73 (m, 2H); 4.05 (amplio, 2H); 7.41-7.49 (m, 2H); 7.82-7.88 (m, 2H); 8.30 (bs, 1H)
59			(DMSO-d ₆): 1.32 (m, 2H); 1.43 (s, 9H); 1.76 (m, 2H); 2.32 (s, 6H); 2.52 (m, 1H); 2.70-2.82 (amplio, 2H); 3.40 (s, 6H); 3.95 (d, 2H); 7.35 (s, 1H)
60			(DMSO-d ₆): 1.22 (m, 2H); 1.38 (s, 9H); 1.66 (d, 2H); 2.18 (s, 6H); 2.22 (s, 3H); 2.42 (m, 1H); 2.54 (s, 6H); 2.59-2.76 (m, 2H); 3.87 (d, 2H); 12.08 (bs, 1H)

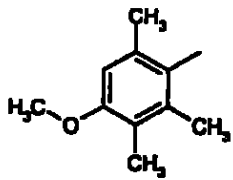
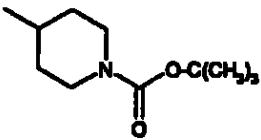
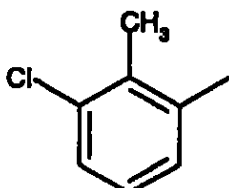
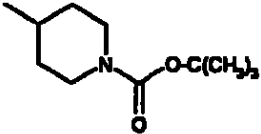
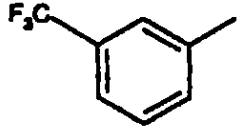
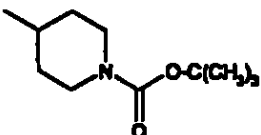
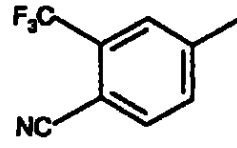
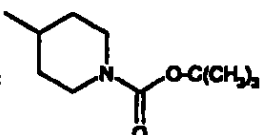
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
61			(DMSO-d ₆): 1.02 (m, 2H); 1.16 (s, 9H); 1.44 (m, 2H); 1.87 (s, 3H); 2.12-2.25 (m, 1H); 2.43 (s, 3H); 2.48 (amplio, 2H); 3.61 (s, 3H); 3.65 (d, 2H); 6.60 (s, 1H); 11.83 (bs, 1H)
62			1.44 (s, 9H); 1.53 (m, 2H); 1.74 (m, 2H); 2.35 (m, 1H); 2.66 (s, 3H); 2.75 (m, 2H); 4.03 (d, 2H); 7.32 (dt, 1H); 7.62 (dd, 1H); 8.11 (dd, 1H)
63			1.43 (s, 9H); 1.53 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.31 (m, 1H); 2.73 (m, 2H); 4.01 (m, 2H); 7.70 (t, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.26-8.30 (m, 2H)
64			DMSO-d ₆ : 1.10 (m, 2H); 1.23 (s, 9H); 1.48 (m, 2H); 1.97 (m, 1H); 2.50-2.64 (amplio, 2H); 3.60 (d, 2H); 8.02 (dd, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.10 (d, 1H)

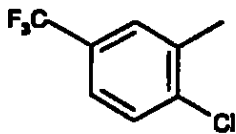
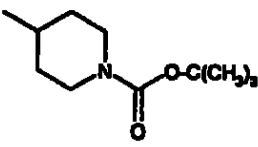
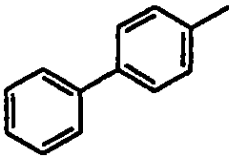
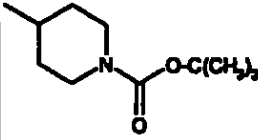
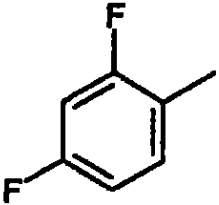
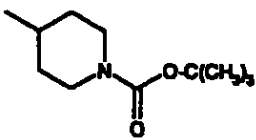
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
65			CDCl ₃ + 5% CD ₃ OD: 1.44 (s, 9H); 1.53 (m, 2H); 1.78 (d, 2H); 2.41 (m, 1H); 2.78 (m, 2H), 4.03 (m, 2H); 7.67 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 8.51 (d, 1H)
66			(DMSO-d ₆): 1.03 (m, 2H); 1.45 (m, 2H); 2.18 (m, 1H); 2.41-2.52 (m, 2H); 3.63 (d, 2H); 7.30-7.35 (m, 1H); 7.40 (t, 2H); 7.53 (d, 2H); 7.67 y 7.72 (AB, 4H)
67			1.44 (s, 9H); 1.57 (m, 2H); 1.79 (m, 2H); 2.37 (m, 1H); 2.77 (m, 2H); 4.07 (amplio, 2H); 6.97 (m, 1H); 7.08 (m, 1H); 8.12 (m, 1H), 8.45-8.85 (amplio, 1H)

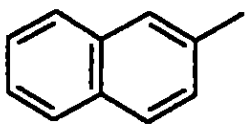
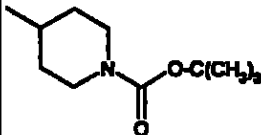
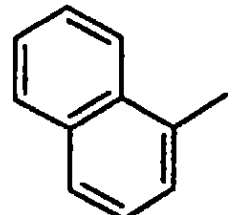
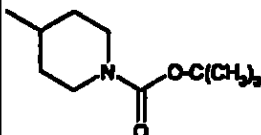
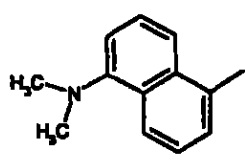
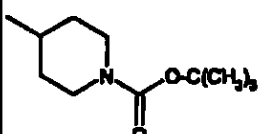
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
68			CDCl ₃ + 5% CD ₃ OD: 1.42 (s, 9H); 1.50 (m, 2H); 1.71 (m, 2H); 2.34 (m, 1H); 2.75 (m, 2H); 7.60-7.70 (m, 2H); 7.90-8.05 (m, 4H); 8.63 (s, 1H)
69			1.34-1.44 (m, 9+2H); 1.61 (m, 2H); 2.29 (m, 1H); 2.67 (t, 2H); 3.91 (dt, 2H); 7.57-7.63 (m, 2H); 7.67 (m, 1H); 7.96 (dd, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.48 (dd, 1H); 8.58 (dd, 1H)
70			CDCl ₃ + 5% CD ₃ OD: 1.39 (s, 9H); 1.42 (m, 2H); 1.62 (m, 2H); 2.29 (m, 1H); 2.67 (m, 2H); 2.90 (s, 6H); 3.93 (m, 2H); 7.16 (d, 1H); 7.52-7.61 (m, 2H); 8.19 (d, 1H); 8.48 (dd, 1H); 8.59 (d, 1H)

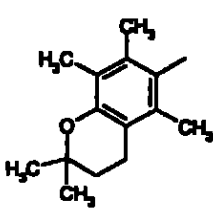
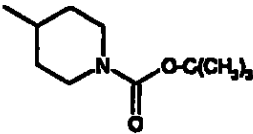
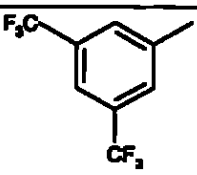
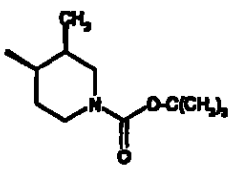
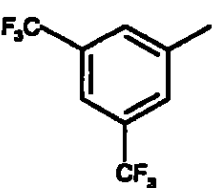
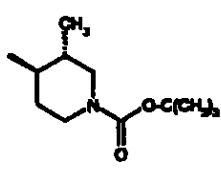
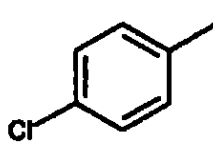
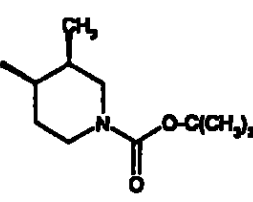
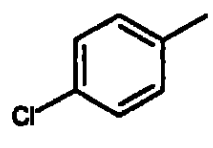
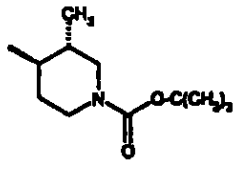
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
71			(DMSO-d ₆): 0.99 (m, 2H); 1.04 (s, 6H); 1.13 (s, 9H); 1.43 (m, 2H); 1.56 (t, 2H); 1.83 (s, 3H); 2.15-2.23 (m, 1H); 2.24-2.27 (m, 5H); 3.39 (t, 2H); 2.42- 2.48 (amplio, 2H); 3.65 (d, 2H)
72			141.53, 133.45, 133.10, 129.33, 128.00, 80.35, 32.06, 28.74 (cis)
73			154.89, 141.61, 133.44, 133.10, 129.27, 127.92, 124.04, 121.33, 80.71, 67.48, 51.98, 33.31, 28.77, 16.90 (trans)
74			171.63, 155.41, 141.28, 137.19, 130.31, 128.72, 80.20, 67.48, 46.34, 32.05, 28.76, 13.01 (cis)
75			172.36, 154.83, 141.31, 137.18, 130.26, 129.75, 80.42, 51.87, 33.38, 28.76, 17.04 (trans)

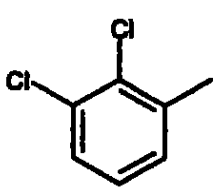
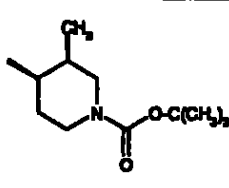
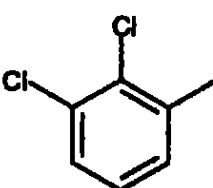
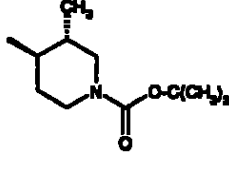
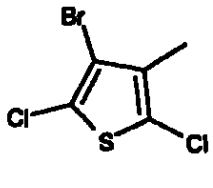
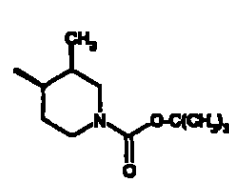
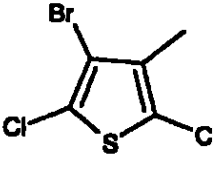
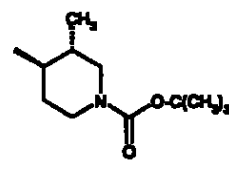
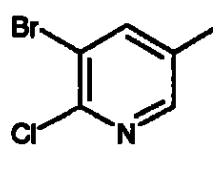
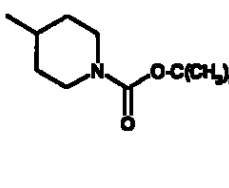
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
76			171.78, 155.40, 138.26, 136.08, 135.90, 132.07, 130.47, 128.10, 80.16, 67.48, 46.49, 31.95, 28.78, 12.93 (cis)
77			172.34, 154.77, 138.28, 136.11, 135.95, 132.01, 128.09, 80.39, 67.48, 51.98, 33.17, 28.77, 17.08 (trans)
78			172.08, 155.42, 137.67, 131.09, 126.31, 108.53, 80.22, 67.48, 46.58, 31.89, 28.78, 13.07 (cis)
79			172.85, 154.79, 108.49, 80.43, 67.48, 51.87, 33.16, 28.79, 17.21 (trans)
80			1.45 (s, 9H), 1.55 (dq, 2H), 1.75 (amplio d, 2H), 2.32 (tt, 1H), 2.75 (bt, 2H), 4.05 (amplio d, 2H), 8.58 (d, 1H), 8.88 (d, 1H)

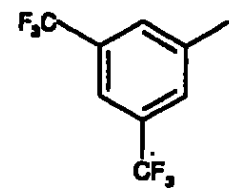
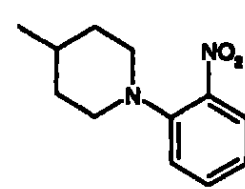
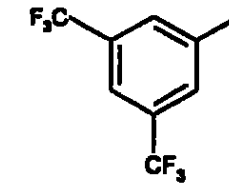
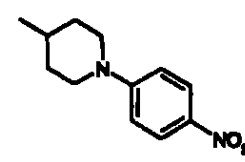
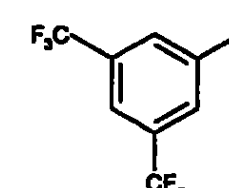
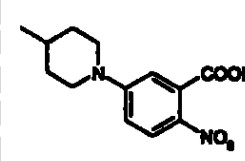
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
81			δ = 1.80-1.95 (m, 4H); 2.32-2.40 (m, 1H); 2.73- 2.83 (m, 2H); 3.22 (bd, 2H); 6.98 (t, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.42 (dt, 1H); 7.71 (dd, 1H); 7.94 (s, 1H); 8.48 (s, 2H)
82			1.40-1.52 (m, 2H); 1.68- 1.76 (m, 2H); 2.56 (m, 1H); 3.03 (dt, 2H); 3.98 (dt, 2H); 6.98 (d, 2H); 8.00 (d, 2H); 8.17 (s, 1H); 8.25 (s, 2H)
83			224-227°

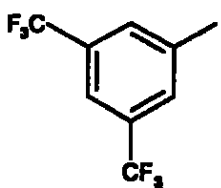
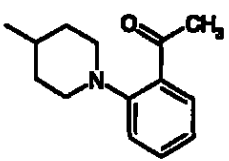
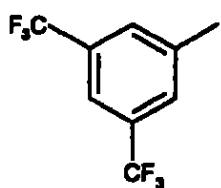
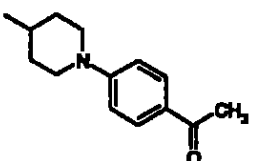
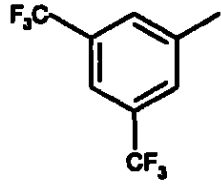
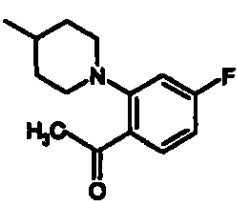
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
84			(DMSO-d ₆): 1.57 (dq, 2H), 1.79 (amplio d, 2H), 2.31 (tt, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.66 (dt, 2H), 3.07 (dt, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.40 (dt, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.49 (s, 1H)
85			(DMSO-d ₆): 1.43 (dq, 2H), 1.70 (dd, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 3.79 (m, 2H), 4.05 (amplio, 1H, NH), 6.90 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.25 (s, 2H)
86			189-192°

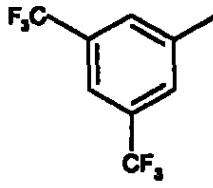
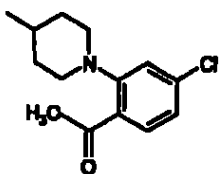
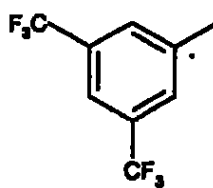
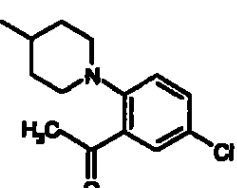
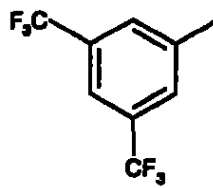
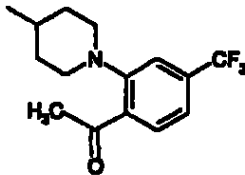
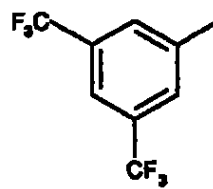
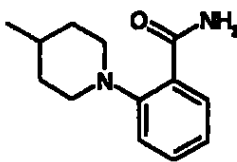
5

10

15

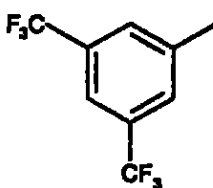
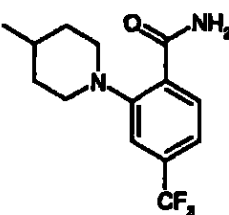
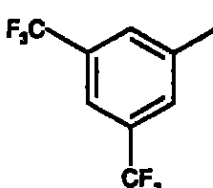
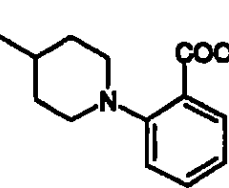
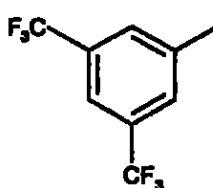
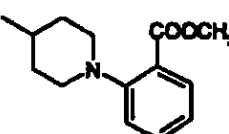
20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
87			81-83°
88			84-87°
89			158-161°
90			95-97°

100
100

5
10
15
20
25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
91			1.73-1.88 (m, 2H); 1.94-2.08 (m, 2H); 2.30-2.40 (m, 1H); 2.65-2.78 (m, 2H); 3.15-3.22 (m, 2H); 6.85 (d, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.43 (s, 2H); 9.08 (d, 1H)
92			(DMSO-d ₆): 1.53-1.66 (m, 2H); 1.89-1.98 (m, 2H); 2.50-2.62 (m, 1H); 2.90-3.14 (m, 4H); 7.35-7.40 (m, 2H); 7.62 (m, 1H); 7.96 (d, 1H); 8.43 (s, 2H); 8.58 (s, 1H)
93			(DMSO-d ₆): 1.55 (dq, 2H); 1.72 (dd, 2H); 2.04-2.13 (m, 1H); 2.65 (dt, 2H); 3.15 (dt, 2H); 3.78 (s, 3H); 6.95 (t, 1H); 7.05(d, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.54 (dd, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.33 (s, 1H)

101
(0)

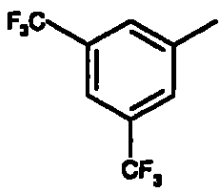
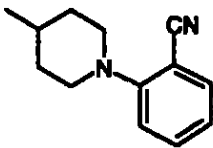
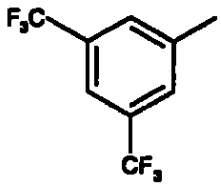
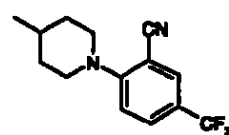
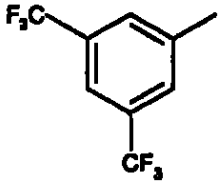
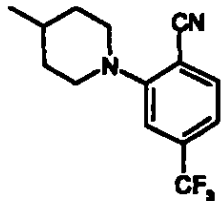
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
94			(DMSO-d ₆): 1.40 (dq, 2H); 1.57 (dd, 2H); 1.85-1.95 (m, 1H); 2.55 (dt, 2H); 3.12-3.22 (m, 2H); 6.81 (t, 1H); 6.90 (d, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.43 (d, 1H); 8.02 (s, 1H); 8.09 (s, 2H)
95			(DMSO-d ₆): 1.57 (dq, 2H); 1.80 (dd, 2H); 2.23-2.34 (m, 1H); 2.92 (dt, 2H); 3.60 (dt, 2H); 7.22 (d, 1H); 7.79 (dd, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.33 (s, 3H)
96			(DMSO-d ₆): 1.52-1.65 (m, 2H); 1.73-1.84 (m, 2H); 2.10-2.22 (m, 1H); 2.85 (dt, 2H); 3.42-3.53 (m, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.87 (d, 1H); 8.24 (s, 1H); 8.29 (s, 2H)

102
102

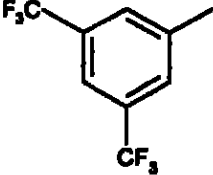
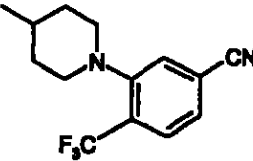
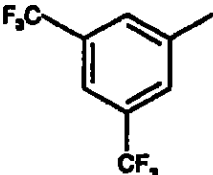
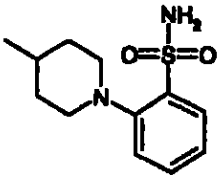
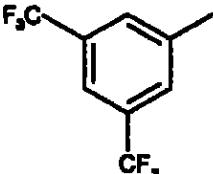
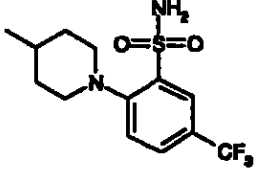
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
97			(DMSO-d ₆): 1.51 (dq, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.74 (t, 2H), 2.93 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.46 (s, 1H).
98			(DMSO-d ₆): 1.62-1.75 (m, 2H); 1.78-1.86 (m, 2H); 2.16-2.26 (m, 1H); 2.75 (dt, 2H); 3.04-3.13 (m, 2H); 7.37 (dd, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.64 (dd, 1H); 7.88 (d, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.38 (s, 2H)
99			(DMSO-d ₆): 1.51-1.80 (m, 4H), 2.13 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.12 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.30 (s, 2H).

103

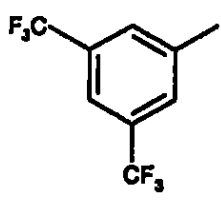
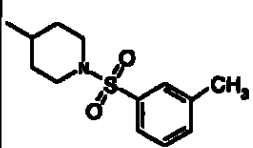
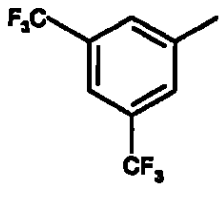
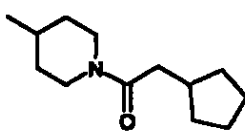
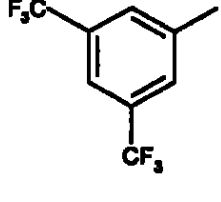
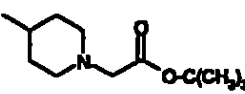
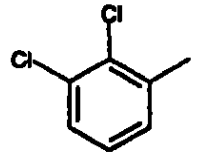
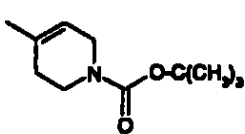
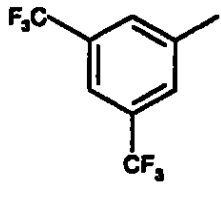
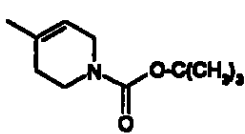
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
100			(DMSO-d ₆): 1.42 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 2.19-2.33 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 4H), 8.38 (s, 2H), 8.56 (s, 2H)
101			111-114°
102			115-119°
103			163.8, 154.77, 138.30, 136.01, 135.92, 132.04, 130.82, 128.04, 80.85, 28.77, 24.39
104			141.46, 136.06, 133.38, 133.04, 129.61, 128.03, 124.09, 121.37, 80.98, 28.75, 24.40

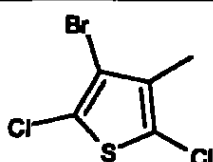
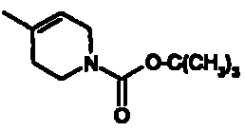
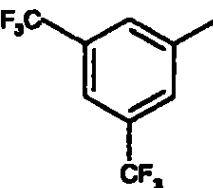
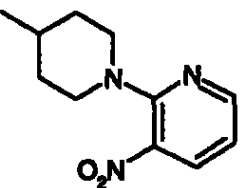
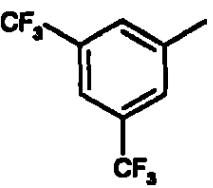
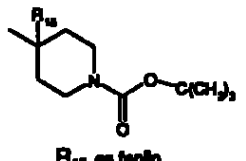
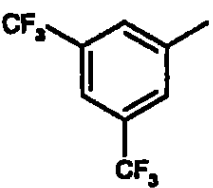
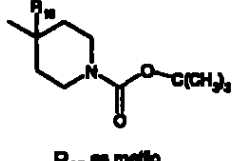
5

10

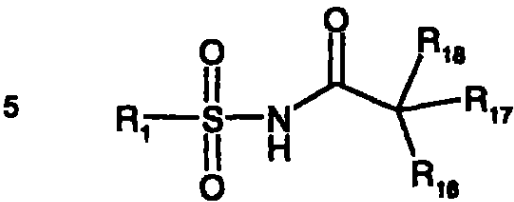
15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
105			164.17, 154.79, 135.90, 130.75, 126.26, 108.61, 80.89, 28.78, 24.40
106			(DMSO-d ₆): 1.47 (dq, 2H); 1.78 (dd, 2H); 2.51-2.57 (m, 1H); 2.97 (dt, 2H); 3.67 (dt, 2H); 6.88 (dd, 1H); 8.22 (dd, 1H); 8.38 (dd, 1H); 8.42 (s, 2H); 8.54 (s, 1H)
107		 R ₁₆ es fenilo	(DMSO-d ₆): δ= 1.10-1.20 (m, 2H); 1.32 (s, 9H); 1.59 (m, 2H); 2.42 (amplio, 1H); 2.98 (m, 2H); 6.95- 7.06 (m, 3H); 7.16-7.21 (m, 2H); 7.75 (s, 1H); 8.10 (s, 2H)
108		 R ₁₆ es metilo	131-135°

Análogamente a los métodos como se describen en los
PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero con el uso de
materiales de partida apropiados, los compuestos de la fórmula



en donde R₁₈ es hidrógeno y R₁ y R₁₈ + R₁₇ son como se define en la
Tabla 2 (compuestos de la fórmula I, en donde m es 0, n es 0, y R₁ es
un grupo de la fórmula (VII) se obtienen. Si no se indica lo contrario en
10 la TABLA 2, los datos ¹HRMN y ¹³C-RMN se determinan en CDCl₃.

TABLA 2

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
109			δ = 0.98 (q, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.36-2.26 (m, 8H), 2.98 (t, 2H); 4.52 (amplio, 1H)
110			0.94 (dq, 2H), 1.33-1.49 (m, 12H), 1.83 (amplio d, 2H), 1.91 (amplio d, 2H), 2.14 (tt, 1H), 2.95 (d, 2H), 7.28 (s, 1H)
111			0.92 (dq, 2H), 1.32-1.48 (m, 12H), 1.65 (amplio, 1H), 1.82 (d, 2H), 1.88 (d, 2H), 2.09 (tt, 1H), 2.93 (d, 2H), 7.61 (s, 1H)

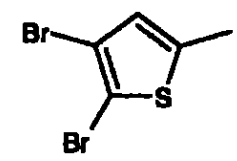
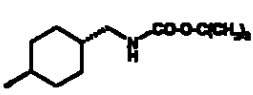
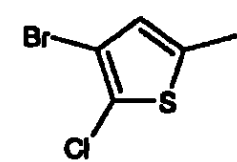
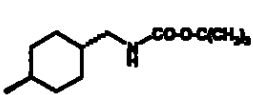
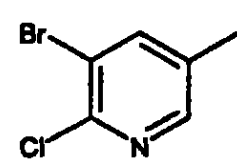
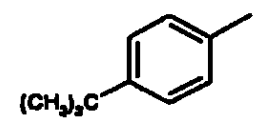
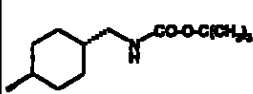
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
112			0.93 (dq, 2H), 1.35-1.50 (m, 11H), 1.76-2.05 (m, 5H), 2.10 (tt, 1H), 2.95 (d, 2H), 4.72 (amplio, 1H), 7.63 (s, 1H)
113			0.94 (dq, 2H), 1.35-1.49 (m, 12H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.11 (tt, 1H), 2.94 (d, 2H), 4.78 (amplio, 1H), 7.65 (s, 1H)
114			0.92 (dq, 2H), 1.31-1.46 (m, 12H), 1.83 (amplio t, 2H), 2.03-2.14 (m, 3H), 2.93 (d, 2H), 4.72 (amplio, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.87 (d, 1H)
115			0.90 (m, 2H); 1.30 (m, 1H); 1.38 (s, 9H); 1.42 (s, 9H); 1.75-2.20 (m, 7H); 2.98 (t, 2H); 4.52 (amplio, 1H); 7.55 (d, 2H); 7.92 (d, 2H); 8.30 (s, 1H)

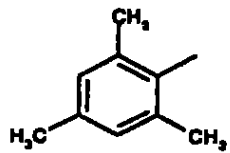
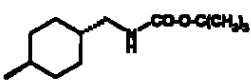
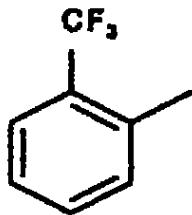
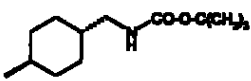
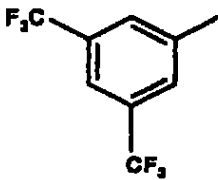
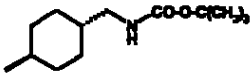
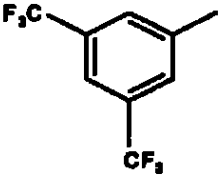
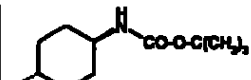
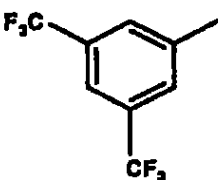
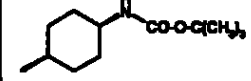
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
116			0.92 (q, 2H); 1.41 (s, 9H); 1.25-2.18 (m, 8H); 2.35 (s, 3H); 2.70 (s, 6H); 2.98 (t, 2H); 4.50 (amplio, 1H); 6.94 (s, 2H); 8.52 (s, 1H)
117			0.92 q, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.20-2.18 (m, 8H); 2.94 (t, 2H); 4.58 (amplio, 1H); 7.78 (t, 2H); 7.86 (m, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.50 (dd, 1H)
118			0.95 (m, 2H); 1.20-2.30 (m, 8H); 1.46 (s, 9H); 3.00 (t, 2H); 4.58 (amplio, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.50 (s, 2H)
119			1.02 (q, 2H); 1.39 (s, 9H); 1.40- 1.46 (m, 1H); 1.72-1.88 (m, 5H); 2.08 (t, 1H); 3.30 (amplio, 1H); 4.48 (d, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.35 (s, 2H)
120			1.40 (s, 9H); 1.40-1.80 (m, 8H); 2.25 (m, 1H); 3.55 (m, 1H); 7.92 (s, 1H); 8.36 (s, 2H)

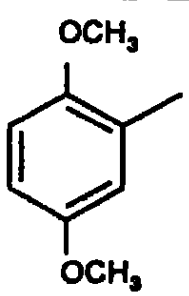
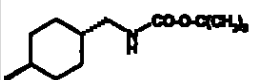
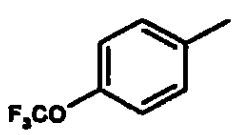
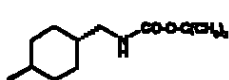
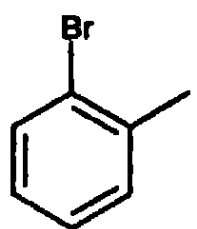
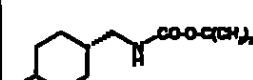
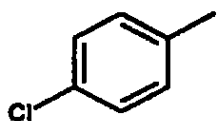
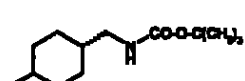
5

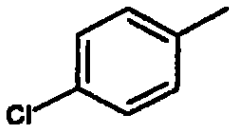
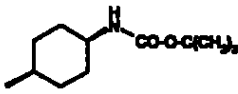
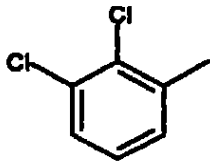
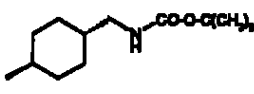
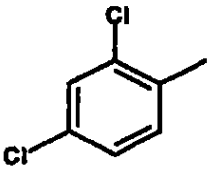
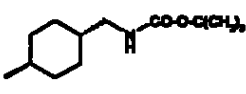
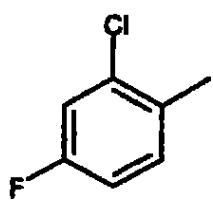
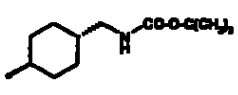
10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
121			1.00 (m, 2H); 1.30-2.00 (m, 7H); 1.42 (s, 9H); 2.20 (t, 1H); .98 (t, 2H); 3.80 (s, 3H); 5.58 (amplio, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.14 (dd, 1H); 7.58 (d, 1H); 8.50 (s, 1H)
122			0.98 (q, 2H); 1.41 (s, 9H); 1.36-2.20 (m, 8H); 2.98 (t, 2H); 4.55 (amplio, 1H); 7.30 y 8.10 (2d, 4H); 8.13 (s, 1H)
123			0.95 (q, 2H); 1.43 (s, 9H); 1.20-2.26 (m, 8H); 2.95 (t, 2H); 4.53 (amplio, 1H); 7.40-7.55 (m, 2H); 7.70 y 8.30 (2dd, 2H); 8.46 (s, 1H)
124			0.91 (q, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.25-1.63 (m, 3H); 1.78-2.18 (m, 5H); 2.96 (t, 2H); 4.58 (amplio, 1H); 7.50 y 7.98 (AB, 2H); 8.38 (s, 1H)

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
125			1.42 (s, 9H); 1.54-1.78 (m, 8H); 2.30 (m, 1H); 3.64 (m, 1H); 4.50 (amplio, 1H); 7.51 y 7.99 (AB, 4H); 8.36 (amplio, 1H)
126			1.00 (m, 2H); 1.30-2.00 (m, 7H); 1.42 (s, 9H); 2.20 (t, 1H); 2.98 (t, 2H); 5.58 (amplio, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.70 (d, 1H); 8.22 (d, 1H)
127			0.98 (q, 2H); 1.41 (s, 9H); 1.55-2.22 (m, 8H); 2.85 (t, 2H); 4.54 (amplio, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.52 (d, 1H); 8.19 (d, 1H)
128			0.98 (q, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.25-2.25 (m, 8H); 2.98 (t, 2H); 4.70 (amplio, 1H); 7.13-7.24 (m, 2H); 8.26 (dd, 1H); 8.58 (s, 1H)

5

10

15

20

25

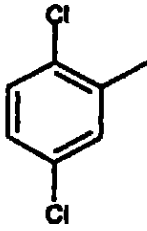
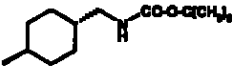
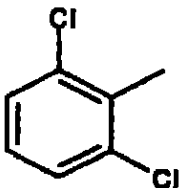
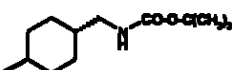
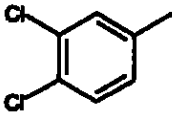
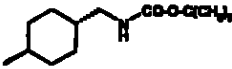
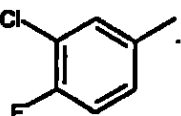
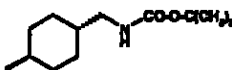
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
129			0.80-2.00 (m, 9H); 1.42 (s, 9H); 2.20 (t, 1H); 2.98 (t, 1H); 4.55 (amplio, 1H); 7.36-7.50 (m, 2H); 8.20 (m, 2H)
130			0.98 (q, 2H); 1.43 (s, 9H); 1.22-2.30 (m, 8H); 2.98 (t, 2H); 4.58 (amplio, 1H); 7.30-7.58 (m, 3H)
131			0.98 (q, 2H); 1.41 (s, 9H); 1.35-2.20 (m, 8H); 2.98 (t, 2H); 4.52 (amplio, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.70 (dd, H); 8.10 (d, 1H)
132			0.94 (q, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.25-1.41 (m, 2H); 1.70-1.96 (m, 5H); 2.10 (t, 1H); 2.94 (t, 2H); 4.58 (amplio, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.96 (m, 1H); 8.12 (m, 1H); 8.39 (s, 1H)

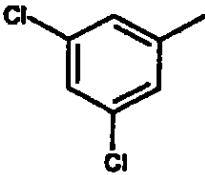
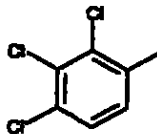
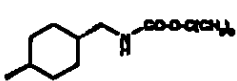
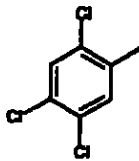
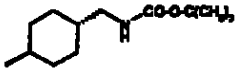
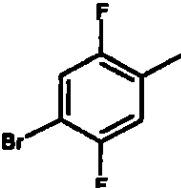
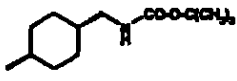
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
133			0.91 (q, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.26-1.70 (m, 3H); 1.78- 2.20 (m, 5H); 2.95 (t, 2H); 4.52 (amplio, 1H); 7.54 (m, 1H); 7.86 (m, 2H); 8.50 (s, 1H)
134			0.98 (q, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.38-2.30 (m, 8H); 2.96 (t, 2H); 4.54 (broad, 1H); 7.60 (d, 1H); 8.08 (d, 1H)
135			(CDCl ₃ + 10% DMSO-d ₆) 0.98 (q, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.25-2.25 (m, 8H); 2.95 (d, 2H); 5.10 (amplio, 1H); 7.60 (s, 1H); 8.24 (s, 1H)
136			0.58-1.04 (m, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.30-1.96 (m, 7H); 2.16 (m, 1H); 2.98 (t, 2H); 4.58 (amplio, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.82 (dd, 1H); 8.65 (s, 1H)

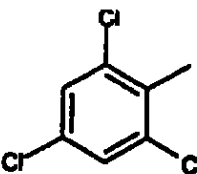
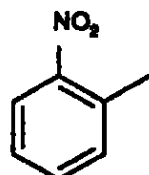
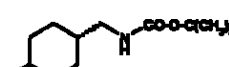
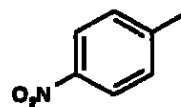
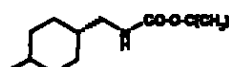
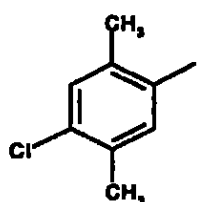
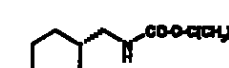
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
137			0.92 (q, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.20-1.54 (m, 2H); 1.70- 2.20 (m, 6H); 2.90 (d, 2H); 7.42 (s, 2H)
138			0.90 (m, 2H); 1.20-2.30 (m, 8H); 1.46 (s, 9H); 2.98 (t, 2H); 4.58 (amplio, 1H); 7.75-7.82 (m, 3H); 8.41 (m, 1H)
139			0.94 (q, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.20-1.45 (m, 1H); 1.60- 2.20 (m, 7H); 2.95 (t, 2H); 4.58 (amplio, 1H); 8.23 y 8.38 (AB, 4H), 8.60 (s, 1H)
140			(m, 2H); 1.30-2.00 (m, 7H); 1.42 (s, 9H); 2.20 (t, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.60 (s, 3H); 2.98 (t, 2H); 5.58 (amplio, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.70 (d, 1H); 8.22 (d, 1H)

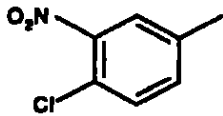
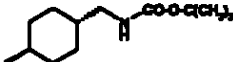
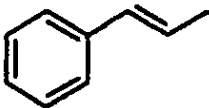
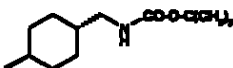
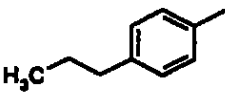
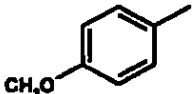
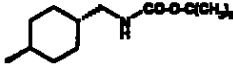
5

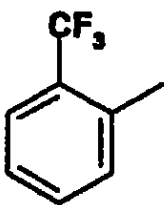
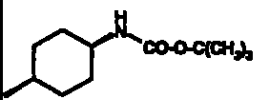
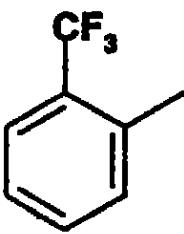
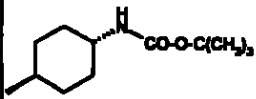
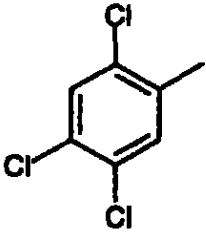
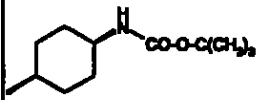
10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
141			0.94 (q, 2H); 1.41 (s, 9H); 1.24-1.70 (m, 2H); 1.80- 2.20 (m, 6H); 2.98 (q, 2H); 4.58 (amplio, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.22 (dd, 1H); 8.46 (d, 1H); 8.54 (s, 1H)
142			0.93 (q, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.32-1.58 (m, 2H); 1.78- 2.20 (m, 6H); 2.92 (d, 2H); 7.04 y 7.62 (AB, 2H); 7.34-7.56 (m, 5H)
143			0.95 (m, 4H); 1.30-2.20 (m, 10H); 1.42 (s, 9H); 2.70 (t, 2H); 2.98 (t, 2H); 4.56 (amplio, 1H); 7.30 (d, 2H); 7.90 (d, 2H); 8.18 (s, 1H)
144			0.90 (m, 2H); 1.20-2.20 (m, 8H); 1.48 (s, 9H); 2.98 (t, 2H); 3.90 (s, 3H); 4.55 (amplio, 1H); 6.99 (d, 2H); 8.00 (d, 2H); 8.20 (s, 1H)

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
145			CDCl ₃ + 5% DMSO-d ₆ : 1.43 (s, 9H), 1.54-1.73 (m, 4H); 2.32 (m, 1H); 2.52-2.64 (m, 4H); 3.76 (m, 1H); 5.32 (bd, 1H); 7.72-7.78 (m, 2H); 7.84-7.88 (m, 1H); 8.45-8.50 (m, 1H)
146			CDCl ₃ + 5% CD ₃ OD: 1.06 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.43 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 2.08 (m, 1H); 3.30 (amplio, 1H); 7.71-7.77 (m, 2H); 7.82-7.87 (m, 1H); 8.46-8.51 (m, 1H)
147			CDCl ₃ + 5% DMSO-d ₆ : 1.42 (s, 9H); 1.55 (m, 2H); 1.60-1.80 (m, 6H); 2.38 (m, 1H); 2.50 (m, 2H); 3.75 (m, 1H); 5.30 (bd, 1H); 7.70 (s, 1H); 8.30 (s, 1H)

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
148			CDCl ₃ + 5% CD ₃ OD: 1.08 (m, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.47 (m, 2H); 1.88 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 2.12 (m, 1H); 2.31 (amplio, 1H); 7.59 (s, 1H); 8.31 (s, 1H)
149			CDCl ₃ + 5% DMSO-d ₆ : 1.45 (s, 9H); 1.50 (m, 2H); 1.55-1.75 (m, 4H); 2.32 (m, 1H); 2.58 (m, 2H); 3.77 (m, 1H); 5.33 (bd, 1H); 7.61 (d, 1H); 8.13 (d, 1H)
150			CDCl ₃ + 5% CD ₃ OD: 1.08 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.44 (m, 2H); 1.86 (m, 2H); 2.02 (m, 2H); 2.10 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 7.55 (d, 1H); 8.11 (m, 1H)
151			CDCl ₃ + 5% DMSO-d ₆ : 1.40 (s, 9H); 1.50-1.78 (m, 6H); 2.32 (m, 1H); 2.54 (m, 2H); 3.73 (m, 1H); 5.22 (bd, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.90 (s, 1H)

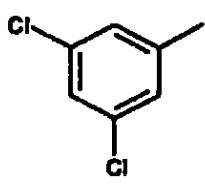
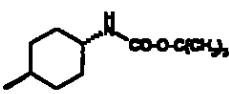
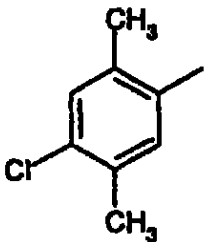
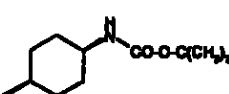
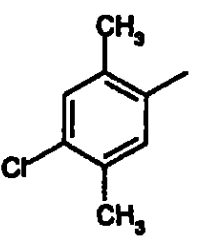
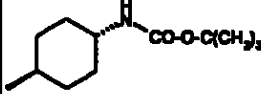
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
152			CDCl ₃ + 5% CD ₃ OD: 1.08 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.47 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 2.04 (m, 1H); 3.29 (amplio, 1H); 7.56 (t, 1H); 7.87 (d, 1H)
153			CDCl ₃ + 5% DMSO-d ₆ : 1.42 (s, 9H); 1.70-1.80 (m, 8H); 2.30 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.56 (s, 3H); 3.77 (m, 1H); 5.25 (bd, 1H); 7.24 (s, 1H); 7.98 (s, 1H)
154			CDCl ₃ + 5% CD ₃ OD: 1.05 (m, 2H); 1.38 (s, 9H); 1.42 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 1.97 (m, 2H); 2.07 (m, 1H); 2.35 (s, 3H); 2.50 (s, 3H); 3.25 (amplio, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.95 (s, 1H)

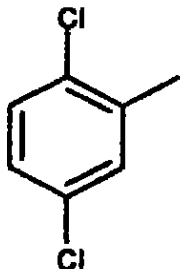
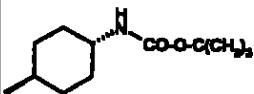
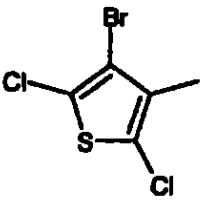
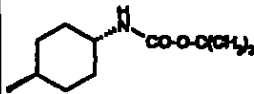
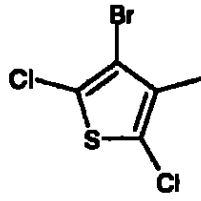
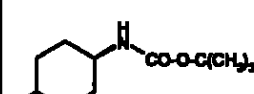
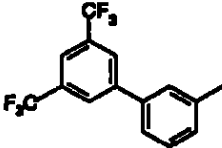
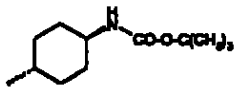
5

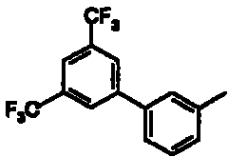
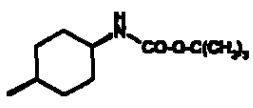
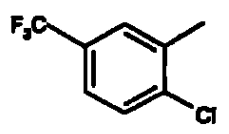
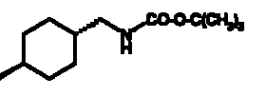
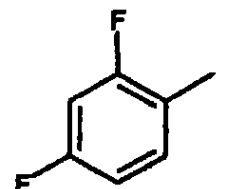
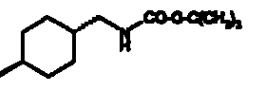
10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
158			CDCl ₃ + 5% CD ₃ OD: 1.08 (m, 2H); 1.41 (m, 9H); 1.46 (m, 2H); 1.88 (m, 2H); 2.03 (m, 2H); 2.13 (m, 1H); 3.28 (amplo, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.48 (dd, 1H); 8.20 (d, 1H)
159			1.09 (dq, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.52 (dq, 2H), 1.92 (amplo d, 2H), 2.05 (amplo, d, 2H), 2.15 (tt, 1H), 3.32 (amplo, 1H) trans isomero
160			(CDCl ₃ + 5% DMSO-d ₆): 23.814, 28.811, 29.586, 29.944, 44.056, 45.056, 79.296, 108.900, 125.462, 155.603, 175.574
161			223-225°

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
162			(DMSO-d ₆): 8.30 (s, 2H), 8.15 (s, 2H), 8.07 (d, J = 7.82.16 (br.s, 1H), Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 1.35-1.73 (m, 8H), 1.35 (s, 9H)
163			DMSO-d ₆ : 0.77 (m, 2H); 1.08 (m, 2H); 1.10 (m, 1H); 1.32 (s, 9H); 1.62 (m, 2H); 1.72 (m, 2H); 2.20 (m, 1H); 2.70 (t, 2H); 6.71 (t, 1H); 7.91 (d, 1H); 8.07 (dd, 1H); 8.22 (d, 1H); 12.65 (bs, 1H)
164			0.94 (m, 2H); 1.32-1.50 (m, 3H); 1.43 (s, 9H); 1.83 (m, 2H); 1.91 (m, 2H); 2.14 (m, 1H); 2.97 (t, 2H); 4.54 (amplio, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.06 (m, m, 1H); 8.11 (m, 1H); 8.68 (bs, 1H)

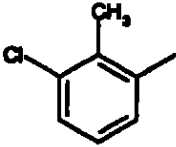
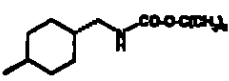
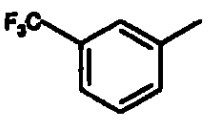
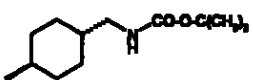
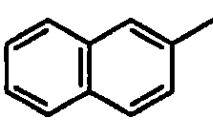
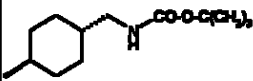
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
165			1.04 (m, 2H); 1.32-1.50 (m, 3H); 1.42 (s, 9H); 1.82 (m, 2H); 1.89 (m, 2H); 2.16 (m, 1H); 2.68 (s, 3H); 2.96 (t, 2H); 4.55 (amplio, 1H); 7.33 (t, 1H); 7.64 (dd, 1H); 8.13 (dd, 1H); 8.77 (bs, 1H)
166			0.92 (m, 2H); 1.32-1.50 (m, 3H); 1.43 (s, 9H); 1.82 (m, 2H); 1.84 (m, 2H); 2.12 (m, 1H); 2.96 (t, 2H); 4.55 (amplio, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.89 (d, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.63 (bs, 1H)
167			0.88 (m, 2H); 1.25-1.48 (m, 3H); 1.43 (s, 9H); 1.81 (m, 4H); 2.10 (m, 1H); 2.92 (t, 2H); 4.70 (t, 1H); 7.57-7.69 (m, 3H); 7.92 (d, 1H); 7.96 (s, 2H); 8.01 (d, 1H); 8.63 (s, 1H)

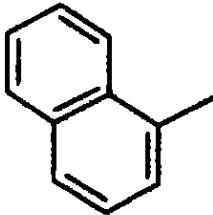
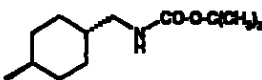
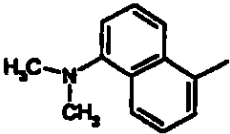
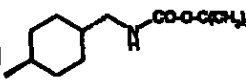
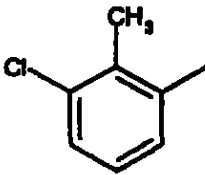
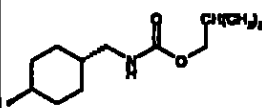
5

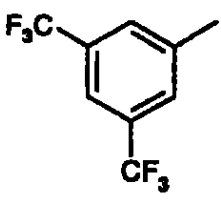
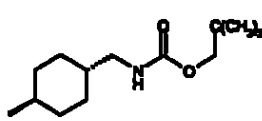
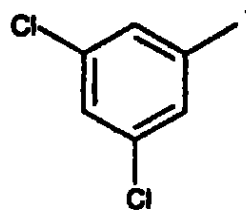
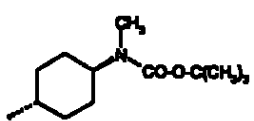
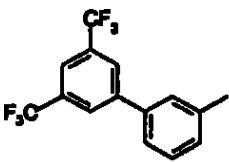
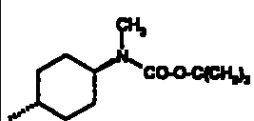
10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
168			0.83 (m, 2H); 1.22 (m, 2H); 1.28 (m, 1H); 1.42 (s, 9H); 1.72 (m, 4H); 2.08 (m, 1H); 2.90 (t, 2H); 4.49 (amplio, 1H); 7.58-7.69 (m, 3H); 7.98 (d, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.52 (dd, 1H); 8.59 (d, 1H); 9.03 bs, 1H)
169			0.83 (m, 2H); 1.17-1.36 (m, 3H); 1.46 (s, 9H); 1.74 (t, 4H); 2.10 (m, 1H); 2.80-3.00 (m, 2H); 2.94 (s, 6H); 4.52 (amplio, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.53-7.64 (m, 2H); 8.27 (d, 1H); 8.50 (dd, 1H); 8.61 (d, 1H); 9.15 bs, 1H)
170			165-169°

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
171			90-94°
172			(DMSO-d ₆): 8.07 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.70 (br.s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.20 (tt, J = 3.3 + 8.6 Hz, 1H), 1.23-1.64 (m, 8H), 1.38 (s, 9H)
173			(DMSO-d ₆): 12.16 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.20-8.25 (m, 37.99-8.03 (m, 1H), 7.81 (t, J=7.9 Hz, 1H), 3.69 (br.s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.19 (tt, J=3.4 + 12 Hz, 1H), 1.77-1.85 (m, 2H), 1.21-1.63 (m, 6H), 1.37 (s, 9H)

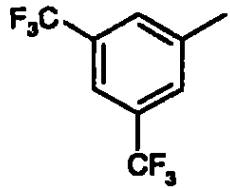
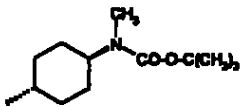
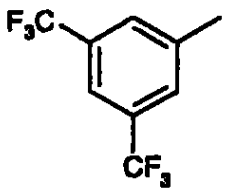
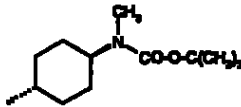
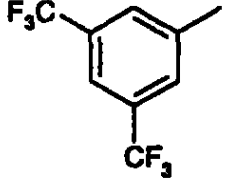
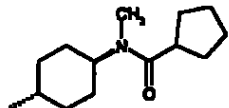
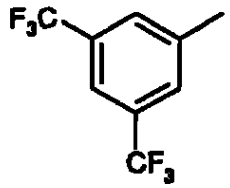
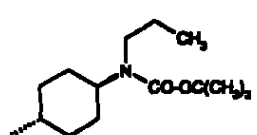
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
174			(DMSO-d ₆): 8.22 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 3.45-3.70 (br.m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.69-1.84 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.12-1.57 (m, 6H)
175			(DMSO-d ₆): 2 rotameros, señales seleccionadas: 12.47 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 4.12 + 3.66 (2 x m, 1H), 2.79 + 2.62 (2 x s, 3H)
176			(DMSO-d ₆): 2 rotameros, señales seleccionadas: 12.41 (br.s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 4.10-4.19 (m, 1H), 2.74 + 2.61 (2 x s, 3H)
177			12.47 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 3.57 (br.s, 1H), 2.96 (br.s, 2H), 2.19 (tt, J=3.4 + 12 Hz, 1H), 1.18-1.82 (m, 10H), 1.37 (s, 9H), 0.80 (t, J=7 Hz, 3H)

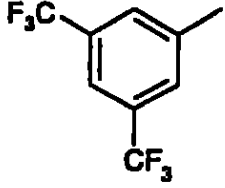
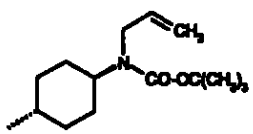
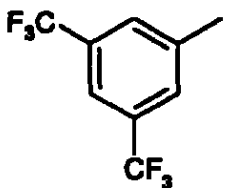
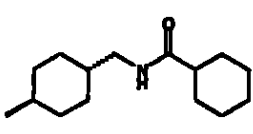
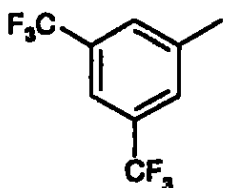
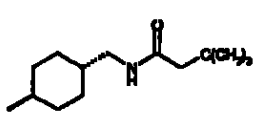
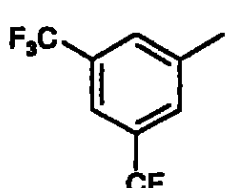
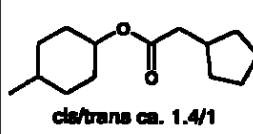
5

10

15

20

25

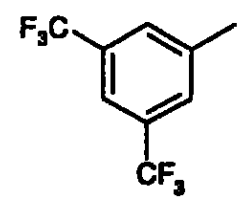
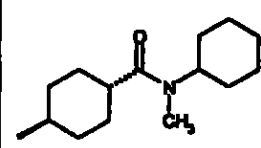
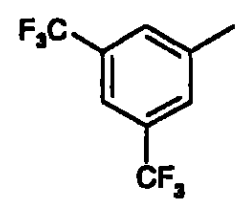
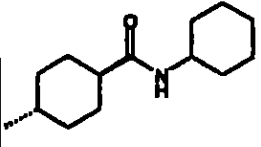
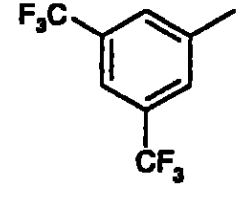
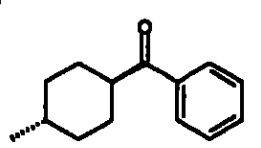
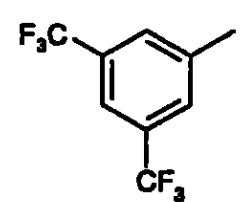
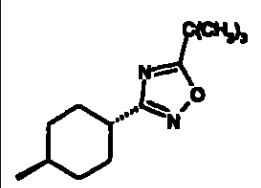
Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
178			(DMSO-d ₆): 12.47 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 5.68-5.78 (m, 1H), 5.09 (d, J=17.7 Hz, 1H), 5.04 (d, J=9 Hz, 1H), 3.68 (br.s, 3H), 2.17 (tt, J=3.2 + 9 Hz, 1H), 1.16-1.67 (m, 8H), 1.37 (s, 9H)
179			198-204°
180			136-140°
181		 cis/trans ca. 1.4/1	(DMSO-d ₆): E/Z estereoisomeros, señales seleccionadas: 12.5 (br.s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 4.81+4.51 (br.s + m, 1H)

5

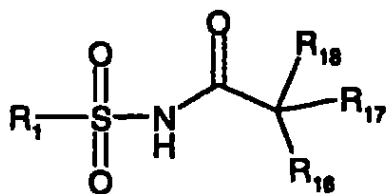
10

15

20

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
182			230-238°
183			220-230°
184			173-175°
185			(DMSO-d ₆): 1.54 (s, 9H), 1.55-1.77 (m, 4H), 2.10 (dd, 2H), 2.31 (dd, 2H), 2.57 (tt, 1H), 3.19 (tt, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.85 (s, 1)

Análogamente como los métodos descritos en los
PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de
partida apropiados, los compuestos de la fórmula



en donde R₁₆ es hidrógeno y R₁ y R₁₆ + R₁₇ son como se definen en la TABLA 3 (compuestos de la formula I, en donde m es 0, n es 0 y R₁ es un grupo de la formula VII) que se obtuvieron. Si no se indica de otra manera, en la TABLA 3 los datos ¹³C-RMN y ¹HRMN se determinan en CDCl₃.

TABLA 3

10	Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
15	186			(DMSO-d ₆): δ= 0.80-0.95 (m, 3H); 0.95-1.40 (m, 10H); 1.50-1.75 (m, 8H); 7.62/7.82 (AB, 4H)
20	187			322-333°
25	188			98-100° / (DMSO-d ₆): 1.38/1.40 (s, 9H), 1.60-2.10 (m, 12H); 3.41-3.57 (m, 1H); 6.68/6.80 (bd, 1H); 8.36/8.40

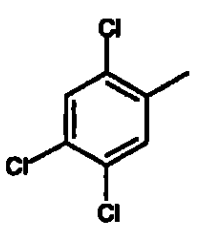
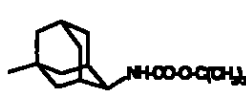
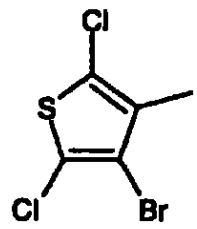
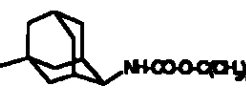
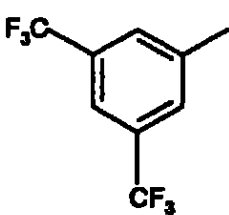
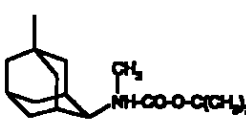
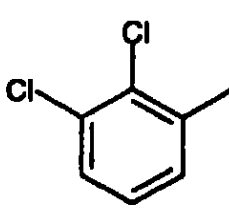
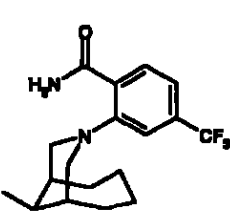
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
189			1.47 (s, 9H); 1.51-2.13 (m, 12H); 3.72 (m, 1H); 4.81 (d, 1H); 7.60 (s, 1H); 8.30 (s, 1H)
190			132-133°
191			2 rotameros, señales seleccionadas: 8.55 (s,2H), 8.35+8.32 (2x br, s, 1H), 8.16 (s, 1H), 3.87+3.83 (2xs, 1H), 3.05+3.00 (2xs, 3H); 2.40+2.32 (2xs, 2H), 1.47 (s, 9H)
192			(DMSO-d ₆): 173.12, 170.12, 150.43, 136.52, 135.24, 133.86, 131.29, 130.04, 129.79, 129.19, 128.87, 128.47, 125.10, 122.94, 117.86, 115.85, 60.09, 47.76, 32.80, 31.60, 26.06

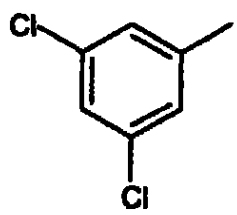
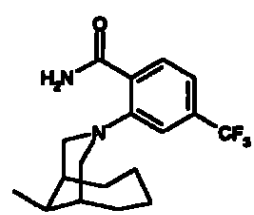
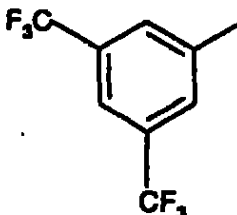
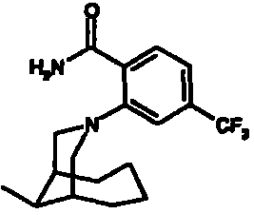
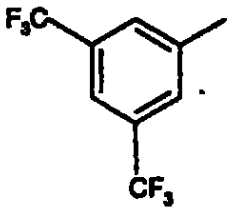
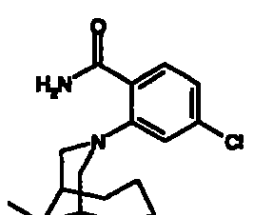
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
193			(DMSO-d ₆): 170.59, 150.93, 136.92, 135.02, 134.99, 130.44, 130.20, 129.63, 126.47, 125.56, 118.24, 116.16, 60.62, 48.20, 33.27, 32.02, 26.55
194			(CDCl ₃ /DMSO-d ₆): 173.42, 170.56, 151.37, 142.90, 134.67, 132.89, 132.61, 130.16, 129.31, 128.97, 128.51, 126.99, 119.30, 116.91, 61.47, 48.66, 33.60, 32.09, 26.78
195			(CDCl ₃ /DMSO-d ₆): 173.72, 170.83, 152.28, 143.07, 136.26, 132.79, 132.52, 130.78, 130.13, 128.95, 127.04, 122.48, 121.83, 120.56, 61.41, 48.74, 33.65, 32.13, 26.82

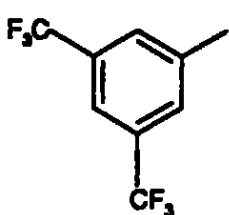
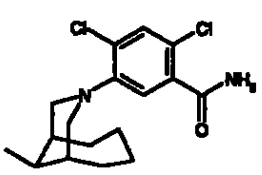
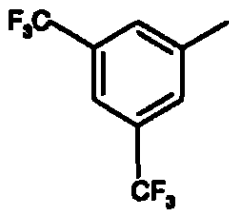
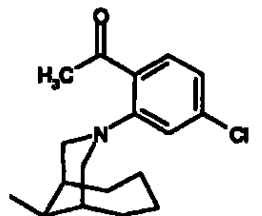
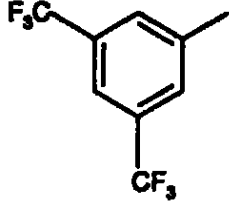
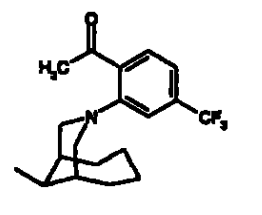
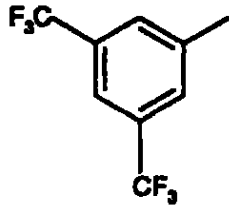
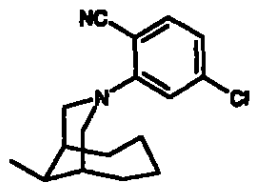
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
196			173.14, 167.61, 149.63, 142.55, 133.06, 132.70, 132.46, 132.37, 129.13, 127.26, 124.99, 124.20, 123.54, 60.42, 48.87, 40.38, 33.78, 32.27, 27.00
197			171.33, 141.88, 133.33, 133.06, 129.38, 127.69, 123.86, 62.30, 33.47, 31.79, 26.45
198			203.85, 171.03, 150.68, 141.52, 133.44, 133.17, 129.45, 128.13, 127.90, 119.82, 118.09, 61.87, 48.42, 33.89, 32.13, 31.92, 26.61
199			170.40, 154.09, 140.96, 138.32, 134.78, 133.31, 133.04, 132.76, 132.48, 129.06, 129.03, 127.61, 125.55, 123.38, 121.20, 117.12, 115.07, 112.97, 101.03, 55.60, 48.45, 33.07, 32.28, 26.09

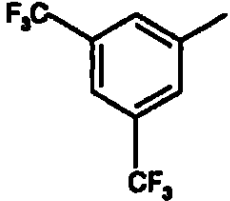
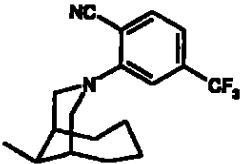
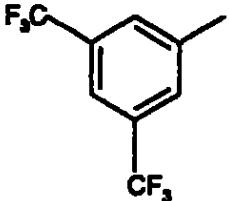
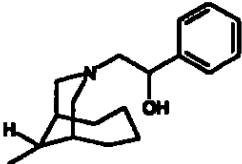
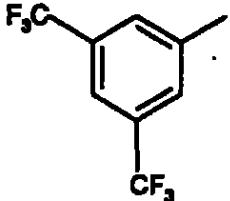
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
200			170.68, 155.72, 141.43, 136.12, 135.92, 133.49, 133.21, 132.93, 129.47, 127.98, 123.81, 121.63, 118.99, 118.97, 117.80, 116.45, 116.42, 109.19, 60.26, 48.41, 33.75, 32.02, 26.87
201			95-98°
202			170.44, 132.95, 132.68, 132.41, 132.13, 127.36, 126.23, 125.66, 124.07, 121.89, 119.71, 81.09, 62.52, 61.35, 50.29, 33.16, 28.43, 27.16

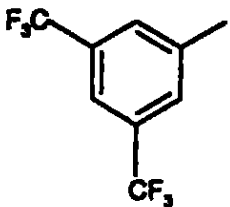
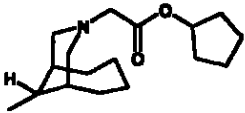
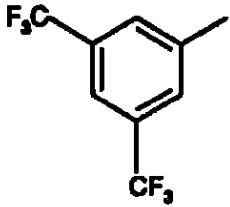
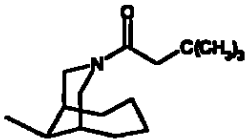
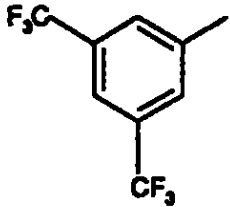
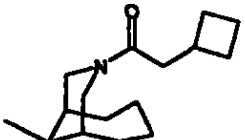
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
203			8.53 (s, 2H), 8.11 (s, 2H), 5.25 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.13 (bd, 2H), 2.98 (bs, 1H), 2.88 (bs, 1H), 2.67 (bs, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.78-1.58 (m, 10H), 1.40 (m, 2H)
204			173.01, 171.44, 142.73, 133.31, 133.03, 132.76, 132.49, 129.07, 129.05, 127.18, 127.15, 127.12, 126.11, 123.93, 121.76, 119.59, 54.84, 49.82, 48.82, 45.09, 33.42, 32.25, 30.38, 27.01, 26.24
205			173.15, 142.63, 132.91, 132.56, 132.22, 128.98, 127.10, 124.14, 121.42, 53.88, 49.63, 48.88, 33.08, 32.61, 32.28, 28.89, 26.96, 26.25, 19.02

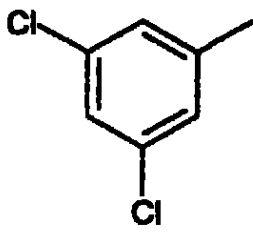
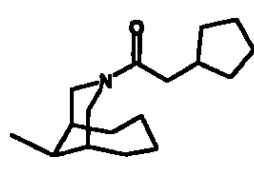
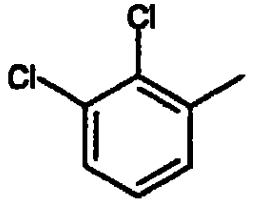
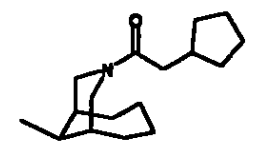
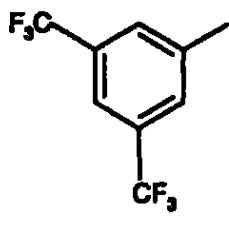
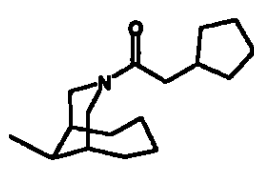
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
206			172.71, 171.25, 141.71, 136.26, 134.33, 127.18, 127.11, 53.92, 49.49, 49.15, 39.74, 36.96, 33.50, 33.18, 32.72, 32.32, 32.11, 26.99, 26.20, 25.34
207			172.45, 171.36, 138.44, 135.99, 135.85, 132.09, 130.50, 128.07, 53.80, 49.61, 49.18, 39.74, 36.89, 33.63, 33.24, 33.19, 32.08, 27.01, 26.32, 25.34
208			172.45, 171.36, 138.44, 135.99, 135.85, 132.09, 130.50, 128.07, 53.80, 49.61, 49.18, 39.74, 36.89, 33.63, 33.24, 33.19, 32.08, 27.01, 26.32, 25.34

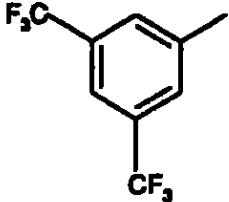
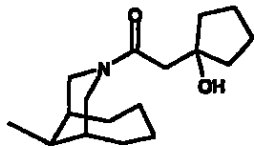
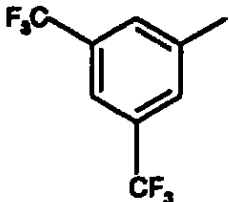
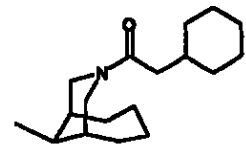
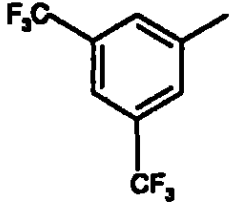
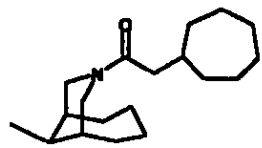
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
209			172.78, 172.45, 142.56, 133.41, 133.07, 132.72, 132.38, 129.10, 127.25, 124.18, 121.46, 80.19, 53.66, 49.62, 48.74, 42.62, 33.21, 33.08, 32.26, 30.05, 27.02, 26.21, 24.28, 24.18
210			172.78, 171.30, 141.74, 133.38, 133.10, 129.37, 127.78, 123.83, 54.12, 49.46, 49.24, 41.21, 35.46, 33.82, 33.54, 33.23, 32.29, 32.01, 26.92, 26.54, 26.49, 26.12
211			173.83, 171.03, 141.51, 133.77, 133.42, 133.08, 132.73, 129.39, 127.91, 126.77, 124.06, 121.34, 118.82, 54.21, 49.48, 49.22, 41.58, 37.19, 35.15, 35.08, 33.48, 33.13, 32.19, 31.93, 28.533, 26.89, 26.51, 26.44, 26.07

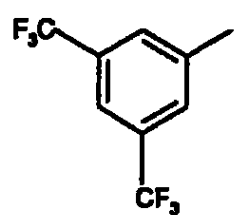
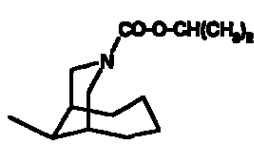
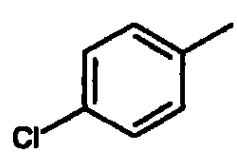
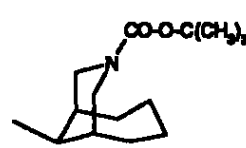
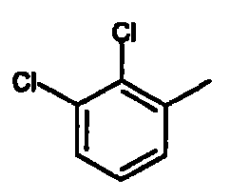
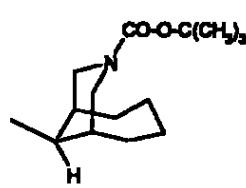
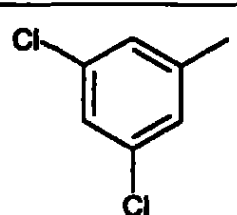
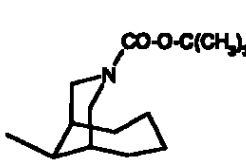
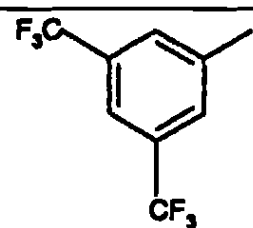
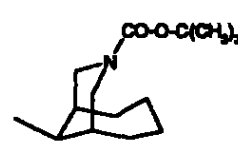
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
212			171.16, 155.61, 141.55, 133.42, 133.14, 129.39, 127.87, 123.81, 69.31, 49.48, 33.34, 32.03, 26.60, 22.61
213			130.45, 130.21, 129.74, 129.65, 80.35, 49.41, 32.09, 28.86 mezcla
214			171.46, 155.14, 138.41, 135.89, 135.65, 132.10, 130.49, 128.07, 80.40, 49.65, 33.28, 32.01, 28.86, 26.67
215			171.26, 155.28, 141.51, 136.30, 134.42, 127.21, 127.04, 80.69, 49.49, 33.21, 32.08, 28.86, 26.58
216		 <i>Mezcla diastereoisomérica</i>	Mezcla diaestereoisomérica de compuestos del Ejemplo 217 y Ejemplo 218

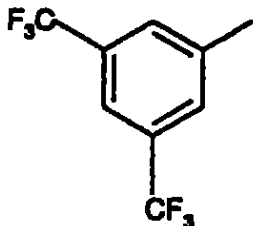
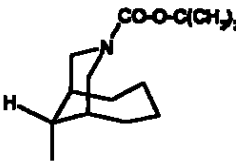
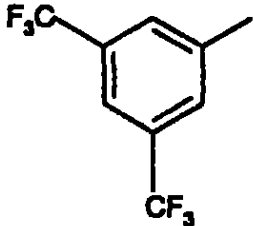
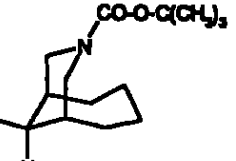
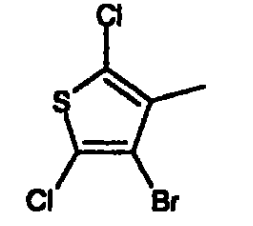
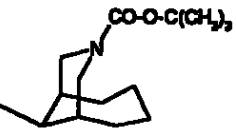
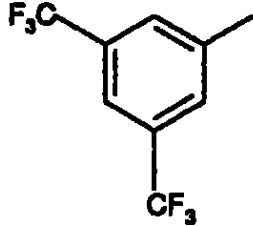
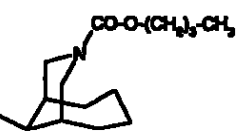
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
217		 Isómero puro	170.84, 154.71, 141.06, 133.27, 132.99, 132.99, 132.72, 132.44, 129.03, 129.00, 127.54, 127.52, 123.39, 121.22, 80.07, 49.04, 32.83, 31.66, 28.45, 26.15
218		 Isómero puro	173.68, 155.62, 141.76, 133.75, 133.41, 133.07, 132.72, 129.26, 127.89, 124.09, 121.37, 80.23, 61.00, 44.81, 34.22, 33.21, 28.93, 28.89, 26.82
219			173.79, 155.30, 80.49, 45.50, 44.28, 37.87, 30.93, 30.63, 28.90, 28.83, 27.82, 13.83
220			171.37, 156.23, 141.84, 133.68, 133.41, 133.13, 132.85, 129.34, 127.83, 123.81, 121.64, 65.96, 51.73, 49.44, 33.21, 32.11, 31.48, 26.61, 19.53, 14.03

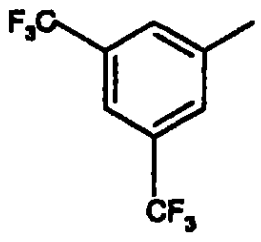
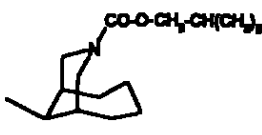
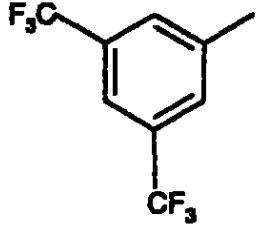
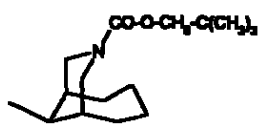
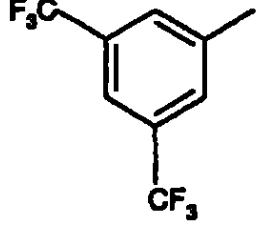
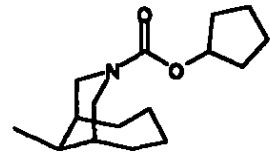
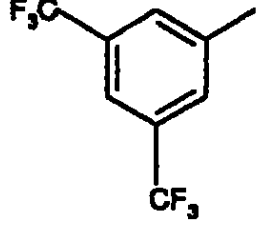
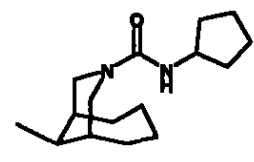
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
221			171.50, 156.20, 141.72, 133.88, 133.40, 133.13, 132.85, 129.33, 127.79, 123.82, 121.65, 119.47, 72.28, 49.47, 33.23, 32.12, 28.41, 26.62, 19.41
222			171.10, 156.11, 141.55, 133.71, 133.44, 133.16, 132.88, 129.41, 127.88, 123.81, 121.63, 75.56, 49.40, 33.25, 32.12, 31.88, 26.87, 26.63
223			171.26, 155.81, 141.52, 133.76, 133.41, 133.07, 132.72, 129.40, 127.87, 124.06, 121.35, 118.63, 51.20, 49.41, 33.29, 32.08, 26.60, 23.96
224			173.17, 157.69, 142.62, 133.03, 132.69, 129.06, 127.21, 124.20, 121.48, 53.07, 51.98, 49.66, 34.01, 33.20, 33.12, 32.49, 26.63, 24.03

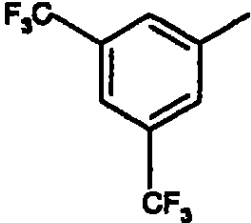
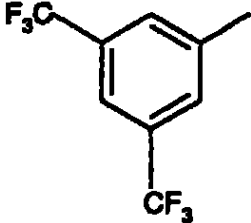
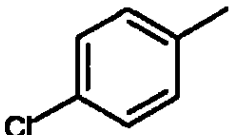
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
225		 Mezcla diastereoisomérica	171.86, 171.29, 155.31, 155.12, 141.65, 133.43, 133.08, 129.35, 127.93, 124.07, 121.35, 80.49, 80.21, 47.63, 47.30, 28.87, 26.44, 19.90, 19.43
226		 Isómeros puros de estereoisómeros desconocidos	155.48, 132.98, 132.64, 132.30, 131.98, 127.76, 127.13, 125.79, 124.41, 121.70, 118.98, 79.63, 48.08, 45.69, 44.59, 40.33, 40.12, 32.82, 32.70, 30.55, 30.40, 28.88, 20.16
227			171.68, 171.14, 155.27, 155.10, 141.23, 137.28, 130.35, 130.26, 129.78, 129.73, 80.38, 80.10, 47.58, 47.24, 28.89, 26.44, 19.94, 19.47mezcla

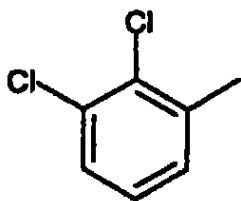
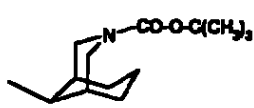
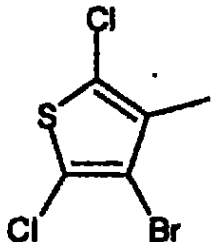
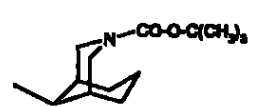
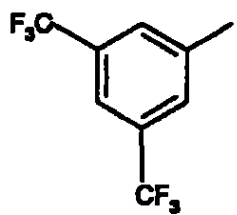
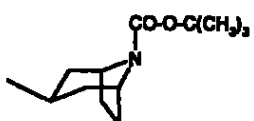
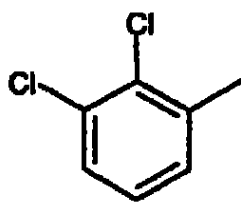
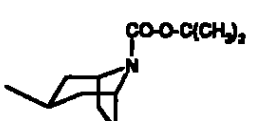
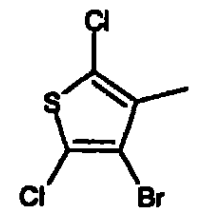
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
228			171.78, 171.30, 136.09, 136.04, 131.99, 131.91, 128.12, 80.34, 80.03, 47.73, 47.38, 28.89, 26.38, 19.46
229			172.12, 171.64, 155.11, 131.24, 108.50, 80.42, 80.13, 50.94, 47.81, 47.43, 30.43, 28.90, 26.49, 19.95, 19.49
230			171.96, 153.20, 141.06, 133.03, 132.69, 128.99, 127.59, 80.04, 36.97, 28.45
231			174.00, 153.35, 139.11, 135.50, 135.37, 131.59, 130.46, 127.77, 79.63, 40.66, 40.45, 40.24, 40.04, 36.49, 32.90, 28.81
232			172.19, 153.03, 137.04, 130.71, 125.99, 108.01, 79.83, 36.68, 32.67, 28.48

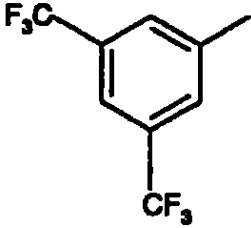
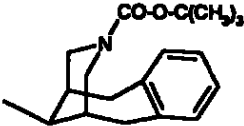
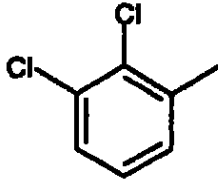
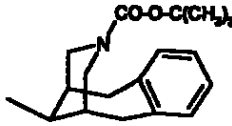
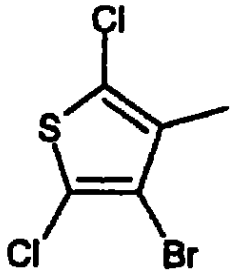
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
233			170.84, 155.33, 141.38, 138.52, 133.61, 133.26, 132.92, 132.57, 129.61, 129.42, 127.87, 126.98, 124.13, 121.41, 118.69, 80.37, 50.56, 49.24, 48.24, 35.17, 31.36, 31.05, 28.66
234			171.09, 154.50, 138.81, 138.36, 136.07, 135.96, 132.06, 130.53, 129.88, 128.35, 128.07, 127.09, 126.94, 79.87, 50.88, 48.44, 47.60, 36.29, 31.26, 30.97, 28.61
235			171.49, 154.44, 138.78, 138.65, 137.68, 131.04, 129.90, 129.38, 127.09, 126.90, 126.33, 108.55, 79.87, 50.95, 48.37, 47.51, 36.45, 31.20, 30.82, 28.61

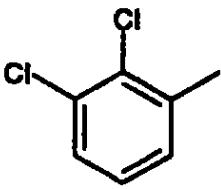
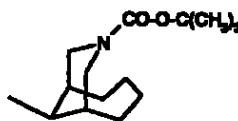
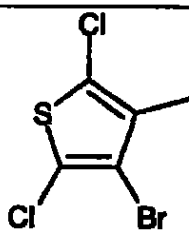
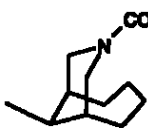
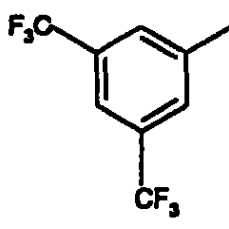
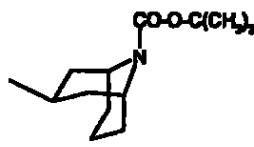
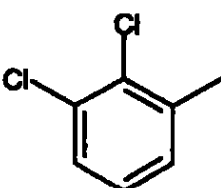
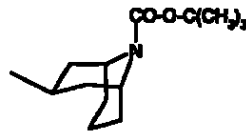
5

10

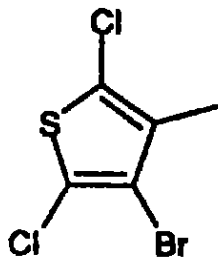
15

20

25

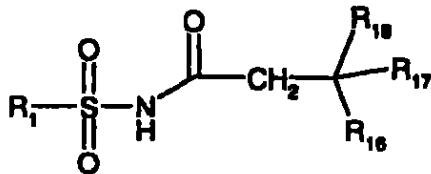
Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
236			173.58, 171.44, 155.56, 155.21, 138.38, 136.03, 136.00, 135.85, 132.09, 131.85, 130.47, 128.11, 128.08, 80.54, 80.23, 49.60, 44.82, 33.17, 32.01, 28.89, 28.86, 26.83
237			171.57, 155.09, 50.39, 49.69, 33.15, 32.01, 28.09
238			173.55, 155.37, 142.08, 133.28, 132.94, 129.23, 127.63, 124.13, 121.42, 80.83, 45.58, 44.58, 37.76, 30.86, 30.55, 29.39, 28.87, 27.50, 13.73
239			172.84, 154.11, 138.23, 136.07, 135.96, 131.90, 131.82, 130.46, 128.07, 80.03, 46.23, 44.69, 39.57, 31.81, 29.31, 28.88, 28.84, 20.37

5

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
240			173.14, 154.11, 137.49, 131.08, 126.35, 108.46, 80.83, 46.20, 44.66, 39.61, 31.90, 31.74, 29.34, 28.83, 28.86, 20.41

Análogamente como los métodos descritos en los
PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de
partida apropiados, los compuestos de la fórmula

10



en donde R₁₈ es hidrógeno y R₁ y R₁₆ + R₁₇ son como se definen en la
TABLA 3 (compuestos de la formula I, en donde m es 0, n es 0 y R₁ es
un grupo de la formula VII) que se obtuvieron. Si no se indica de otra
manera, en la TABLA 3 los datos ¹³C-RMN y ¹HRMN se determinan en
CDI₃.

15

TABLA 4

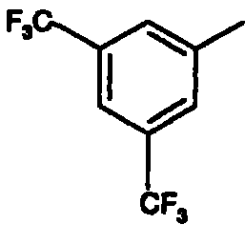
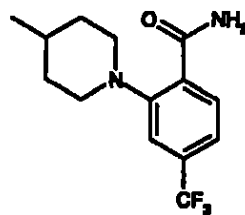
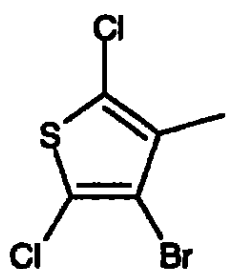
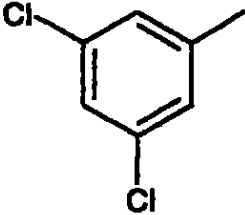
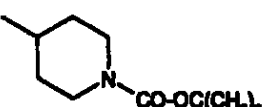
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
241			(DMSO-d ₆): δ = 1.25 (dq, 2H); 1.59 (d, 2H); 1.70 (m, 1H); 1.97 (d, 2H); 2.66 (t, 2H); 3.12 (d, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.73 (d, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.29 (s, 2H).
242			170.39, 170.31, 155.44, 154.43, 131.45, 126.22, 108.68, 79.91, 79.80, 47.36, 45.93, 45.86, 45.67, 44.61, 42.52, 36.84, 36.46, 32.10, 31.95, 31.25, 30.90, 30.08, 29.29, 29.17, 28.92, 27.53, 20.44, 14.02
243			(DMSO-d ₆): 0.92 (m, 2H); 1.35 (s, 9H); 1.42 (m, 2H); 1.74 (m, 1H); 2.10 (d, 2H); 2.54-2.70 (m, 2H); 3.77-3.88 (d, 2H); 7.80 (d, 2H); 7.97 (t, 1H)

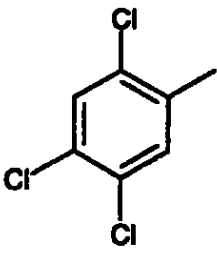
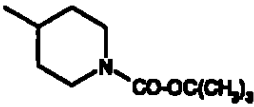
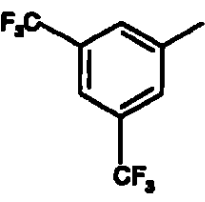
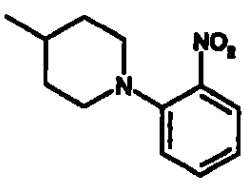
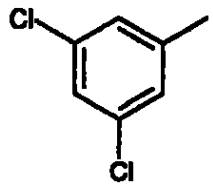
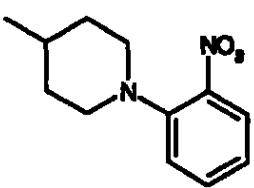
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
244			1.02-1.15 (m, 2H); 1.44 (s, 9H); 1.56-1.68 (m, 2H); 1.83-1.95 (m, 1H); 2.12-2.25 (m, 2H); 2.57-2.73 (m, 2H); 3.91-4.10 (m, 2H); 7.56 (s, 1H); 8.23 (s, 1H)
245			(DMSO-d ₆): 1.20 (dq, 2H); 1.51 (d, 2H); 1.73 (m, 1H); 2.20 (d, 2H); 2.70 (dt, 2H); 3.06 (d, 2H); 7.05 (t, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.74 (d, 1H); 8.41 (s, 2H); 8.53 (s, 1H)
246			(DMSO-d ₆): 1.09 (dq, 2H); 1.43 (d, 2H); 1.63 (m, 1H); 2.09 (d, 2H); 2.51 (t, 2H); 2.97 (d, 2H); 6.95 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.42 (ddd, 1H); 7.64 (dd, 1H); 7.72 (d, 2H); 7.90 (t, 1H)

5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
247			1.03-1.14 (m, 2H); 1.44 (s, 9H); 1.55-1.65 (m, 2H); 1.88-1.96 (m, 1H); 2.16-2.23 (m, 2H); 2.61-2.77 (m, 2H); 3.98-4.10 (m, 2H); 8.12 (s, 1H); 8.50 (s, 2H)
248			247-251°
249			195-198°
250			149-152°
251			243-246°

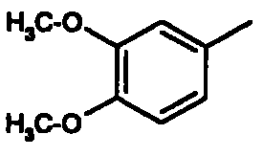
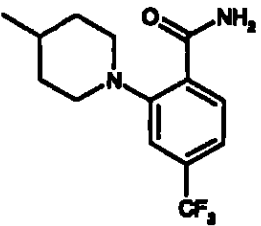
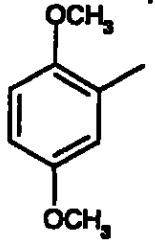
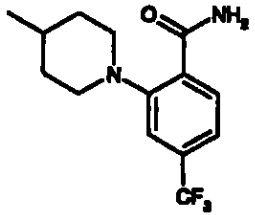
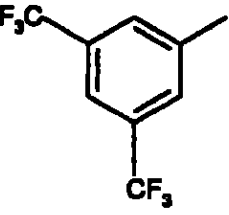
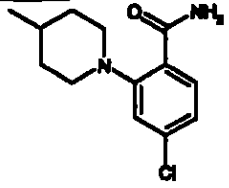
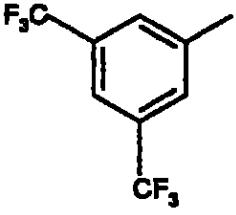
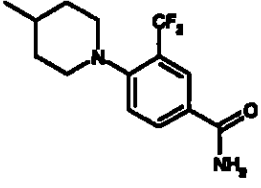
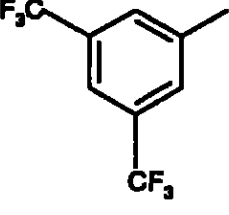
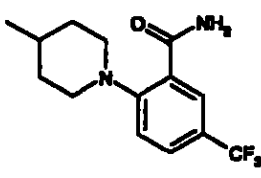
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
252			179-183°
253			92-95°
254			81-83°
255			150-153°
256			174-178°

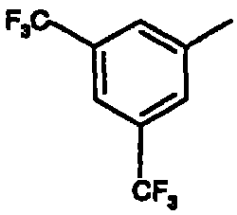
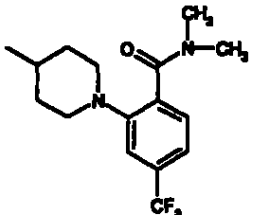
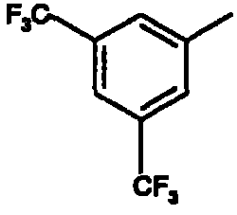
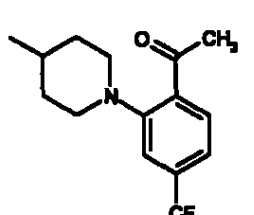
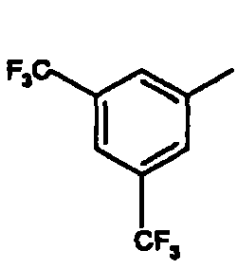
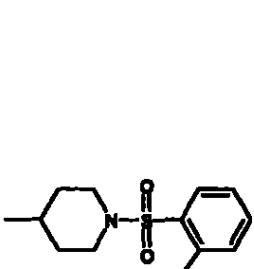
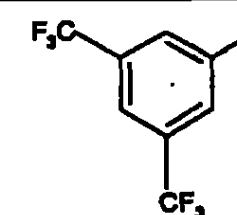
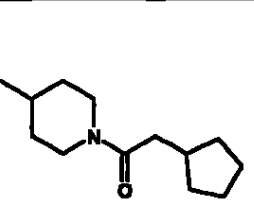
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
257			129-133°
258			93-96°
259			1.10 (q, 2H), 1.52-1.61 (m, 3H), 1.93 (d, 2H), 2.25 (t, 2H), 3.48 (d, 2H), 7.89-7.94 (m, 2H), 8.05 (amplo d, 1H), 8.12 (amplo d, 1H), 9.29 (amplo s, 2H), 8.30 (amplo s, 1H)
260			98-101°

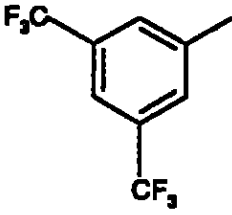
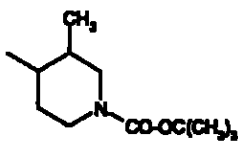
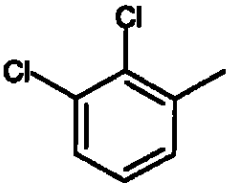
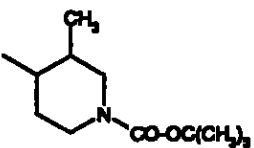
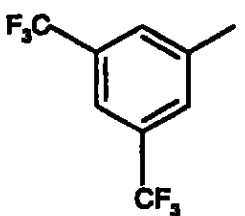
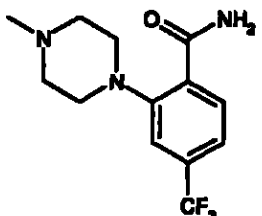
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
281			170.70, 170.43, 155.84, 155.24, 41.82, 141.76, 133.73, 133.38, 133.03, 132.69, 129.27, 127.80, 126.60, 124.08, 121.37, 80.47, 80.32, 43.61, 41.02, 39.59, 36.32, 32.34, 28.79, 16.68
282			170.77, 170.45, 155.71, 155.13, 138.41, 135.99, 135.93, 131.90, 131.87, 130.57, 130.54, 128.03, 80.16, 80.03, 43.61, 40.73, 39.54, 36.03, 35.82, 32.22, 31.56, 28.82, 26.66, 16.72, 11.66
283			160-165°

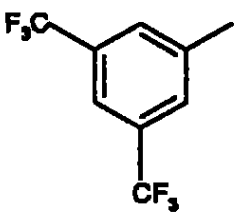
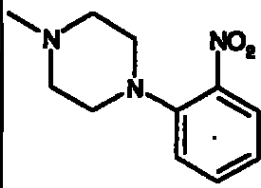
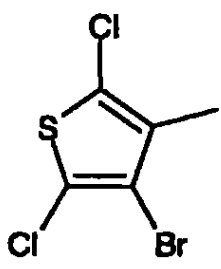
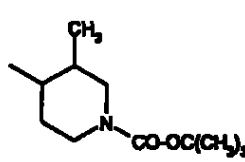
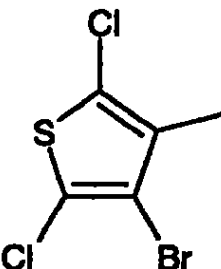
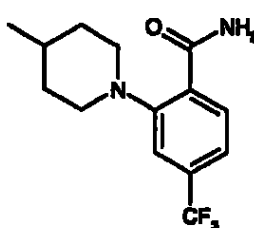
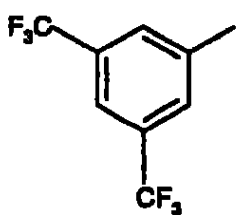
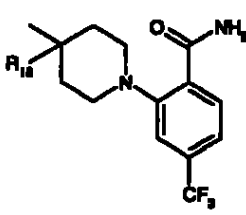
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
264			140-150°
265			170.88, 170.52, 155.65, 155.07, 137.33, 137.25, 131.35, 126.34, 108.63, 108.58, 80.11, 79.96, 40.78, 39.51, 36.04, 35.73, 32.25, 31.69, 28.83, 16.78
266			153-156°
267		 R ₁₈ = OH	(DMSO-d ₆): 1.42-1.65 (m, 4H), 2.85-3.05 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 5.72 (s, 1H, OH), 7.32 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.59 y 8.18 (2s, 2H, NH), 7.72 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.26 (s, 2H)

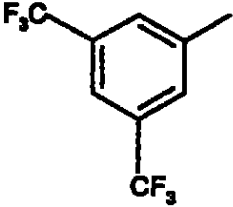
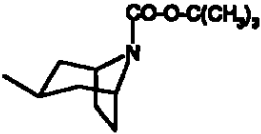
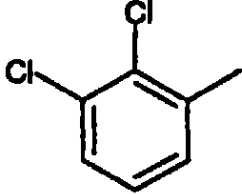
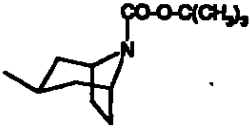
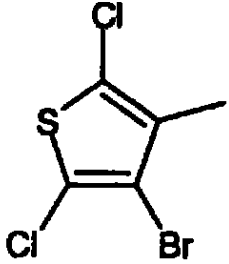
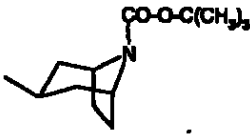
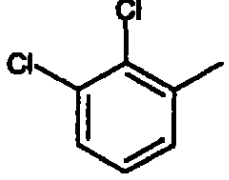
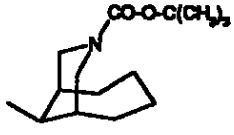
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
268			170.85, 170.22, 153.88, 142.03, 133.25, 132.91, 129.31, 127.60, 121.42, 80.45, 43.90, 43.58, 35.59, 28.92, 28.81, 28.18, 26.72, 25.67
269			170.22, 153.77, 138.56, 135.99, 138.88, 131.82, 130.62, 128.03, 127.96, 80.00, 44.08, 43.57, 28.94, 28.86, 26.25, 25.44
270			170.73, 170.55, 153.81, 137.00, 131.56, 108.75, 80.13, 44.04, 43.54, 28.97, 28.88, 28.26, 26.25, 25.40
271			170.46, 155.24, 138.35, 136.06, 135.99, 131.84, 130.54, 128.07, 79.90, 40.33, 39.46, 35.56, 31.25, 28.92, 26.67

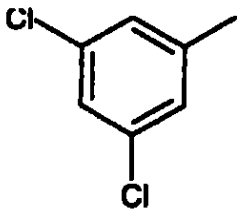
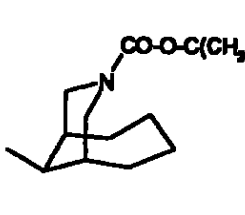
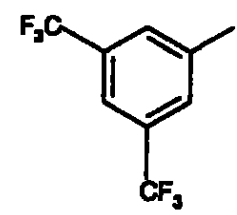
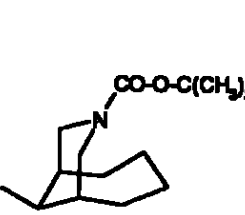
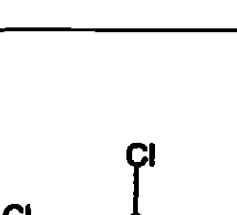
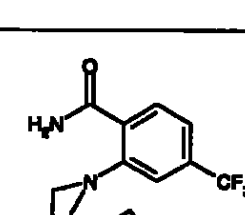
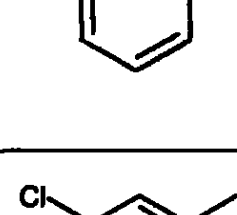
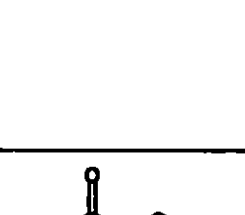
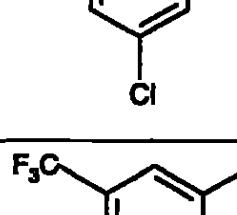
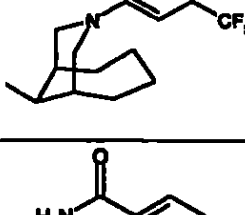
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
272			170.42, 155.35, 141.71, 138.36, 134.41, 127.09, 80.05, 40.34, 39.48, 35.60, 31.31, 28.92, 26.67
273			170.38, 155.51, 141.74, 133.47, 133.19, 129.28, 127.91, 123.81, 80.38, 46.00, 40.45, 39.53, 35.60, 31.36, 28.90, 26.60
274			(CDCl ₃ /DMSO-d ₆): 171.89, 170.37, 129.15, 135.54, 135.42, 131.74, 130.82, 130.56, 127.80, 116.87, 61.83, 39.27, 38.78, 36.13, 31.29, 26.91
275			170.41, 141.73, 136.35, 134.40, 131.01, 127.11, 62.23, 38.98, 38.86, 35.89, 31.06, 26.83
276			170.81, 141.77, 133.41, 133.06, 130.83, 129.27, 127.88, 62.07, 39.04, 35.97, 31.11, 26.84

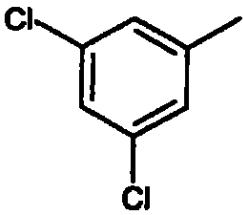
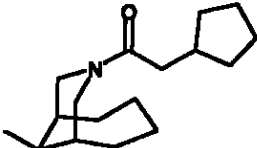
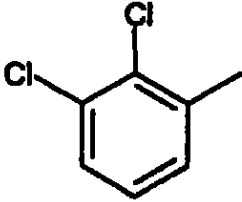
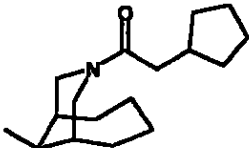
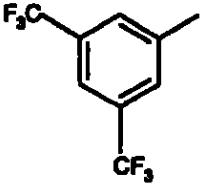
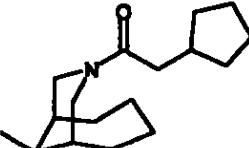
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₆	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
277			173.06, 170.62, 142.22, 138.26, 134.16, 127.05, 54.43, 49.85, 40.20, 39.81, 39.09, 37.17, 35.86, 35.64, 33.19, 31.58, 31.43, 26.97, 26.37, 25.37, 25.33
278			172.69, 170.42, 138.53, 135.97, 131.79, 130.56, 128.05, 54.27, 49.69, 40.18, 39.76, 39.14, 37.04, 35.66, 33.16, 31.44, 26.99, 26.36, 25.37, 25.33
279			173.27, 171.15, 142.24, 133.63, 133.28, 132.94, 132.59, 129.18, 127.60, 124.14, 121.42, 118.70, 54.45, 49.86, 40.19, 39.79, 39.02, 37.21, 35.89, 35.53, 33.13, 31.58, 31.33, 26.93, 26.33, 25.30, 25.25

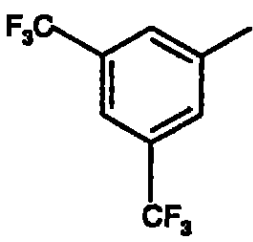
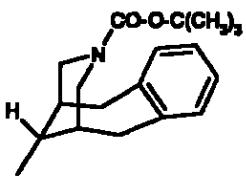
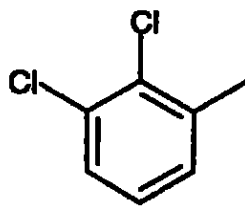
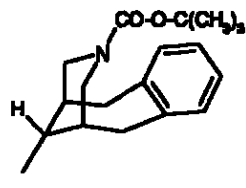
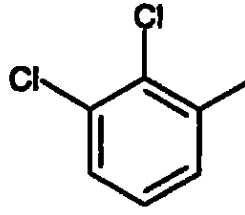
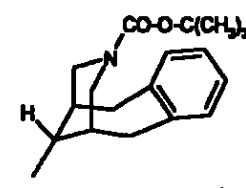
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₀ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
280		 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H](C3=CC=CC=C3)C2</chem>	171.84, 154.00, 142.66, 139.62, 139.35, 133.05, 132.71, 129.95, 129.40, 129.01, 127.27, 126.74, 126.46, 124.16, 79.03, 48.41, 7.62, 40.39, 38.63, 35.96, 33.16, 32.74, 30.00, 28.50
281		 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H](C3=CC=CC=C3)C2</chem> isómero puro de estereoisómeros desconocidos	171.57, 154.08, 139.84, 139.53, 139.15, 135.59, 135.45, 131.75, 130.55, 129.98, 129.41, 127.84, 126.70, 126.45, 79.01, 48.47, 47.71, 40.18, 38.51, 36.04, 35.99, 33.13, 32.76, 30.04, 28.54
282		 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H](C3=CC=CC=C3)C2</chem> isómero puro de estereoisómeros desconocidos	169.93, 155.06, 139.30, 139.00, 138.41, 136.03, 135.98, 131.83, 130.57, 129.80, 129.25, 128.09, 126.93, 79.70, 42.00, 41.11, 39.58, 32.81, 32.40, 28.64

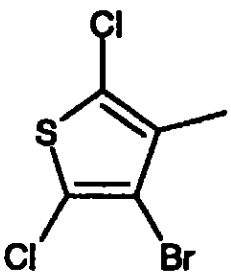
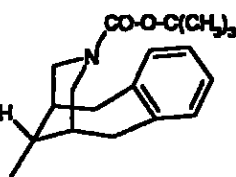
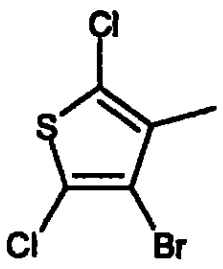
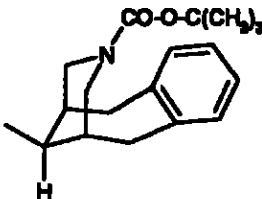
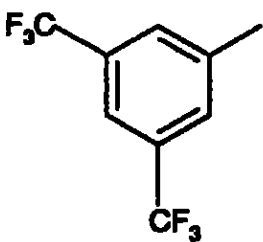
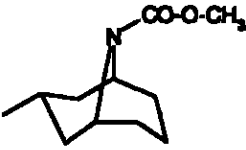
5

10

15

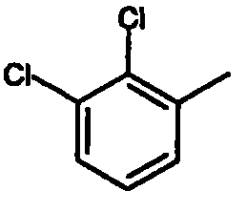
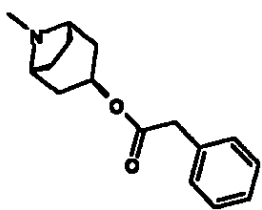
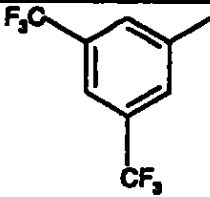
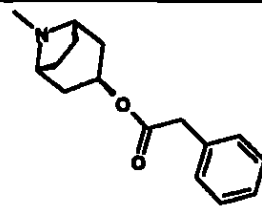
20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
283			171.17, 153.90, 139.116, 138.83, 136.06, 131.42, 129.54, 128.97, 126.33, 126.07, 125.43, 108.28, 79.03, 48.00, 47.22, 39.44, 38.08, 35.34, 35.32, 32.76, 32.19, 29.55, 27.99
284			170.09, 154.68, 138.96, 138.66, 136.71, 131.04, 129.42, 128.86, 126.58, 126.48, 125.87, 108.28, 79.38, 41.52, 41.09, 40.94, 40.71, 39.16, 32.38, 32.03, 28.24
285			170.76, 170.43, 155.94, 154.64, 142.05, 141.88, 132.96, 132.61, 129.27, 127.88, 126.83, 124.13, 121.39, 80.36, 80.29, 47.50, 46.12, 45.61, 44.94, 42.52, 36.93, 36.39, 32.14, 31.85, 31.13, 30.88, 30.08, 29.42, 29.29, 29.23, 27.81, 20.29, 13.87 mezcla

5

10

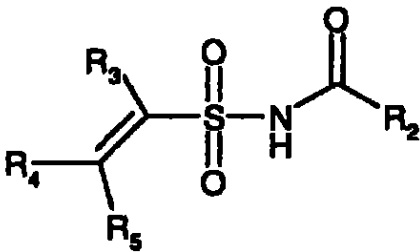
Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇ / R ₁₈	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
286			239-240°
287			85-90°

15

20

25

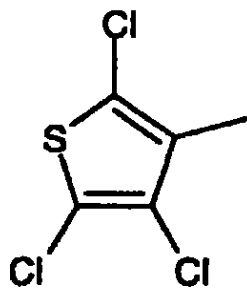
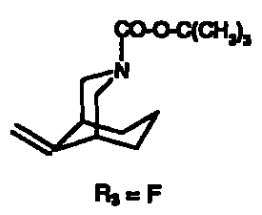
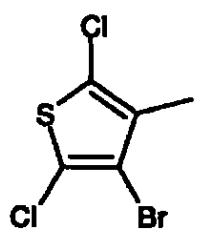
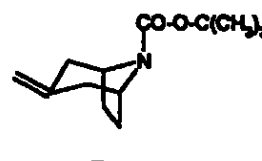
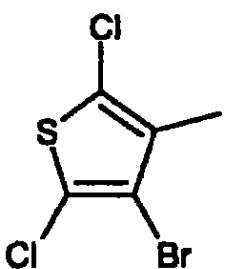
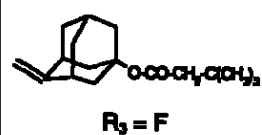
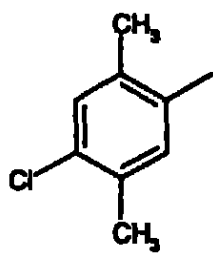
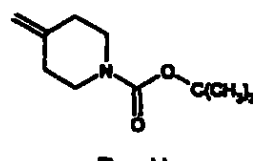
Análogamente como los métodos descritos en los PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de partida apropiados, los compuestos de la fórmula



en donde R₂, R₃ y R₄ + R₅ son como se definen en la TABLA 5 (compuestos de la formula I, en donde m es 0, n es 0 y R₁ es un grupo de la formula II) se obtuvieron.

Si no se indica de otra manera, en la TABLA 5 los datos ¹³C-RMN y ¹HRMN se determinan en CDCl₃.

TABLA 5

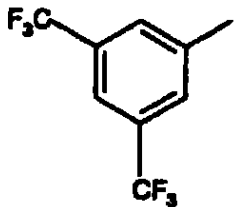
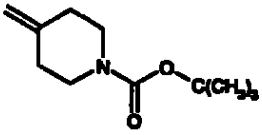
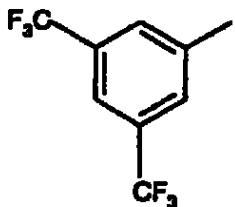
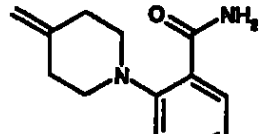
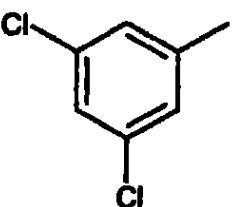
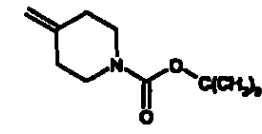
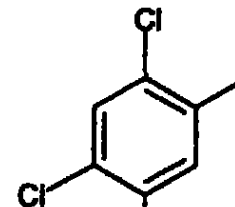
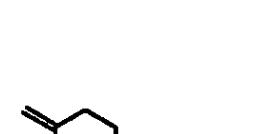
Ej	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
288		 R ₃ = F	158.34, 157.96, 154.94, 144.81, 141.33, 137.70, 133.48, 133.13, 129.59, 128.15, 124.08, 121.36, 80.53, 50.60, 49.55, 49.33, 33.51, 32.01, 31.94, 31.39, 28.85
289		 R ₃ = CN	153.85, 116.14, 109.03, 80.82, 28.77
290		 R ₃ = F	171.98, 158.46, 158.09, 145.82, 145.72, 139.92, 137.48, 131.21, 126.25, 108.85, 78.20, 49.55, 42.06, 41.65, 40.65, 38.38, 38.08, 33.12, 33.03, 32.36, 32.34, 31.13, 30.38, 30.02
291		 R ₃ = H	1.44 (s, 9H); 2.25 (t, 2H); 2.41 (s, 3H); 2.58 (s, 3H); 2.85 (t, 2H); 3.40 (t, 2H); 3.48 (t, 2H); 5.62 (s, 1H); 7.30 (s, 1H); 8.02 (s, 1H); 8.06 (amplio, 1H)

5

10

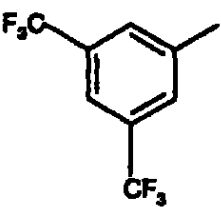
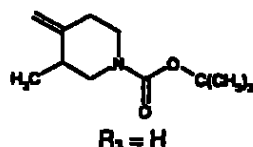
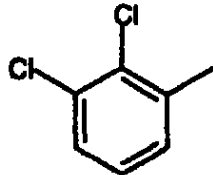
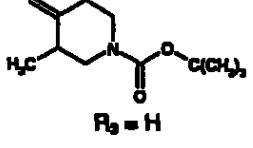
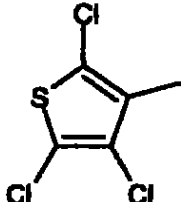
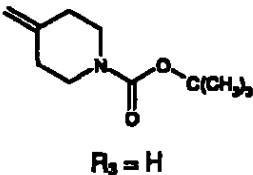
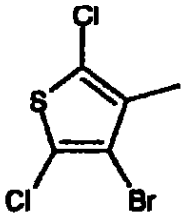
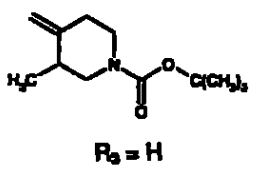
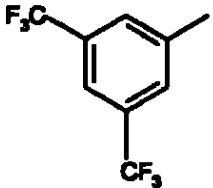
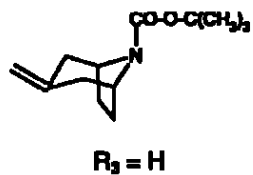
15

20

Ej	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
292		 R ₃ = H	(DMSO-d ₆) 1.25 (s, 9H); 2.02-2.08 (m, 2H); 2.56- 2.64 (m, 2H); 3.38-3.20 (m, 4H); 5.61 (m, 1H); 8.30 (s, 2H); 8.42 (s, 1H)
293		 R ₃ = H	(DMSO-d ₆): 2.40 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.62 y 8.07 (2s, 2H, NH), 7.66 (d, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.58 (s, 1H)
294		 R ₃ = H	1.46 (s, 9H); 2.26 (t, 2H); 2.90 (t, 2H); 3.41 (t, 2H); 3.47 (t, 2H); 5.76 (s, 1H); 7.56 (t, 1H); 7.90 (d, 2H)
295		 R ₃ = H	1.44 (s, 9H); 2.28 (m, 2H); 2.85 (m, 2H); 3.42 (m, 2H); 3.50 (m, 2H); 5.62 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 8.18 (amplio, 1H); 8.35 (s, 1H)

25

5

Ej	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
296		 R ₃ = H	168.16, 163.00, 141.84, 133.36, 133.01, 129.40, 127.82, 121.40, 112.34, 80.55, 28.76
297		 R ₃ = H	167.39, 163.23, 155.07, 138.64, 135.94, 135.88, 131.72, 130.71, 127.99, 112.60, 80.45, 28.77
298		 R ₃ = H	169.84, 168.85, 154.55, 154.50, 134.83, 122.96, 121.40, 79.32, 43.86, 42.49, 28.24, 28.09
299		 R ₃ = H	167.43, 155.08, 131.89, 126.13, 108.82, 80.45, 39.78, 28.78
300		 R ₃ = H	162.46, 141.87, 133.34, 133.00, 129.37, 127.83, 121.40, 118.03, 80.40, 54.13, 30.08, 28.82

25

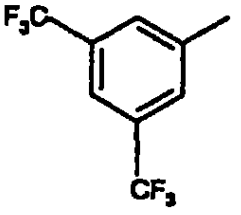
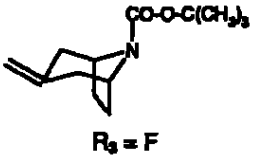
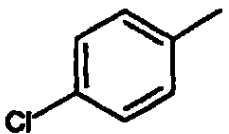
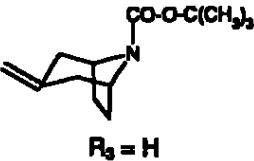
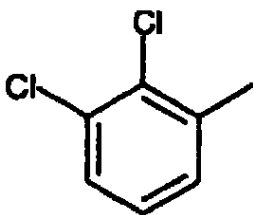
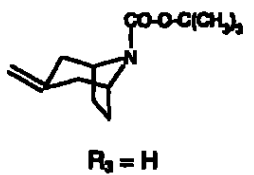
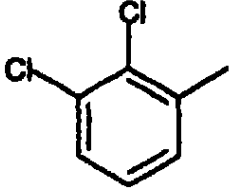
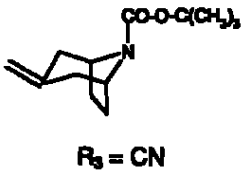
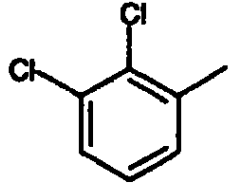
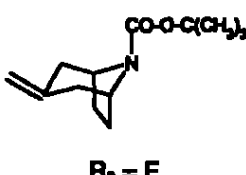
5

10

15

20

25

Ej	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
301		 R ₃ = F	153.69, 145.66, 143.194, 141.23, 135.04, 134.92, 133.82, 133.47, 133.13, 132.78, 129.57, 128.16, 126.78, 124.06, 121.34, 80.38, 52.97, 28.80
302		 R ₃ = H	162.6, 161.2, 157.6, 141.04, 137.58, 130.31, 129.69, 118.37, 80.27, 33.4, 31.7, 29.8, 28.83
303		 R ₃ = H	161.89, 138.63, 135.92, 131.71, 128.02, 118.17, 80.26, 30.08, 28.83
304		 R ₃ = CN	127.89, 28.78
305		 R ₃ = F	153.69, 145.89, 143.35, 138.13, 136.14, 136.01, 134.35, 134.22, 131.92, 130.82, 128.02, 80.30, 55.01, 28.81

5

10

15

20

25

Ej	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
306		 R ₃ = H	136.80, 117.99, 80.31, 54.15, 30.08, 28.85
307		 R ₃ = F	145.74, 143.27, 134.69, 126.27, 108.73, 80.33, 53.53, 53.13, 28.82
308		 R ₃ = H	172.88, 163.03, 155.29, 141.98, 133.32, 132.98, 129.32, 127.75, 126.85, 124.14, 121.42, 118.71, 109.95, 80.75, 42.11, 28.88, 28.60
309		 R ₃ = H	171.98, 162.62, 138.27, 135.52, 135.46, 131.28, 130.34, 127.63, 109.60, 80.19, 51.18, 50.59, 50.29, 49.56, 41.62, 34.52, 34.36, 33.65, 33.48, 33.31, 28.48, 19.76

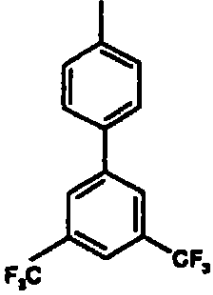
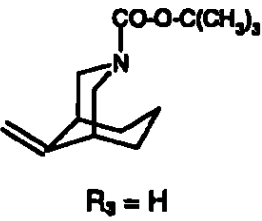
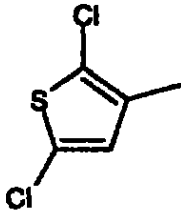
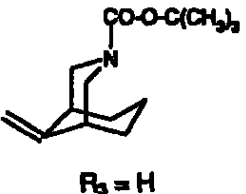
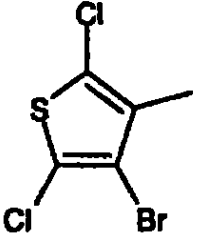
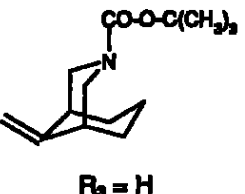
5

10

15

20

25

Ej	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
310			(DMSO-d ₆): 12.11 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (t, J=1.7 Hz, 1H), 8.17-8.22 (m, 2H), 8.02 (dt, J=1.7+8 Hz, 1H), 7.79 (t, J=8 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.98-4.18 (m, 2H), 3.78 (br.s, 1H), 2.70-2.98 (m, 2H), 2.24 (br.s, 1H), 1.52-1.96 (m, 6H), 1.37 (s, 9H)
311			172.41, 163.25, 155.17, 134.96, 132.34, 127.84, 109.97, 80.50, 51.60, 51.08, 50.74, 50.03, 42.07, 34.80, 34.11, 33.91, 30.07, 28.89, 20.20
312			170.31, 164.59, 135.38, 132.50, 125.43, 110.85, 109.01, 80.05, 51.55, 51.00, 50.66, 49.95, 41.73, 34.64, 33.73, 33.56, 28.80, 20.16

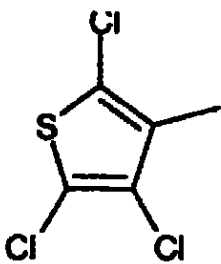
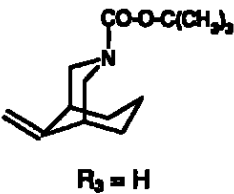
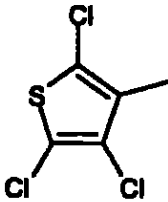
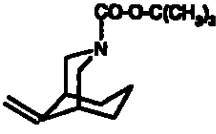
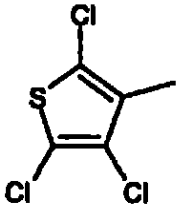
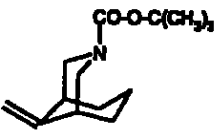
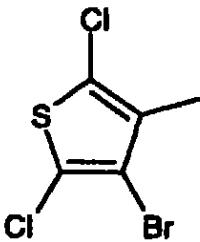
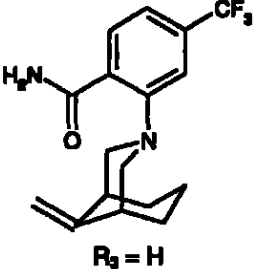
5

10

15

20

25

Ej	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
313		 R ₃ = H	169.30, 163.66, 154.10, 133.70, 130.31, 122.51, 121.09, 109.85, 79.26, 50.61, 50.02, 49.68, 49.01, 40.74, 33.72, 32.70, 27.77, 19.17
314		 R ₃ = F	αD ₂₅ = -4.1° (rotación óptica) Isómero (+) puro de estereoquímica desconocida
315		 R ₃ = F	αD ₂₅ = +7.9° (rotación óptica) Isómero (-) puro de estereoquímica desconocida
316		 R ₃ = H	171.24, 170.90, 163.49, 150.58, 136.63, 134.44, 134.11, 131.78, 131.40, 130.94, 126.18, 125.23, 122.52, 119.73, 116.99, 111.22, 108.84, 59.63, 58.06, 42.49, 34.37, 34.28, 33.44, 19.45

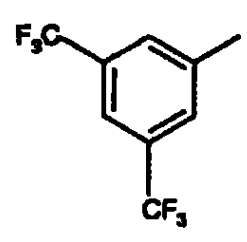
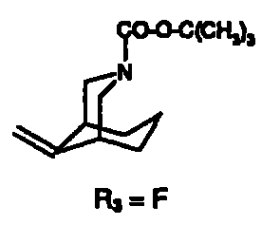
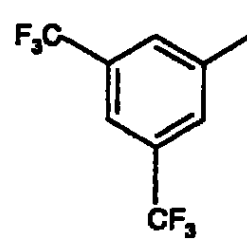
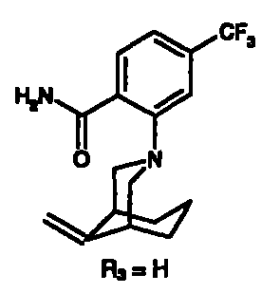
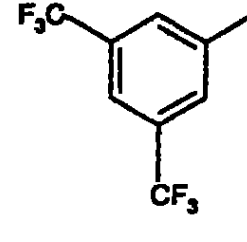
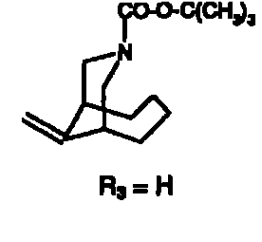
5

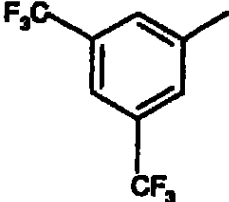
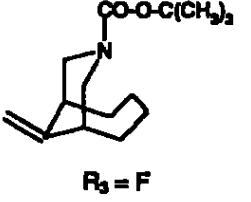
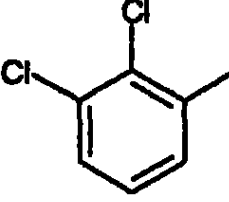
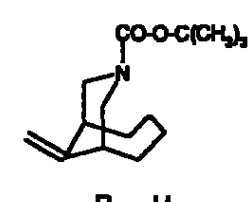
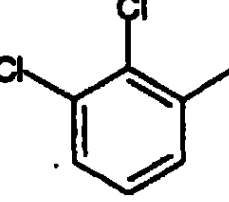
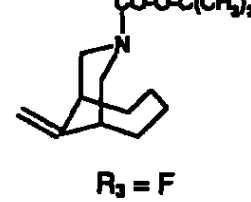
10

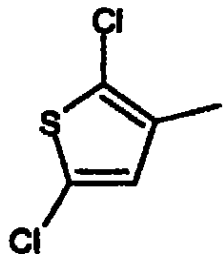
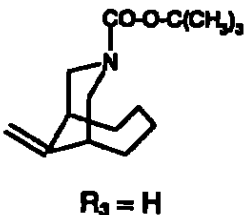
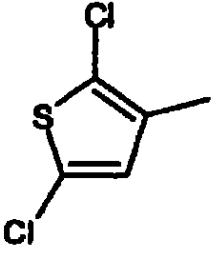
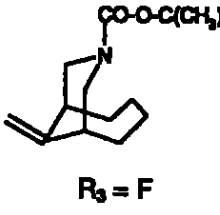
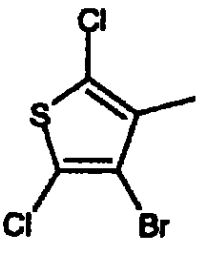
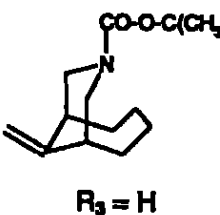
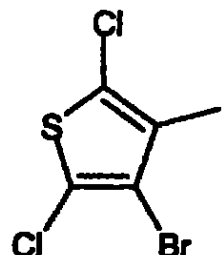
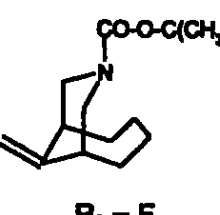
15

20

25

Ej	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
317		 R ₃ = F	144.81, 141.33, 137.70, 133.48, 133.13, 129.59, 128.15, 124.08, 121.36, 80.53, 50.60, 49.55, 49.33, 33.51, 32.01, 31.94, 31.39, 28.85, 19.85
318		 R ₃ = H	171.43, 163.10, 150.47, 142.01, 134.47, 133.36, 133.09, 131.31, 130.53, 129.32, 127.82, 123.88, 121.70, 117.16, 111.31, 59.57, 58.16, 42.39, 34.33, 34.26, 33.32, 19.39
319		 R ₃ = H	169.02, 141.94, 133.36, 133.02, 130.01, 128.69, 80.42, 44.05, 36.25, 29.37, 29.37, 28.86, 28.32

Ej	R_2	$R_4 + R_5 / R_3$	p.f./ ^1H -RMN/ ^{13}C -RMN
320		 $R_3 = \text{F}$	157.93, 157.56, 155.27, 144.25, 141.33, 140.98, 140.88, 133.81, 133.47, 133.12, 132.78, 130.25, 130.04, 129.63, 129.51, 129.05, 128.87, 128.60, 128.30, 127.99, 126.79, 124.07, 121.36, 118.64, 80.65, 49.87, 33.80, 33.72, 33.63, 33.54, 33.20, 33.05, 29.54, 28.83, 28.30, 28.10
321		 $R_3 = \text{H}$	167.91, 162.70, 155.31, 138.69, 135.94, 135.90, 135.77, 130.72, 128.77, 127.34, 80.39, 43.88, 36.17, 36.02, 29.57, 29.37, 28.89, 28.38, 28.16
322		 $R_3 = \text{F}$	155.15, 141.89, 140.47, 140.38, 138.21, 136.13, 136.02, 131.87, 130.84, 128.06, 80.40, 33.69, 33.61, 33.06, 28.84, 26.64

	Ej	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
5	323		 R ₃ = H	168.05, 162.89, 155.36, 134.99, 132.24, 127.87, 127.83, 116.30, 80.41, 53.80, 49.57, 43.96, 36.17, 30.07, 28.87, 28.73, 26.54
10	324		 R ₃ = F	155.15, 144.33, 141.86, 140.61, 140.51, 134.31, 133.1, 127.96, 127.85, 80.38, 33.71, 33.63, 33.11, 32.96, 28.86, 26.68
15	325		 R ₃ = H	168.30, 162.87, 155.31, 136.66, 131.80, 126.17, 108.77, 80.40, 43.97, 36.23, 36.11, 29.60, 29.38, 28.88, 28.36, 28.14
20	326		 R ₃ = F	157.93, 157.57, 155.18, 144.29, 141.82, 140.73, 140.64, 131.16, 126.25, 108.73, 80.43, 33.82, 33.73, 33.57, 33.09, 32

5

10

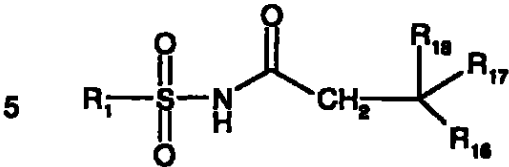
15

20

25

Ej	R ₂	R ₄ + R ₅ / R ₃	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
327		 R ₃ = H	163.98, 129.19, 128.80, 126.74, 126.40, 114.47, 79.43, 42.71, 42.50, 38.31, 33.72, 33.50, 29.53, 28.17, 22.54
328		 R ₃ = H	162.79, 138.58, 135.83, 131.66, 129.12, 127.98, 127.68, 127.37, 115.07, 80.37, 43.22, 37.65, 36.81, 28.71
329		 R ₃ = F	172.04, 158.62, 158.25, 145.09, 145.00, 140.10, 138.36, 137.65, 135.96, 135.90, 130.79, 127.27, 78.30, 49.56, 42.02, 40.52, 38.18, 37.10, 33.08, 33.02, 32.33, 32.26, 31.11, 30.66, 30.37, 29.93, 29.71
330		 R ₃ = F	172.02, 158.27, 157.91, 141.29, 139.85, 137.41, 133.48, 133.14, 132.79, 130.34, 49.54, 32.25, 31.13, 30.33, 29.93

Análogamente como los métodos descritos en los PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de partida apropiados, los compuestos de la fórmula



en donde R₁₆ es hidrógeno y R₁ y R₁₈ + R₁₇ son como se define en la TABLA 6 (compuestos de la formula I, en donde m es 0, n es 1, y R₂ es un grupo de la formula VII) se obtuvieron. Si no se indica lo contrario, los datos ¹³C-RMN y ¹HRMN en la TABLA 6 se determinan en DMSO-d₆.

TABLA 6

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
331			93-96°
332			0.93 (q, 2H); 1.03 (q, 2H); 1.34 (s, 9H); 1.40-1.50 (m, 3H); 1.65 (d, 2H); 2.07 (d, 2H); 3.07 (m, 1H); 4.50 (amplio, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.52 (s, 2H)

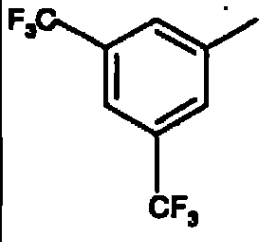
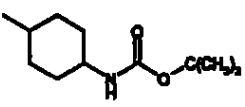
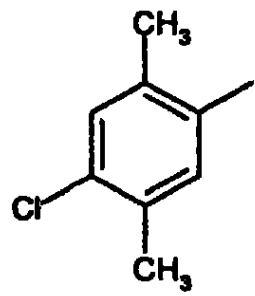
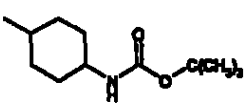
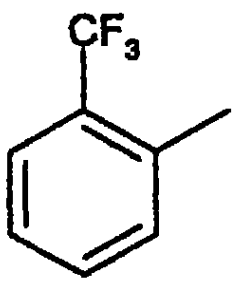
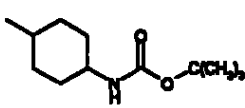
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
333			1.12-1.28 (m, 2H); 1.45 (s, 9H); 1.40-1.70 (m, 6H); 1.83-1.94 (m 1H); 2.21 (d, 2H); 3.62-3.76 (m, 1H); 4.60 (amplo, 1H); 5.33 (amplo, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.50 (s, 2H)
334			0.90 (q, 1H); 1.07 (q, 1H); 1.20-1.52 (m, 6H); 1.37/1.39 (s, 9H); 1.63-1.78 (m, 1H); 2.10/2.17 (d, 2H); 2.38 (s, 3H); 2.52 (s, 3H); 3.10/3.40 (m, 1H); 7.15/7.21 (d, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 12.18/12.22 (3, 1H)
335			0.88 (q, 2H); 1.05 (q, 2H); 1.18-1.54 (m, 6H); 1.36/1.37 (s, 9H); 1.63-1.78 (m, 1H); 2.12/2.18 (d, 2H); 3.10/3.40 (m, 1H); 6.63/6.70 (d, 1H); 7.88-8.04 (m, 3H); 8.30 (m, 1H); 12.36 (s, 1H)

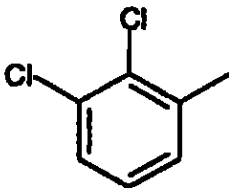
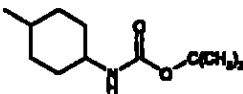
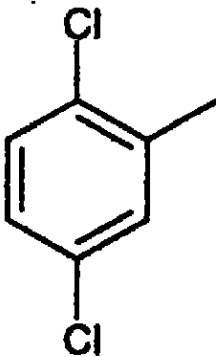
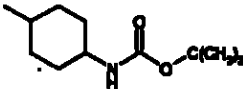
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
336			0.88 (d, 1H); 1.07 (d, 1H); 1.18-1.53 (m, 6H); 1.36/1.38 (s, 9H); 1.64- 1.79 (m, 1H); 2.10/2.17 (d, 2H); 3.33-3.41 (m, 1H); 6.30 (amplo, 1H); 7.56 (dt, 1H); 7.91 (dd, 1H); 8.04 (dd, 1H); 12.3 (amplo, 1H)
337			0.90 (q, 1H); 1.08 (q, 1H); 1.20-1.30 (m, 2H); 1.30- 1.54 (m, 4H); 1.37/1.38 (s, 9H); 1.65-1.81 (m, 1H); 2.13/2.20 (d, 2H); 3.10/3.40 (m, 1H); 6.63/6.70 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 8.03 (s, 1H)

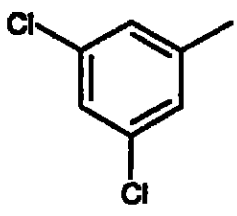
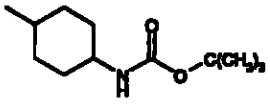
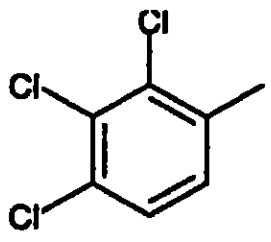
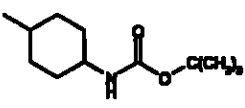
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
338			0.91 (q, 1H); 1.08 (q, 1H); 1.18-1.32 (m, 2H); 1.36 (s, 9H); 1.35-1.56 (m, 3H); 1.65-1.80 (m, 2H); 2.13/2.17 (d, 2H); 3.10/3.41 (m, 1H); 6.62- 6.73 (m, 1H); 7.85 (s, 2H); 8.06 (s, 1H); 12.0 (amplio, 1H)
339			1.12 (q, 1H); 1.27 (q, 1H); 1.30-1.50 (m, 2H); 1.56/1.57 (s, 9H); 1.60- 1.75 (m, 3H); 1.84-2.02 (m, 2H); 2.34/2.40 (d, 2H); 3.31/3.61 (m, 1H); 6.85/6.91 (d, 1H); 8.13 (d, 1H); 8.29 (d, 1H); 12.4 (amplio, 1H)

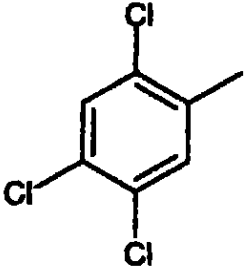
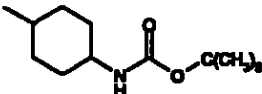
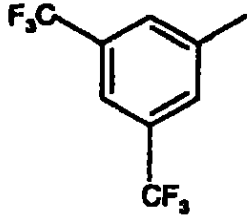
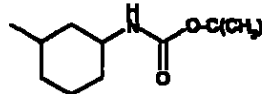
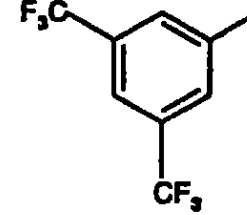
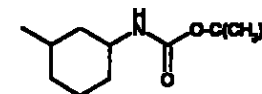
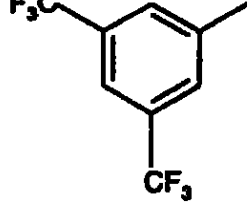
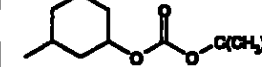
5

10

15

20

25

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
340			0.90 (q, 1H); 1.08 (q, 1H); 1.20-1.32 (m, 2H); 1.37/1.38 (s, 9H); 1.35-1.55 (m, 3H); 1.66-1.80 (m, 2H); 2.12/2.18 (d, 2H); 3.10/3.40 (m, 1H); 6.64/6.70 (d, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.16 (s, 1H); 12.7 (amplio, 1H)
341		 Isómero 1 puro de estereoisómeros desconocidos	(CDCl ₃): 170.84, 141.87, 133.31, 132.97, 132.62, 129.30, 127.73, 124.11, 121.39, 47.03, 44.35, 38.28, 35.32, 32.48, 30.38, 28.80
342		 Isómero 1 puro de estereoisómeros desconocidos	(CDCl ₃): 170.90, 141.79, 133.32, 132.97, 129.31, 127.73, 124.10, 44.28, 35.90, 32.74, 28.78, 28.43, 28.43
343		 Isómero 1 puro de estereoisómeros desconocidos	(CDCl ₃): 153.06, 132.95, 132.67, 128.63, 127.31, 123.40, 121.23, 82.06, 75.40, 43.47, 33.48, 31.03, 30.50, 27.78

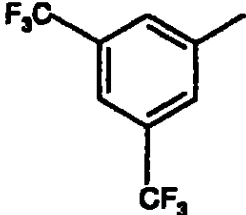
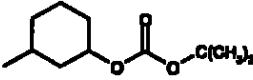
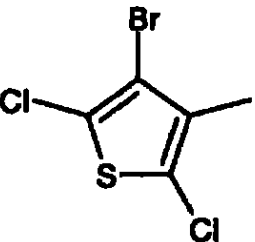
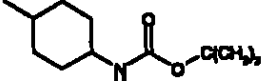
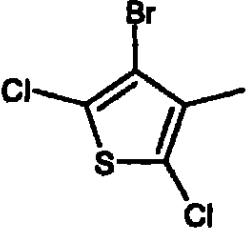
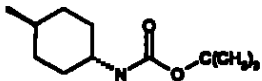
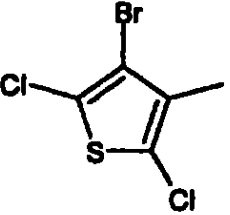
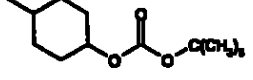
5

10

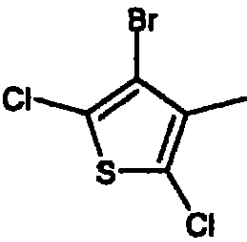
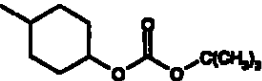
15

20

25

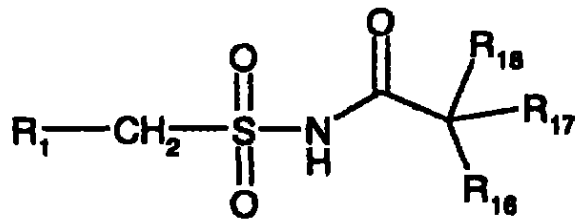
Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
344		 Isómero 2 puro de enantiómeros desconocidos	(CDCl ₃): 169.97, 153.49, 141.64, 133.73, 133.45, 133.18, 132.90, 129.37, 127.94, 123.81, 121.64, 82.27, 72.32, 43.62, 33.61, 29.49, 28.24, 27.24
345		 Mezcla diastereoisomérica	0.95 (q, 1H); 1.11 (q, 1H); 1.22-1.36 (m, 2H); 1.38 (s, 9H); 1.40-1.60 (m, 3H); 1.68-1.87 (m, 2H); 2.15/2.21 (d, 2H); 3.13/3.44 (m, 1H); 6.73/6.68 (d, 1H); 12.8 (amplio, 1H)
346		 Isómero puro (trans)	0.97 (q, 2H), 1.15 (q, 2H), 1.55-1.68 (m, 3H), 1.77 (d, 2H), 2.18 (d, 2H), 3.12-3.22 (m, 1H), 6.71 (d, 1H, NH)
347		 Isómero 1 puro de enantiómeros desconocidos	(CDCl ₃): 170.55, 153.54, 137.42, 131.23, 126.33, 108.60, 82.22, 72.46, 72.40, 43.40, 33.39, 29.53, 28.31, 28.24, 27.28

5

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN/ ¹³ C-RMN
348		 Isómero 2 puro de estereoisómeros descorrelados	(CDCl ₃): 169.93, 153.01, 137.07, 130.76, 129.02, 128.22, 126.01, 125.29, 108.13, 81.96, 75.37, 42.90, 33.25, 31.09, 30.53, 27.80, 21.44

10 Análogamente como los métodos descritos en los
PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de
partida apropiados, los compuestos de la fórmula

15



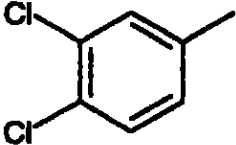
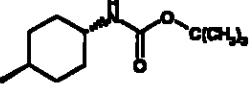
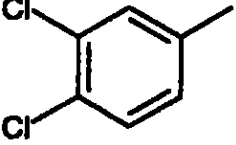
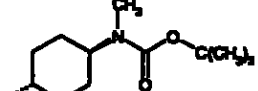
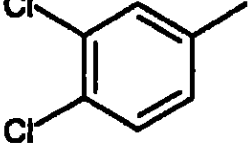
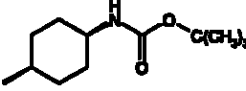
en donde R₁₆ es hidrógeno y

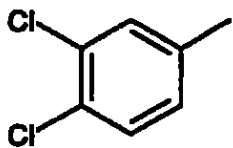
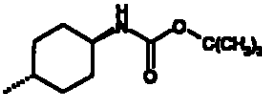
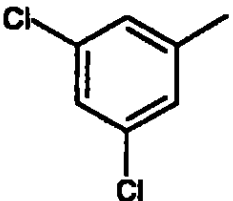
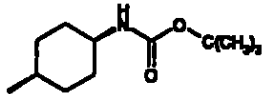
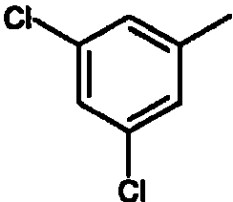
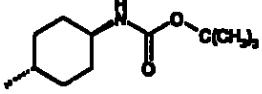
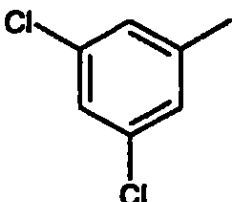
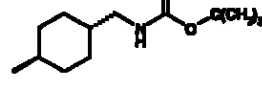
R₁ y R₁₆ + R₁₇ son como se define en la TABLA 7 (compuestos de la
formula I, en donde m es 1, n es 0, y R₁ es un grupo de formula VII) se
obtienen. Si no se indica de otra manera en la TABLA 7 los datos ¹³C-

20 RMN y ¹HRMN se determinan en CDCl₃.

25

TABLA 7

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN
349			p.f.=212-215°
350			(DMSO-d ₆): 11.52 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J=2Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.4 + 2Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.72 (br.s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.06- 2.14 (m, 1H), 1.36-1.80 (m, 8H), 1.37 (s, 9H)
351			(DMSO-d ₆): 11.33 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.3Hz, 1H); 7.51 (d, J=2Hz, 1H), 7.26 (dd, J=2 + 8.3Hz, 1H), 6.74 (br.d, J=6.6Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.43 (br.s, 1H), 2.19-2.28 (m, 1H), 1.40-1.77 (m, 8H), 1.37 (s, 9H)

Ej	R ₁	R ₁₈ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN
352			p.f.: 211-215°
353			8.40 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.69 (br.s, 1H), 2.30 (br.s, 1H), 1.55-1.78 (br.m, 8H), 1.44 (s, 9H)
354			(DMSO-d ₆): 11.50 (s, 1H), 7.66 (t, J=1.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J=1.9 Hz, 2H), 6.68 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.10-3.20 (br.s, 1H), 2.05 (t, J=3.3+11.9 Hz, 1H), 1.63-1.82 (m, 4H), 1.28-1.42 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.00-1.14 (m, 2H)
355			(DMSO-d ₆): 11.49 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.78 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.73 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.08 (t, J=11.8 Hz, 1H), 1.63-1.73 (m, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.22-1.35 (m, 2H), 0.73-0.86 (m, 2H)

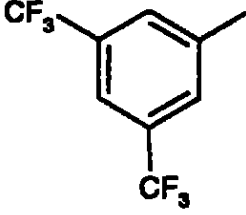
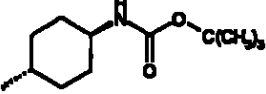
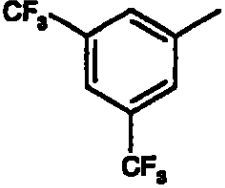
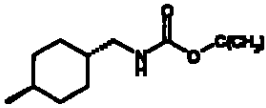
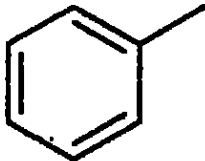
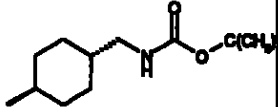
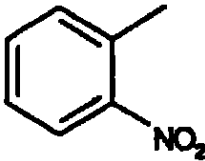
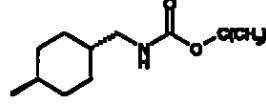
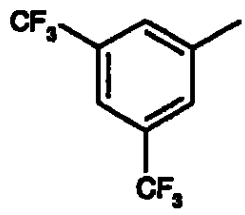
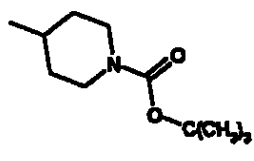
Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	p.f./ ¹ H-RMN
356			(DMSO-d ₆) 11.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 6.66 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.07-3.18 (m, 1H), 2.04 (tt, J=3.2 + 8.6 Hz), 1.62-1.80 (m, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.26-1.35 (m, 2H), 0.98-1.11 (m, 2H)
357			204-207°
358			0.93 (s, 9H); 1.42 (s, 9H); 1.23-1.62 (m, 3H); 1.78-2.14 (m, 5H); 2.98 (t, 2H); 4.58 (amplio, 1H); 4.84 (s, 2H); 7.26-7.40 (m, 5H); 7.58 (s, 1H)
359			0.98 (q, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.52-2.20 (m, 8H); 2.99 (t, 2H); 4.59 (amplio, 1H); 5.24 (s, 2H); 7.40-7.65 (m, 3H); 8.01 (d, 1H); 8.14 (s, 1H)

TABLA 8

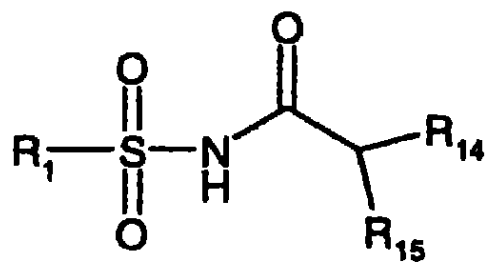
5

10

Ej	R ₁	R ₁₆ + R ₁₇	¹ H-RMN
362			(DMSO-d ₆): 11.63 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.86 (d, J=12.7 Hz, 2H), 2.67 (br.s, 1H), 2.13 (d, J = 7 Hz, 2H), 1.76-1.89 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.88-1.03 (m, 2H)

15

Análogamente como los métodos descritos en los
PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de
partida apropiados, los compuestos de la fórmula

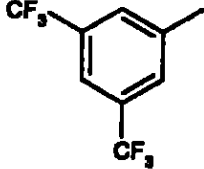
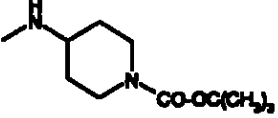
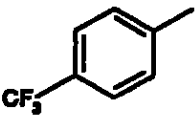
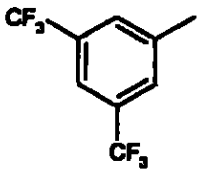
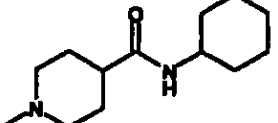
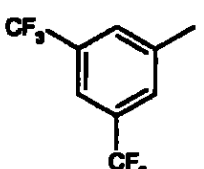
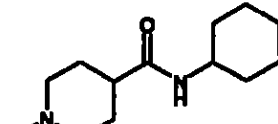
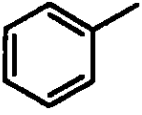
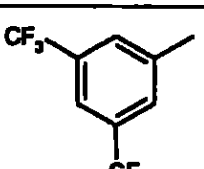
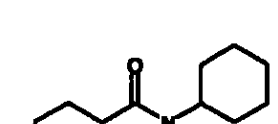
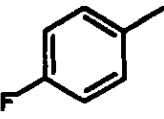
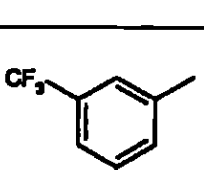
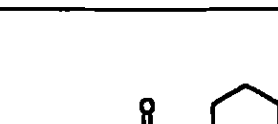
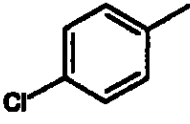


20

en donde R₁, R₁₄ y R₁₅ son como
se define en la TABLA 9 (compuestos de la formula I, en donde m es 0,
n es 0, y R₁ es un grupo de formula VI) se obtuvieron. Si no se indica
de otra manera, los datos ¹³C-RMN y ¹HRMN datos en la TABLA 9 se
determinan en DMSO-d₆.

25

TABLA 9

Ej	R ₁₄	R ₁₅	R ₁	p.f./ ¹ HRMN
363				150-154°
364			CF ₃	171-175°
365				169-171°
366				140-145°
367				229-231° Racemato

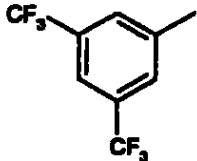
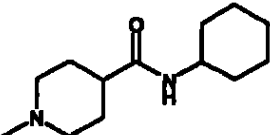
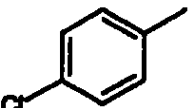
5

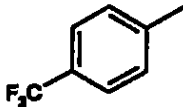
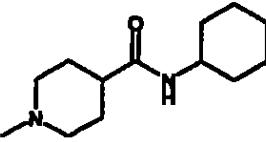
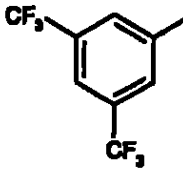
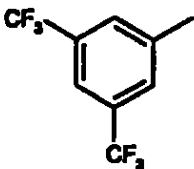
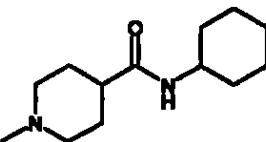
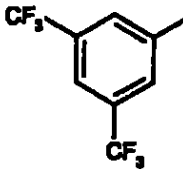
10

15

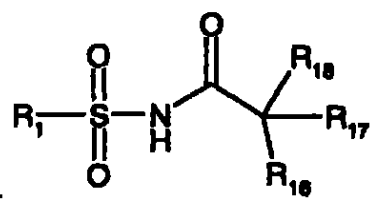
20

25

Ej	R ₁₄	R ₁₅	R ₁	p.f./ ¹ HRMN
368		 Ciclohexilamida del ácido 1-[(S)-1-(3,5- bis-trifluorom- etilfenil)-(4-cloro- bencensulfonilamin o)-2-oxo-etil]- piperidin-4- carboxílico		9.7 (s br NH), 8.19 (s, 1H), 8.0 (s, 2H), 7.73 (d, J=8 Hz, NH), 7.5 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.67 (m, 4H), 1.53 (m, 1H), 1.16 (m, 6H)

Ej	R ₁₄	R ₁₆	R ₁	p.f./ ¹ HRMN
372				249-251°
373				7.89 (s, br, 3H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.53 (s, br, 1H), 3.85 (s, br, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.50 (s, br, 1H), 1.99 (s, br, 2H), 1.88 (s, br, 1H), 1.65 (m, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.21 (m, 3H), 1.16 (m, 3H)

Análogamente como los métodos descritos en los
PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de
partida apropiados, los compuestos de la fórmula



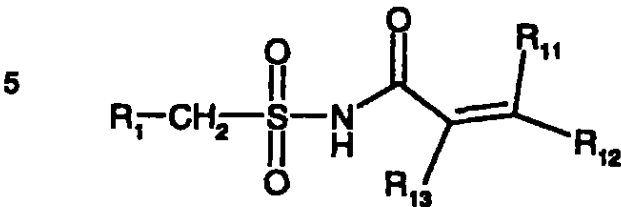
en donde R₁, R₁₆ + R₁₇ y R₁₈ son como
5 se define en la TABLA 10 (compuestos de la formula I, en donde m es
0, n es 0, y R₂ es un grupo de formula VII) se obtienen.

TABLA 10

Ej	R ₁₄	R ₁₅	R ₁	p.f./ ¹ HRMN
10 374				175.20, 168.92, 152.57, 135.28, 134.93, 133.67, 133.33, 132.98, 132.83, 132.63, 129.88, 129.27, 127.71, 126.82, 125.06, 124.10, 122.35, 121.99, 121.38, 117.92, 59.79, 54.81, 43.10, 32.94, 28.94, 25.10
15 20 375				174.98, 155.00, 141.65, 133.42, 133.07, 129.25, 127.83, 121.33, 80.13, 59.57, 44.31, 44.10, 32.40, 28.77, 28.11, 25.45

25

Análogamente como los métodos descritos en los PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de partida apropiados, los compuestos de la fórmula



en donde R₁₃, es hidrógeno y R₁

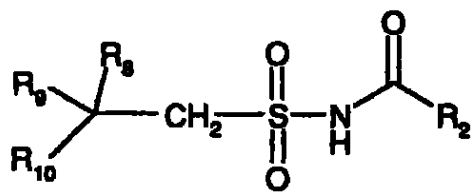
y R₁₁ + R₁₂ son como se define en la TABLA 11 (compuestos de la formula I, en donde m es 1, n es 0, y R₂ es un grupo de formula V) se obtienen.

TABLA 11

15

Ej	R ₁₁ + R ₁₂	R ₁	¹ HRMN
376			(CDCl ₃): 7.92 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.50 (br.s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.04-4.42 (m, 2H), 2.92-3.13 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 8H) 1.46 (s, 9)

Análogamente como los métodos descritos en los PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de partida apropiados, los compuestos de la fórmula



5 en donde R₉, es hidrógeno o es como se define en la TABLA 12 y R₂ y R₉ + R₁₀ son como se define en la TABLA 12 (compuestos de la formula I, en donde m es 0, n es 1, y R₁ es un grupo de formula VII) se obtienen.

TABLA 12

10	Ej	R ₉ + R ₁₀	R ₂	p.f./ ¹ HRMN
15	377			(DMSO-d ₆): 1.12 (dq, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.85 (dd, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.65-2.71 (m, 2H), 3.07 (d, 2H), 3.87 (amplio d, 2H) 7.29 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H)
20	378			(DMSO-d ₆): 8.45 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 3.80 (br.d, J=12.5 Hz, 2H), 2.46 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.70 (br.s, 2H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.80 (br.d, J=13.3 Hz, 2H), 1.00-1.12 (m, 2H)

25

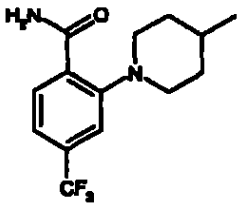
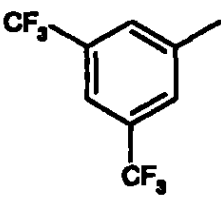
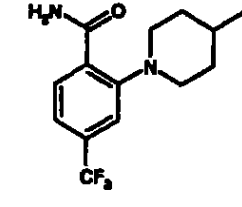
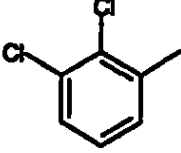
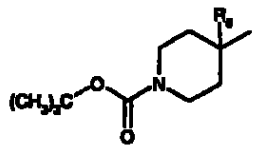
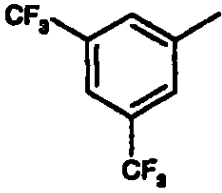
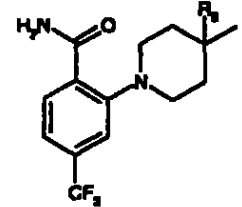
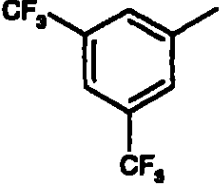
5

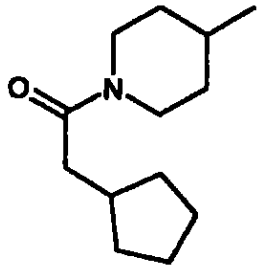
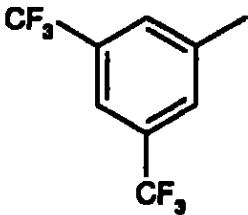
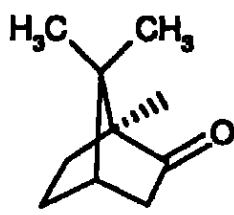
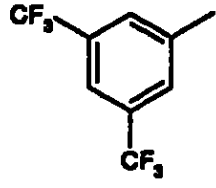
10

15

20

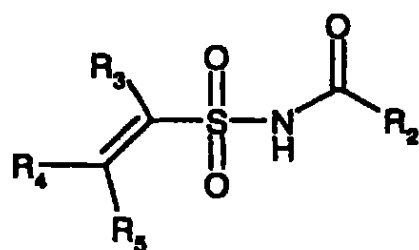
25

Ej	R ₉ + R ₁₀	R ₂	p.f./ ¹ HRMN
379			268-273°
380			p.f.: 173-176°
381	 en donde R ₉ es OH		p.f.: 154-159°
382	 en donde R ₉ es OH		(DMSO-d ₆): 1.38 (s, 9H), 1.59 (d, 2H), 1.70 (m, 2H), 3.05 (amplio, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.60 (amplio d, 2H), 4.91 (s, 1H, OH), 8.18 (s, 1H), 8.46 (s, 2H)

Ej	R ₉ + R ₁₀	R ₂	p.f./ ¹ HRMN
383			(CDCl ₃): 2 rotámeros, señales seleccionadas: 11.30 (br.s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 4.60 + 3.95 (2 x br.d, J = 13 Hz, 2 x 1H), 3.16 + 3.13 (2 x d, J=12 Hz, 2H), 2.63 (t, J=12 Hz, 1H)
384			(DMSO-d ₆): 0.78 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 3.26 y 3.47 (AB, 2H), 8.15 (amplio, 1H), 8.48 (amplio, 2H)

20 Análogamente como los métodos descritos en los
PROCEDIMIENTOS (Ejemplos A hasta Q), pero usando materiales de
partida apropiados, los compuestos de la fórmula

25



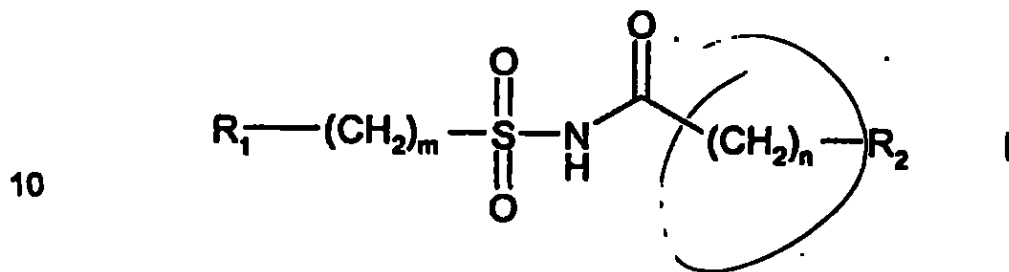
5 en donde R_3 , es hidrógeno, y R_2 y R_4 +
 R_5 son como se define en la TABLA 13 (compuestos de la formula I, en
donde m es 0, n es 0, R_1 es un grupo de la formula II) y R_2 es (arilo
(C_6-18)), se obtienen.

TABLA 13

Ej	R ₄ + R ₅	R ₂	¹ H-RMN
385			(DMSO-d ₆): 1.42 (s, 9H), 2.33 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 3.44 (amplio, 4H), 6.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.57 (s, 2H)
386			(DMSO-d ₆): 2.40 (m, 2H), 2.93-3.10 (m, 6H), 6.44 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.15 (d, 2H, NH), 8.48 (s, 2H)

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula



en donde

R_1 es haloalquilo de uno a seis átomos de carbono, alquenilo de dos a seis átomos de carbono no sustituido, alquenilo de dos a seis átomos de carbono sustituido por fenilo, no sustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes

15

- tienilo, piridina, benziazolilo, cromanilo (es decir, 1,2-dihidrobenzopiraniilo) o arilo de seis a dieciocho átomos de carbono, en donde los sustituyentes se seleccionan entre el grupo formado por

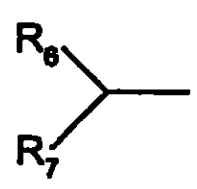
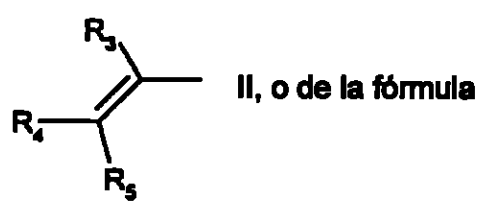
20

- halógeno, nitro, dialquilamino de uno a cuatro átomos de carbono, ciano, alquilo de uno a seis átomos de carbono, haloalquilo de uno a cuatro átomos de carbono, fenilcarbonilaminoalquilo de uno a

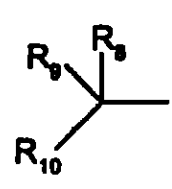
- cuatro átomos de carbono no sustituido, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, haloalcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, aminocarbonilo, dialquilamino carbonil de uno a cuatro átomos de carbono, alquilcarbonilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxycarbonilo de uno a cuatro átomos de carbono, fenilo no sustituido, carboxilo, y fenilcarbonilamino alquilo de uno a cuatro átomos de carbono sustituido con fenilo o fenilo sustituido, en donde los sustituyentes fenilo se seleccionan entre el grupo formado por
- 10 - halógeno, nitro, dialquilamino de uno a cuatro átomos de carbono, ciano, alquilo de uno a seis átomos de carbono, haloalquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, haloalcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, aminocarbonilo, dialquilaminocarbonil de uno a
- 15 cuatro átomos de carbono, alquilcarbonilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxycarbonilo de uno a cuatro átomos de carbono y carboxilo, o

R₁ es un grupo de la fórmula

10

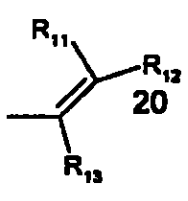


III, o de la fórmula

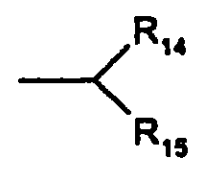


IV

R₂ es un grupo de la fórmula

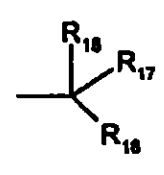


V, o de la fórmula



VI,

o de la fórmula VII



30

R₃ y R₁₃ son independientemente entre sí hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, fenilo o fenoxi,

al menos uno de

- R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono la cual están unidos,
 - R₁₁ y R₁₂ junto con el átomo de carbono al cual están unidos,
- independientemente del uno al otro son un sistema sustituido

5

- sistema cicloalquilo en puente,
- cicloalquilo de cuatro a ocho átomos de carbono,
- piperidina, tetrahidropiridina, o
- sistema heterocíclico en puente,

en donde los sustituyentes se seleccionan entre el grupo formado por

10

alcoxicarbonilo de uno a seis átomos de carbono,
 alcoxicarbonil(alquilo de uno a cuatro átomos de carbono) amino de
 uno a seis átomos de carbono,
 alcoxicarbonilo (alquenilo de dos a cuatro átomos de carbono) de uno
 a seis átomos de carbono,

15

cicloalquilcarbonilamino de tres a ocho átomos de carbono,
 cicloalquilcarbonil(alquilo de uno a cuatro átomos de carbono) amino
 de tres a ocho átomos de carbono,
 cicloalquilcarbonil(alquenilo de dos a cuatro átomos de carbono) amino
 de tres a ocho átomos de carbono,

- alcoxicarbonilo de uno a seis átomos de carbono,
- alquilcarboniloxifenilo de uno a cuatro átomos de carbono, en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido y en donde los sustituyentes son tal como se definió anteriormente para fenilo sustituido,
- 5 fenilsulfonilo, en donde el grupo fenilo no está sustituido o está sustituido y en donde los sustituyentes son tal como se definió anteriormente para fenilo sustituido,
- alquilo de cuatro a ocho átomos de carbono, hidroxialquilo de uno a cuatro átomos de carbono,
- 10 hidroxialquilo de uno a cuatro átomos de carbono sustituido por fenilo, en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido y en donde los sustituyentes son tal como se definió anteriormente para fenilo sustituido,
- alcoxicarbonilo de uno a seis átomos de carbono sustituido con alquilo de uno a cuatro átomos de carbono,
- 15 cicloalcoxicarbonilo de tres a ocho átomos de carbono sustituido con alquilo de uno a cuatro átomos de carbono,
- alcoxicarbonilamino de uno a seis átomos de carbono sustituido con alquilo de uno a cuatro átomos de carbono,

- cicloalquilocarbonilo de tres a ocho átomos de carbono sustituido con alquilo de uno a cuatro átomos de carbono,
cicloalquilcarbonilamino de tres a ocho átomos de carbono,
fenilo o fenilo sustituido, en donde los sustituyentes son tal como se definió anteriormente para fenilo sustituido,
- 5 heterociclilo que tiene miembros de cinco o seis anillos y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O, S,
cicloalcoxycarbonilo de tres a ocho átomos de carbono,
cicloalquilo de tres a ocho átomos de carbono alquilcarbonilo de uno a
- 10 cuatro átomos de carbono, en donde cicloalquilo no está sustituido o está sustituido por hidroxilo,
fenilcarbonilo, en donde fenilo no está sustituido o está sustituido y en donde los sustituyentes son tal como se definió anteriormente para fenilo sustituido,
- 15 cicloalquilamino carbonilo de tres a ocho átomos de carbono,
cicloalquilo de tres a ocho átomos de carbono (alquilo de uno a cuatro átomos de carbono) amino carbonilo,
cicloalquilo de tres a ocho átomos de carbono (alqueno de dos a cuatro átomos de carbono) amino carbonilo, y

alcoxicarbonilo de uno a ocho átomos de carbono,

R_3 , R_8 , R_{13} y R_{18} independientemente uno del otro son hidrógeno, hidroxil, halógeno, ciano, alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, fenilo o fenoxi,

5 UNO U OTRO

R_8 o R_{18} respectivamente, independientemente entre sí son hidrógeno, hidroxil, halógeno, ciano,

alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono, fenilo o fenoxi, y por lo menos uno de

10 - R_9 y R_{10} junto con el átomo de carbono al cual están unidos,

- R_{16} y R_{17} junto con el átomo de carbono al cual están unidos,

independientemente entre sí tienen el significado de R_4 y R_5 junto con el átomo de carbono al cual están unidos, tal como antes se definió,

O

15 al menos uno de

- R_9 y R_{10} junto con el átomo de carbono al cual están unidos,

- R_{16} y R_{17} junto con el átomo de carbono al cual están unidos,

son cicloalquilo de tres a ocho átomos de carbono, y

R_8 o R_{18} , respectivamente, independientemente entre sí son un

-sistema cicloalquil sustituido dispuesto en puente, cicloalquilo de cuatro a ocho átomos de carbono, piperidina, tetrahidropiridina, o un sistema heterocíclico dispuesto en puente,

en donde los sustituyentes son tal como se definió anteriormente para

5 los grupos correspondientes,

R₈ y R₁₅ independientemente entre sí son haloalquilo de uno a seis átomos de carbono, arilo de seis a dieciocho átomos de carbono no sustituido o sustituido, en donde los sustituyentes arilo son tal como se definió anteriormente, o un

10 - sistema cicloalquílico sustituido dispuesto en puente, cicloalquilo de cuatro a ocho átomos de carbono, piperidina, tetrahidropiridina, o sistema heterocíclico dispuesto en puente,

en donde los sustituyentes son tal como se definió anteriormente para los grupos correspondientes, o

15 R₈ y R₁₅ Independientemente entre sí son aminos sustituidos por un sistema de cicloalquilo sustituido dispuesto en puente, cicloalquilo de cuatro a ocho átomos de carbono, piperidina, tetrahidropiridina, o sistema heterocíclico dispuesto en puente,

en donde los sustituyentes son tal como se definió anteriormente para el grupo correspondiente,

R_7 y R_{14} independientemente entre sí son un

- 5 - sistema cicloalquilo sustituido dispuesto en puente, cicloalquilo de cuatro a ocho átomos de carbono, piperidina, tetrahidropiridina, o sistema heterocíclico dispuesto en puente,

en donde los sustituyentes son como se definió anteriormente para los correspondientes grupos,

o R_7 y R_{14} independientemente entre sí son aminosustituidos con un

- 10 - sistema cicloalquílico sustituido dispuesto en puente, cicloalquilo de cuatro a ocho átomos de carbono, piperidina, tetrahidropiridina, o sistema heterocíclico dispuesto en puente,

en donde los sustituyentes son tal como aquí se definió para el grupo correspondiente,

- 15 m es 0, 1, 2, 3, o 4,
n es 0, 1, 2, 3 o 4, y

Si

m y/o n son diferentes a 0,

ENTONCES,

- R_1 , si m es diferente a 0, y R_2 , si n es diferente a 0, independientemente entre sí tienen el significado según se definió anteriormente y adicionalmente pueden ser piperizina sustituida, en donde los sustituyentes son tal como se definió ANTERIORMENTE para piperidina sustituida, y

- 5 - un sistema cíclico sustituido dispuesto en puente es sustituido tal como se definió anteriormente para un sistema cicloalquilico dispuesto en puente sustituido, y adicionalmente puede estar sustituido por oxo y/o alquilo de uno a cuatro átomos de carbono; y

SI

- 10 R_1 es un sistema sustituido

- sistema de anillo cicloalquilo dispuesto en puente, cicloalquilo de cuatro a ocho átomos de carbono, piperidina, tetrahidropiridina, o un sistema de anillo heterocíclico conectado en puente,

en donde los sustituyentes son tal como se definió anteriormente para los

- 15 grupos correspondientes, o, si R_1 es adicionalmente piperazina, si m es diferente a 0,

ENTONCES

R_2 tiene el significado según se definió anteriormente y adicionalmente puede ser haloalquilo de uno a seis átomos de carbono, alqueno de dos a seis

átomos de carbono no sustituido, alqueno de dos a seis átomos de carbono sustituido por fenilo, no sustituido o por de uno a cinco sustituyentes sustituidos

- tienilo, piridina, benzotiazolilo, cromanilo (es decir, 1,2-dihidrobenzopirano) o

- 5 arilo de seis a dieciocho átomos de carbono, en donde los sustituyentes son tal como se definió anteriormente para los grupos correspondientes, y

SI

m es 0, n es 0 y R₂ es cicloalquilo de cuatro a ocho átomos de carbono sustituido y un sistema de anillo cicloalquílico sustituido dispuesto en puente,

- 10 en donde los sustituyentes son tal como antes se definió,

ENTONCES

R₁ es diferente a haloalquilo de uno a seis átomos de carbono, y

SI

m es 0, n es 0 y R₁ y/o R₂ son cicloalquilo de cuatro a ocho átomos de

- 15 carbono sustituido,

ENTONCES

cicloalquilo de cuatro a ocho átomos de carbono está sustituido tal como se definió anteriormente con la excepción de fenilo y fenilo sustituido como un sustituyente,

con la condición de que

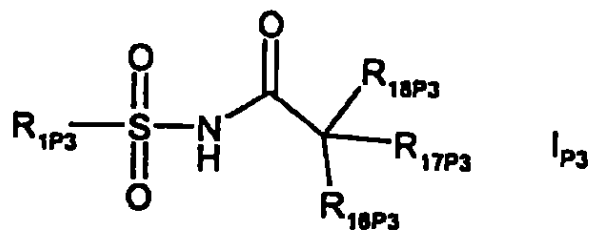
en un compuesto de la fórmula I por lo menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por un sistema de anillo de cicloalquilo sustituido dispuesto en puente, cicloalquilo de cuatro a ocho átomos de carbono sustituido, piridina sustituida, tetrahidropiridina sustituida, piperazina sustituida, o un sistema de anillo heterocíclico sustituido conectado en puente, en donde los sustituyentes son tal como se definió anteriormente para los grupos correspondientes, está presente.

- 10 2. Un compuesto de la fórmula I, en donde al menos uno de
 - R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al cual están unidos,
 - R₉ y R₁₀ junto con el átomo de carbono al cual están unidos,
 - R₁₁ y R₁₂ junto con el átomo de carbono al cual están unidos,
 - R₁₆ y R₁₇ junto con el átomo de carbono al cual están unidos,
- 15 - R₆,
- R₇,
- R₁₄, o
- R₁₅

es un sistema de cicloalquilo sustituido dispuesto en puente, en donde los sustituyentes son tal como se definió en la reivindicación 1 para un sistema de cicloalquilo sustituido dispuesto en puente y los otros sustituyentes son según se definió en la reivindicación 1.

5

3. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 el cual es un compuesto de la fórmula



15

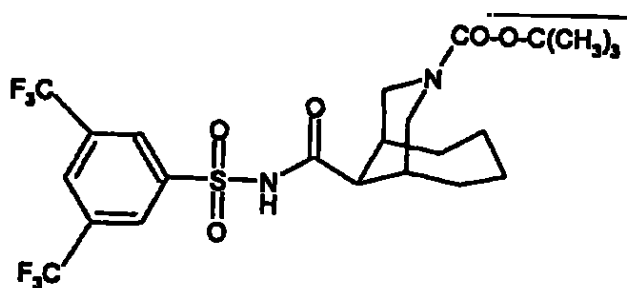
en donde R_{1P3} tiene el significado de R_1 tal como se definió en la reivindicación 1, R_{18P3} y R_{17P3} junto con el átomo de carbono al cual están unido son un sistema de anillo cicloalquílico sustituido dispuesto en puente tal como se definió en la reivindicación 1, en donde los sustituyentes son tal como se definió en la reivindicación 1 para un

20

sistema de anillo de cicloalquilo dispuesto en puente, y R_{18P3} tiene el significado de R_{18} tal como se definió en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 el cual es un
5 compuesto de la fórmula

15



5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la forma de una sal.

20

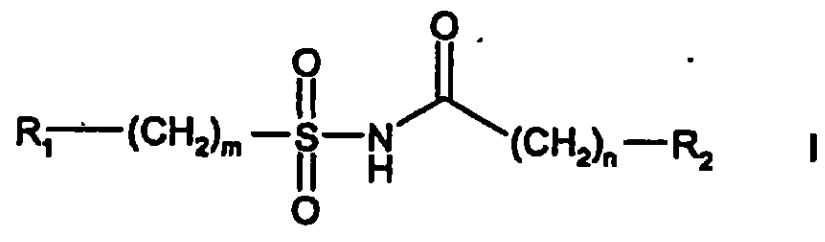
6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso como un compuesto farmacéutico.

7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de desórdenes intervenidos por la acción de sulfatasa esteroide.
- 5 8. Un método de tratar desórdenes intervenidos por la acción de sulfatasa esteroide que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I a un sujeto que necesite tal tratamiento.
- 10 9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en asociación con la menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con la menos otro agente farmacéuticamente efectivo para uso como un compuesto farmacéutico.

Resumen

Un compuesto de la fórmula

5



15

en donde R₁ es haloalquilo, alquenilo, fenilo, tienilo, piridina, benzotiazolilo, cromanil (1,2-dihidrobenzopirano) o arilo de seis a dieciocho átomos de carbono, y R₁ o R₂ independientemente entre sí son cicloalquilo sustituido de cuatro a ocho átomos de carbono, un sistema cicloalquilo sustituido dispuesto en puente, piperidina sustituida, tetrahidropiridina sustituida, o un sistema heterocíclico sustituido dispuesto en puente, útil como un compuesto farmacéutico.

20

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA	()	INCOMPLETA	()	()
----------	-----	------------	-----	-----

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()		
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()		
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()		
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()		
COMPLETA	()	INCOMPLETA	()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()		
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()		
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()		
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()		
COMPLETA	()	INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 53221129 0300000 Folios: 233
Fecha (RCS): 2003-03-12 17:02:22
Fecha: : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 03-21129

Fecha: 18 de marzo de 2003

Se certifica que:

Desde fecha 16 de Abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650 del
libro de Protocolo N° 311, obra el
poder N° 17398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC)
domiciliado(a) en Basilea, Suiza
al doctor Jimena Escobar Uribe y/o Ignacio
Escobar Uribe.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado 202027.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Folio 208

2020
Bogotá, D. C.

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)

Oficio No. 02534

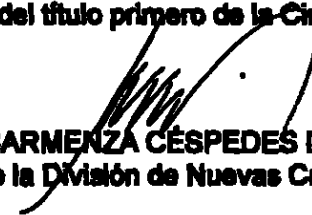
REFERENCIA:	Radicación	03-21129
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Allegar copia del documento en que conste la cesión del derecho a la patente otorgado por los inventores al solicitante o a su causante. (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).
- Se sugiere que para próximas actuaciones ante esta entidad sean utilizados los formatos actualizados establecidos en la circular única.

En cumplimiento del artículo 38 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

27 MAR 2023

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

27 09 00