Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-132210

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-132210- -00000-0000

Fecha: 2010-10-25 17:13:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 329

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"DERIVADOS DE AMINOPIRIDINA"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 213/73**

71. SOLICITANTE **VANTIA LIMITED.**

[redacted]OMICILIO SOUTHAMPTON, REINO UNIDO.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 25 OCT 2010

(FORMA P 10)

T.A.V.C.
29-11-2010
Nr Ex.

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-132210- -00000-0000
Fecha: 2010-10-25 17:13:21 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 329

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **VANTIA LIMITED.** Dirección: 1 Venture Road, Southampton, Science Park, Southampton SO16 7NP, Reino Unido. Nacionalidad o Domicilio: Southampton, Reino Unido. Lugar de Constitución: Inglaterra y Gales. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: EVANS, David, Michael; ALLAN, Christine, Elizabeth; HORTON, John y ROOKER, David, Philip. Dirección: Southampton Science Park, 1 Venture Road, Chilworth, Southampton SO16 7NP. Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2009/001062 Fecha: 28/04/09

Publicación Internacional No. WO 2009/133348 A1 Fecha: 05/11/09

⑥ Título (54): **"DERIVADOS DE AMINOPIRIDINA"** (3-63)

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 213/73

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	29/04/08	0807828.9
US	29/04/08	61/071,431

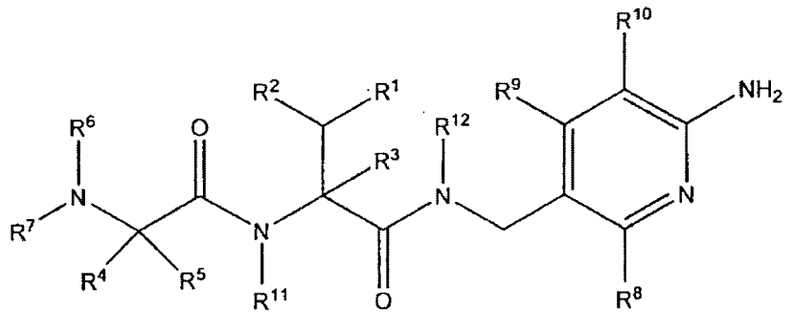
⑨ Comprobante de Pago No. 10-67,609 **Fecha:** 17-08-2010

1

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] 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.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de búsqueda internacional y publicación.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 67,609
FECHA : AGOSTO 17 DE 2010

No. 10-132210- -00000-0000

Fecha: 2010-10-25 17:13:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 329

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325651292	17/08/2010	20,739,200.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2008-08-01-548

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.
Certificado Notarial (Sociedad), documento escrito en inglés y en español.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento público
2. ha sido firmado por M J Caton
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario

Certificado

5. en Londres
6. el día 21 de julio de 2008
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **H857308**
9. Sello/Estampilla
   Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma: (ilegible)
    R. Bawden
    Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 1 de agosto de 2008, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
21 OCT 2010
JUANITA LALINDE GARCÍA
NOTARIA CUARENTA Y UNO (ENC)

Los abajo firmados,

VANTIA LIMITED.

con domicilio en 1 VENTURE ROAD,
SOUTHAMPTON SCIENCE PARK
SOUTHAMPTON SO16 7NP, UK.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

Dr S Phillips
CEO

The undersigned,

VANTIA LIMITED

domiciled at 1 VENTURE ROAD, SOUTHAMPTON SCIENCE PARK, SOUTHAMPTON SO16 7NP, UK

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

R.M. Haigh.
ROBERT HAIGH
CSO

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
21 OCT 2010
JUANITA LALINDE GARCÍA
NOTARIA CUARENTA Y UNO (ENC)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de {ss Southampton
Condado de Hampshire UK.
Hoy 14 de Julio de 2008, compareció Robert Haisk y James Phillips quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Directores de Vantia Limited la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Inglaterra y Gales, domiciliada en la ciudad de Southampton, Condado de Hampshire, Estado de UK. *, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de Inglaterra y Gales; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Southampton, Estado de Hampshire, con fecha 6 de Marzo y 2008. certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

JAMES PHILLIPS *

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

City
~~State~~ of ~~ss~~ SOUTHAMPTON
County of HAMPSHIRE, UK
On this 14 day of July, 2008
personally came ROBERT HAISH AND * to me known, and known to me to be the persons who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that ~~he is~~ they are Directors of Vantia Limited, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of ~~the State of~~ England and Wales domiciled at the City of Southampton County of Hampshire, ~~State of~~ UK, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of ~~the State of~~ England and Wales; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Southampton ~~State of~~ Hampshire UK under date of 6 March 2008, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Michael Caton
MICHAEL CATON
Notary Public

70/08

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
21 OCT 2010
JUANITA LALINDE GARCÍA
NOTARIA CUARENTA Y UNO (ENC)

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par **M J Caton**

3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de **Notary Public**

4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de **The Said Notary Public**

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **21 July 2008**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

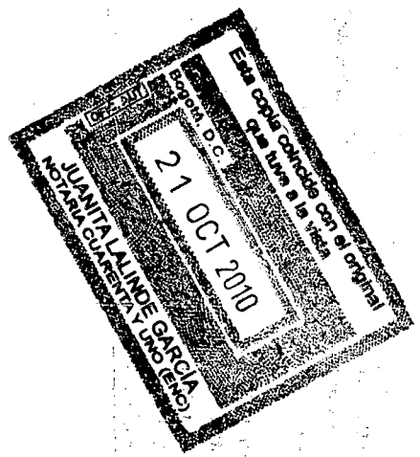
8. Number/sous No **H857308**

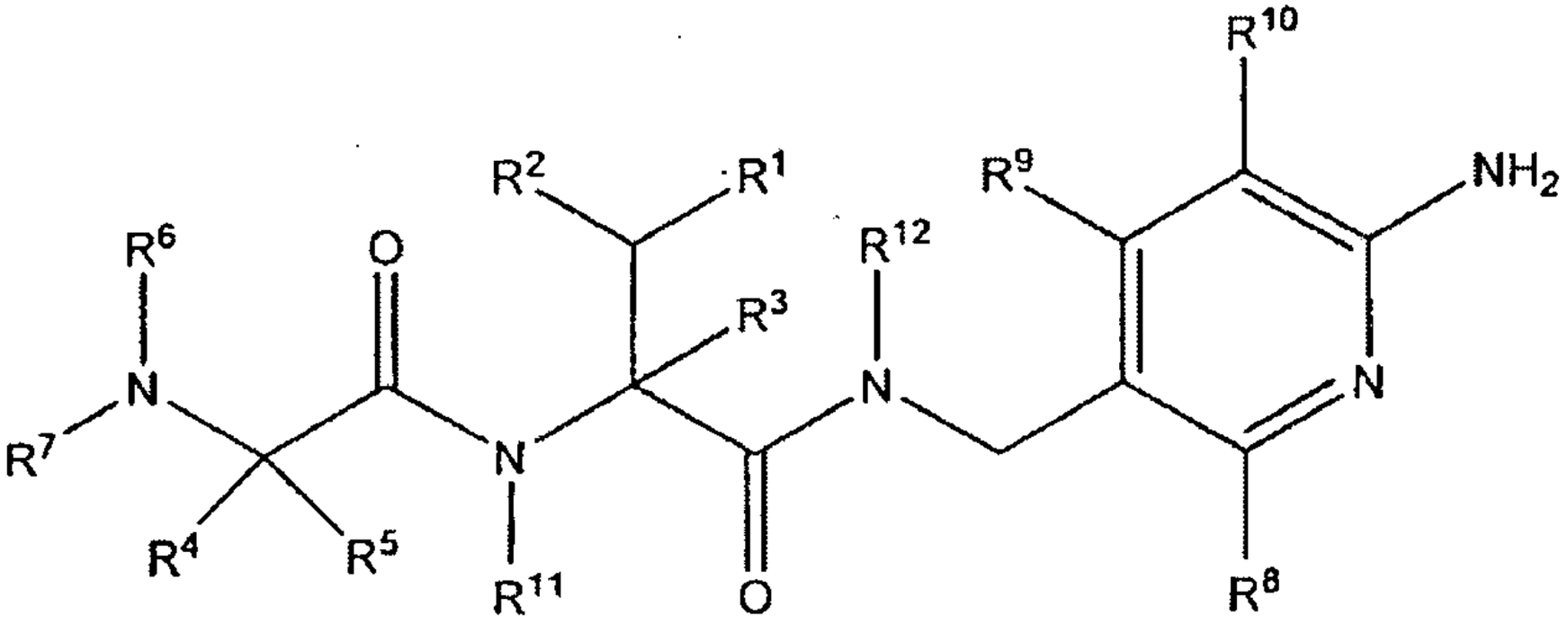
9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: **R.Bawden**

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.





(I)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 25-10-10

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
0807828.9	29-04-08	GB
61/071,431	29-02-09	US

(51) Int Cl: CO7D 213/73

(71) Solicitante(s): **VANTIA LIMITED.**

(72) Inventor(es): EVANS, David, Michael; ALLAN, Christine, Elizabeth; HORTON, John y ROOKER, David, Philip.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29-11-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 28-04-09
No. de solicitud: ***PCT/GB2009/001062***

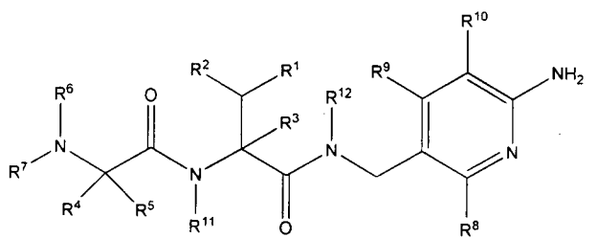
(87) Publicación internacional
Fecha: ***05-11-09***
No. publicación: ***WO 2009/133348 A1***

(54) Titulo: **DERIVADOS DE AMINOPIRIDINA**

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

caracterizado porque:

R^1 y R^2 están seleccionados, de modo independiente, de H, OH, alquilo (C_1–C_{10}), alcoxi (C_1–C_6), alquenilo (C_2–C_6), cicloalquilo (C_3–C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1–C_4)– y heteroarilalquilo (C_1–C_4)–;

R^3 está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_{10}) y alquenilo (C_2–C_6);

R^4 y R^5 están seleccionados de H, alquilo (C_1–C_{10}), alquenilo (C_2–C_6), cicloalquilo (C_3–C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1–C_4)– y heteroarilalquilo (C_1–C_4)–;

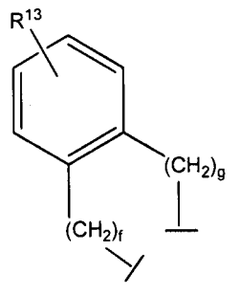
R^6 y R^7 están seleccionados de H, alquilo (C_1–C_{10}), alquenilo (C_2–C_6), cicloalquilo (C_3–C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1–C_4)–, arilalquenilo (C_2–C_4)–, heteroarilalquilo (C_1–C_4)–, –SO_2alquilo (C_1–C_6), –SO_2arilo y –SO_2arilalquilo (C_1–C_4);

o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo de 4–7 miembros que contiene N, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, CN e hidroxilo, dicho anillo que contiene N también puede estar opcionalmente fusionado con un grupo arilo;

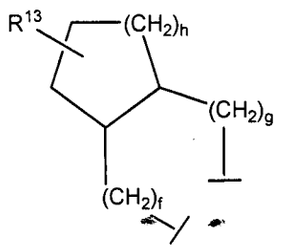
o R^4 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de 4–7 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene N, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido en el carbono con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, CN e hidroxilo;

o R^5 está ausente y R^4 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo aromático mono– o bicíclico que contiene N de 5, 6, 9 ó 10 miembros, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido en el carbono con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, CN, arilo, $COOR^{14}$ e hidroxilo;

o R^4 y R^6 pueden formar juntos un grupo de acuerdo con la fórmula II o la fórmula III:



(II)



(III)

R^8, R^9 y R^{10} están seleccionados, de modo independiente, de H, alquilo (C_1–C_{10}), halo, hidroxilo y alcoxi (C_1–C_6);

R^{11} está seleccionado de H y alquilo (C_1–C_6);

R^{12} está seleccionado de H y alquilo (C_1–C_6);

R^{13} está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), OH, CN, CF_3, $COOR^{14}$, halo y $NR^{14}R^{15}$;

R^{14} y R^{15} están seleccionados, de modo independiente, de H y alquilo (C_1–C_6);

f y g están seleccionados, de modo independiente, de 0, 1, 2 y 3, de modo que f + g = 1, 2 ó 3;

h está seleccionado de 1 y 2;

en donde:

alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de cicloalquilo (C_3–C_{10}), alcoxi (C_1–C_6), OH, CN, CF_3, $COOR^{14}$, halo y $NR^{14}R^{15}$;

alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de cicloalquilo (C_3–C_{10}), alcoxi (C_1–C_6), OH, CN, CF_3, $COOR^{14}$, halo y $NR^{14}R^{15}$;

alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de cicloalquilo (C_3–C_{10}), OH, CN, CF_3, $COOR^{14}$, halo y $NR^{14}R^{15}$;

cicloalquilo es un anillo hidrocarbonado mono– o bicíclico no aromático, opcionalmente fusionado con un grupo arilo, en donde dicho anillo cicloalquilo contiene opcionalmente, de ser posible, hasta dos enlaces dobles; y en donde, salvo que se establezca otra cosa, dicho cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), OH, CN, CF_3, $COOR^{14}$, halo y $NR^{14}R^{15}$;

heterocicloalquilo es un anillo mono– o bicíclico no aromático de 3 a 10 miembros unido a C o unido a N, en donde dicho anillo heterocicloalquilo contiene, de ser posible, 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, NR^{14}, $S(O)_q$ y O; y dicho anillo heterocicloalquilo contiene opcionalmente, de ser posible, 1 ó 2 enlaces dobles, y está opcionalmente sustituido en el carbono con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), OH, CN, CF_3, halo, $COOR^{14}$, $NR^{14}R^{15}$ y arilo;

arilo es un sistema de anillos aromáticos individuales o fusionados que contiene 6 ó 10 átomos de carbono; en donde, salvo que se establezca otra cosa, cada aparición de arilo puede estar opcionalmente sustituida con hasta 5 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), OH, halo, CN, $COOR^{14}$, CF_3 y $NR^{14}R^{15}$;

heteroarilo es un anillo aromático mono– o bicíclico de 5, 6, 9 ó 10 miembros, que contiene 1 ó 2 átomos de N y, opcionalmente, un átomo de NR^{14}, o un átomo de NR^{14} y un átomo de S o de O, o un átomo de S, o un átomo de O; en donde, salvo que se establezca otra cosa, dicho heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), OH, halo, CN, $COOR^{14}$, CF_3 y $NR^{14}R^{15}$;

q es 0, 1 ó 2;

y sus tautómeros, estereoisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-10-10

(51) Clasificación Internacional: C07D 213/73

(71) Solicitante(s): **VANTIA LIMITED.**

(72) Inventor(es): EVANS, David, Michael; ALLAN, Christine, Elizabeth; HORTON, John y ROOKER, David, Philip.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	0807828.9	29-04-08	GB
	61/071,431	29-04-08	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29-11-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 28-04-09
No. de solicitud: ***PCT/GB2009/001062***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***05-11-09***
No. publicación: ***WO 2009/133348 A1***

(54) Titulo: **DERIVADOS DE AMINOPIRIDINA.**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-10-10

(51) Clasificación Internacional: C07D 213/73

(71) Solicitante(s): **VANTIA LIMITED.**

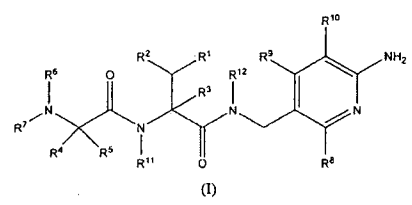
(72) Inventor(es): EVANS, David, Michael; ALLAN, Christine, Elizabeth; HORTON, John y ROOKER, David, Philip.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31)	***No. Prioridad***	(32)	***Fecha***	(33)	***País***
		0807828.9		29-04-08		GB
		61/071,431		29-04-08		US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29-11-2010
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 28-04-09
No. de solicitud: ***PCT/GB2009/001062***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***05-11-09***
No. Publicación: ***WO 2009/133348 A1***



(I)

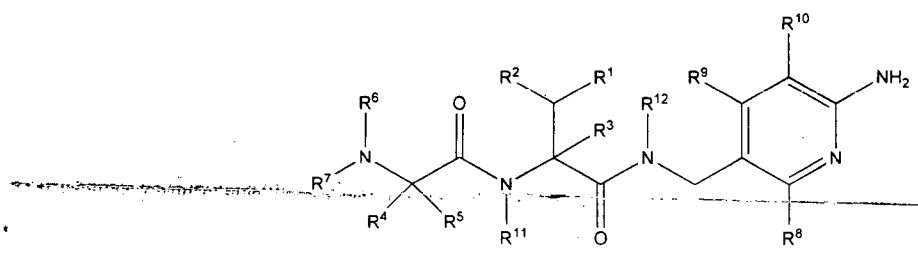
(54) Título: **DERIVADOS DE AMINOPIRIDINA.**

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

10

Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

caracterizado porque:

R^1 y R^2 están seleccionados, de modo independiente, de H, OH, alquilo (C_1–C_{10}), alcoxi (C_1–C_6), alquenilo (C_2–C_6), cicloalquilo (C_3–C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1–C_4)– y heteroarilalquilo (C_1–C_4)–;

R^3 está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_{10}) y alquenilo (C_2–C_6);

R^4 y R^5 están seleccionados de H, alquilo (C_1–C_{10}), alquenilo (C_2–C_6), cicloalquilo (C_3–C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1–C_4)– y heteroarilalquilo (C_1–C_4)–;

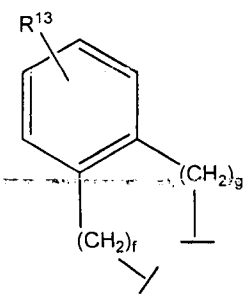
R^6 y R^7 están seleccionados de H, alquilo (C_1–C_{10}), alquenilo (C_2–C_6), cicloalquilo (C_3–C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1–C_4)–, arilalquenilo (C_2–C_4)–, heteroarilalquilo (C_1–C_4)–, $-SO_2$alquilo (C_1–C_6), $-SO_2$arilo y $-SO_2$arilalquilo (C_1–C_4);

o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo de 4–7 miembros que contiene N, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, CN e hidroxilo, dicho anillo que contiene N también puede estar opcionalmente fusionado con un grupo arilo;

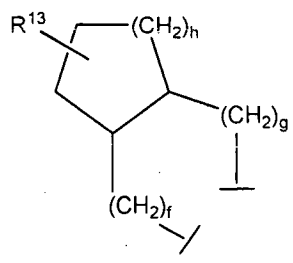
o R^4 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de 4–7 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene N, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido en el carbono con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, CN e hidroxilo;

o R^5 está ausente y R^4 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo aromático mono– o bicíclico que contiene N de 5, 6, 9 ó 10 miembros, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido en el carbono con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, CN, arilo, $COOR^{14}$ e hidroxilo;

o R^4 y R^6 pueden formar juntos un grupo de acuerdo con la fórmula II o la fórmula III:



(II)



(III)

R^8, R^9 y R^{10} están seleccionados, de modo independiente, de H, alquilo (C_1–C_{10}), halo, hidroxilo y alcoxi (C_1–C_6);

R^{11} está seleccionado de H y alquilo (C_1–C_6);

R^{12} está seleccionado de H y alquilo (C_1–C_6);

R^{13} está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), OH, CN, CF_3, $COOR^{14}$, halo y $NR^{14}R^{15}$;

R^{14} y R^{15} están seleccionados, de modo independiente, de H y alquilo (C_1–C_6);

f y g están seleccionados, de modo independiente, de 0, 1, 2 y 3, de modo que f + g = 1, 2 ó 3;

h está seleccionado de 1 y 2;

en donde:

alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de cicloalquilo (C_3–C_{10}), alcoxi (C_1–C_6), OH, CN, CF_3, $COOR^{14}$, halo y $NR^{14}R^{15}$;

alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de cicloalquilo (C_3–C_{10}), alcoxi (C_1–C_6), OH, CN, CF_3, $COOR^{14}$, halo y $NR^{14}R^{15}$;

alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de cicloalquilo (C_3–C_{10}), OH, CN, CF_3, $COOR^{14}$, halo y $NR^{14}R^{15}$;

cicloalquilo es un anillo hidrocarbonado mono– o bicíclico no aromático, opcionalmente fusionado con un grupo arilo, en donde dicho anillo cicloalquilo contiene opcionalmente, de ser posible, hasta dos enlaces dobles; y en donde, salvo que se establezca otra cosa, dicho cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), OH, CN, CF_3, $COOR^{14}$, halo y $NR^{14}R^{15}$;

heterocicloalquilo es un anillo mono– o bicíclico no aromático de 3 a 10 miembros unido a C o unido a N, en donde dicho anillo heterocicloalquilo contiene, de ser posible, 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, NR^{14}, $S(O)_q$ y O; y dicho anillo heterocicloalquilo contiene opcionalmente, de ser posible, 1 ó 2 enlaces dobles, y está opcionalmente sustituido en el carbono con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), OH, CN, CF_3, halo, $COOR^{14}$, $NR^{14}R^{15}$ y arilo;

arilo es un sistema de anillos aromáticos individuales o fusionados que contiene 6 ó 10 átomos de carbono; en donde, salvo que se establezca otra cosa, cada aparición de arilo puede estar opcionalmente sustituida con hasta 5 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), OH, halo, CN, $COOR^{14}$, CF_3 y $NR^{14}R^{15}$;

heteroarilo es un anillo aromático mono– o bicíclico de 5, 6, 9 ó 10 miembros, que contiene 1 ó 2 átomos de N y, opcionalmente, un átomo de NR^{14}, o un átomo de NR^{14} y un átomo de S o de O, o un átomo de S, o un átomo de O; en donde, salvo que se establezca otra cosa, dicho heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), OH, halo, CN, $COOR^{14}$, CF_3 y $NR^{14}R^{15}$;

q es 0, 1 ó 2;

y sus tautómeros, estereoisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
P050078WO:HGH		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/GB2009/001062	28/04/2009	29/04/2008
Applicant		
VANTIA LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2009/001062

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/73 C07D401/12 C07D401/14 C07D409/12 C07D409/14
C07D413/12 C07D417/12 A61K31/5377 A61K31/44 A61K31/4439
A61K31/4436 A61K31/444 A61K31/4725 A61K31/4709 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 736 465 A (AJINOMOTO KK [JP]) 27 December 2006 (2006-12-27) cited in the application examples page 6, paragraph 17-22; claims 1,26-39	1-15
A	US 2004/063725 A1 (BARTH MARTINE [FR] ET AL) 1 April 2004 (2004-04-01) page 1, paragraph 2; compounds 30, 31 page 44, paragraph 1025; claims 1,10,12	1-15
A	WO 2005/085198 A (MERCK & CO INC [US]; BOCK MARK G [US]; FENG DONG-MEI [US]; KUDUK SCOTT) 15 September 2005 (2005-09-15) examples page 1, paragraph 1; claims 1,9,10	1-15

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 July 2009	31/07/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Guspanová, Jana

3

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2009/001062

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/14349 A (CORVAS INT INC [US]; LEVY ODILE ESTHER [US]; MADISON EDWIN L [US]; SEM) 21 February 2002 (2002-02-21) page 1, paragraph 2; claim 1; examples 57-59 page 62, paragraph 2 page 62, line 31 - page 635	1-15

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2009/001062

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1736465 A	27-12-2006	WO 2005095327 A1	13-10-2005
		US 2007066586 A1	22-03-2007
US 2004063725 A1	01-04-2004	BR 0206159 A	23-12-2003
		CA 2434124 A1	11-07-2002
		CN 1484633 A	24-03-2004
		CZ 20031715 A3	12-11-2003
		EP 1351928 A2	15-10-2003
		FR 2819254 A1	12-07-2002
		WO 02053516 A2	11-07-2002
		HU 0402507 A2	29-03-2005
		JP 2004534729 T	18-11-2004
		MX PA03006093 A	14-02-2005
		NO 20033099 A	02-09-2003
		PL 365219 A1	27-12-2004
		SK 8282003 A3	02-12-2003
WO 2005085198 A	15-09-2005	AT 423114 T	15-03-2009
		AU 2005219836 A1	15-09-2005
		CA 2557858 A1	15-09-2005
		CN 1926136 A	07-03-2007
		EP 1723143 A2	22-11-2006
		JP 2007526311 T	13-09-2007
		US 2007189865 A1	16-08-2007
WO 0214349 A	21-02-2002	AU 785260 B2	07-12-2006
		AU 2006235835 A1	30-11-2006
		CA 2387002 A1	21-02-2002
		JP 2004506648 T	04-03-2004
		NZ 518195 A	29-04-2005
		NZ 538572 A	29-09-2006
		NZ 547626 A	26-10-2007

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
5 November 2009 (05.11.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/133348 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 213/73 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/4436* (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) *A61K 31/4725* (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) *A61K 31/4709* (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2009/001062

(22) International Filing Date:
28 April 2009 (28.04.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0807828.9 29 April 2008 (29.04.2008) GB
61/071,431 29 April 2008 (29.04.2008) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **VANTIA LIMITED** [GB/GB]; Southampton Science Park, 1 Venture Road, Chilworth, Southampton SO16 7NP (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **EVANS, David, Michael** [GB/GB]; Southampton Science Park, 1 Venture Road, Chilworth, Southampton SO16 7NP (GB). **ALLAN, Christine, Elizabeth** [GB/GB]; Southampton Science Park, 1 Venture Road, Chilworth, Southampton SO16 7NP (GB). **HORTON, John** [GB/GB]; Southampton Science Park, 1 Venture Road, Chilworth, Southampton SO16 7NP (GB). **ROOKER, David, Philip** [GB/GB]; Southampton Science Park, 1 Venture Road, Chilworth, Southampton SO16 7NP (GB).

(74) Agents: **HALLYBONE, Huw, George** et al.; Carpmaels & Ransford, 43 Bloomsbury Square, London WC1A 2RA (GB).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

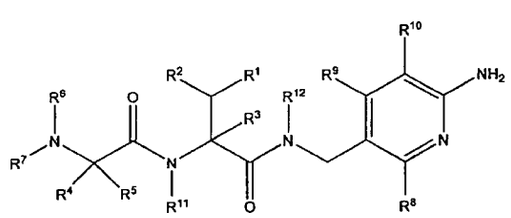
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

WO 2009/133348 A1

(54) Title: AMINOPYRIDINE DERIVATIVES



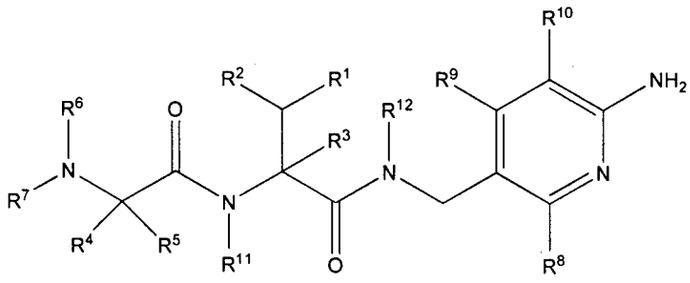
(I)

(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I): compositions comprising such compounds; the use of such compounds in therapy (such as asthma or COPD); and methods of treating patients with such compounds; wherein R^1 - R^{11} are as defined herein.

DERIVADOS DE AMINOPIRIDINA

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee compuestos de la fórmula (I):



(I)

composiciones que comprenden tales compuestos; el uso de tales compuestos en terapia (como asma o EPOC); y métodos de tratamiento de pacientes con tales compuestos; en donde R^1 – R^{11} son como se definen en la presente.

DERIVADOS DE AMINOPIRIDINA

La presente invención se refiere a derivados de aminopiridina y a procesos para la preparación de intermediarios usados en la preparación de composiciones que los contienen y a los usos de tales derivados.

Antecedentes de la invención

Los derivados de aminopiridina de la presente invención son inhibidores de la calicreína tisular y tiene una cantidad de aplicaciones terapéuticas, en particular en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de la calicreína tisular humana (KLK1). En particular, muestran una capacidad de inhibición de la KLK1 que es mayor que su capacidad para inhibir otras serina proteasas de tipo tripsina.

La calicreína tisular humana, KLK1 (EC.3.4.21.35, también conocida como hK1, calicreína glandular y calicreína urinaria) es una serina proteasa de tipo tripsina que pertenece a la familia de genes de calicreína de la cual también hay otros catorce miembros (incluyendo antígeno específico de próstata) (G. M. Yousef et al., *Endocrine Rev.,* 2001, **22**, 184). Otras serina proteasas de tipo tripsina íntimamente relacionadas incluyen calicreína plasmática, trombina, tripsina y plasmina. La KLK1 activa es una enzima unida a membrana y está ampliamente expresada. La expresión más potente se observa en el páncreas, la glándula salival, el colon, el riñón, los nodos linfáticos, la próstata, el intestino delgado, el estómago, la glándula tiroidea y la vagina. Hay una moderada expresión de KLK1 en el pulmón, así como expresión en la saliva y su mayor

actividad también se detectó en el esputo de pacientes después de una lesión pulmonar crónica.

La KLK1 puede liberar las quininas de los quininógenos por proteólisis limitada, la calidita se libera de quininógeno de bajo peso molecular, mientras que la bradiquinina se libera de quininógeno de alto peso molecular (K. D. Bhoola et al., *Pharmacological Rev.*, 1992, **44**, 1). Las quininas tales como calidina (Lis–bradiquinina) y bradiquinina son potentes mediadores de inflamación. Las acciones de las quininas son mediadas por activación de dos principales subtipos de receptores de bradiquinina, B1 y B2, los cuales son miembros de las siete familias de receptores acoplados por proteína a transmembrana G. Los receptores B1 están implicados en respuestas crónicas y tienen una baja expresión en niveles basales, pero están regulados hacia arriba después de una lesión tisular y/o inflamación, mientras que los receptores B2 están implicados en respuestas agudas y se expresan de modo constitutivo. La KLK1 también activa las metaloproteasas de matriz (MMP), procolagenasa y progelatinasas y cliva la proteína de unión 3 del factor de crecimiento tipo insulínico (J. A. Clements et al., *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2004, **41**, 265–312). También hay informes de que la KLK1 pueda activar directamente los receptores de bradiquinina (C. Hecquet et al., *Mol. Pharmacol.*, 2000, **39,** 508–515).

Se mostró que las quininas son mediadores importantes en la inflamación alérgica como asma y fiebre del heno (S. C. Chtiansen et al., *J. Clin. Invest.*, 1987, **79**, 188–197) y que la enzima mayormente responsable de la liberación de quininas en las vías aéreas de sujetos asmáticos es la KLK1 (S. C. Chtiansen et al., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, **145**, 900–905). También se demostró que las células inflamatorias liberan KLK1 (I. T. Lauredo et al., *Am. J. Phisiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2004, **286**, 734). La inhibición de KLK1 puede ser un nuevo enfoque para el tratamiento de asma.

Además, la KLK1 fue implicada en una cantidad de otros estados patológicos incluyendo pancreatitis aguda (T. Griesbacher, *Pharmacology*, 2000, **60**, 113; T. Griesbacher et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2003, **139**, 299), enfermedad de intestino inflamatorio (A. Stadnicki, *Digestive and Liver Disease*, 2005, **37**, 648; A. Stadnicki et al., *Digestive Diseases and Science*, 2003, **48**, 615), artritis (R. W. Colman, *Immunopharmacology,* 1999, **43**, 103; R. J. Williams, *Brit. J. Rheumatology*, 1997, **36**, 420).

Altos niveles de KLK1 en circulación inducen hipotensión crónica; se mostró que la aprotinina, un inhibidor no selectivo de KLK1, suprime esto (J. N. Sharma et al, *Pharmacology*, 1995, **50**, 363; Q. Song et al., *Immunopharmacology*, 1996, **32**, 105).

Los antagonistas de las quininas (tales como los antagonistas del receptor de bradiquinina) fueron investigados previamente como potenciales agentes terapéuticos para el tratamiento de una cantidad de trastornos inflamatorios (F. Marceau y D. Regoli, *Nature Rev., Drug Discovery,* 2004, **3**, 845–852). En particular, se investigaron los antagonistas del receptor de la bradiquinina B2 como tratamientos potenciales para la enfermedad de las vías aéreas (W. M. Abraham et al., *Eur. J. Pharm.*, 2006, **533**, 215).

También hay evidencia de que la KLK1 desempeña un papel en el cáncer (K. D. Bhoola et al., *Curr. Opin. Invest. Drugs*, 2007, **8**, 462). La KLK1 desempeña un papel importante en el incremento de la invasividad tumoral por activación de las metaloproteasas de matriz, procolagenasas y progelatinasas (K. D. Bhoola et al., *Biol. Chem.,* 2001, **382**, 77; H. Tschesche et al., *Adv. Exp. Med. Biol.,* 1969, **247A**, 545). Adicionalmente, la KLK1 está implicada indirectamente en la promoción de la proliferación a través de la liberación de quininas mitogénicas (R. A. Roberts et al., *J. Cell. Sci.,* 1989, **94**, 527).

La KLK1 también está implicada en la regulación del factor de crecimiento y está implicada en el procesamiento de precursores de diversos factores de crecimiento, por ejemplo, EGF, NGF.

Los inhibidores endógenos de KLK1 incluyen las serpinas, calistatina, antiproteína C, α_1–antitripsina y α_1–antiquimotripsina. La aprotinina también es un potente inhibidor no selectivo de la KLK1. Los inhibidores de la KLK1 de bajo peso molecular fueron informados previamente (M. Szelke et al., WO 199204371; M. Szelke et al., WO 199507291; C. Olivier et al., *Peptides*, 2000, 705; M. M. Staveski et al., WO 2003101941; M. Tokumasu et al., WO 2005095327; J. Burton et al., US 5464820). Se informó que los inhibidores de la KLK1 desempeñan una actividad en modelos animales de inflamación alérgica (M. Szelke et al., *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 1994, **27**, 1943; D. M. Evans et al., *Immunopharmacology*, 1996, **32**, 117), tos inducida por ácido cítrico (R. L. Featerstone et al., *Lung*, 1996, **174,** 269) y pancreatitis aguda (T. Griesbacher et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2002, **137**, 692). También se mostró que los inhibidores de la KLK1 son activos en modelos de cáncer (la migración de células tumorales en un ensayo de invasión en matrigel está inhibida en función de la dosis por un inhibidor de la KLK1) (W. C. Wolf et al., *Am. J. Patol,* 2001, **159**, 1797). Se mostró que un anticuerpo humano de la KLK1 que inhibe la KLK1 con potencia nanomolar es activo en un modelo de asma en ovejas alérgicas. El anticuerpo inhibía la última fase de la broncoconstricción y bloqueaba por completo la hiperrespuesta de las vías aéreas (D. J. Sexton et al., WO 2006017538).

Se mostró que el ácido hialurónico que se une e inactiva la KLK1 in vitro bloquea la broncoconstricción en ovejas inducida por elastasa pancreática porcina (M. Scuri et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, **164**, 1855).

La proteína de unión con la calicreína (KBP) es un inhibidor de la serina proteasa (serpina) que se une específicamente con la calicreína tisular e inhibe la

actividad de la calicreína. Se mostró que la KBP inhibe la neovascularización retiniana y reduce el derrame vascular por regulación hacia abajo del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (G. Gao et al., *Diabetologia*, 2003, **46**, 689) e inhibe el crecimiento de carcinoma gástrico al reducir la producción de VEGF (L. Lu et al., *Mol. Cancer. Ther.*, 2007, **6**, 3297). También se unió a VEGF con la fractura de la barrera hematorretiniana que es un sello distintivo de la retinopatía diabética (D. A. Antonettie et al., *Diabetes*, 1998, **47**, 1953). También se implicó a VEGF en la remodelación de la vasculatura de las vías aéreas en la inflamación crónica (D. M. McDonald, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, **164**, S39).

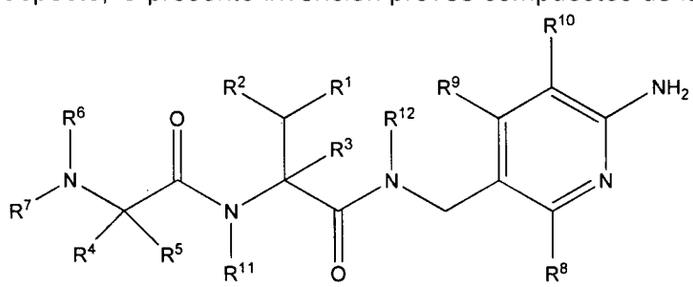
La selectividad respecto de los demás miembros de la familia de serinas proteasas de tipo tripsina, en particular la calicreína plasmática, es un hito importante. Los inhibidores de la calicreína tisular que muestran una pobre actividad de calicreína plasmática fueron informados previamente (M. Szelke et al., *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 1994, **27**, 1935 y D. M. Evans et al., *Immunopharmacologiy*, 1996, **32**, 117), pero queda una necesidad de otros compuestos que inhiban selectivamente la calicreína tisular. Diversos grupos revelaron inhibidores sintéticos de calicreína plasmática. Ellos incluyen derivados de arginina cetometileno (documento WO 92/04371 y D. M. Evans et al., *Immunopharmacology,* 1996, **32**, 115–116), derivados de noragmatina y agmatina (documentos WO 95/07291, WO 94/29335), derivados de benzamidina (J. Sturzbecher et al., *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 1994, **27**, 1929–1934), derivados de ácido borónico (documento US 5.187.157) y derivados de aminometilciclohexanoílo (N. Teno et al., *Chem. Pharm. Bull.,* 1993, **41**, 1079–1090).

Los compuestos de la presente invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, tienen la ventaja de que son inhibidores selectivos de la KLK1 (y así

han de tener probablemente reducidos efectos colaterales). Además, pueden ser más potentes, pueden tener una acción más prolongada, pueden tener una mayor biodisponibilidad o pueden tener otras propiedades más deseables que los compuestos de la técnica anterior.

Síntesis de la invención

En un aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I):



(I)

en donde:

R^1 y R^2 están seleccionados, de modo independiente, de H, OH, alquilo (C_1–C_{10}), alcoxi (C_1–C_6), alquenilo (C_2–C_6), cicloalquilo (C_3–C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1–C_4)– y heteroarilalquilo (C_1–C_4)–;

R^3 está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_{10}) y alquenilo (C_2–C_6);

R^4 y R^5 están seleccionados de H, alquilo (C_1–C_{10}), alquenilo (C_2–C_6), cicloalquilo (C_3–C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1–C_4)– y heteroarilalquilo (C_1–C_4)–;

R^6 y R^7 están seleccionados de H, alquilo (C_1–C_{10}), alquenilo (C_2–C_6), cicloalquilo (C_3–C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1–C_4)–, arilalquenilo (C_2–C_4)–, heteroarilalquilo (C_1–C_4)–, –SO_2alquilo (C_1–C_6), –SO_2arilo y –SO_2arilalquilo (C_1–C_4);

o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo de 4–7 miembros que contiene N, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que opcionalmente

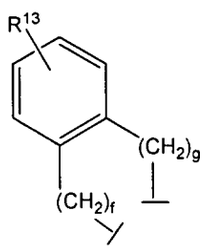
22

está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, CN e hidroxilo, dicho anillo que contiene N también puede estar opcionalmente fusionado con un grupo arilo;

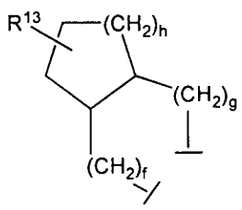
o R^4 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de 4–7 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene N, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que opcionalmente está sustituido en el carbono con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, CN e hidroxilo;

o R^5 está ausente y R^4 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo aromático que contiene N mono– o bicíclico de 5, 6, 9 ó 10 miembros, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido en el carbono con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, CN, arilo, $COOR^{14}$ e hidroxilo;

o R^4 y R^6 pueden formar juntos un grupo de acuerdo con la fórmula II o la fórmula III:



(II)



(III)

R^8, R^9 y R^{10} están seleccionados, de modo independiente, de H, alquilo (C_1–C_{10}), halógeno, hidroxilo y alcoxi (C_1–C_6);

R^{11} está seleccionado de H y alquilo (C_1–C_6);

R^{12} está seleccionado de H y alquilo (C_1–C_6);

R^{13} está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), OH, CN, CF_3, $COOR^{14}$, halo y $NR^{14}R^{15}$;

R^{14} y R^{15} están seleccionados, de modo independiente, de H y alquilo (C_1–C_6);

f y g están seleccionados, de modo independiente, de 0, 1, 2 y 3, de modo que f + g = 1, 2 ó 3;

h está seleccionado de 1 y 2;

en donde:

alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de cicloalquilo (C_3–C_{10}), alcoxi (C_1–C_6), OH, CN, CF_3, $COOR^{14}$, halo y $NR^{14}R^{15}$;

alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de cicloalquilo (C_3–C_{10}), alcoxi (C_1–C_6), OH, CN, CF_3, $COOR^{14}$, halo y $NR^{14}R^{15}$;

alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de cicloalquilo (C_3–C_{10}), OH, CN, CF_3, $COOR^{14}$, halo y $NR^{14}R^{15}$;

cicloalquilo es un anillo hidrocarbonado mono– o bicíclico no aromático, opcionalmente fusionado con un grupo arilo, en donde dicho anillo cicloalquilo contiene opcionalmente, de ser posible, hasta dos enlaces dobles; y en donde, salvo que se establezca otra cosa, dicho cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), OH, CN, CF_3, $COOR^{14}$, halo y $NR^{14}R^{15}$;

heterocicloalquilo es un anillo mono– o bicíclico no aromático de 3 a 10 miembros unido a C o unido a N, en donde dicho anillo heterocicloalquilo contiene, de ser posible, 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, NR^{14}, $S(O)_q$ y O; y dicho anillo heterocicloalquilo

contiene opcionalmente, de ser posible, 1 ó 2 enlaces dobles, y está opcionalmente sustituido en el carbono con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), OH, CN, CF_3, halo, $COOR^{14}$, $NR^{14}R^{15}$ y arilo;

arilo es un sistema de anillos aromáticos individuales o fusionados que contiene 6 ó 10 átomos de carbono; en donde, salvo que se establezca otra cosa, cada aparición de arilo puede estar opcionalmente sustituida con hasta 5 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), OH, halo, CN, $COOR^{14}$, CF_3 y $NR^{14}R^{15}$;

heteroarilo es un anillo aromático mono– o bicíclico de 5, 6, 9 ó 10 miembros, que contiene 1 ó 2 átomos de N y, opcionalmente, un átomo de NR^{14}, o un átomo de NR^{14} y un átomo de S o de O, o un átomo de S, o un átomo de O; en donde, salvo que se establezca otra cosa, dicho heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), OH, halo, CN, $COOR^{14}$, CF_3 y $NR^{14}R^{15}$;

q es 0, 1 ó 2;

y sus tautómeros, estereoisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención provee un profármaco de un compuesto de la fórmula (I) tal como se define en la presente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto más, la presente invención provee un N–óxido de un compuesto de la fórmula (I) tal como se define en la presente, o un profármaco o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se entenderá que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo, hidratadas, así como no solvatadas. Se

ha de entender que la presente invención comprende todas las esas formas solvatadas.

En un subgrupo de compuestos de la fórmula (I):

R^1 está seleccionado de alquilo (C_1–C_6), cicloalquilo (C_3–C_{10}), heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

R^2 está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_6), OH, alcoxi (C_1–C_6), cicloalquilo (C_3–C_{10}) y arilo;

R^3 está seleccionado de H y alquilo (C_1–C_6);

R^4 está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_6), cicloalquilo (C_3–C_{10}), cicloalquil (C_3–C_{10})–alquilo (C_1–C_4)–, arilo y arilalquilo (C_1–C_4)–;

R^5 está seleccionado de H y alquilo (C_1–C_6);

R^6 está seleccionado de H y alquilo (C_1–C_6);

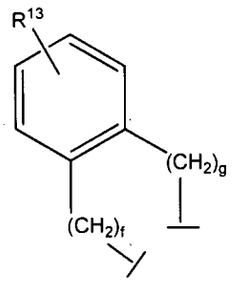
R^7 está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_6), cicloalquilo (C_3–C_{10}), cicloalquil (C_3–C_{10})–alquilo (C_1–C_4)–, arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1–C_4)–, arilalquenilo (C_2–C_4)–, heteroarilalquilo (C_1–C_4)– y –SO_2alquilo (C_1–C_6);

o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo de 4–7 miembros que contiene N, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que está opcionalmente fusionado con un grupo arilo;

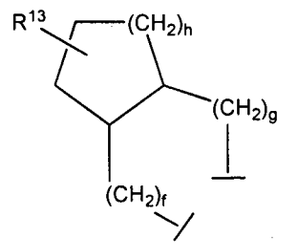
o R^4 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo que contiene N de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente contiene un enlace doble de carbono–carbono, y que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de O y S, en donde dicho anillo que contiene N está opcionalmente sustituido en el carbono con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), halo, CN e hidroxilo;

o R^5 está ausente y R^4 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo aromático con N mono– o bicíclico de 5, 6 ó 9 miembros, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de N y O, y que está opcionalmente sustituido en el carbono con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, CN, arilo, $COOR^{14}$ e hidroxilo;

o R^4 y R^6 pueden formar juntos un grupo de acuerdo con la fórmula II o la fórmula III:



(II)



(III)

R^8, R^9 y R^{10} están seleccionados, de modo independiente, de H, alquilo (C_1–C_{10}), halógeno, hidroxilo y alcoxi (C_1–C_6);

R^{11} está seleccionado de H y alquilo (C_1–C_{10});

R^{12} está seleccionado de H y alquilo (C_1–C_6);

R^{13} es H;

f y g están seleccionados, de modo independiente, de 0, 1, 2 y 3, de modo que f + g = 1, 2 ó 3;

h está seleccionado de 1 y 2;

en donde alquilo, alquenilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo son como se definieron con anterioridad;

y sus tautómeros, estereoisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también comprende los siguientes aspectos y sus combinaciones:

En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 está seleccionado de alquilo (C_1–C_{10}), cicloalquilo (C_3–C_{10}), arilo, heteroarilo y arilalquilo (C_1–C_4)–.

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 está seleccionado de alquilo (C_1–C_6), cicloalquilo (C_5–C_{10}), arilo y heteroarilo.

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 está seleccionado de cicloalquilo (C_5–C_{10}), arilo y heteroarilo.

En otro aspecto más, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 está opcionalmente sustituido fenilo. Los sustituyentes opcionales están seleccionados de aquellos definidos con anterioridad para 'arilo'.

En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde R^2 está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_6), OH, alcoxi (C_1–C_6), cicloalquilo (C_3–C_{10}) y arilo.

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde R^2 está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_6), OH, alcoxi (C_1–C_6) y cicloalquilo (C_3–C_{10}).

En otro aspecto más, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde R^2 está seleccionado de H, OH y cicloalquilo (C_4–C_6).

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde R^2 es H.

En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 está seleccionado de H y alquilo (C_1–C_6).

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 es H.

En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 es H y el átomo de carbono al que R^3 está unido es quiral y tiene una configuración (S).

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 es H y el átomo de carbono al que R^3 está unido es quiral y tiene una configuración (R).

En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde R^4 está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_{10}), cicloalquilo (C_3–C_{10}), cicloalquil (C_3–C_{10})–alquilo (C_1–C_4)–, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo (C_1–C_4)– y arilalquilo (C_1–C_4)–.

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde R^4 está seleccionado de alquilo (C_1–C_{10}), cicloalquilo (C_3–C_{10}), arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo (C_1–C_4)– y arilalquilo (C_1–C_4)–.

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde R^4 está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_{10}), cicloalquilo (C_3–C_{10}), arilo y arilalquilo (C_1–C_4)–.

En otro aspecto más, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde R^4 está seleccionado de H y alquilo (C_1–C_6), cicloalquilo (C_4–C_6), fenilo opcionalmente sustituido y fenilalquilo (C_1–C_4)– opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales están seleccionados de aquellos definidos con anterioridad para 'arilo'.

En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde R^5 está seleccionado de H y alquilo (C_1–C_6).

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde R^5 es H.

En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde uno de R^4 y R^5 es H y el otro de R^4 y R^5 no es H, y el átomo de carbono al que R^4 y R^5 está unidos es quiral y tiene una configuración (R).

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde uno de R^4 y R^5 es H y el otro de R^4 y R^5 no es H, y el átomo de carbono al que R^4 y R^5 están unidos es quiral y tiene una configuración (S).

En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 es H y el átomo de carbono al que R^3 está unido es quiral y tiene una configuración (R), y en donde uno de R^4 y R^5 es H y el otro de R^4 y R^5 no es H, y el átomo de carbono al que R^4 y R^5 están unidos es quiral y tiene una configuración (S).

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), en donde R^3 es H y el átomo de carbono al que R^3 está unido es quiral y tiene una configuración (S), y en donde uno de R^4 y R^5 es H y el otro de R^4 y R^5 no es H, y el átomo de carbono al que R^4 y R^5 están unidos es quiral y tiene una configuración (R).

En un aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^6 está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_{10}), cicloalquilo (C_3–C_{10}), cicloalquil (C_3–C_{10})–alquilo (C_1–C_4)–, arilo, arilalquilo (C_1–C_4)– y –SO_2alquilo (C_1–C_6).

En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^6 está seleccionado de H y alquilo (C_1–C_6).

En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^6 es H.

En un aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^7 está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_{10}), cicloalquilo (C_3–C_{10}), cicloalquil (C_3–C_{10})–alquilo (C_1–C_4)–, arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1–C_4)–,

arilalquenilo (C_2–C_4)–, heteroarilalquilo (C_1–C_4)–, –SO_2alquilo (C_1–C_6) y –SO_2arilo.

En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^7 está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_6), cicloalquilo (C_3–C_{10}), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1–C_4)–, arilalquenilo (C_2–C_4)–, heteroarilalquilo (C_1–C_4)– y –SO_2alquilo (C_1–C_6).

En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^7 está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_6), arilo, arilalquilo (C_1–C_4)–, arilalquenilo (C_2–C_4)–, heteroarilalquilo (C_1–C_4)– y –SO_2alquilo (C_1–C_6).

En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^7 está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_6), fenilo y fenilalquilo (C_1–C_4)–.

En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^7 está seleccionado de H y alquilo (C_1–C_6).

En un aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo con N de 5–6 miembros, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, CN e hidroxilo, dicho anillo que contiene N también puede estar opcionalmente fusionado con un grupo arilo.

En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo con N de 5–6 miembros, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de O, y está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi

(C_1–C_6), halo, CN e hidroxilo, dicho anillo que contiene N también puede estar opcionalmente fusionado con un grupo arilo.

En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo con N de 5–6 miembros, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de O, y está opcionalmente fusionado con un grupo fenilo.

En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo con N de 5–6 miembros, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de O, y está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, CN e hidroxilo.

En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo seleccionado de pirolidinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, piperidinilo y morfolinilo, en donde cada uno de dichos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo e hidroxilo.

En un aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^4 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo con contenido de N de 4–7 miembros saturado o insaturado, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido en el carbono con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, CN e hidroxilo.

En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^4 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar

un anillo de 4–7 miembros que contiene N, que opcionalmente contiene un enlace doble de carbono–carbono, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido en el carbono con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, CN e hidroxilo. Típicamente en este aspecto, R^5 es H y el carbono al que R^4 y R^5 están unidos es quiral y tiene una configuración (R).

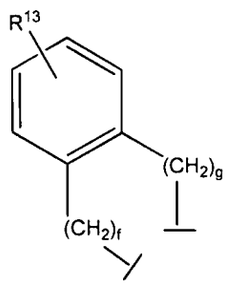
En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^4 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo que contiene N de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente contiene un enlace doble de carbono–carbono, y que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de O y S, en donde dicho anillo que contiene N está opcionalmente sustituido en el carbono con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), halo, CN e hidroxilo. Típicamente en este aspecto, R^5 es H y el carbono al que R^4 y R^5 están unidos es quiral y tiene una configuración (R).

En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^5 está ausente y R^4 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo aromático mono– o bicíclico con contenido de N de 5, 6 ó 9 miembros, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de N y O, y que está opcionalmente sustituido en el carbono con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, arilo, $COOR^{14}$ e hidroxilo.

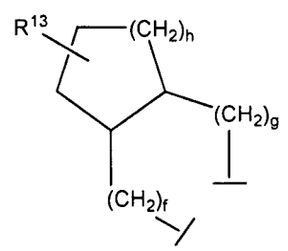
En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^4 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un grupo seleccionado de pirrolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidro–1H–pirrolilo, piperidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, indolilo y bencimidazolilo, en donde cada uno de dichos grupos puede estar opcionalmente

sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, arilo, $COOR^{14}$ e hidroxilo.

En un aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^4 y R^6 pueden formar juntos un grupo de acuerdo con la fórmula II o la fórmula III:



(II)



(III)

en donde R^{13} es H y f y g están seleccionados, de modo independiente, de 0, 1, 2 y 3, de modo que f + g = 1, 2 ó 3; y h está seleccionado de 1 y 2.

En un aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^8, R^9 y R^{10} están seleccionados, de modo independiente, de H, alquilo (C_1–C_{10}) y halógeno.

En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^8, R^9 y R^{10} están seleccionados, de modo independiente, de H y alquilo (C_1–C_6).

En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^8, R^9 y R^{10} están seleccionados, de modo independiente, de H y metilo.

En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde uno de R^8, R^9 y R^{10} es metilo y los otros dos son H.

En otro aspecto más, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^8, R^9 y R^{10} son H.

En un aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^{11} es H.

En un aspecto, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I), en donde R^{12} es H.

En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I) seleccionado de:

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–bencil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–(metansulfonil–metil–amino)–3–metil–pentanoico;

{(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–(2–dietilamino–acetilamino)–3–(3,4–difluoro–fenil)–propionamida;

{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–amida del ácido (S)–2–amino–3–metil–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–amida del ácido (S)–2–amino–3–metil–pentanoico;

(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–3–(4–cloro–fenil)–propionamida;

(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–3–metil–butiramida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–amida del ácido (R)–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–4–metil–pentanoico;

(S)–2–(2–amino–acetilamino)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(decahidro–naftalen–1–il)–propionamida;

(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(decahidro–naftalen–1–il)–2–(2–metilamino–acetilamino)–propionamida;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

(R)–2–amino–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–3–metil–butiramida;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido (R)–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–fenil–etil}–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–o–tolil–etil}–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–ciano–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–2–il–etil}–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–hidroxi–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2,4,5–trifluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,5–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(1H–indol–3–il)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–benzo[b]tiofen–3–il–etil}–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–hidroxi–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2,4,5–trifluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,5–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–pentafluorofenil–etil}–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–benzo[b]tiofen–3–il–etil}–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–ter–butil–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3–fenil–propionamida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (S)–tiazolidin–4–carboxílico;

(S)–2–((R)–2–amino–2–fenil–acetilamino)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–dicloro–fenil)–propionamida;

(S)–2–((S)–2–amino–2–fenil–acetilamino)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–dicloro–fenil)–propionamida;

(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3–(4–cloro–fenil)–propionamida;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–metilamino–3–fenil–propionamida;

(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3,3–dimetil–butiramida;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–metilamino–propionamida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–piperidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1,2,3,4–tetrahidro–isoquinolin–3–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2,5–dihidro–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–4,4–difluoro–pirrolidin–2–carboxílico;

(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–4–fenil–butiramida;

(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3–ciclohexil–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–dicloro–fenil)–2–(2–metilamino–acetilamino)–propionamida;

(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–3–(4–cloro–fenil)–propionamida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–piperidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–piperidin–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–iletil}–amida del ácido (R)–piperidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–piperidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–piperidin–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–benzo[b]tiofen–3–il–etil}–amida del ácido (R)–piperidin–2–carboxílico;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–metilamino–acetilamino)–propionamida;

(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–3–fenil–propionamida;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–metilamino–3–fenil–propionamida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (S)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (S)–2–amino–3–metil–pentanoico;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–metilamino–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–metilamino–propionamida;

N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–metil–2–metilamino–propionamida;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–metilamino–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–metilamino–propionamida;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–3–metil–2–metilamino–butiramida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2,4,5–trifluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–benzo[b]tiofen–3–il–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,5–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–pentafluorofenil–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–metoxi–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–fenil–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–ter–butil–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–o–tolil–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–p–tolil–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–metoxi–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–piridin–4–il–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(1H–indol–3–il)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–quinolin–2–il–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (S)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–o–tolil–etil}–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–p–tolil–etil}–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–metoxi–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–piridin–4–il–etil}–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(1H–indol–3–il)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–etil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–propil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isobutil–pirrolidin–2–carboxílico;

éster metílico del ácido {(R)–2–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etilcarbamoil]–pirrolidin–1–il}–acético;

ácido {(R)–2–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etilcarbamoil]–pirrolidin–1–il}–acético;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–etil–pirrolidin–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–amida del ácido (R)–1–etil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–etil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–propil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–bencil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–bencil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–(4–cloro–bencil)–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–(3–cloro–bencil)–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–piperidina–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–piperidina–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–piperidina–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–piperidina–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (2R,4R)–4–hidroxi–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–metil–1,2,3,4–tetrahidro–isoquinolin–3–carboxílico;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–dicloro–fenil)–2–[2–(isopropil–metil–amino)–acetilamino]–propionamida;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–[2–(bencil–metil–amino)–acetilamino]–3–(3,4–dicloro–fenil)–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–dicloro–fenil)–2–(2–dimetilamino–acetilamino)–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–dicloro–fenil)–2–[2–(isobutil–metil–amino)–acetilamino]–propionamida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–(isopropil–metil–amino)–3–metil–pentanoico;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–[2–(isopropil–metil–amino)–acetilamino]–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–diisopropilamino–acetilamino)–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–dipropilamino–acetilamino)–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–diisobutilamino–acetilamino)–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–fenetilamino–acetilamino)–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–[2–(metil–fenetil–amino)–acetilamino]–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–{2–[metil–((E)–3–fenil–allil)–amino]–acetilamino}–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–{2–[(4–cloro–bencil)–metil–amino]–acetilamino}–3–(3,4–difluoro–fenil)–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–{2–[(3–cloro–bencil)–metil–amino]–acetilamino}–3–(3,4–difluoro–fenil)–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–{2–[(2–cloro–bencil)–metil–amino]–acetilamino}–3–(3,4–difluoro–fenil)–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–{2–[(4–metoxi–bencil)–metil–amino]–acetilamino}–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–[2–(butil–metil–amino)–acetilamino]–3–(3,4–difluoro–fenil)–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–[2–(isobutil–metil–amino)–acetilamino]–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–[2–(ciclohexilmetil–metil–amino)–acetilamino]–3–(3,4–difluoro–fenil)–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–piperidin–1–il–acetilamino)–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–morfolin–4–il–acetilamino)–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–3,4–dihidro–1H–isoquinolin–2–il–acetilamino)–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–3,4–dihidro–2H–quinolin–1–il–acetilamino)–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–[2–(metil–fenil–amino)–acetilamino]–propionamida;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(isobutil–metil–amino)–propionamida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–dimetilamino–3–metil–pentanoico;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3,3–dimetil–butiramida;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–dimetilamino–3–metil–pentanoico;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3,3–dimetil–butiramida;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–isopropilamino–3–fenil–propionamida;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3–fenil–propionamida;

(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–3–metil–butiramida;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

[(R)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (2R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

[(R)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–pirrolidin–2–carboxílico;

[(R)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(R)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (S)–tiazolidin–4–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–4,4–difluoro–pirrolidin–2–carboxílico;

(S)–N–[(R)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–metilamino–3–fenil–propionamida;

(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3–(4–fluoro–fenil)–propionamida;

(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3–(4–cloro–fenil)–propionamida;

(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3–piridin–3–il–propionamida;

(R)–N–(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–2–((S)–2–amino–2–fenil–acetilamino)–3–(3,4–dicloro–fenil)–propionamida;

(S)–2–((R)–2–amino–2–ciclohexil–acetilamino)–N–(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–dicloro–fenil)–propionamida;

(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3,3–dimetil–butiramida;

(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3–ciclohexil–propionamida;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–piperidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1,2,3,4–tetrahidro–quinolin–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2,4–dimetil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2,4–dimetil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–2,4–dimetil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

{(S)–1–[(6–amino–5–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metansulfonil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–metansulfonilamino–3–metil–pentanoico;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–(metansulfonil–metil–amino)–propionamida;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–benzo[b]tiofen–3–il–etil}–amida del ácido (R)–2–(metansulfonil–metil–amino)–3–metil–pentanoico;

{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico;

{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–amida del ácido (S)–pirrolidin–2–carboxílico;

(S)–2–amino–N–{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–3–fenil–propionamida;

(S)–2–amino–N–{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–3,3–dimetil–butiramida;

(S)–N–{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–2–metilamino–propionamida;

{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–amida del ácido (S)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

(R)–2–(2–amino–acetilamino)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3,3–diciclohexil–propionamida;

(R)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3,3–diciclohexil–2–(2–metilamino–acetilamino)–propionamida;

(R)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3,3–diciclohexil–2–(2–dimetilamino–acetilamino)–propionamida;

{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–amida del ácido (S)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

{(1R,2R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–hidroxi–2–fenil–etil}–amida del ácido (S)–2–amino–3–metil–pentanoico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–fenil–etil}–metil–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–amida del ácido 1H–pirrol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–pirrol–2–carboxílico;

3,4,5–trimetil–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–pirrol–2–carboxílico;

3,5–dimetil–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 1H–pirrol–2–carboxílico;

3,5–dimetil–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–fenil–etil}–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico [(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–cloro–fenil)–etil]–amida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(1H–indol–3–il)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–o–tolil–etil}–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2,4,5–trifluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–hidroxi–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2,4,5–trifluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,5–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–benzo[b]tiofen–3–il–etil}–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–pentafluorofenil–etil}–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–bifenil–4–il–etil}–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–p–tolil–etil}–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–metoxi–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–etoxi–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–ter–butil–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–quinolin–2–il–etil}–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 4–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 4–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2,5–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,5–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

3–metil–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

éster metílico del ácido 5–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etilcarbamoil]–1H–pirrol–2–carboxílico;

ácido 5–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etilcarbamoil]–1H–pirrol–2–carboxílico;

ácido 5–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etilcarbamoil]–4–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–amida de ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(1H–indol–3–il)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–imidazol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–imidazol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 1H–imidazol–2–carboxílico;

1–metil–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–imidazol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 2,5–dimetil–2H–pirazol–3–carboxílico;

5–p–tolil–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 1H–pirrol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–benzo[b]tiofen–3–il–etil}–amida del ácido 5–p–tolil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 5–p–tolil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 5–p–tolil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido 5–p–tolil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 5–p–tolil–1H–pirrol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 1H–benzoimidazol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 5–metoxi–1H–indol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 5–fluoro–1H–indol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 5–hidroxi–1H–indol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

5–metoxi–{(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

5–fluoro–{(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 1–metil–1H–indol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

5–metoxi–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

5–metoxi–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

5–metoxi–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

5–metoxi–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

[(R)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 5–metoxi–1H–indol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

5–metoxi–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

5–metoxi–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,5–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2,4,5–trifluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

5–fluoro–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

5–metoxi–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–benzoimidazol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–pentafluorofenil–etil}–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

5–fluoro–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

5–metoxi–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–benzoimidazol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–metoxi–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–benzo[b]tiofen–3–il–etil}–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(1H–indol–3–il)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

5–metoxi–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(1H–indol–3–il)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–amida del ácido (S)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3–metil–2–metilamino–butiramida;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–3–metil–2–metilamino–butiramida;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–2–metilamino–3–fenil–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(ciclohexilmetil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(etil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(metil–propil–amino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(butil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–3–metil–butiramida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (S)–2–(isopropil–metil–amino)–3–metil–pentanoico;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–diisopropilamino–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3–fenil–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(etil–metil–amino)–3–fenil–propionamida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (S)–2–(isopropil–metil–amino)–3–metil–pentanoico;

N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–dietilamino–propionamida;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–pirrolidin–1–il–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–pirrolidin–1–il–propionamida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–dimetilamino–3–metil–pentanoico;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3–metil–butiramida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–3–hidroxi–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(etil–metil–amino)–3–hidroxi–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–dietilamino–3–hidroxi–propionamida;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–dietilamino–3–hidroxi–propionamida;

éster metílico del ácido (S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–3–dietilamino–succinámico;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–[2–(2,6–dimetil–piperidin–1–il)–acetilamino]–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–pirrolidin–1–il–acetilamino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–(etil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–(metil–propil–amino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–(butil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–3–metil–butiramida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (S)–2–(isopropil–metil–amino)–3–metil–pentanoico;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–diisopropilamino–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–3–fenil–propionamida;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–dietilamino–propionamida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–dimetilamino–3–metil–pentanoico;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–[2–(2,6–dimetil–piperidin–1–il)–acetilamino]–3–(4–fluoro–fenil)–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(4–fluoro–fenil)–2–(2–piperidin–1–il–acetilamino)–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–(2–dietilamino–acetilamino)–3–(4–fluoro–fenil)–propionamida;

(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–amida del ácido (S)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–(metil–propil–amino)–propionamida;

(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–(etil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–dipropilaminopropionamida;

(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–dimetilamino–3–hidroxi–propionamida;

(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–(etil–metil–amino)–3–hidroxi–propionamida;

(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–3–hidroxi–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–dietilamino–3–hidroxi–propionamida;

(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–dietilamino–propionamida;

(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–dimetilamino–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–ciclohexil–2–[2–(2,6–dimetil–piperidin–1–il)–acetilamino]–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–ciclohexil–2–(2–diisopropilamino–acetilamino)–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(decahidro–naftalen–1–il)–2–(2–diisopropilamino–acetilamino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–2–dimetilamino–3–fenil–propionamida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–dimetilamino–3–metil–pentanoico;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3–metil–butiramida;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3–fenil–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–dicloro–fenil)–2–(2–piperidin–1–il–acetilamino)–propionamida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–dimetilamino–3–metil–pentanoico;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3–metil–butiramida;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3–fenil–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–2–(etil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–2–dietilamino–propionamida;

N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3–cloro–fenil)–2–(2–piperidin–1–il–acetilamino)–propionamida;

(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–2–(etil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–2–dietilamino–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–2–(etil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–2–dietilamino–propionamida;

N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–(2–piperidin–1–il–acetilamino)–3–(3–trifluorometil–fenil)–propionamida;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–trifluorometil–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–trifluorometil–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–(2–piperidin–1–il–acetilamino)–3–(4–trifluorometil–fenil)–propionamida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,5–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–dimetilamino–3–metil–pentanoico;

N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,5–difluoro–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(4–cloro–fenil)–2–[2–(2,6–dimetil–piperidin–1–il)–acetilamino]–propionamida;

(S)–2–[(S)–2–(isopropil–metil–amino)–propionilamino]–4–metil–pentanoico (6–amino–piridin–3–ilmetil)–amida;

(S)–N–(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–2–(2–dietilamino–acetilamino)–3–(4–fluoro–fenil)–propionamida;

(S)–N–(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–[2–(2,6–dimetil–piperidin–1–il)–acetilamino]–propionamida;

(S)–N–(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–piperidin–1–il–acetilamino)–propionamida;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida;

(S)–N–{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–2–dimetilamino–propionamida;

(S)–N–{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–2–hidroxi–etil}–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

(R)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–ciclohexil–2–[(S)–2–(isopropil–metil–amino)–propionilamino]–butiramida;

(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–(isopropil–metil–amino)–N–metil–propionamida;

S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–dietilamino–N–metil–propionamida;

(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–dipropilamino–propionamida;

y sus tautómeros, estereoisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I) seleccionado de:

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,5–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–etil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–propil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isobutil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–etil–pirrolidin–2–carboxílico;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–diisopropilamino–acetilamino)–propionamida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–piperidina–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–piperidina–2–carboxílico;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–dimetilamino–3–metil–pentanoico;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3,3–dimetil–butiramida;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–amida del ácido (S)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3–metil–2–metilamino–butiramida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(etil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–dietilamino–propionamida;

(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–dietilamino–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–dimetilamino–3–metil–pentanoico;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3–metil–butiramida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

y sus tautómeros, estereoisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

El especialista en la técnica apreciará que cada uno de los compuestos identificados con anterioridad o identificados en los Ejemplos provistos en la presente más abajo, tomados solos o con cualquier combinación de otros compuestos identificados, representa un aspecto independiente de la invención.

Aplicaciones terapéuticas

Tal como se mencionó previamente, los compuestos de la presente invención tienen una cantidad de aplicaciones terapéuticas, en particular en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como asma y EPOC, en virtud de su capacidad de inhibición de KLK1.

En particular, los compuestos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de trastornos respiratorios que implican inflamación de las vías aéreas, por ejemplo, asma (alérgica y no alérgica) que incluyen exacerbaciones resultantes de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Dichos compuestos también se pueden usar para tratar otras formas de inflamación alérgica que incluye rinitis alérgica (fiebre del heno), rinoconjuntivitis, rinorrea, urticaria, producción excesiva de mucosidad en los pulmones y formación de ascitis.

Otros trastornos inflamatorios que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención incluyen esclerosis múltiple, artritis, artritis reumatoidea, artritis osteopática, osteoartritis, rinitis, sinusitis, enfermedad de intestino

inflamatorio (tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), diabetes inmunomediada, pancreatitis aguda y cistitis intersticial, lesión térmica, lesión por choque, conjuntivitis, enfermedad periodontal, inflamación de próstata crónica, parotitis recurrente crónica, trastornos cutáneos inflamatorios (por ejemplo, psoriasis, eczema), cirrosis hepática, trauma de la espina dorsal y SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica); espasmo de la musculatura lisa (por ejemplo, asma, angina), RDS (síndrome de distrés respiratorio); hipotensión (por ejemplo, shock debido a hemorragia, septicemia o anafilaxis, síndrome carcinoide, síndrome de dumping); edema (por ejemplo, quemaduras, trauma cerebral, edema angioneurótico como resultado o no o tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina); dolor e irritación (por ejemplo, quemaduras, heridas, cortes, sarpullidos, picaduras, mordeduras de insectos), migraña; agentes anticonceptivos masculinos en virtud de la inhibición de la calicreína prostática; prevención de pérdida de sangre excesiva durante intervenciones quirúrgicas.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para tratar trastornos que pueden ser una respuesta a la liberación de un mediador inflamatorio (por ejemplo, tos).

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para tratar trastornos que incluyen la regulación de factores de crecimiento (por ejemplo, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)) que puede implicar mayor permeabilidad vascular (por ejemplo, retinopatía diabética y shock séptico).

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar un trastorno neoplásico (por ejemplo, adenocarcinomas pancreáticos metastásicos, angiogénesis tumoral), en particular se pueden usar para reducir la angiogénesis asociada con neoplasmas, por ejemplo, cáncer y crecimiento tumoral y para modular la angiogénesis y otros procesos asociados con neoplasia y crecimiento

tumoral y en particular se pueden usar para bloquear angiogénesis tumoral y/o invasión de células cancerosas y metástasis.

Asma

El asma es una condición pulmonar crónica que puede ser clasificada como alérgica (intrínseca) o no alérgica (extrínseca). Los pacientes con asma experimentan una dificultad para respirar como un resultado de estrechamiento u obstrucción de las vías aéreas, dificultando el movimiento de aire hacia adentro y hacia afuera. Este estrechamiento puede resultar de una inflamación de las vías aéreas y broncoconstricción. Los síntomas del asma incluyen, por ejemplo, jadeo, respiración corta, broncoconstricción, hiperreactividad de las vías aéreas, menor capacidad pulmonar, fibrosis, inflamación de las vías aéreas y producción de mucosidad. Otro síntoma del asma son exacerbaciones resultantes del ataque de asma original que implica una significativa morbididad de la enfermedad. Un inhibidor de la KLK1 se puede usar para mejorar o prevenir al menos un síntoma del asma. Un inhibidor de la KLK1 también se puede administrar junto con otro agente para tratar asma, por ejemplo, esteroides inhalados, un esteroide oral, un beta–agonista de acción prolongada, un modificador de leucotrienos, cromolina sódica y nedocromilo, teofilina y un anticuerpo anti–IgE.

Rinitis alérgica

La rinitis alérgica o "fiebre del heno" implica una reacción alérgica al polen de pastos, árboles y malezas. Cuando el polen es inhalado por un individuo que padece de rinitis alérgica, se dispara la producción de anticuerpos y la liberación de histamina. Los síntomas de la rinitis alérgica incluyen, pero sin limitación, tos, cefaleas, dolor de ojos, boca, garganta o nariz, estornudos, congestión nasal, jadeo, garganta irritada y ojos llorosos. Los síntomas asociados con la fiebre del

heno varían significativamente de persona a persona, y la rinitis alérgica se puede asociar con otras condiciones patológicas como el asma.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad que implica inflamación de las vías aéreas. Enfisema, junto con bronquitis crónica, es parte de la EPOC. Es una enfermedad pulmonar grave y es progresiva, que ocurre usualmente en pacientes mayores. La EPOC causa superinflación de las estructuras en los pulmones conocidas como alvéolos o sacos de aire. Las paredes de los alvéolos se quiebran, dando como resultado una disminución de la capacidad respiratoria de los pulmones. Los pacientes con esta enfermedad pueden experimentar primero respiración corta y tos. El inhibidor de la KLK1 se puede usar para mejorar al menos un síntoma de EPOC.

Tos

La tos puede ser causada por inflamación del tracto respiratorio superior (garganta y tráquea) debido a una infección viral. Las infecciones virales incluyen resfrío común, gripe, laringitis y bronquitis. Estas infecciones virales también se pueden expandir al tracto respiratorio inferior (bronquios) para causar una tos. La tos es un síntoma de varias enfermedades y condiciones patológicas que incluyen: asma, bronquitis, influenza y pertusis y también puede dar como resultado como efecto colateral del uso de determinados fármacos tales como inhibidores de ACE. Los fumadores tienen con frecuencia la tos de un fumador, una tos fuerte y seca que a menudo da como resultado la expiración de flema. El inhibidor de la KLK1 se puede usar para aliviar o prevenir al menos un síntoma de tos.

Pancreatitis

La pancreatitis es una inflamación del páncreas. Hay dos tipos:

Pancreatitis aguda – la inflamación se produce rápidamente en algunas horas, y se irá usualmente sin dejar daño permanente, a pesar de que puede ser fatal si se producen complicaciones (5% de los casos).

Pancreatitis crónica – esta condición se inicia a menudo con ataques de pancreatitis aguda, y eventualmente se vuelve una condición patológica permanente. El páncreas se torna constantemente inflamado.

El inhibidor de la KLK1 se puede usar para mejorar o prevenir al menos un síntoma de pancreatitis.

Artritis reumatoidea (RA)

Este orden se caracteriza por inflamación en revestimiento de las articulaciones y/u otros órganos internos. Es típicamente crónica, pero puede incluir arrebatos. Los síntomas incluyen inflamación de articulaciones, hinchazón, dificultad para moverse, dolor y fiebre. Un inhibidor de la KLK1 puede usarse para mejorar o prevenir al menos un síntoma de artritis reumatoidea.

Un inhibidor de la KLK1 se puede administrar con otro agente para tratar artritis reumatoidea, tales como NSAID y aspirina, analgésicos y corticosteroides que ayudan a reducir el dolor articular, la rigidez y la hinchazón.

Osteoartritis

La osteoartritis es una enfermedad articular degenerativa. Se caracteriza por la fractura del cartílago en la articulación, provocando así que los huesos se gasten uno contra otro, causando dolor y pérdida de movimiento. Un inhibidor de la KLK1 se puede usar para mejorar o prevenir al menos un síntoma de

osteoartritis. Un inhibidor de la KLK1 se puede administrar con otro agente para tratar artritis reumatoidea, tales como un corticosteroide o un NSAID.

Trastros neoplásicos y asociados con angiogénesis

En una forma de realización, un inhibidor de la KLK1 se puede administrar a un sujeto para modular la angiogénesis u otros procesos asociados con neoplasia y crecimiento tumoral.

Por ejemplo, un inhibidor de la KLK1 se puede usar para reducir la angiogénesis (por ejemplo, angiogénesis no controlada o indeseada) como angiogénesis asociada con malformaciones vasculares y trastornos cardiovasculares (por ejemplo, aterosclerosis, reestenosis y malformaciones arteriovenosas), enfermedades inflamatorias crónicas (por ejemplo, diabetes mellitus, enfermedad de intestino inflamatorio, psoriasis y artritis reumatoidea), trastornos dermatológicos (por ejemplo, úlceras arteriales, vasculitis sistémicas y esclerodermia) o trastornos oculares (por ejemplo, ceguera causada por enfermedad neovascular, glaucoma neovascular, neovascularización de la córnea, tracoma, retinopatía diabética y degeneración miópica).

En particular, se puede usar un inhibidor de KLK1 para reducir la angiogénesis asociada con neoplasia, por ejemplo, cáncer y crecimiento tumoral, por ejemplo, crecimiento de un tumor benigno, maligno o metastásico.

Los ejemplos de trastornos cancerosos incluyen, pero sin limitación, tumores sólidos, tumores del tejido blando y lesiones metastásicas. Los ejemplos incluyen sarcomas, adenocarcinomas y carcinomas de diversos sistemas orgánicos tales como los que afectan el pulmón, mama, linfoide, gastrointestinal (por ejemplo, colon) y tracto genitourinario (por ejemplo, células uroteliales renales), faringe, próstata, ovario, así como adenocarcinomas que incluyen malignidades tales como la mayoría de los cánceres de colon, cáncer rectal,

carcinoma celular renal, cáncer de hígado, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, faringe, cáncer de intestino delgado, cáncer de esófago y otros.

Los tumores sólidos de ejemplo que se pueden tratar incluyen: fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, crondrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, linfanangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de basocelular, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma celular renal, heptoma, carcinoma de los conductos biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemagioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma.

El inhibidor de la KLK1 también se puede usar para tratar un carcinoma, por ejemplo, una malignidad de epitelial o tejidos endocrinos que incluye carcinomas del sistema respiratorio, carcinomas del sistema gastrointestinal, carcinomas del sistema genitourinario y melanoma. Los carcinomas de ejemplo incluyen adenocarcinoma, carcinomas del tejido de cérvix, pulmón, próstata, mama, cabeza y cuello, colon y ovario.

El inhibidor de la KLK1 también se puede usar para tratar sarcomas, por ejemplo, tumores malignos de derivación mesenquimal.

El inhibidor de la KLK1 puede ser administrado en combinación con otro agente para tratar trastornos neoplásicos y/o metastásicos. Los ejemplos de tales otros agentes incluyen:

(i) otros agentes antiangiogénicos (por ejemplo, linomide, angiostatina, razoxano);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifano, toremifeno, raloxifeno), progestógenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol), antiprogestógenos, antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida), agentes antiinvasivos (por ejemplo, inhibidores de la metaloproteinasa tal como marimastato e inhibidores de la función receptora del activador de plasminógeno de uroquinasa).

(iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, tal como se usan en oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo, fluoropirimidinas tales como 5–fluorouracilo, análogos de purina y adenosina, arabinósido de citosina); antibióticos antitumorales intercalantes (por ejemplo, antraciclinas tipo doxorrubicina, daunomicina, epirubicina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino), agentes alquilantes (por ejemplo, clorambucilo, ciclofosfamida); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides vinca tales como vincristina y taxoides tipo TAXOL® (paclitaxel), TAXOTERE® (docetaxel), inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido) e inhibidores de la proteasoma como VELCADE® (bortezomib).

Conforme a ello, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I) para usar en terapia.

La presente invención también provee el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición patológica en la que está implicada la

actividad de KLK1. Las enfermedades o condiciones patológicas en las que está implicada la actividad de KLK1 incluyen inflamación, trastornos respiratorios, trastornos que implican la regulación de factores de crecimiento y trastornos neoplásicos. Los ejemplos específicos de tales enfermedades y condiciones patológicas incluyen las listadas con anterioridad.

La presente invención también provee un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición patológica en la que está implicada la actividad de la KLK1. Las enfermedades o condiciones patológicas en las que está implicada la actividad de KLK1 incluyen inflamación, trastornos respiratorios, trastornos que incluyen la regulación de factores de crecimiento y trastornos neoplásicos. Los ejemplos específicos de estas enfermedades y condiciones patológicas incluyen las enumeradas con anterioridad.

La presente invención también provee un método de tratamiento de una enfermedad o condición patológica en la que está implicada la actividad de KLK1, que comprende la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I). Las enfermedades o condiciones patológicas en las que está implicada la actividad de KLK1 incluyen inflamación, trastornos respiratorios, trastornos que incluyen la regulación de factores de crecimiento y trastornos neoplásicos. Los ejemplos específicos de estas enfermedades y condiciones patológicas incluyen las enumeradas con anterioridad.

En un aspecto, la enfermedad o condición patológica en la que está implicada la actividad de KLK1 está seleccionado de un trastorno o condición patológica inflamatoria o respiratoria seleccionados de asma (alérgica y no alérgica), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinitis alérgica (fiebre del heno), tos, exacerbaciones resultantes de asma y enfermedad pulmonar

obstructiva crónica (EPOC), esclerosis múltiple, artritis, artritis reumatoidea, artritis osteopática, osteoartritis, rinitis, sinusitis, enfermedad de intestino inflamatorio (tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), diabetes inmunomediada, pancreatitis aguda y cistitis intersticial, conjuntivitis, enfermedad periodontal, inflamación de próstata crónica, parotitis recurrente crónica, trastornos cutáneos inflamatorios (por ejemplo, psoriasis, eczema), y SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica); espasmo de la musculatura lisa (por ejemplo, asma, angina), RDS (síndrome de distrés respiratorio) , rinoconjuntivitis, rinorrea, urticaria o un trastorno neoplásico.

En otro aspecto, la enfermedad o condición patológica en la que está implicada la actividad de KLK1 es un trastorno respiratorio seleccionado de asma (alérgica y no alérgica), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinitis alérgica (fiebre del heno), tos, exacerbaciones resultantes de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En otro aspecto, la enfermedad o condición patológica en la que está implicada la actividad de KLK1 es un trastorno respiratorio seleccionado de asma (alérgica y no alérgica) y tos.

Definiciones

El término "alquilo" incluye residuos hidrocarbonados saturados que incluyen:

- grupos lineales de hasta 10 átomos (C_1–C_{10}), o de hasta 6 átomos (C_1–C_6), o de hasta 4 átomos (C_1–C_4). Los ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo C_1, etilo C_2, propilo C_3 y n–butilo C_4.
- grupos ramificados de entre 3 y 10 átomos (C_3–C_{10}), o de hasta 7 átomos (C_3–C_7), o de hasta 4 átomos (C_3–C_4). Los ejemplos de tales grupos alquilo

incluyen, pero sin limitación, iso–propilo C_3, sec–butilo C_4, iso–butilo C_4, ter–butilo C_4 y neo–pentilo C_5,

cada uno opcionalmente sustituido tal como se estableció con anterioridad.

El término "alquenilo" incluye residuos hidrocarbonados monoinsaturados que incluyen:

- grupos lineales de entre 2 y 6 átomos (C_2–C_6). Los ejemplos de tales grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, vinilo C_2, 1–propenilo C_3, alilo C_3, 2–butenilo C_4
- grupos ramificados de entre 3 y 8 átomos (C_3–C_8). Los ejemplos de tales grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, 2–metil–2–propenilo C_4 y 2,3–dimetil–2–butenilo C_6,

cada uno opcionalmente sustituido como se estableció con anterioridad.

El término "alcoxi" incluye residuos hidrocarbonados ligados a O que incluyen:

- grupos lineales de entre 1 y 6 átomos (C_1–C_6), o de entre 1 y 4 átomos (C_1–C_4). Los ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi C_1, etoxi C_2, n–propoxi C_3 y n–butoxi C_4.
- grupos ramificados de entre 3 y 6 átomos (C_3–C_6) o de entre 3 y 4 átomos (C_3–C_4). Los ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, iso–propoxi C_3 y sec–butoxi C_4 y ter–butoxi,

cada uno opcionalmente sustituido como se estableció con anterioridad.

Salvo que se establezca otra cosa, halo está seleccionado de Cl, F, Br y I.

Cicloalquilo es como se definió con anterioridad. Los grupos cicloalquilo convenientemente pueden contener de 4 a 10 átomos de carbono, o de 5 a 10 átomos de carbono, o de 4 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos apropiados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopenteno, ciclopenta–1,3–dieno, ciclohexeno y

ciclohexa–1,4–dieno (opcionalmente sustituido como se estableció con anterioridad). Los ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos apropiados incluyen decahidronaftaleno, octahidro–1*H*–indeno (opcionalmente sustituido como se estableció con anterioridad). Los ejemplos de grupos cicloalquilo apropiados, cuando están fusionados con arilo, incluyen indanilo y 1,2,3,4–tetrahidronaftilo (opcionalmente sustituido como se estableció con anterioridad).

El heterocicloalquilo es como se definió con anterioridad. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo apropiados incluyen oxiranilo, aziridinilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, N–metilpiperidinilo, morfolinilo, N–metil morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil–1–óxido, tiomorfolinil–1,1–dióxido, piperazinilo, N–metilpiperazinilo, azepinilo, oxazepinilo, diazepinilo y 1,2,3,4–tetrahidropiridinilo (opcionalmente sustituido como se estableció con anterioridad).

El arilo es como se definió con anterioridad. Típicamente, el arilo estará opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes. Los sustituyentes opcionales están seleccionados de los establecidos con anterioridad. Los ejemplos de grupos arilo apropiados incluyen fenilo y naftilo (cada uno opcionalmente sustituido como se estableció con anterioridad).

El heteroarilo es como se definió con anterioridad. Los ejemplos de grupos heteroarilo apropiados incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo (opcionalmente sustituido como se estableció con anterioridad).

El término "unido a C", como en "heterocicloalquilo unido a C", significa que el grupo heterocicloalquilo está unido con el resto de la molécula por medio de un átomo de carbono del anillo.

El término "unido a N", como en "heterocicloalquilo unido a N", significa que el grupo heterocicloalquilo está unido con el resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno del anillo.

El término "unido a O", como en "residuo hidrocarbonado unido a O", significa que el residuo hidrocarbonado está unido con el resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno.

En grupos tales como arilalquilo (C_1–C_4)– y –SO_2alquilo (C_1–C_6), "–" denota el punto de unión del grupo con el resto de la molécula.

"Sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal fisiológica o toxicológicamente tolerable e incluye, de ser apropiado, sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables y sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo (i) cuando un compuesto de la invención contiene uno o varios grupos ácidos, por ejemplo, grupos carboxi, las sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables que se pueden formar incluyen sales de sodio, de potasio, de calcio, de magnesio y de amonio, o sales con aminas orgánicas, tales como dietilamina, *N*–metil–glucamina, dietanolamina o aminoácidos (por ejemplo, lisina) y similares; (ii) cuando un compuesto de la invención contiene un grupo básico, tal como un grupo amino, las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables que se pueden formar incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, mesilatos, succinatos, oxalatos, fosfatos, esilatos, tosilatos, bencensulfonatos, naftalendisulfonatos, maleatos, fumaratos, hipuratos, xinafoatos, p–acetamidobenzoatos, dihidroxibenzoatos, hidroxinaftoatos, succinatos, ascorbatos, oleatos, bisulfatos y similares.

Las hemisales de ácidos y bases también pueden formar, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

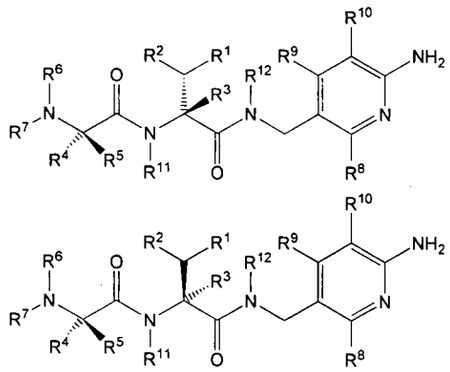
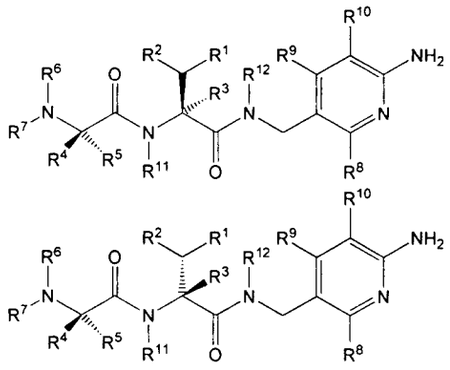
Para una revisión de sales apropiadas, ver "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" de Stahl y Wermut (Wiley–VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

"Profármaco" se refiere a un compuesto que se puede convertir *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis, reducción u oxidación) en un compuesto de la invención. Los grupos apropiados para formar profármacos se describen en 'The Practice of Medicinal Chemistry, 2nd Ed. pp. 561–585 (2003) y en F. J. Leinweber, *Drug Metab. Res.,* 1987, **18**, 379.

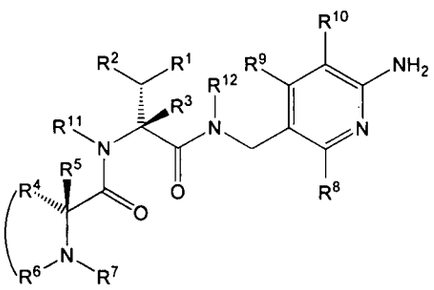
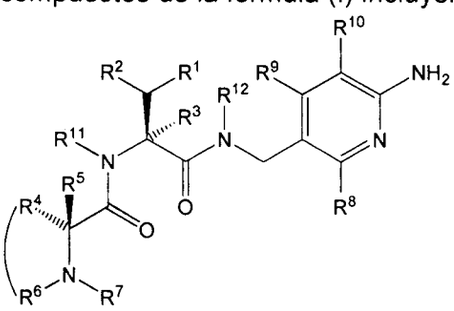
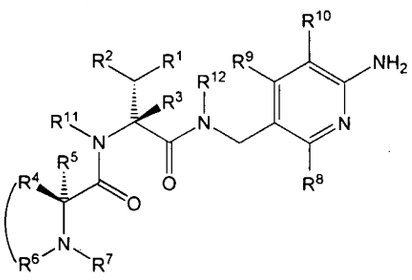
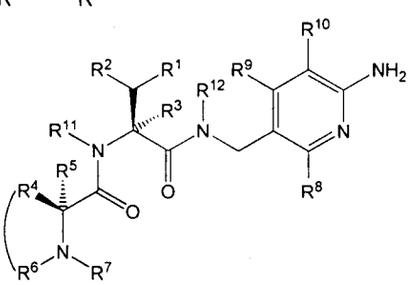
Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como formas solvatadas. El término 'solvato' se usa en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o varias moléculas de solvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando el solvente es agua.

Cuando los compuestos de la invención existen en una o varias formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas, incluyendo, pero sin limitación, las formas *cis* y *trans*, *E* y *Z*, *R*, *S* y *meso*, ceto y enol. A menos que se establezca otra cosa, una referencia a un compuesto particular incluye todas esas formas isoméricas, incluyendo sus mezclas racémicas y otras mezclas. De ser apropiado, tales isómeros se pueden separar de sus mezclas por aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, técnicas de cromatografía y técnicas de recristalización). De ser apropiado, dichos isómeros se pueden preparar por aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, síntesis asimétrica).

Las configuraciones típicas de los compuestos de la fórmula (I) incluyen:

Otras configuraciones típicas de los compuestos de la fórmula (I) incluyen:

En el contexto de la presente invención, las referencias en la presente a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Métodos generales

Los compuestos de la fórmula (I) se deben evaluar en cuanto a sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad de la solución (a través del pH), permeabilidad, *etc.*, a fin de seleccionar la forma de dosificación más apropiada y la vía de administración para el tratamiento de la indicación propuesta.

Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos. Se pueden obtener, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas, por medio de métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización, secado por evaporación, congelación por fusión y extrusión. Los procesos de secado convencionales que incluyen secado en horno estático/dinámico, infrarrojo, microondas o radiofrecuencia se pueden usar para ayudar en la formación de los productos cristalinos y amorfos anteriores.

Se pueden administrar solos o en combinación con uno o varios otros compuestos de la invención o en combinación con uno o varios otros fármacos (o como cualquiera de sus combinaciones). En general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables. El término 'excipiente' se usa en la presente para describir cualquier ingrediente distinto de los compuestos de la invención, que pueden impartir ya sea una característica funcional (es decir, control de la velocidad de liberación del fármaco) y/o no funcional (es decir, ayuda de procesamiento o diluyente) de las formulaciones. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas apropiadas para el suministro de compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación serán obvios para los especialistas en la técnica. Tales composiciones y métodos para su preparación se pueden hallar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Conforme a ello, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de modo que los compuestos penetran en el tracto gastrointestinal y/o la administración bucal, lingual o sublingual por la cual el compuesto penetra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

Las formulaciones apropiadas para la administración oral incluyen tapones sólidos, microparticulados sólidos, semisólidos y líquidos (incluyendo sistemas de fases múltiples o dispersdos) tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi– o nanoparticulados, líquidos, emulsiones o polvos; obleas (incluyendo las rellenas con líquido); gomas de mascar; geles; formas de dosificación de rápida dispersión; películas; óvulos; sprays; y parches bucales/mucoadhesivos.

Las formulaciones apropiadas para la administración oral también se pueden diseñar para suministrar los compuestos de la fórmula (I) en una manera de liberación inmediata o en una manera de velocidad sostenida, en donde el perfil de liberación se puede retrasar, pulsar, controlar, sostener o retardar y sostener o modificar de modo tal que optimice la eficacia terapéutica de dichos compuestos. Los medios para suministrar los compuestos de una manera de velocidad sostenida son conocidos en la técnica e incluyen polímeros de liberación lenta que se pueden formular con dichos compuestos para controlar su liberación.

Los ejemplos de polímeros de velocidad sostenida incluyen polímeros degradables y no degradables que se pueden usar para liberar dichos compuestos por difusión o una combinación de difusión y erosión polimérica. Los ejemplos de polímeros de velocidad sostenida incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica,

alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, goma xantán, polimetacrilatos, óxido de polietileno y polietilenglicol.

Las formulaciones líquidas (que incluyen sistemas de múltiples fases y dispersos) incluyen emulsiones, suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones se pueden presentar como rellenos en cápsulas blandas o duras (preparadas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden típicamente un portador, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite apropiado, y uno o varios agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar por reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sachet.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas de dosificación de rápida disolución, rápida desintegración tales como las descritas en Liang y Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001, **11 (6)**, 981–986.

La formulación de comprimidos se trata en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en tejido subcutáneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios apropiados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracranial, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos apropiados para la administración parenteral incluyen inyectores con agujas (incluyendo microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas u oleosas. Cuando la solución es acuosa, los excipientes tales como azúcares (incluyendo, pero con restricción a la glucosa, manitol, sorbitol, etc.), sales, carbohidratos y agentes tampón (con preferencia hasta un pH de 3 a 9), pero,

para algunas aplicaciones, se pueden formular más apropiadamente como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para usar junto con un vehículo apropiado como agua estéril libre de pirógenos.

Las formulaciones parenterales pueden incluir implantes derivados de polímeros degradables tales como poliésteres (es decir, ácido poliláctico, polilláctido, polilláctido–coglicólido, policaprolactona, polihidroxibutirato), poliortoésteres y polianhídridos. Estas formulaciones se pueden administrar por incisión quirúrgica en el tejido subcutáneo, tejido muscular o directamente en órganos específicos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, se puede lograr fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los especialistas en la técnica.

La solubilidad de compuestos de la fórmula (I) usada en la preparación de soluciones parenterales se puede incrementar con el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de cosolventes y/o agentes mejoradores de la solubilidad tales como tensioactivos, estructuras de micelas y ciclodextrinas.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solos, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco, como un spray en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, spray, atomizador (con preferencia, un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propelente apropiado, como 1,1,1,2–tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3–heptafluoropropano, o como gotas nasales. Para

uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, spray, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión de los compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo apropiado o dispersión, solubilización o extensión de la velocidad de la sustancia activa, un propelente como solvente y un tensioactivo opcional como trioleato de sorbitano, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de usar en un polvo seco o una formulación en suspensión, el producto farmacológico se micronizа hasta un tamaño apropiado para el suministro por inhalación (típicamente menos de 5 micrones). Esto se puede lograr por medio de un método de trituración apropiado como trituración a chorro en espiral, trituración a chorro en lecho fluido, procesamiento de fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por nebulización.

Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísters y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla de polvos del compuesto de la invención, una base en polvo apropiada como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento como *l*–leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma del monohidrato, con preferencia lo último. Otros excipientes apropiados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal se pueden formular para ser formulaciones inmediatas y/o de liberación modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Como puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, a los fines de tratamiento de una enfermedad o condición patológica particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I), se pueda combinar de modo conveniente en la forma de un kit apropiado para coadministración de las composiciones.

Así, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, donde al menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, y medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida o envase con lámina dividido. Un ejemplo de tal kit es el blister familiar usado para el envasado de comprimidos, cápsulas, y similares.

El kit de la invención es apropiado en particular para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones por separado en diferentes intervalos de dosificación o para titular las composiciones separadas contra otras. Para ayudar a la aceptación, el kit comprende típicamente direcciones para administración y se puede proveer con un llamado ayuda–memoria.

En el presente caso, los compuestos de la presente invención se pueden combinar convenientemente con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

Por ejemplo, tal como se mencionó con anterioridad, también se puede administrar un inhibidor de KLK1 junto con otro agente para el tratamiento de asma, por ejemplo, esteroides inhalados, un esteroide oral, un beta–agonista de acción prolongada, un modificador de leucotrienos, cromolina sódica y nedocromilo, teofilina y un anticuerpo anti–IgE.

Si se administra una combinación de agentes activos, entonces se puede administrar de forma simultánea, separada o secuencial.

Para administrar a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el rango de 0,01 mg y 1000 mg, o entre 0,1 mg y 250 mg, o entre 1 mg y 50 mg de acuerdo, de hecho, con el modo de administración. La dosis diaria total se puede administrar en dosis individuales o divididas y según la discreción del médico, puede caer fuera del rango típico dado en la presente. Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico será capaz de determinar dosis para sujetos cuyo peso caiga fuera de este rango, tales como niños y personas mayores.

Métodos de síntesis

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales apropiados, y también se ejemplifican por medio de los ejemplos específicos provistos en la presente más abajo. Más aún, al utilizar los procedimientos descritos en la presente, un especialista en la técnica puede preparar fácilmente compuestos adicionales que entran dentro del alcance de la presente invención reivindicado aquí. Los compuestos ilustrados en los ejemplos no están construidos, sin embargo, para formar el único género que es considerado como invención. Los ejemplos también ilustran detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los especialistas en la técnica comprenderán fácilmente que las variaciones conocidas de las condiciones y los procesos de los siguientes procedimientos de preparación se pueden usar para obtener estos compuestos.

Los compuestos de la invención se pueden aislar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas previamente en la presente con anterioridad.

Puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos (por ejemplo, hidroxi, amino, tio o carboxi) en intermediarios usados en la preparación de compuestos de la invención para impedir su participación no deseada en una reacción que lleva a la formación de los compuestos. Se pueden usar los grupos de protección convencionales, por ejemplo, aquellos descritos por T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective groups in organic chemistry" John Wiley and Sons, 4th Edition, 2006. Por ejemplo, un grupo protector de amino común apropiado para usar en la presente es ter–butoxicarbonilo (Boc), que se elimina fácilmente por tratamiento con un ácido como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un solvente orgánico como diclorometano. De modo alternativo, el grupo protector de amino puede ser un grupo benciloxicarbonilo (Z) que se puede eliminar por hidrogenación con un catalizador de paladio bajo una atmósfera de hidrógeno o un grupo 9–fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) que se puede eliminar por medio de soluciones de aminas orgánicas secundarias como dietilamina o piperidina en un solvente orgánico. Los grupos carboxilo están típicamente protegidos como ésteres tales como metilo, etilo, bencilo o ter–butilo, que se pueden eliminar todos por hidrólisis en presencia de bases como hidróxido de litio o de sodio. Los grupos protectores de bencilo también se pueden eliminar por hidrogenación con un catalizador de paladio bajo una atmósfera de hidrógeno mientras que los grupos ter–butilo también se pueden eliminar por medio de ácido trifluoroacético. De modo alternativo, se elimina un grupo protector de éster de tricloroetilo con zinc en ácido acético. Un grupo protector de hidroxi común apropiado para usar en la presente es un éter metílico, las condiciones desprotección comprenden reflujo en HBr acuoso al 48% durante 1–24 horas, o agitando con tribromuro de borano en diclorometano durante 1–24 horas. De modo alternativo, cuando un grupo hidroxi se protege como un éter bencílico, las

condiciones de desprotección comprenden hidrogenación con un catalizador de paladio bajo una atmósfera de hidrógeno.

En los siguientes esquemas:

R^1–R^7 y R^{11} son como se definió previamente para los compuestos de la fórmula (I);

PG_1, PG_2 o PG_3 es un grupo protector apropiado;

R^{20} es H, alquilo (C_1–C_{10}), halógeno, hidroxilo o alcoxi (C_1–C_6);

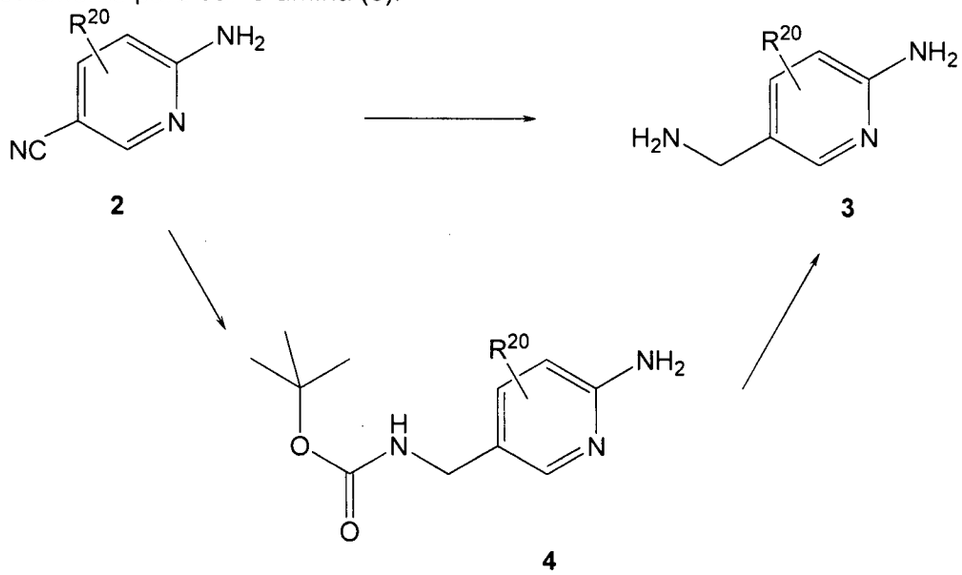
R^{21} es H, alquilo (C_1–C_6), cicloalquilo (C_3–C_{10}), cicloalquil (C_3–C_{10})–alquilo (C_1–C_4)–, arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1–C_4)–, arilalquenilo (C_2–C_4)– o heteroarilalquilo (C_1–C_4)–;

R^{22} es H, alquilo (C_1–C_6), cicloalquilo (C_3–C_{10}), cicloalquil (C_3–C_{10})–alquilo (C_1–C_4)–, arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1–C_4)–, arilalquenilo (C_2–C_4)– o heteroarilalquilo (C_1–C_4)–; y

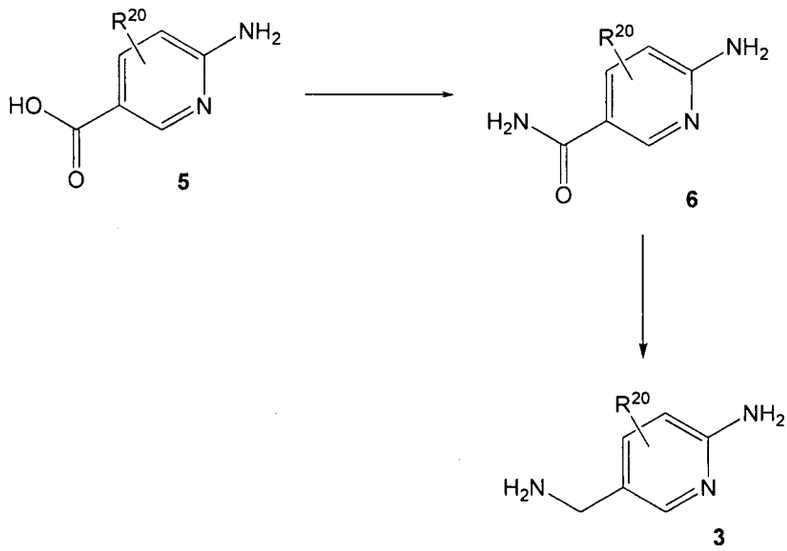
R^{23} es H, alquilo (C_1–C_6), cicloalquilo (C_3–C_{10}), cicloalquil (C_3–C_{10})–alquilo (C_1–C_4)–, arilo o arilalquilo (C_1–C_4)–.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula general **I** se pueden preparar usando métodos de síntesis convencionales. En una primera etapa típica, se prepara la 5–aminometil–piridin–2–ilamina o 5–aminometil–piridin–2–ilamina sustituida (**3**) por reducción del correspondiente nitrilo (**2**). Esto se puede lograr ya sea por reducción directa del nitrilo por hidrogenación en un solvente apropiado como metanol en presencia de un catalizador apropiado como paladio sobre carbón en presencia de un ácido como ácido clorhídrico o reducción con un borhidruro apropiado en presencia de un metal de transición apropiado como cloruro de cobalto o níquel en un solvente apropiado como metanol a temperatura ambiente; o atrapando la amina protegida con *ter*–butoxicarbonilo (Boc) (**4**) (usando, por ejemplo, el método descrito en S. Caddick et al., *Tetrahedron Lett.*,

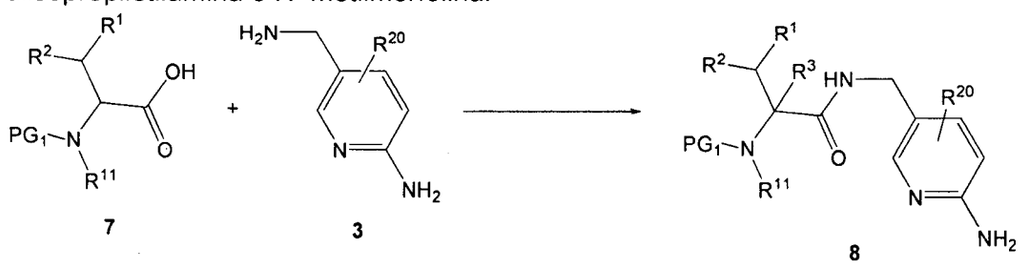
2000, **41**, 3513) que luego se desprotege por medios estándar descritos previamente para dar la amina (**3**).



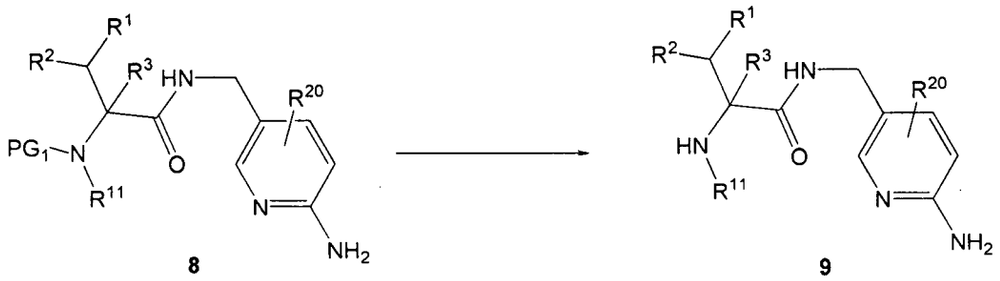
De modo alternativo, la amina (**3**) se puede preparar a partir del correspondiente ácido (**5**) por medio de una amida primaria (**6**). Típicamente, el ácido (**5**) se trata con amoníaco en presencia de un reactivo de acoplamiento apropiado en un solvente apropiado como diclorometano y DMF a temperatura ambiente. La amida (**6**) resultante se reduce luego con un agente de reducción como hidruro de litio y aluminio en un solvente apropiado como tetrahidrofurano a temperatura ambiente para obtener amina (**3**).



En una segunda etapa típica, la amina (**3**) se acopla usando condiciones de acoplamiento de péptidos estándar con un aminoácido alfa (**7**) apropiadamente amino–protegido con un grupo protector estándar como ter–butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Z) o 9–fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). El uso de tales grupos es bien conocido en la técnica. Cuando R^{21} tiene un grupo funcional reactivo como una amina o un ácido carboxílico, este grupo también se protegerá. Los métodos de acoplamiento de péptidos estándar incluyen la reacción de los ácidos con aminas en presencia de hidroxibenzotriazol y carbodiimida como carbodiimida hidrosoluble o hexafluorofosfato de 2–(1H–benzotriazol–1–il)–1,1,3,3–tetrametilaminio o hexafluorofosfato de benzotriazol–1–il–oxi–tris–pirrolidino–fosfonio o hexafluorofosfato de bromo–trispirolidino–fosfonio en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina o N–metilmorfolina.

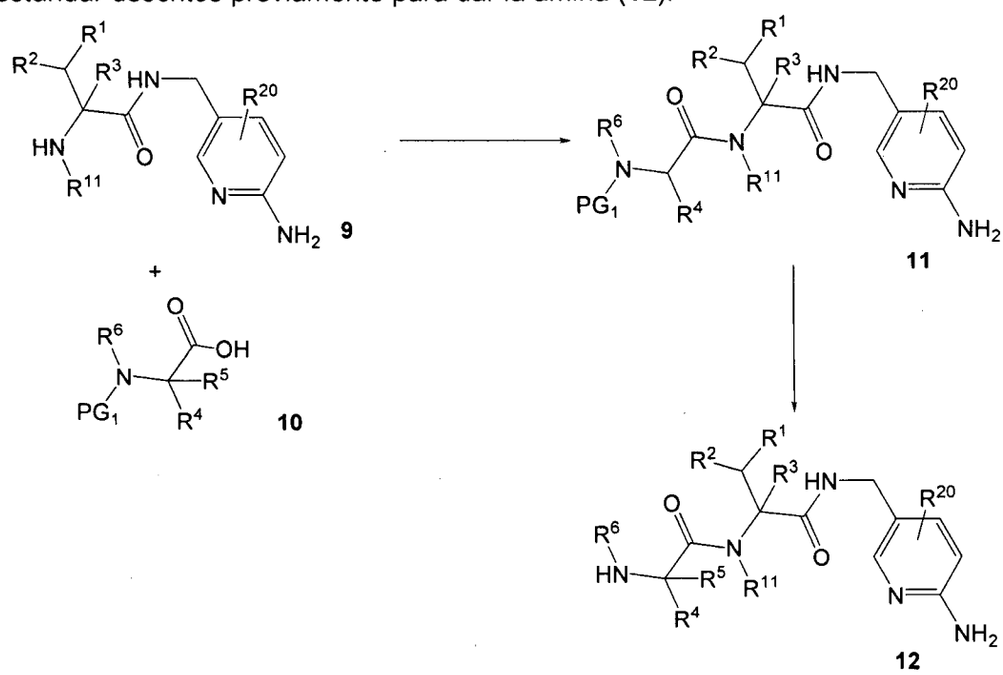


El grupo protector de (**8**) se elimina usando métodos estándar descritos previamente para obtener la amina (**9**).



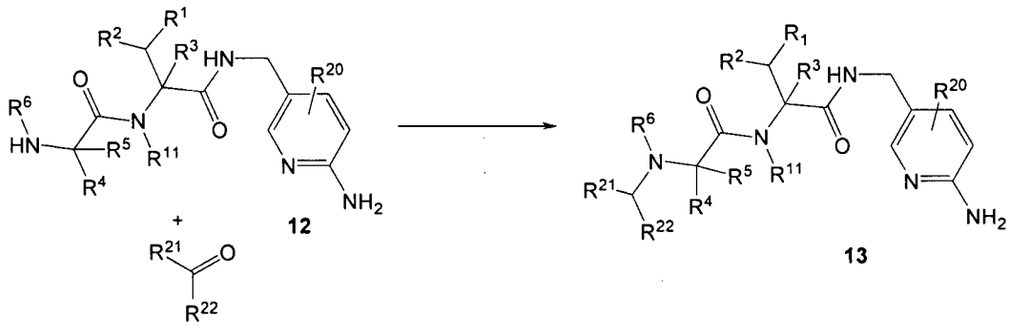
8 **9**

La amina (**9**) se acopla usando las condiciones de acoplamiento de péptidos estándar descritas previamente con un aminoácido alfa (**10**) apropiadamente amino–protegido con un grupo protector apropiado como ter–butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Z) o 9–fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). Cuando R^1 o R^2 tiene un grupo funcional reactivo como una amina o un ácido carboxílico, este grupo también se protegerá. El grupo protector del derivado dipeptídico protegido resultante (**11**) se elimina usando los métodos estándar descritos previamente para dar la amina (**12**).

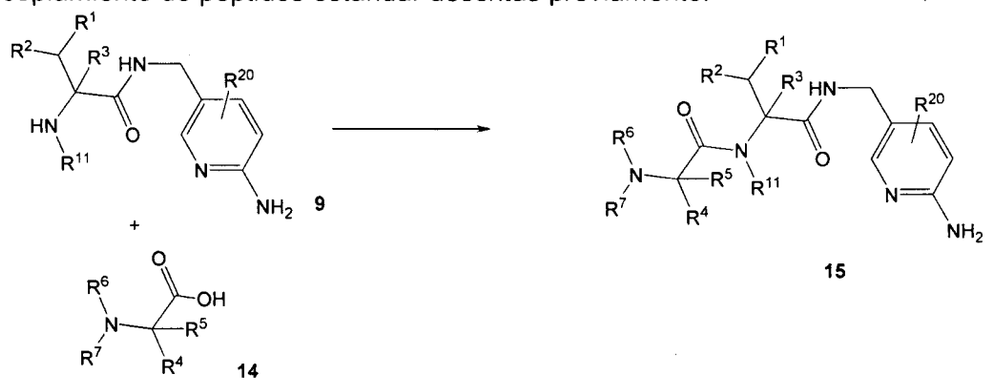


9 **10** **11** **12**

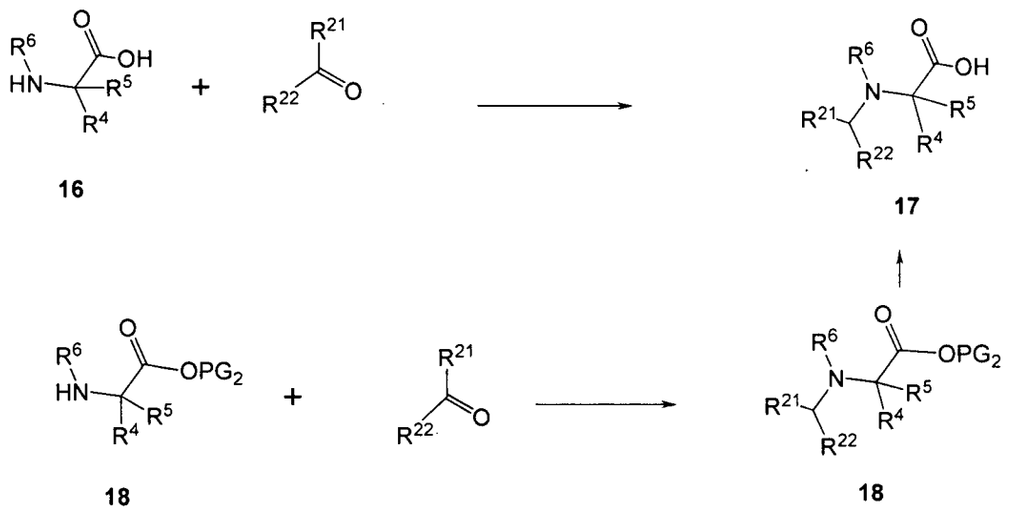
La amina (**12**) luego se deriva por alquilación reductiva con un aldehído o cetona apropiados para obtener la amina (**13**) alquilada. Típicamente, se hace reaccionar la amina (**12**) con el aldehído o cetona en presencia de un agente de reducción apropiado como cianoborhidruro de sodio o acetoxiborhidruro de sodio en un solvente apropiado como metanol, a temperatura ambiente.



El compuesto **15** también se puede preparar por acoplamiento del aminoácido alfa (**14**) alquilado con la amina (**9**) usando condiciones de acoplamiento de péptidos estándar descritas previamente.



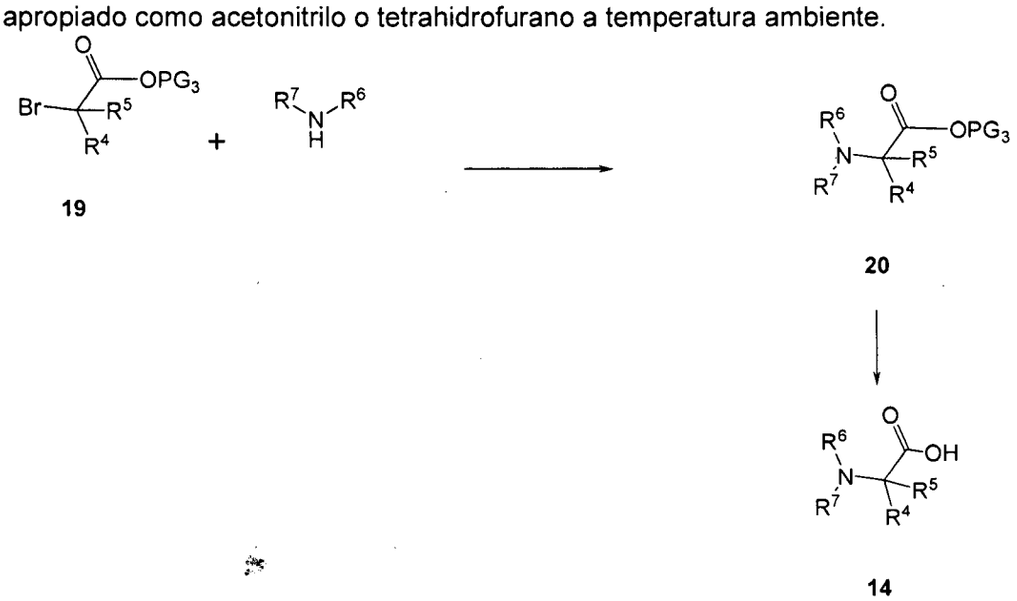
Los aminoácidos alfa (**17**) alquilados se pueden preparar por medio de alquilación reductiva del aminoácido alfa principal en el cual el grupo carboxilo está desprotegido (**16**) o en el cual está protegido como un éster con un grupo protector estándar como un éster metílico, ter–butílico o tricloroetílico (**18**), después de la alquilación, este grupo protector se elimina usando métodos estándar descritos previamente. Las condiciones típicas para llevar a cabo la alquilación reductiva se describen con anterioridad.



16 17

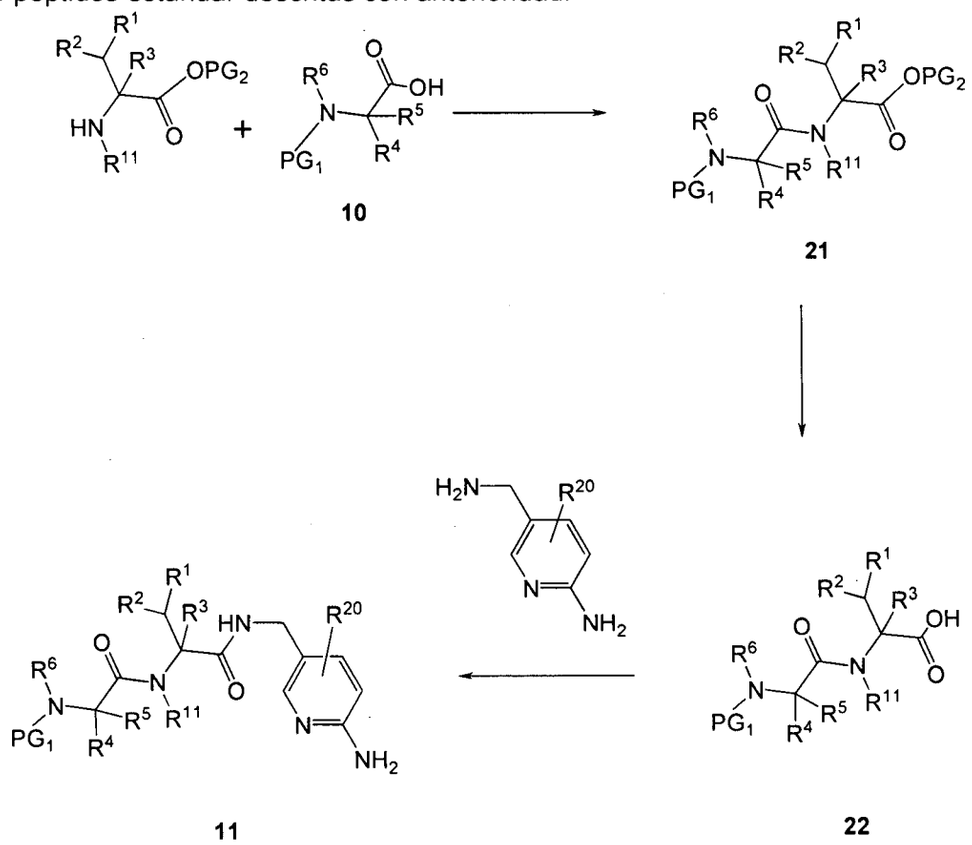
18 18

De modo alternativo, el aminoácido alfa (**14**) se puede preparar a partir del correspondiente derivado de ácido bromoacético, apropiadamente carboxil–protegido con un grupo protector estándar como un éster metílico, ter–butílico, tricloroetílico (**19**) por reacción con la amina requerida seguido de la desprotección usando métodos estándar. Típicamente, se hace reaccionar el derivado de ácido bromoacético (**19**) con la amina en presencia de una base como diisopropiletilamina o carbonato de potasio o de sodio en un solvente apropiado como acetonitrilo o tetrahidrofurano a temperatura ambiente.



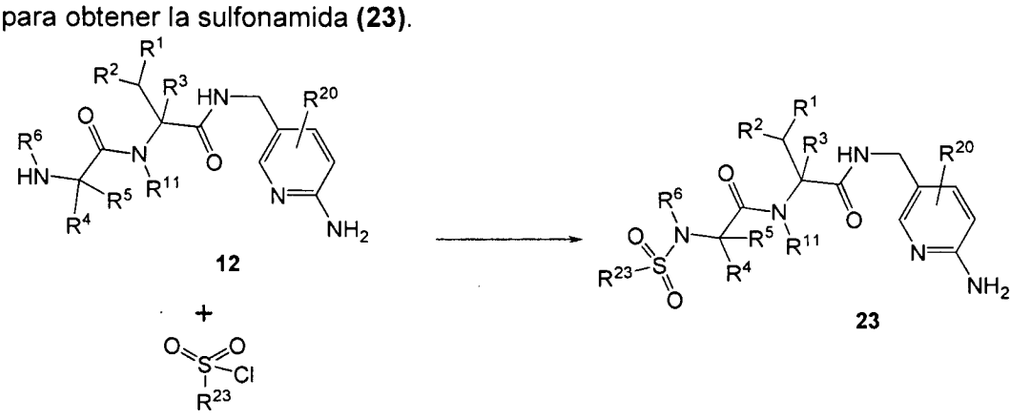
19 20 14

El compuesto (**11**) también se puede sintetizar a partir del dipéptido (**22**) apropiadamente amino–protegido con un grupo protector estándar como ter–butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Z) o 9–fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). Dicho dipéptido se puede preparar a partir de dos aminoácidos alfa, uno de los cuales está amino–protegido con un grupo protector estándar como ter–butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Z) o 9–fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), mientras que el otro está carboxil–protegido con un grupo protector estándar como un éster como éster metílico, ter–butílico, tricloroetílico. El grupo protector carboxilo de (**21**) se elimina por medio de métodos estándar descritos previamente después de la reacción de acoplamiento. Las reacciones que forman enlaces amida se pueden llevar a cabo usando las condiciones de acoplamiento de péptidos estándar descritas con anterioridad.



10 **21** **11** **22**

La amina **12** también se puede derivar luego por reacción con un cloruro de sulfonilo en presencia de una base tales como trietilamina o diisopropilamina para obtener la sulfonamida **(23)**.



La presente invención también comprende compuestos intermediarios que tienen utilidad en la síntesis de los compuestos de la fórmula (I). Conforme a ello, un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto intermediario seleccionado del grupo que incluye:

éster ter–butílico del ácido {(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–carbámico;

ditrifluoroacetato de (S)–2–amino–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–naftalen–1–il–propionamida;

éster ter–butílico del ácido ((R)–1–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etilcarbamoil}–2–metil–butil)–carbámico;

éster ter–butílico del ácido [(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–carbámico;

diclorhidrato de (S)–2–amino–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(decahidro–naftalen–1–il)–propionamida;

éster ter–butílico del ácido {(R)–1–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etilcarbamoil]–2–metil–butil}–carbámico;

éster ter–butílico del ácido {(S)–1–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etilcarbamoil]–2–metil–butil}–carbámico;

diclorhidrato de (S)–2–amino–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–dicloro–fenil)–propionamida;

éster ter–butílico del ácido {(R)–1–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etilcarbamoil]–2–metil–butil}–metil–carbámico;

éster ter–butílico del ácido (R)–2–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etilcarbamoil]–pirrolidin–1–carboxílico;

éster ter–butílico del ácido [(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–carbámico;

diclorhidrato de (S)–2–amino–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–propionamida;

éster ter–butílico del ácido {(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–carbámico;

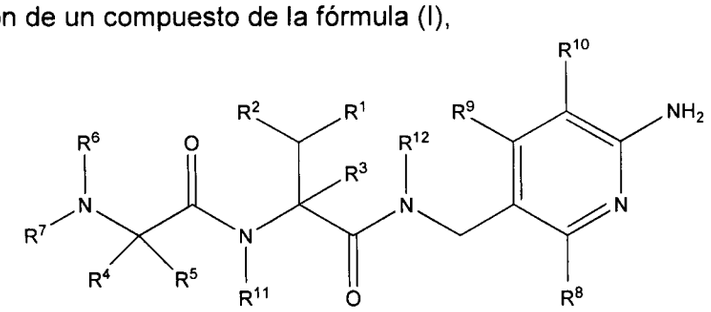
diclorhidrato de (S)–2–amino–N–(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–3–naftalen–1–il–propionamida;

éster ter–butílico del ácido {(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–carbámico;

ditrifluoroacetato de (R)–2–amino–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3,3–diciclohexil–propionamida; y

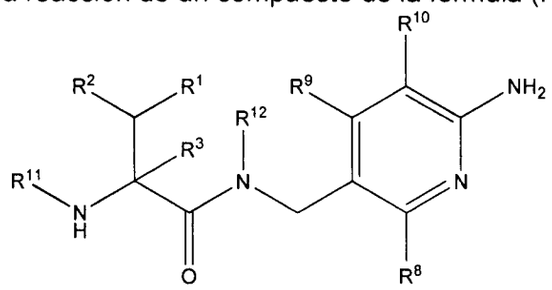
éster ter–butílico del ácido ((S)–1–{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etilcarbamoil}–2–metil–butil)–carbámico.

En un aspecto, la presente invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I),



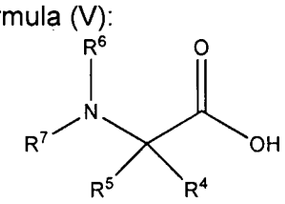
(I)

que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

con un compuesto de la fórmula (V):



(V)

en condiciones de acoplamiento de péptidos estándar; en donde R^1–R^{12} son como se definieron previamente para los compuestos de la fórmula (I).

Las condiciones de acoplamiento de péptidos estándar incluyen la reacción de ácidos con aminas en presencia de hidroxibenzotriazol y carbodiimida como carbodiimida hidrosoluble, o hexafluorofosfato de 2–(1H–benzotriazol–1–il)–1,1,3,3–tetrametilaminio o hexafluorofosfato de benzotriazol–1–il–oxi–tris–pirrolidino–fosfonio o hexafluorofosfato de bromo–trispirolidino–fosfonio en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina o N–metilmorfolina. Estas reacciones se llevan a cabo típicamente solventes tales como diclorometano y dimetilformamida.

Ejemplos

La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos no limitativos, en los que se usan las siguientes abreviaturas y definiciones:

DMF	N,N–dimetilformamida
EtOAc	Acetato de etilo

h	Horas
HBTU	Hexafluorofosfato de 2–(1H–benzotriazol–1–il)–1,1,3,3–tetrametiluronio
HOBt	hidroxibenzotriazol
Ile	Isoleucina
LCMS	Cromatografía líquida–espectrometría de masa
Me	metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
Min	Minutos
MS	Espectro de masa
Nal	Naptilalanina
RMN	Espectro de resonancia magnética nuclear – los espectros RMN se registraron a una frecuencia de 270 ó 400 MHz, salvo que se indique otra cosa
Éter pet.	Fracción de éter de petróleo con un punto de ebullición a 60–80 °C
Phe	Fenilalanina
Pro	Prolina
PyBOP®	Hexafluorofosfato de benzotriazol–1–il–oxi–tris–pirrolidino–fosfonio
THF	tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético

Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno, salvo que se especifique otra cosa.

Los espectros de ^1H RMN se registraron en un espectrómetro Jeol EX 270 (270MHz) o Brucker Avance III (400MHz) con referencia al solvente de deuterio y a temperatura ambiente.

Se obtuvieron los iones moleculares usando LCMS que se llevó a cabo usando una columna Chromolith Speedrod RP–18e, 50 x 4,6 mm, con un gradiente lineal 10% a 90% de HCO_2H al 0,1% / MeCN en HCO_2H al 0,1%/H_2O durante 11 min, tasa de flujo 1,5 mL/min. Los datos se recogieron usando un espectrómetro de masa Thermofinnigan Surveyor MSQ con ionización por electonebulización junto con un sistema Thermofinnigan Surveyor LC.

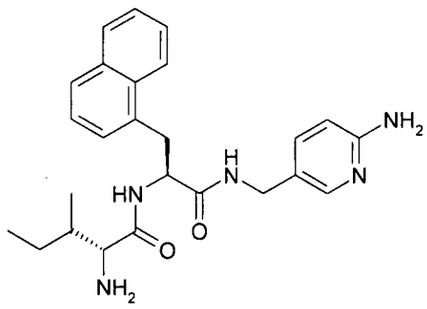
Los nombres químicos se generaron usando el software Autonom provisto como parte del paquete ISIS draw de MDL Information Systems.

Cuando los productos se purificaron por cromatografía flash, 'sílice' se refiere a gel de sílice para cromatografía, 0,035 a 0,070 mm (220 a 440 de malla) (por ejemplo, Merck silica gel 60), y una presión aplicada de nitrógeno de hasta 10 p.s.i de elución en columna acelerada. Las purificaciones por HPLC preparativa en fase inversa se llevaron a cabo usando un sistema de bombeo en gradiente binario Waters 2525 con tasas de flujo de típicamente 20 ml/min usando un detector de haces de fotodiodos Waters 2996.

Todos los solventes y reactivos comerciales se usaron tal como se recibieron.

EJEMPLO 1

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico



A. Éster ter–butílico del ácido (6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbámico

Se disolvió 2–amino–5–cianopiridina (2,0 g, 16,8 mmol) en metanol (100 ml). Esta solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron cloruro de níquel (II) hexahidratado (0,4 g, 1,67 mmol) y dicarbonato de di–ter–butilo (7,33 g, 33,6 mmol) seguido de borhidruro de sodio (4,49 g, 117 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C hasta temperatura ambiente durante 18 h. El MeOH se eliminó por evaporación. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (1x50 ml), agua (1x50 ml), salmuera (1x50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío para dar un aceite marrón. Se purificó por cromatografía flash, eluyente 3% de MeOH, 97% de $CHCl_3$ para dar un aceite anaranjado identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 2,74 g, 12,25 mmol, 73%

$[M+H]^+$ = 224,1

B. Diclorhidrato de 5–aminometil–piridin–2–ilamina

El éster ter–butílico del ácido (6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbámico (2,74 g, 12,25 mmol) se disolvió en HCl 4 M/dioxano (50 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío para dar un sólido amarillo pálido identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 2,3 g, 12,1 mmol, 99%

$[M+H]^+$ = 124,1

C. Éster ter–butílico del ácido {(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–carbámico

Boc–1Nal–OH (1,0g, 2,66 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (30 ml). Se añadieron trietilamina (0,805 g, 7,96 mmol) y HBTU (1,21 g, 3,18 mmol) seguido de diclorhidrato de 5–aminometil–piridin–2–ilamina (0,52 g, 2,66 mmol). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $CHCl_3$ (50 ml), esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat. (1x20 ml), agua (1x20 ml), salmuera (1x20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice), eluyente 3% de MeOH, 97% de $CHCl_3$, las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 1,18 g, 2,15 mmol, 81%

$[M+H]^+$ = 421,27

D. Ditrifluoroacetato de (S)–2–amino–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–naftalen–1–il–propionamida

Se trató el éster ter–butílico del ácido {(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–carbámico (1,18 g, 2,81 mmol) con ácido trifluoroacético (30 ml). Después de 1 hora a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío para dar un sólido marrón pálido identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 1,53 g, 2,8 mmol, 99%

$[M+H]^+$ = 321,1

E. Éster ter–butílico del ácido ((R)–1–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etilcarbamoil}–2–metil–butil)–carbámico

El ditrifluoroacetato de (S)–2–amino–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–naftalen–1–il–propionamida (120 mg, 0,22 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (20 ml) y DMF (2 ml). Esta solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió Boc–DIle–OH (65 mg, 0,28 mmol) seguido de HOBt (65 mg, 0,48 mmol) y carbodiimida hidrosoluble (62 mg, 0,31 mmol). Después de 15 min, se añadió trietilamina (49 mg, 0,49 mmol).

Después de 18 h desde 0 °C hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $CHCl_3$ (50 ml), esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat. (1x20 ml), agua (1x20 ml), salmuera (1x20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice), eluyente 3% de MeOH, 97% de $CHCl_3$, las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 98 mg, 0,18 mmol, 81%

$[M+H]^+$ = 534,3

F. Ditrifluoroacetato de {(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida de ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico

Se trató el éster ter–butílico del ácido ((R)–1–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etilcarbamoil}–2–metil–butil)–carbámico (89 mg, 0,16 mmol) con ácido trifluoroacético (30 ml). Después de 1 hora a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa. (columna 19x250 mm Sunfire C–18) 10 al 90% de TFA al 0,1%/MeCN en TFA al 0,1%/H_2O durante 35 min a 20 ml/min. Las fracciones se combinaron y se liofilizaron para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título.

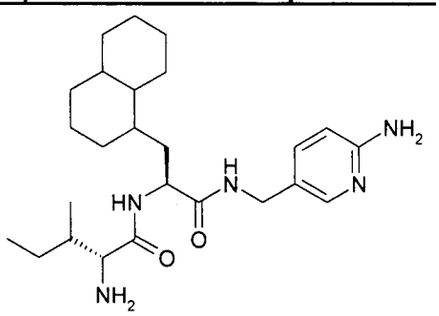
Rendimiento = 65 mg, 0,125 mmol, 78%

$[M+H]^+$ = 434,2

^1H RMN: (270MHz) (CD_3OD) 0,75 (6H, t, J = 6,9Hz), 1,1–1,2 (1H, m), 1,7–1,8 (1H, m), 3,31–3,37 (3H, m), 3,66–3,72 (3H, m), 4,14–4,26 (2H, m), 4,82–4,90 (5H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,39 (2H, s), 7,49–7,61 (3H, m), 7,76–7,79 (1H, m), 7,86–7,89 (1H, m), 8,16–8,19 (1H, m), 8,65 (1H,s, br).

EJEMPLO 2

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil] –amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico



A. Ácido (S)–2–ter–butoxicarbonilamino–3–(decahidro–naftalen–1–il)–propiónico

La Boc–1–naptilalanina (6,0 g, 19,053 mmol) se disolvió en metanol (150 ml). Esta solución se hidrogenó sobre 5% Rh sobre carbón (100 mg) a 70psi y temperatura ambiente. Después de 2 días, el catalizador se filtró a través de celite y el residuo se lavó con MeOH (100 ml). Los filtrados combinados se evaporaron al vacío para dar un aceite amarillo pálido identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 6,15 g, 19,05 mmol, 100%

B. Éster ter–butílico del ácido [(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–carbámico

Se disolvió ácido (S)–2–ter–butoxicarbonilamino–3–(decahidro–naftalen–1–il)–propiónico (800 mg, 2,43 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml) y DMF (62 ml). Esta solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió diclorhidrato de 5–aminometil–piridin–2–ilamina (760 mg, 3,86 mmol) seguido de HOBt (680 mg, 5,0 mmol) y carbodiimida hidrosoluble (590 mg, 2,95 mmol). Después de 15 min, se agregó trietilamina (115 mg, 1,13 mmol). Después de 18 h desde 0 °C hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $CHCl_3$ (50 ml), esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat. (1x20 ml), agua (1x20 ml), salmuera (1x20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice),

eluyente 3% de MeOH, 97% de $CHCl_3$, las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un aceite amarillo identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 310 mg, 0,72 mmol, 30%

C. Diclorhidrato de (S)–2–amino–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(decahidro–naftalen–1–il)–propionamida

Se trató el éster ter–butílico del ácido [(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–carbámico (310 mg, 0,72 mmol) con HCl 4 M en dioxano (30 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío para dar un sólido marrón pálido identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 290 mg, 0,72 mmol, 100%

D. Éster ter–butílico del ácido {(R)–1–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etilcarbamoil]–2–metil–butil}–carbámico

Se disolvió diclorhidrato de (S)–2–amino–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(decahidro–naftalen–1–il)–propionamida (82 mg, 0,22 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) y DMF (2 ml). Esta solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió Boc–DIle–OH (62 mg, 0,27 mmol) seguido de HOBt (61 mg, 0,45 mmol) y carbodiimida hidrosoluble (54 mg, 0,27 mmol). Después de 15 min, se añadió trietilamina (49 mg, 0,49 mmol). Después de 18 h desde 0 °C hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $CHCl_3$ (50 ml), esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat. (1x20 ml), agua (1x20 ml), salmuera (1x20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice), eluyente 3% de MeOH, 97% de $CHCl_3$, las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un aceite amarillo identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 55 mg, 0,10 mmol, 46%

E. Ditrifluoroacetato de [(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico

Se trató el éster ter–butílico del ácido {(R)–1–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etilcarbamoil]–2–metil–butil}–carbámico (45 mg, 0,083 mmol) con ácido trifluoroacético (30 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 19x250 mm Sunfire C–18). 10 a 90% de TFA al 0,1%/MeCN en TFA al 0,1%/H_2O durante 35 min a 20 ml/min. Las fracciones se combinaron y se liofilizaron para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título.

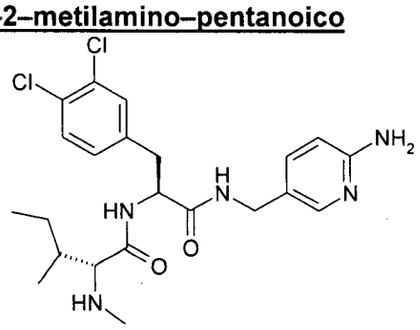
Rendimiento = 27 mg, 0,04 mmol, 48%

$[M+H]^+$ = 444,3

^1H RMN: (270MHz) (CD_3OD) 0,96–1,05 (6H, m), 1,25–1,78 (28H, m), 3,76–3,86 (1H, m), 4,26–4,28 (3H, m), 6,97 (1H, d, J = 9Hz), 7,74 (1H, s), 7,80–7,90 (1H, m)

EJEMPLO 3

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico



A. Diclorhidrato de 5–aminometil–piridin–2–ilamina

Se disolvió 6–amino–3–piridincarbonitrilo (12,5 g, 104 mmol) (250 ml), se añadió HCl 6 M (35 ml, 210 mmol). Se agregó Pd/C al 10% (2,5 g). La mezcla de

reacción se agitó a 10 psi durante 18 horas, tras lo cual el catalizador se filtró a través de celite y el residuo se lavó con metanol (200 ml) y agua (20 ml). Los filtrados combinados se evaporaron al vacío para dar un sólido blanco. Se recristalizó en MeOH/éter dietílico para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título

Rendimiento = 15,52 g, 79,2 mmol, 75%

$[M+H]^+$ = 124,17

B. Éster ter–butílico del ácido {(S)–1–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etilcarbamoil]–2–metil–butil}–carbámico

El Boc–3,4–dicloro–Phe–OH (1,71g, 5,1 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (30 ml) y DMF (3 ml). Esta solución se enfrió hasta 0 ºC. Se añadió diclorhidrato de 5–aminometil–piridin–2–ilamina (1,0 g, 5,1 mmol) seguido de HOBt (827 mg, 6,1 mmol) y carbodiimida hidrosoluble (978 mg, 5,1 mmol). Después de 15 min, se añadió diisopropiletilamina (1,98 g, 15,3 mmol). Después de 5 h desde 0 ºC hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $CHCl_3$ (50 ml), esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat. (1x20 ml), agua (1x20 ml), salmuera (1x20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice), eluyente 5% de MeOH, 95% de $CHCl_3$, las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un aceite amarillo identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 1,44 g, 3,28 mmol, 64%

$[M+H]^+$ = 439,20

C. Diclorhidrato de (S)–2–amino–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–dicloro–fenil)–propionamida

Se trató el éster ter–butílico del ácido {(S)–1–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etilcarbamoil]–2–metil–butil}–carbámico (1,44 g, 3,28 mmol) con HCl 4 M en dioxano (50 ml). Después de una hora a

temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío para dar un sólido marrón pálido identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 1,3 g, 3,15 mmol, 96%

$[M+H]^+$ = 339,0, 340,9

D. Éster ter–butílico del ácido {(R)–1–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etilcarbamoil]–2–metil–butil}–metil–carbámico

El diclorhidrato de (S)–2–amino–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–dicloro–fenil)–propionamida (1,3g, 3,3 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (20 ml) y DMF (2 ml). Esta solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió Boc–N–Me–DIle–OH (811 mg, 3,3 mmol) seguido de HOBt (536 mg, 3,9 mmol) y carbodiimida hidrosoluble (633 mg, 3,3 mmol). Después de 15 min, se añadió diisopropiletilamina (1,3 g, 9,9 mmol). Después de 5 h desde 0 °C hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $CHCl_3$ (50 ml), esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat. (1x20 ml), agua (1x20 ml), salmuera (1x20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice), eluyente 4% de MeOH, 96% de $CHCl_3$, las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un aceite amarillo identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 983 mg, 1,74 mmol, 53%

$[M+H]^+$ = 566,25, 568,26

E. Diclorhidrato de [(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida de ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico

El éster ter–butílico del ácido {(R)–1–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etilcarbamoil]–2–metil–butil}–metil–carbámico (983 mg, 1,74 mmol) se trató con HCl 4 M en dioxano (30 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío, se azetropó en

tolueno y el residuo se liofilizó en agua para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título.

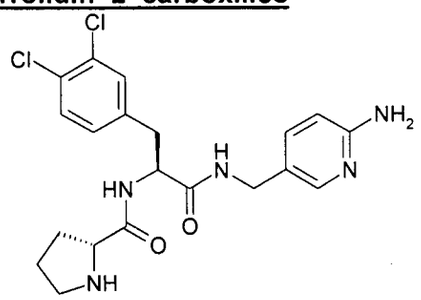
Rendimiento = 880 mg, 1,63 mmol, 94%

$[M+H]^+$ = 466,01

^1H RMN: (270MHz) (CD_3OD) 0,75–0,90 (7H, m), 1,20–1,40 (1H, m), 1,70–1,90 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,85–3,00 (1H, m), 3,15–3,25 (1H, m), 3,30–3,35 (2H, m), 3,65–3,75 (1H, m), 4,20–4,40 (2H, m), 4,60–4,70 (1H, m), 4,90–5,10 (2H, m), 6,90–7,10 (1H, m), 7,20–7,30 (1H, m), 7,40–7,50 (2H, m), 7,70–7,90 (2H, m), 8,75–8,85 (1H, m).

EJEMPLO 4

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–pirrolidin–2–carboxílico



A. Éster ter–butílico del ácido (R)–2–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etilcarbamoil]–pirrolidin–1–carboxílico

El Boc–DPro–OH (238 mg, 1,11 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (30 ml). Se añadió trietilamina (323 mg, 3,32 mmol) y HBTU (419 mg, 1,11 mmol) seguido de diclorhidrato de (S)–2–amino–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–dicloro–fenil)–propionamida (435 mg, 1,11 mmol). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $CHCl_3$ (50 ml), esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat. (1x20 ml), agua (1x20 ml), salmuera (1x20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash

(sílice), eluyente 5% de MeOH, 99% de $CHCl_3$, las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un aceite amarillo identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 263 mg, 0,49 mmol, 44%

$[M+H]^+$ = 536,2

B. Diclorhidrato de [(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–pirrolidin–2–carboxílico

El éster ter–butílico del ácido (R)–2–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etilcarbamoil]–pirrolidin–1–carboxílico (263 mg, 0,49 mmol) se trató con HCl 4 M en dioxano (30 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío, se azetropó en tolueno y el residuo se liofilizó en agua para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título.

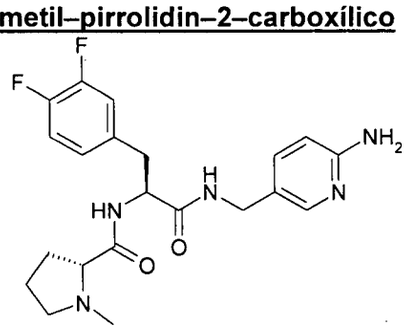
Rendimiento = 232 mg, 0,46 mmol, 93%

$[M+H]^+$ = 436,0, 438,1

^1H RMN: (270MHz) (CD_3OD) 1,60–2,10 (3H, m), 2,20–2,40 (1H, m), 2,80–3,50 (5H, m), 4,10–4,35 (3H, m), 4,55–4,85 (1H, m), 4,80–5,10 (3H, m), 6,90–7,00 (1H, m), 7,10–7,25 (1H, m), 7,30–7,50 (2H, m), 7,70–7,90 (2H, m), 8,70–8,90 (1H, m)

EJEMPLO 5

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico



A. Ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico (N–Me–DPro–OH)

El H–DPro–OH (10,0 g, 86,9 mmol) se disolvió en metanol (200 ml), se añadió formaldehído (solución al 37% en peso, 7 ml) seguido de Pd/C al 10% (5 g). La mezcla de reacción se agitó a 15 psi durante 18 horas. Después de este tiempo, el catalizador se filtró a través de Celite y el residuo se lavó con MeOH (100 ml). Los filtrados combinados se evaporaron al vacío para dar un sólido blanco que se recristalizó en MeOH/éter dietílico para dar un sólido cristalino blanco identificado como el compuesto del título

Rendimiento = 10,72 g, 83 mmol, 96%

$[M+H]^+$ = 130,17

B. Éster ter–butílico del ácido [(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–carbámico

El Boc–3,4–difluoro–Phe–OH (5,0 g, 16,6 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml) y DMF (10 ml). Esta solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió diclorhidrato de 5–aminometil–piridin–2–ilamina (3,58 g, 18,2 mmol) seguido de HOBt (2,69 g, 19,9 mmol) y carbodiimida hidrosoluble (3,18 g, 16,6 mmol). Después de 15 min, se añadió diisopropiletilamina (6,44 g, 49,8 mmol). Después de 5 h desde 0 °C hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $CHCl_3$ (150 ml), esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat. (1x50 ml), agua (1x50 ml), salmuera (1x50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice), eluyente 5% de MeOH, 95% de $CHCl_3$, las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un aceite amarillo identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 5,79 g, 14,2 mmol, 88%

$[M+H]^+$ = 407,16

C. Diclorhidrato de (S)–2–amino–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–propionamida

El éster ter–butílico del ácido [(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–carbámico (5,79 g, 14,2 mmol) se trató con HCl 4 M en dioxano (50 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío para dar un sólido marrón pálido identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 5,4 g, 14,2 mmol, 100%

$[M+H]^+$ = 307,05

D. Diclorhidrato de [(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida de ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico

El (diclorhidrato de (S)–2–amino–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–propionamida (5,55 g, 14,6 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml) y DMF (10 ml). Esta solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió N–Me–DPro–OH (1,89 g, 14,63 mmol) seguido de HOBt (2,37 g, 17,5 mmol) y carbodiimida hidrosoluble (3,93 g, 20,5 mmol). Después de 15 min, se añadió diisopropiletilamina (5,67 g, 43,9 mmol). Después de 5 h desde 0 °C hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $CHCl_3$ (150 ml), esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat. (1x20 ml), agua (1x50 ml), salmuera (1x50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice), eluyente 7% de MeOH, 93% de $CHCl_3$, las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un sólido blanco. El sólido se disolvió en HCl 4 M en dioxano (100 ml), después de 30 min, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se liofilizó en agua y MeCN para obtener un sólido blanco identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 2,9 g, 5,91 mmol, 40%

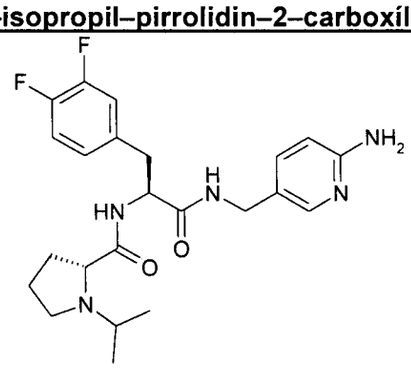
$[M+H]^+$ = 418,06

^1H RMN: (270MHz) (CD_3OD) 1,60–2,25 (3H, m), 2,40–2,60 (1H, m), 2,90 (3H, s), 3,10–3,20 (2H, m), 3,25–3,35 (2H, m), 3,60–3,75 (1H, m), 4,10–4,35 (3H, m),

4,60–4,80 (1H, m), 4,90–5,10 (2H, m), 6,90–7,30 (4H, m), 7,70–7,90 (2H, m), 8,75–8,90 (1H, m)

EJEMPLO 6

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico



A. Ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico

El H–DPro–OH (5,0 g, 43,3 mmol) se disolvió en metanol (200 ml), se añadió acetona (3,78 g, 58,1 mmol) seguido de Pd/C al 10% (2,5 g). La mezcla de reacción se agitó a 15 psi durante 18 horas. Después de este tiempo, el catalizador se filtró a través de celite y el residuo se lavó con MeOH (100 ml). Los filtrados combinados se evaporaron al vacío para dar un sólido blanco que se recristalizó en MeOH/éter dietílico para dar un sólido cristalino blanco identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 5,747 g, 33,4 mmol, 77%

$[M+H]^+$ = 158,14

B. Ditrifluoroacetato de [(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico

El ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico (187 mg, 1,19 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (30 ml). Se añadió trietilamina (601 mg, 5,95 mmol) y HBTU

(451 mg, 1,19 mmol) seguido de diclorhidrato de (S)–2–amino–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–propionamida (451 mg, 1,19 mmol). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $CHCl_3$ (50 ml), esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat. (1x20 ml), agua (1x20 ml), salmuera (1x20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 19x250 mm Sunfire C–18). 10 al 90% de TFA al 0,1%/MeCN en TFA al 0,1%/H_2O durante 35 min a 20 ml/min. Las fracciones se combinaron y se liofilizaron para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título.

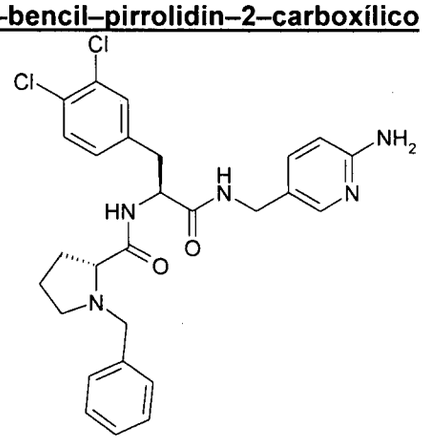
Rendimiento = 63 mg, 0,094 mmol, 8%

$[M+H]^+$ = 446,13

^1H RMN: (270MHz) (CD_3OD) 1,15–1,21 (6H, m) 1,70 (1H, br, s) 1,95 (1H, br, s) 2,31 (1H, br, s) 2,80–3,07 (3H, m) 3,42–3,52 (2H, m) 4,12–4,18 (3H, m) 4,50–4,56 (1H, m) 4,87 (5H, br, s) 6,85–7,08 (4H, m) 7,64–7,70 (2H, m)

EJEMPLO 7

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–bencil–pirrolidin–2–carboxílico



A. Ditrifluoroacetato de [(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–bencil–pirrolidin–2–carboxílico

Se extrajo el diclorhidrato de [(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida de ácido (R)–pirrolidin–2–carboxílico (50 mg, 0,075 mmol) en metanol/ácido acético (9:1, 10 ml). Se añadió benzaldehído (7,9 mg, 0,075 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó cianoborhidruro de sodio (9,45 mg, 0,15 mmol). Después de 18 horas a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en $CHCl_3$ (50 ml), esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat. (1x20 ml), agua (1x20 ml), salmuera (1x20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 19x250 mm Sunfire C–18). 10 al 90% de TFA al 0,1%/MeCN en TFA al 0,1%/H_2O durante 35 min a 20 ml/min. Las fracciones se combinaron y se liofilizaron para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título.

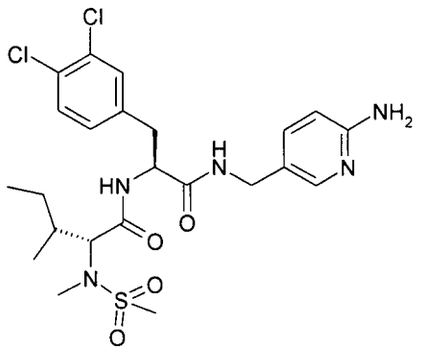
Rendimiento = 15 mg, 0,02 mmol, 26%

$[M+H]^+$ = 526,06

^1H RMN: (270MHz) (CD_3OD) 1,60–2,60 (4H, m), 2,80–2,90 (1H, m), 3,00–3,10 (1H, m), 3,20–3,40 (3H, m), 3,45–3,60 (1H, m), 4,05–4,40 (5H, m), 4,50–4,60 (1H, m), 4,75–4,95 (1H, m), 6,90–7,00 (1H, m), 7,05–7,10 (1H, m), 7,30–7,50 (7H, m), 7,65–7,80 (2H, m), 8,60–8,70 (1H, m)

EJEMPLO 8

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–(metansulfonil–metil–amino)–3–metil–pentanoico



A. Trifluoroacetato de [(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–(metansulfonil–metil–amino)–3–metil–pentanoico

El ditrifluoroacetato de [(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico (80 mg, 0,15 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (30 ml). Esta solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió trietilamina (30 mg, 0,30 mmol) seguido de cloruro de metansulfonilo (17 mg, 0,15 mmol). Después de 1 h a 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó con $CHCl_3$ (150 ml), esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat. (1x20 ml), agua (1x50 ml), salmuera (1x50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 19x250 mm Sunfire C–18). 10 al 90% TFA al 0,1%/MeCN en TFA al 0,1%/H_2O durante 35 min a 20 ml/min. Las fracciones se combinaron y se liofilizaron para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título.

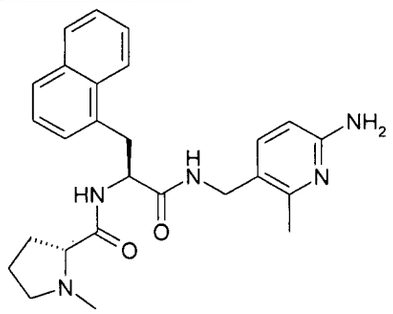
Rendimiento 10 mg, 0,015 mmol, 10%

$[M+H]^+$ = 544,01

^1H RMN: (270MHz) (CD_3OD) 0,54 (3H, d, J = 6,70Hz), 0,75–1,10 (5H, m), 1,45–1,60 (1H, m), 1,70–1,90 (1H, m), 2,86 (3H, s), 2,87 (3H, s), 3,10–3,30 (3H, m), 3,84 (1H, d, J = 10,88Hz), 4,10–4,40 (2H, m), 4,50–4,70 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 9,15Hz), 7,15–7,30 (1H, m), 7,35–7,50 (2H, m), 7,70–7,80 (2H, m), 8,35–8,50 (1H, m), 8,60–8,70 (1H, m)

EJEMPLO 9

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico



A. 5–aminometil–6–metil–piridin–2–ilamina

El 6–amino–2–metilnicotinonitrilo (2,0 g, 15,03 mmol) se disolvió en metanol (150 ml). Esta solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió cloruro de cobalto hexahidratado (8,0 g, 33,7 mmol) seguido de borhidruro de sodio (6,4 g, 168 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C hasta temperatura ambiente durante 3 h y se añadió HCl 3 M (100 ml). El MeOH se eliminó por evaporación. El residuo acuoso se lavó con EtOAc (100 ml), se alcalinizó con hidróxido de amonio y se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 150ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1x50 ml), salmuera (1x50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío para dar un aceite marrón identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 820 mg, 5,99 mmol, 40%

B. Éster ter–butílico del ácido {(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–carbámico

El Boc–1Nal–OH (1,5g, 4,76 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (30 ml). Se añadió trietilamina (0,95 g, 9,5 mmol) y HBTU (1,98 g, 5,23 mmol) seguido de diclorhidrato de 5–aminometil–piridin–2–ilamina (0,83 g, 4,76 mmol). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $CHCl_3$ (50

ml), esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat. (1x20 ml), agua (1x20 ml), salmuera (1x20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice), eluyente 3% de MeOH, 97% de $CHCl_3$, las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 1,5 g, 3,44 mmol, 72%

$[M+H]^+$ = 435,29

C. Diclorhidrato de (S)–2–amino–N–(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–3–naftalen–1–il–propionamida

El éster ter–butílico del ácido {(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–carbámico (1,5 g, 3,44 mmol) se trató con HCl 4 M en dioxano (30 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío para dar un sólido marrón pálido identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 969 mg, 2,38 mmol, 69%

$[M+H]^+$ = 334,1

D. Ditrifluoroacetato de {(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico

El N–Me–DPro–OH (66 mg, 0,51 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (30 ml). Se añadió trietilamina (110 mg, 1,1 mmol) y HBTU (211 mg, 0,56 mmol) seguido de diclorhidrato de (S)–2–amino–N–(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–3–naftalen–1–il–propionamida (200 mg, 0,51 mmol). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $CHCl_3$ (50 ml), esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat. (1x20 ml), agua (1x20 ml), salmuera (1x20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 19x250 mm Sunfire C–18). 10 al 90% TFA al 0,1%/MeCN en TFA al

0,1%/H_2O durante 35 min a 20 ml/min. Las fracciones se combinaron y se liofilizaron para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título.

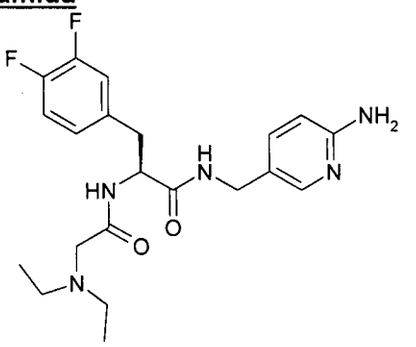
Rendimiento = 118 mg, 0,27 mmol, 54%

$[M+H]^+$ = 446,02

^1H RMN: (400MHz) (DMSO–d^6) 1,8–2,0 (1H, m), 2,2–2,3 (3H, m), 2,5–2,6 (2H, m), 2,7–2,8 (3H, m), 3,0–3,3 (1H, m), 3,3–3,8 (6H, m), 3,7–4,3 (3H, m), 4,7–4,8 (1H, m), 6,7–6,9 (1H, d, J = 8 Hz), 7,1–7,2 (1H, m), (7,3–7,4 (2H, m), 7,7–8,0 (3H, m), 8,2–8,3 (1H, m), 8,7 (1H, m), 9,1–9,3 (1H, m), 9,4–9,6 (1H, m)

EJEMPLO 10

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–(2–dietilamino–acetilamino)–3–(3,4–difluoro–fenil)–propionamida



A. Éster ter–butílico del ácido dietilamino–acético

Se añadieron dietilamina (177 mg, 2,42 mmol) y carbonato de potasio (401 mg, 2,90 mmol) a una solución de *ter*–butilbromoacetato (470 mg, 2,42 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se extrajo en acetato de etilo (50 ml). Esta solución se lavó con agua (1x20 ml), salmuera (1x20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío para dar un aceite marrón identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 240 mg, 1,28 mmol, 53%

$[M+H]^+$ = 188,5

B. Trifluoroacetato de ácido dietilamino–acético

El éster ter–butílico del ácido dietilamino–acético (240 mg, 1,28 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (4 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (4 ml). Después de 6 horas a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío para dar un aceite marrón identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 310 mg, 1,26 mmol, 99%

$[M+H]^+$ = 132,66

C. Ditrifluoroacetato de (S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–(2–dietilamino–acetilamino)–3–(3,4–difluoro–fenil)–propionamida

El diclorhidrato de (S)–2–amino–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–propionamida (155 mg, 0,41 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (20 ml) y DMF (2 ml). Esta solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió trifluoroacetato de ácido dietilamino–acético (100 mg, 0,41 mmol) seguido de HOBt (66 mg, 0,49 mmol) y carbodiimida hidrosoluble (86 mg, 0,45 mmol). Después de 15 min, se añadió trietilamina (200 mg, 2,04 mmol). Después de 4 h desde 0 °C hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $CHCl_3$ (150 ml), esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat. (1x20 ml), agua (1x20 ml), salmuera (1x20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice), eluyente 10% de MeOH, 90% de CH_2Cl_2, las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un aceite incoloro. El residuo luego se purificó por HPLC preparativa (columna 19x250 mm Sunfire C–18) 0 al 60% TFA al 0,1%/MeCN en TFA al 0,1%/H_2O durante 35 min a 20 ml/min. Las fracciones se combinaron y se liofilizaron para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título.

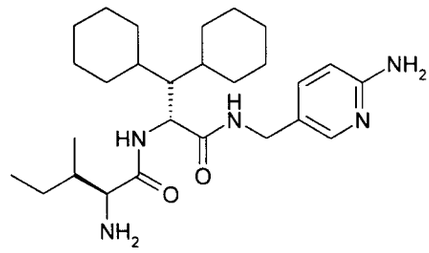
Rendimiento = 60 mg, 0,09 mmol, 23%

$[M+H]^+$ = 418,06

^{1}H RMN: (400MHz) (CD_3OD) 1,26 (6H, t, J = 6,9Hz), 2,91–2,97 (1H, m), 3,10–3,21 (5H, m), 3,86–4,00 (2H, m), 4,22–4,34 (2H, m), 4,63–4,68 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,02–7,05 (1H, m), 7,12–7,23 (2H, m), 7,73 (1H, s), 7,77 (1H, dd, J = 9,2, 2,0Hz), 8,74 (1H, t, J = 5,8Hz).

EJEMPLO 11

[(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil]–amida del ácido (S)–2–amino–3–metil–pentanoico



A. Ácido (R)–2–ter–butoxicarbonilamino–3,3–diciclohexil–propiónico

La Boc–D–3,3–difenilalanina (4,86 g, 14,06 mmol) se disolvió en metanol (200 ml). Esta solución se hidrogenó sobre 5% de Rh sobre carbón (500 mg) a 60 psi y temperatura ambiente. Después de 2 días a temperatura ambiente, se agregó además 5% de Rh sobre carbón (500 mg) y se continuó hidrogenando a 60 psi y temperatura ambiente durante otros 3 días. Después de este tiempo, el catalizador se filtró a través de celite y el residuo se lavó con MeOH (100 ml). Los filtrados combinados se evaporaron al vacío para dar un sólido blanco espumoso identificado como el compuesto del título,

Rendimiento = 4,95 g, 14 mmol, 100%

$[M+H]^+$ = 354,28

B. Éster ter–butílico del ácido {(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–carbámico

El ácido (R)–2–ter–butoxicarbonilamino–3,3–diciclohexil–propiónico (995 mg, 2,82 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2(30 ml). Se añadió trietilamina (712 mg, 7,04

mmol) y HBTU (1,07 g, 2,81 mmol) seguido de diclorhidrato de 5–aminometil–piridin–2–ilamina (460 mg, 2,32 mmol). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $CHCl_3$ (50 ml), esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat. (1x20 ml), agua (1x20 ml), salmuera (1x20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice), eluyente 3% de MeOH, 97% de $CHCl_3$, las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 872 mg, 1,90 mmol, 81%

$[M+H]^+$ = 495,39

C. Ditrifluoroacetato de (R)–2–amino–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3,3–diciclohexil–propionamida

El éster ter–butílico del ácido {(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–carbámico (872 mg, 1,90 mmol) se disolvió en TFA (30 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, el solvente se eliminó para dar un aceite anaranjado pálido identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 1,105 g, 1,88 mmol, 99%

$[M+H]^+$ = 359,30

D. Éster ter–butílico del ácido ((S)–1–[(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etilcarbamoil]–2–metil–butil)–carbámico

El ditrifluoroacetato de (R)–2–amino–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3,3–diciclohexil–propionamida (90 mg, 0,158 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (20 ml) y DMF (2 ml). Esta solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió Boc–Ile–OH (42 mg, 0,187 mmol) seguido de HOBt (47 mg, 0,31 mmol) y carbodiimida hidrosoluble (35 mg, 0,18 mmol). Después de 15 min, se agregó trietilamina (31 mg, 0,31 mmol). Después de 18 h desde 0 °C hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $CHCl_3$ (50 ml), esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat. (1x20 ml),

agua (1x20 ml), salmuera (1x20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice), eluyente 4% de MeOH, 96% de $CHCl_3$, las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título.

Rendimiento = 73 mg, 0,13 mmol, 83%

$[M+H]^+$ = 572,6

E. Ditrifluoroacetato de {(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–amida del ácido (S)–2–amino–3–metil–pentanoico

Se trató el éster ter–butílico del ácido ((S)–1–{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etilcarbamoil}–2–metil–butil)–carbámico (65 mg, 0,11 mmol) con TFA (20 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, el solvente se evaporó al vacío para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título. Se liofilizó en agua para dar un sólido blanco. El residuo luego se purificó por HPLC preparativa (columna 19x250 mm Sunfire C–18) 10 al 90% TFA al 0,1%/MeCN en TFA al 0,1%/H_2O durante 35 min a 20 ml/min. Las fracciones se combinaron y se liofilizaron para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título.

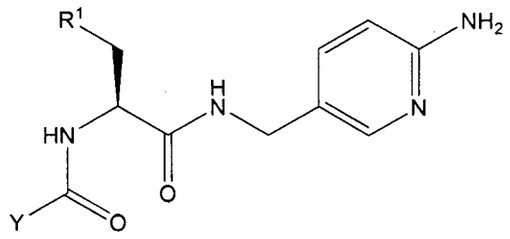
Rendimiento 15 mg, 0,021 mmol, 19%

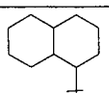
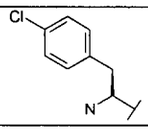
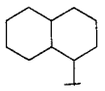
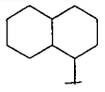
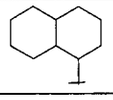
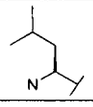
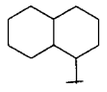
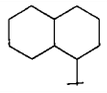
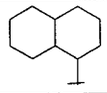
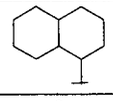
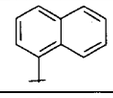
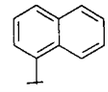
$[M+H]^+$ = 472,4

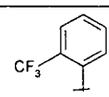
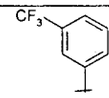
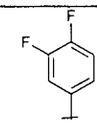
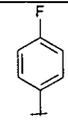
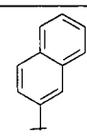
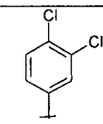
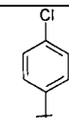
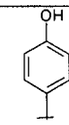
^1H RMN: (270MHz) (CD_3OD) 0,95–1,25 (18H, m), 1,52–1,70 (14H, m), 3,94 (1H, d, J = 4,2Hz), 4,19–4,27 (2H, m), 4,58 (1H, d, J = 7,2Hz), 4,90 (5H, s), 6,98 (1H, d, J = 9,19Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,91 (1H, dd, J = 2,9Hz, 9,2Hz), 8,70–8,90 (1H, m)

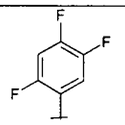
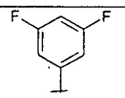
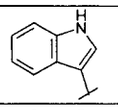
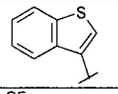
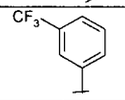
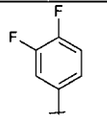
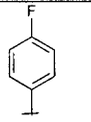
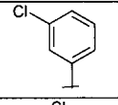
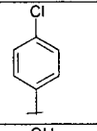
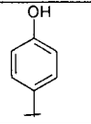
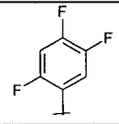
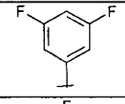
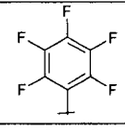
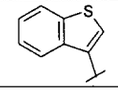
TABLA 1

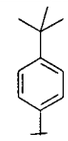
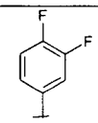
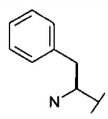
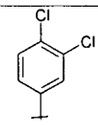
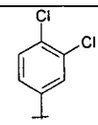
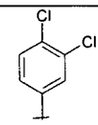
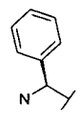
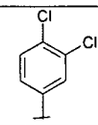
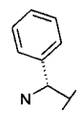
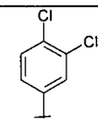
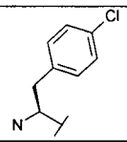
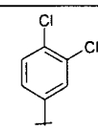
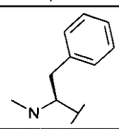
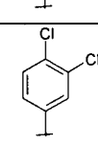
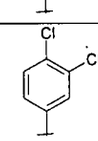
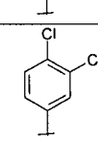
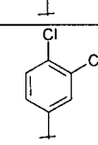
Los compuestos se sintetizaron tal como se describió para los Ejemplos 1 a 4

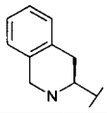
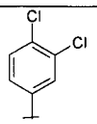
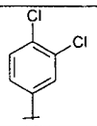
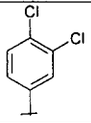
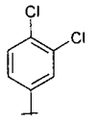
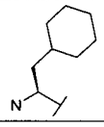
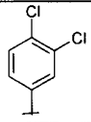
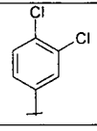
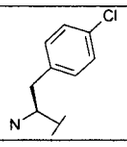
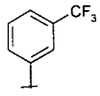
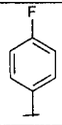
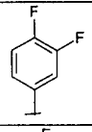
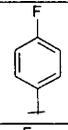
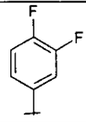
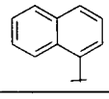


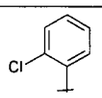
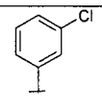
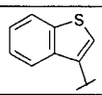
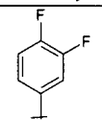
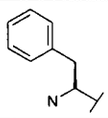
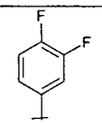
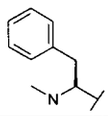
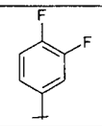
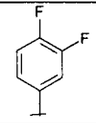
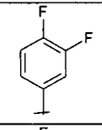
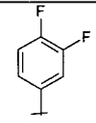
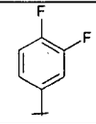
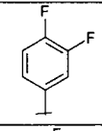
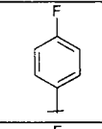
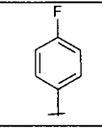
Ejemplo N.º	Y	Estereoquímica de Y	R^1	Peso molar	$[M+H]^+$
12		S		443,33	444,4
13		R		511,27	512,5, 514,5
14		R		429,31	430,4
15		R		427,29	428,3
16		R		443,33	444,2
17				387,26	388,3
18		R		401,28	402,3
19				401,28	402,3
20		R		389,28	390,3
21		R		403,29	404,32
22		R		419,23	420,2
23		R		417,22	418,00

24		R		417,19	418,2, 420,2
25		R		451,22	452,2
26		R		383,23	384,2
27		R		397,25	398,3
28		R		397,25	398,3
29		R		401,22	402,3
30		R		451,22	452,2
31		R		408,23	409,3
32		R		419,21	420,4
33		R		401,22	402,1
34		R		433,25	434,2
35		R		451,15	452,4, 454,3
36		R		417,19	418,1, 420,2
37		R		399,23	400,1

38		R		437,20	438,1
39		R		419,21	420,26
40		R		422,24	423,2
41		R		439,20	440,24
42		R		465,24	466,2
43		R		433,23	434,28
44		R		415,24	416,00
45		R		431,21	432,1
46		R		431,21	432,2, 434,2
47		R		413,24	414,1
48		R		451,22	452,2
49		R		433,23	434,20
50		R		487,20	488,15
51		R		453,22	454,04

52		R		453,31	454,35
53		S		433,23	434,04
54		R		485,14	486,1, 488,2
55		R		435,12	435,9, 438,0
56		S		453,08	454,05
57		R		471,12	472,1, 474,0
58		S		471,12	472,1, 474,0
59		R		519,10	520,18, 522,18
60		R		499,15	500,20
61		R		451,15	452,19
62		R		423,12	423,9, 425,9
63		R		449,14	450,12, 452,12

64		R		497,14	498,1, 500,1
65		R		433,11	433,9, 460,0
66		R		471,10	472,1, 474,1
67		R		499,15	500,06
68		R		491,19	492,2, 494,2
69				409,11	409,96
70		R		519,16	519,95, 521,99
71		R		385,19	385,95
72		R		403,18	404,54
73		R		399,21	400,09
74		R		417,20	418,19
75		R		431,23	432,20

76		R		415,18	416,11
77		R		415,18	416,17
78		R		437,19	438,19
79				377,17	378,48
80		R		453,20	454,26
81		R		467,21	468,26
82		S		433,23	434,04
83		S		419,21	420,28
84		R		391,18	392,15
85		S		391,18	392,15
86		R		405,20	406,45
87		R		373,19	374,15
88		S		373,19	374,55

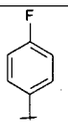
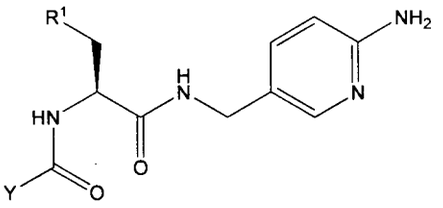
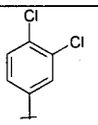
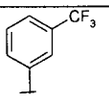
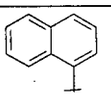
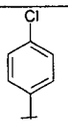
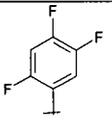
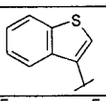
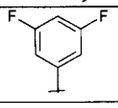
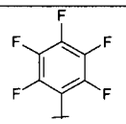
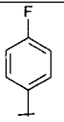
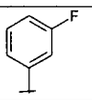
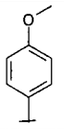
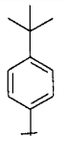
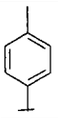
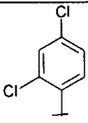
89		R		401,22	402,09

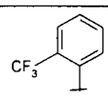
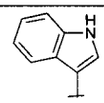
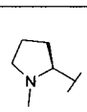
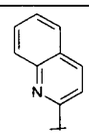
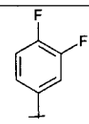
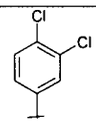
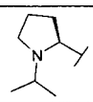
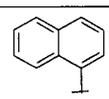
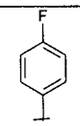
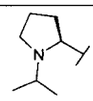
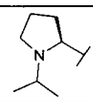
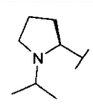
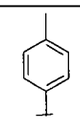
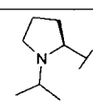
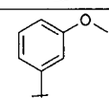
TABLA 2

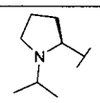
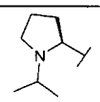
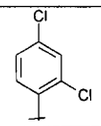
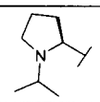
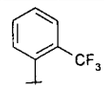
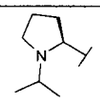
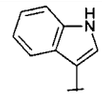
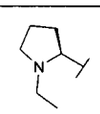
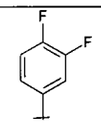
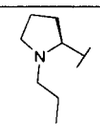
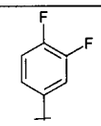
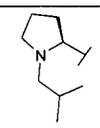
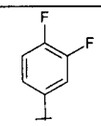
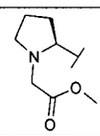
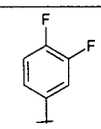
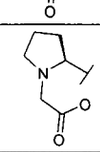
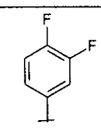
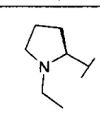
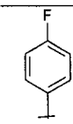
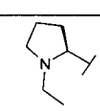
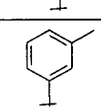
Los compuestos se sintetizaron tal como se describió para los Ejemplos 1 a 7 y 9 y 10

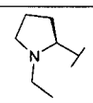
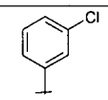
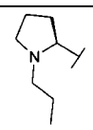
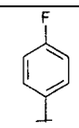
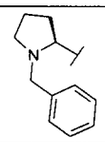
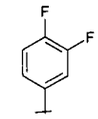
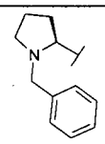
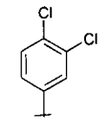
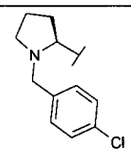
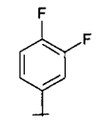
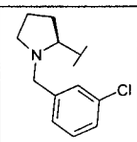
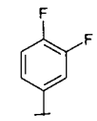
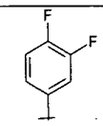
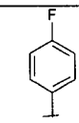
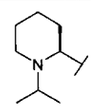
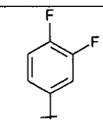
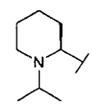
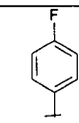
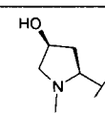
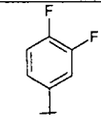


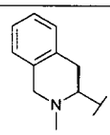
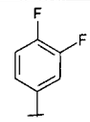
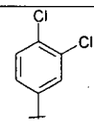
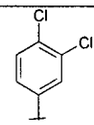
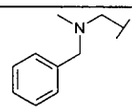
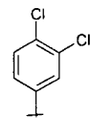
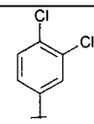
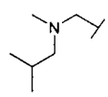
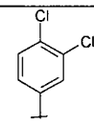
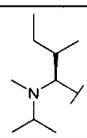
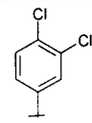
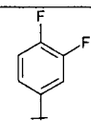
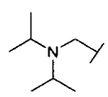
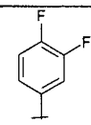
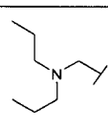
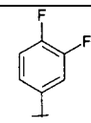
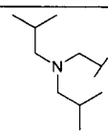
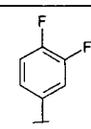
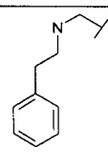
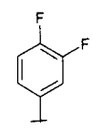
Ejemplo N.º	Y	Estereoquímica de Y	R^1	Peso molar	[M+H]+
90		R		449,14	450,01
91		R		449,20	450,10
92		R		431,23	432,24
93		R		415,18	416,1, 418,20
94		R		435,19	436,1
95		R		437,19	438,03
96		R		417,20	418,22

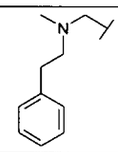
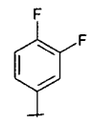
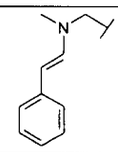
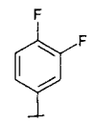
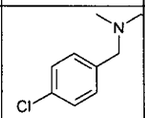
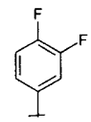
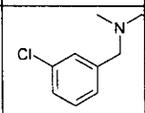
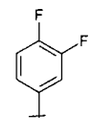
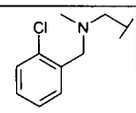
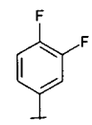
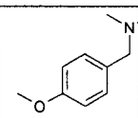
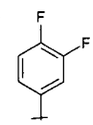
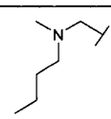
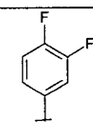
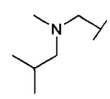
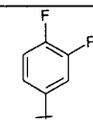
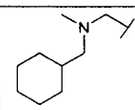
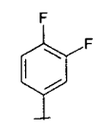
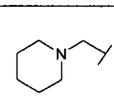
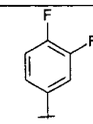
97		R		471,17	472,15
98		R		399,21	400,07
99		R		399,21	400,09
100		R		411,23	412,11
101		R		381,22	382,16
102		R		437,28	438,19
103		R		415,18	416,52
104		R		395,23	396,55
105		R		395,23	396,19
106		R		395,23	396,20
107		R		411,23	412,91
108		R		399,21	400,12
109		R		415,18	416,12, 418,10
110		R		449,14	450,14, 452,10

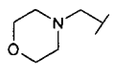
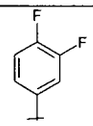
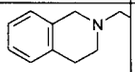
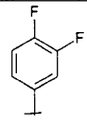
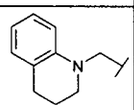
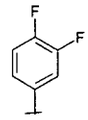
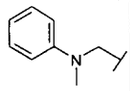
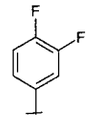
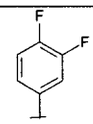
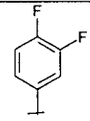
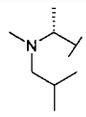
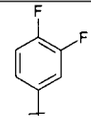
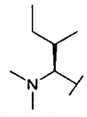
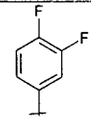
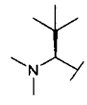
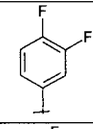
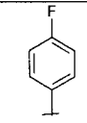
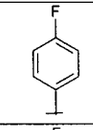
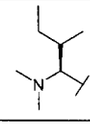
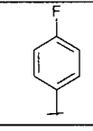
111		R		449,48	450,53
112		R		382,47	383,56
113		R		420,52	421,54
114		R		432,52	433,1
115		R		387,26	388,18
116		S		417,20	418,08
117		R		477,17	478,10
118		R		459,26	460,16
119		R		427,24	428,20
120		R		443,21	444,45
121		R		423,26	424,60
122		R		423,26	424,20
123		R		423,26	424,21
124		R		439,26	440,21

125		R		427,24	428,22
126		R		443,98	444,20
127		R		478,43	478,55
128		R		477,53	478,62
129		R		410,52	411,60
130		R		448,57	449,38
131		R		431,59	432,57
132		R		445,23	446,61
133		R		459,24	460,61
134		R		475,20	476,24
135		R		461,19	462,21
136		R		413,50	414,54
137		R		409,94	410,59

138		R		429,95	430,19
139		R		427,52	428,58
140		R		493,23	494,23
141		R		525,17	526,04, 528,02
142		R		528,01	528,57
143		R		528,01	528,56
144		R		431,21	432,29
145		R		413,22	414,13
146		R		459,53	460,57
147		R		441,25	442,21
148		R		433,46	434,45

149		R		479,21	480,60
150				451,15	452,21, 454,20
151		R		465,17	465,86
152				499,15	500,05
153				423,12	424,09
154				465,17	465,89
155		R		507,22	508,13
156				419,21	420,30
157				447,24	448,61
158				447,24	448,56
159				475,57	476,63
160				467,21	468,55

161				481,23	482,55
162				493,23	494,58
163				501,17	502,52
164				501,17	502,54
165				501,17	502,59
166				497,22	498,57
167				433,23	434,52
168				433,23	434,53
169				473,26	474,62
170				431,21	432,60

171				433,19	434,41
172				479,21	480,54
173				479,21	480,53
174				453,20	454,51
175		R		433,49	434,50
176		S		433,49	434,51
177		S		447,53	448,56
178		R		447,24	448,59
179		R		447,24	448,61
180		R		415,24	416,51
181		S		415,24	416,60
182		R		429,25	430,59

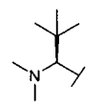
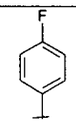
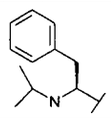
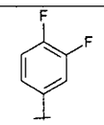
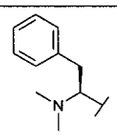
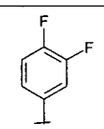
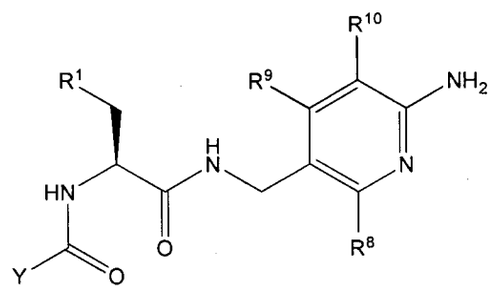
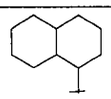
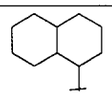
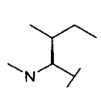
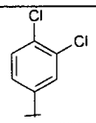
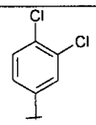
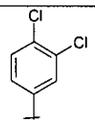
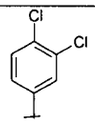
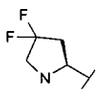
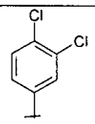
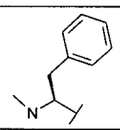
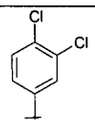
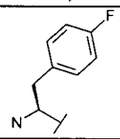
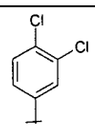
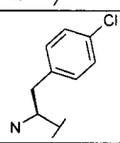
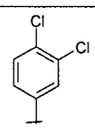
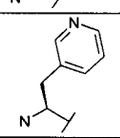
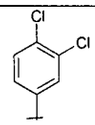
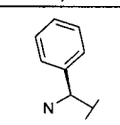
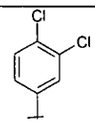
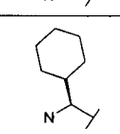
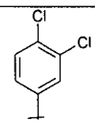
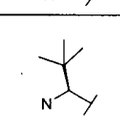
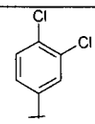
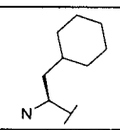
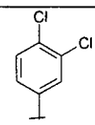
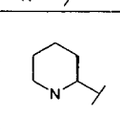
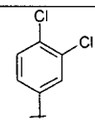
183		R		429,54	430,58
184		R		495,24	496,29
185		R		481,55	482,51

TABLA 3

Los compuestos se sintetizaron tal como se describió para los Ejemplos 1 a 7 y 9 y 10



Ejemplo N.º	Y	Estereoquímica de Y	R^1	R^8	R^9	R^{10}	Peso molar	[M+H]+
186		R		Me	H	H	443,33	444,3
187		R		Me	H	H	457,34	458,4
188		R		Me	H	H	479,19	480,20, 482,23
189		R		Me	H	H	449,14	450,7, 452,1

190		R		Me	H	H	463,15	464,11
191		R		Me	H	H	467,09	468,1
192		R		Me	H	H	485,12	486,13
193		R		Me	H	H	513,17	514,1
194		R		Me	H	H	517,14	518,1
195		R		Me	H	H	533,12	534,0, 536,6
196		R		Me	H	H	500,15	501,03
197		R		Me	H	H	485,14	486,18
198		R		Me	H	H	491,19	492,2
199		R		Me	H	H	465,17	466,2
200		R		Me	H	H	505,20	506,24
201		R		Me	H	H	463,15	464,16

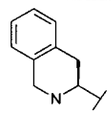
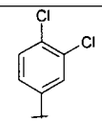
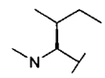
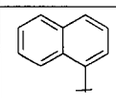
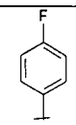
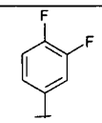
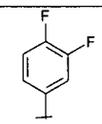
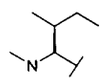
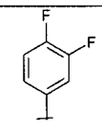
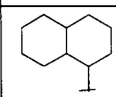
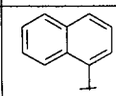
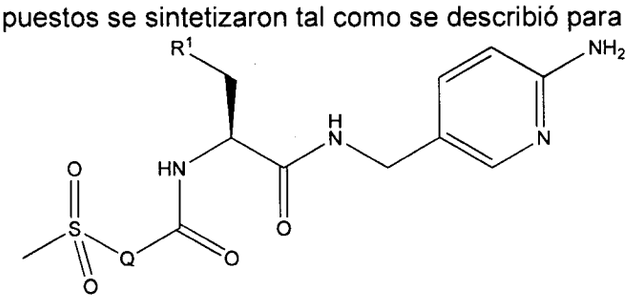
202		R		Me	H	H	511,15	512,16
203		R		Me	H	H	461,28	462,23
204		R		Me	H	H	413,22	414,90
205		R		Me	H	H	431,21	432,16
206		R		Me	Me	H	445,52	446,56
207		R		Me	Me	H	461,56	462,54
208		R		Me	Me	H	471,36	472,30
209		R		H	H	Me	447,26	448,11

TABLA 4

Los compuestos se sintetizaron tal como se describió para los Ejemplos 8



Ejemplo N.º	Q	Estereoquímica de Y	R^1	Peso molar	$[M+H]^+$

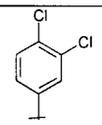
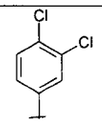
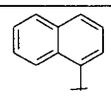
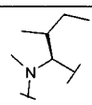
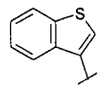
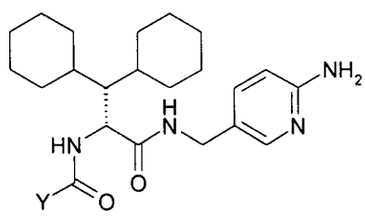
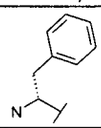
210		R		513,10	513,98
211		R		529,13	530,30
212		R		501,10	502,04
213		R		531,20	532,07

TABLA 5

Los compuestos se sintetizaron tal como se describió para los Ejemplos 1 a 7 y 9 a 11



Ejemplo N.º	Y	Estereoquímica de Y	Peso molar	$[M+H]^+$
214		R	471,36	472,4
215		S	455,33	456,35
216		S	505,34	506,36
217		S	471,36	472,39
218		S	443,33	444,37

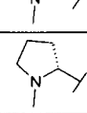
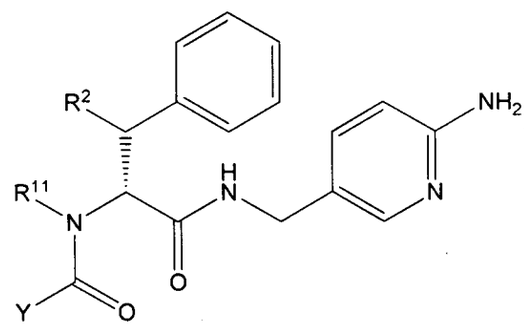
219		S	485,37	486,39
220			415,29	416,28
221			429,31	430,34
222			443,33	444,36
223		S	469,68	470,68

TABLA 6

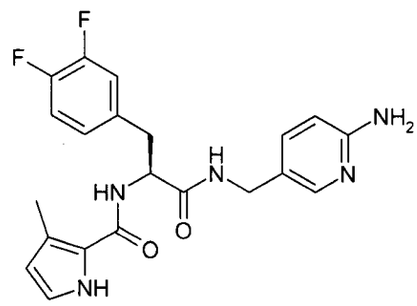
Los compuestos se sintetizaron tal como se describió para los Ejemplos 1 a 11



Ejemplo N.º	Y	Estereoquímica de Y	R^2	R^{11}	Peso molar	$[M+H]^+$
224		R	OH	H	399,49	400,3
225		R	H	Me	395,5	396,2

Ejemplo 226

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico



A. Trifluoroacetato de [(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico

El diclorhidrato de (S)–2–amino–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–propionamida (800 g, 2,11 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml). Esta solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió ácido 3–metilpirrol–2–carboxílico (264 mg, 2,11 mmol) seguido de HOBt (399 mg, 2,95 mmol) y carbodiimida hidrosoluble (486 mg, 2,53 mmol). Después de 15 min, se añadió trietilamina (640 g, 0,63 mmol). Después de 18 h desde 0 °C hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $CHCl_3$ (150 ml), esta solución se lavó con $NaHCO_3$ sat. (1x20 ml), agua (1x50 ml), salmuera (1x50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se filtró a través de papel PS y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice), eluyente 7% de MeOH, 93% de $CHCl_3$, las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un aceite anaranjado. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna 19x250 mm Sunfire C–18) 10 al 90% TFA al 0,1%/MeCN en TFA al 0,1%/H2O durante 35 min a 20 ml/min. Las fracciones se combinaron y se liofilizaron para dar un sólido rosa pálido identificado como el compuesto del título.

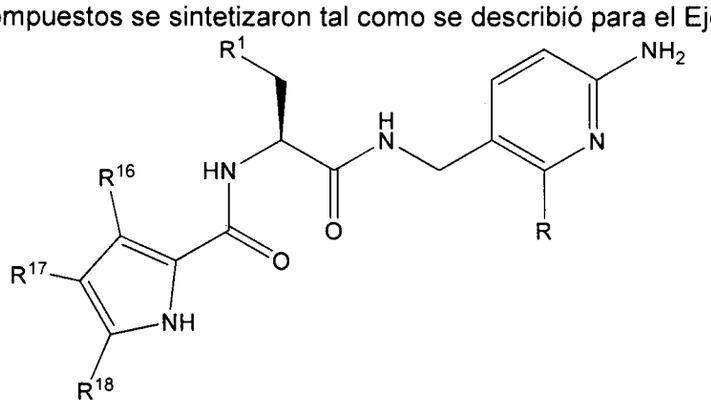
Rendimiento = 368 mg, 0,70 mmol, 33%

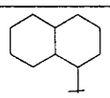
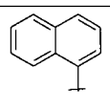
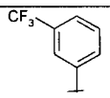
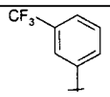
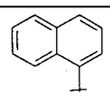
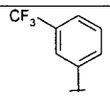
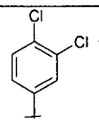
$[M+H]^+$ = 414,22

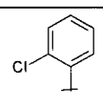
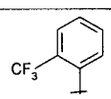
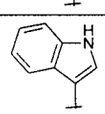
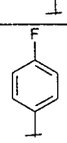
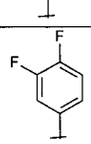
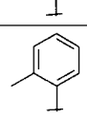
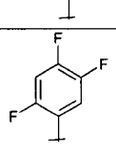
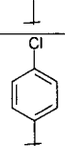
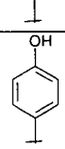
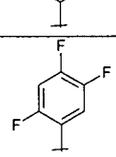
^1H RMN: (CD_3OD, 400 MHz) 2,30 (3H, s) 2,81–3,25 (2H, m) 4,17–4,35 (2H, m) 4,71 (1H, t, J = 8,0 Hz) 5,25 (4H, br s) 6,00 (1H, s) 6,74–6,78 (1H, m) 7,08–7,14 (3H, m) 7,73–7,77 (2H, m) 8,73–8,79 (1H, m) 10,56 (1H, s).

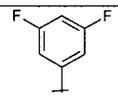
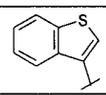
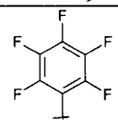
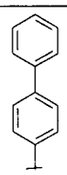
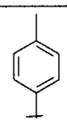
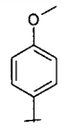
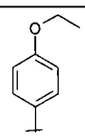
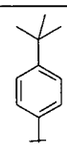
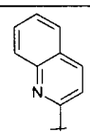
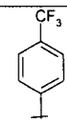
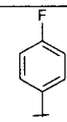
TABLA 7

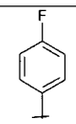
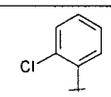
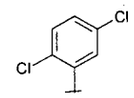
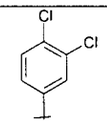
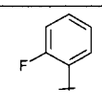
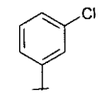
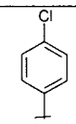
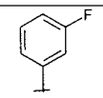
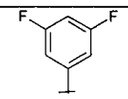
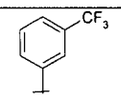
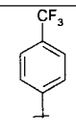
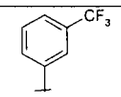
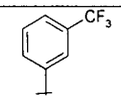
Los compuestos se sintetizaron tal como se describió para el Ejemplo 226



Ejemplo N.º	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R	R^1	Peso molar	$[M+H]^+$
227	H	H	H	H		423,26	424,3
228	H	H	H	H		413,19	414,3
229	H	H	H	H		431,16	432,4
230	Me	Me	Me	H		473,20	474,10
231	Me	H	Me	H		441,22	442,27
232	Me	H	Me	H		459,19	460,2
233	Me	H	Me	H		459,12	460,1, 462,1
234	Me	H	Me	H		405,22	406,1

235	Me	H	Me	H		425,16	426,2, 428,2
236	Me	H	Me	H		409,19	410,1
237	Me	H	Me	H		391,20	392,22
238	Me	H	Me	H		397,25	398,26
239	Me	H	Me	H		425,16	425,92
240	Me	H	Me	H		459,19	460,21
241	Me	H	Me	H		430,21	431,1
242	Me	H	Me	H		409,19	410,12
243	Me	H	Me	H		427,18	428,1
244	Me	H	Me	H		405,22	406,24
245	Me	H	Me	H		445,17	446,21
246	Me	H	Me	H		447,15	448,1, 450,1
247	Me	H	Me	H		407,20	408,0
248	Me	H	Me	H		445,17	446,1

249	Me	H	Me	H		427,18	428,22
250	Me	H	Me	H		447,17	448,16
251	Me	H	Me	H		481,15	482,0
252	Me	H	Me	H		467,23	468,18
253	Me	H	Me	H		405,22	406,15
254	Me	H	Me	H		421,21	422,15
255	Me	H	Me	H		435,23	436,13
256	Me	H	Me	H		447,26	448,21
257	Me	H	Me	H		442,21	443,54
258	Me	H	Me	H		445,17	446,18
259	H	Me	H	H		411,15	412,13
260	H	Me	H	H		395,18	396,15

261	Me	H	H	H		395,18	396,14
262	Me	H	H	H		411,15	412,41
263	Me	H	H	H		445,11	446,38, 448,1
264	Me	H	H	H		445,11	446,09, 448,1
265	Me	H	H	H		395,18	396,44
266	Me	H	H	H		411,15	412,39, 414,3
267	Me	H	H	H		411,15	412,12
268	Me	H	H	H		391,20	392,45
269	Me	H	H	H		395,18	396,42
270	Me	H	H	H		413,17	414,42
271	Me	H	H	H		445,17	446,42
272	Me	H	H	H		445,17	446,18
273	Me	H	H	H		383,23	384,48
274	H	H	CO_2Me	H		489,16	490,1
275	H	H	CO_2H	H		475,15	476,20

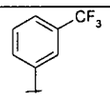
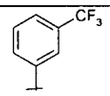
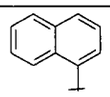
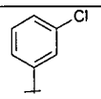
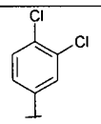
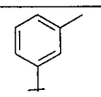
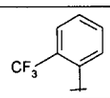
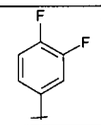
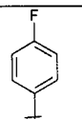
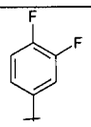
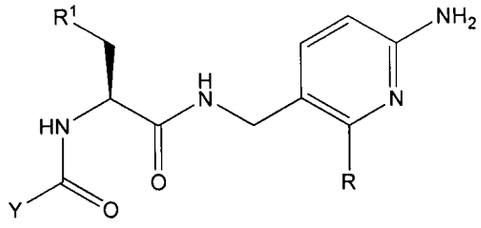
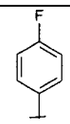
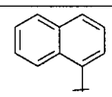
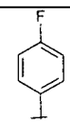
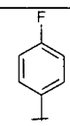
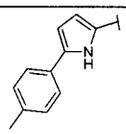
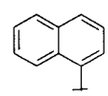
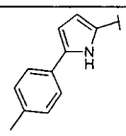
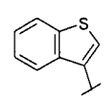
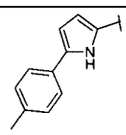
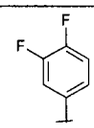
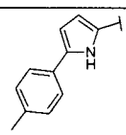
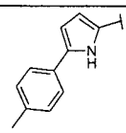
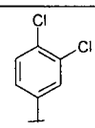
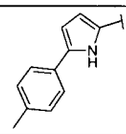
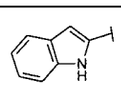
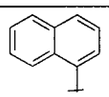
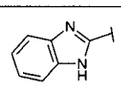
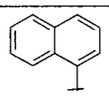
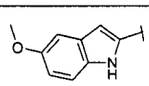
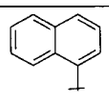
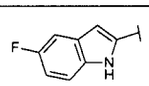
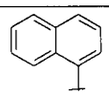
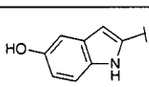
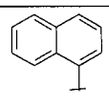
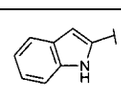
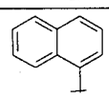
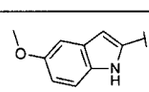
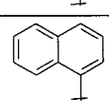
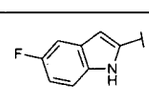
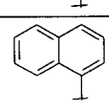
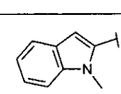
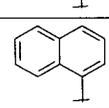
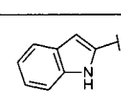
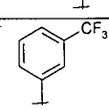
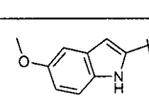
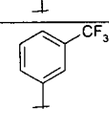
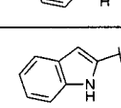
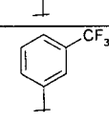
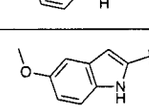
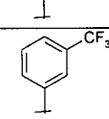
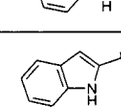
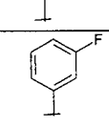
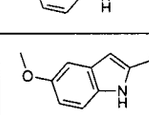
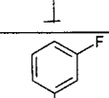
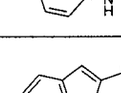
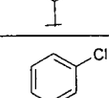
276	Me	H	CO_2H	H		489,16	490,17
277	Me	H	Me	Me		473,20	474,1
278	Me	H	Me	Me		455,23	456,22
279	Me	H	Me	Me		439,18	440,18
280	Me	H	Me	Me		473,14	474,2
281	Me	H	Me	Me		419,23	420,25
282	Me	H	Me	Me		473,20	474,20
283	Me	H	Me	Me		444,23	445,31
284	Me	H	Me	Me		441,20	442,20
285	Me	H	Me	Me		423,21	424,15
286	Me	H	H	Me		427,18	428,44

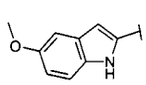
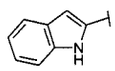
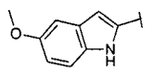
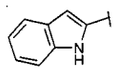
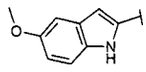
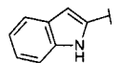
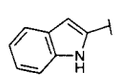
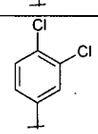
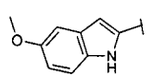
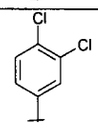
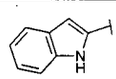
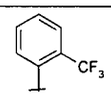
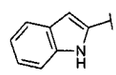
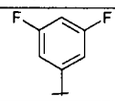
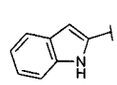
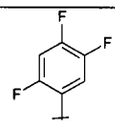
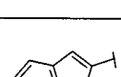
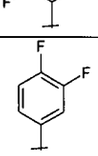
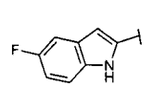
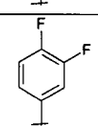
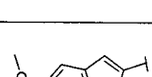
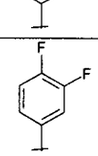
TABLA 8

Los compuestos se sintetizaron tal como se describió para el Ejemplo 226



Ejemplo N.º	Y	R	R^1	Peso molar	$[M+H]^+$
287		H		382,16	383,04
288		H		382,16	383,03
289		H		414,18	415,02
290		H		396,17	397,24
291		H		410,19	411,52
292		H		503,23	504,18
293		H		509,19	510,17
294		H		489,20	490,18
295		H		487,18	488,12
296		H		521,14	522,12, 524,12
297		H		487,18	488,13

298		H		463,20	464,4
299		H		464,2	465,2
300		H		493,21	494,2
301		H		481,19	482,2
302		H		479,20	480,2
303		Me		477,22	478,23
304		Me		507,23	508,24
305		Me		495,21	496,3
306		H		477,22	478,3
307		H		481,17	482,5
308		H		511,18	512,3
309		Me		495,19	496,11
310		Me		525,20	526,19
311		H		431,18	432,2
312		H		461,19	462,2
313		H		447,15	448,2, 550,2

314		H		477,16	478,2, 480,2
315		Me		461,16	462,16
316		Me		491,17	492,23
317		H		427,20	428,20
318		H		457,21	458,20
319		Me		441,22	442,25
320		Me		495,12	496,18
321		Me		525,13	526,22
322		Me		495,19	496,2
323		H		449,17	450,2
324		H		467,16	468,10
325		H		449,17	449,88, 451
326		H		467,16	468,08
327		H		479,18	480,09

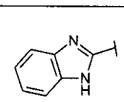
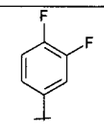
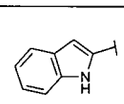
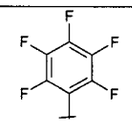
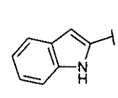
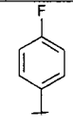
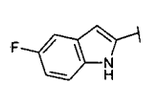
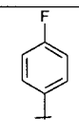
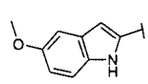
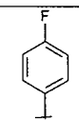
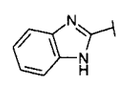
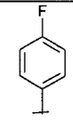
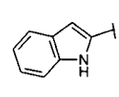
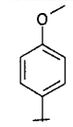
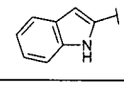
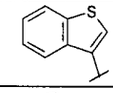
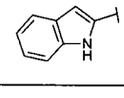
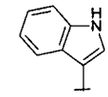
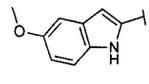
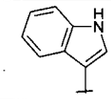
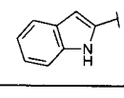
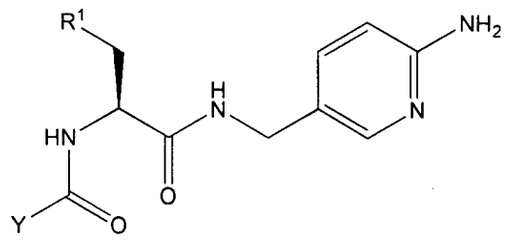
328		H		450,16	451,19
329		H		503,14	504,1
330		H		431,18	432,12
331		H		449,17	450,21
332		H		461,19	462,22
333		H		432,17	433,21
334		H		443,20	444,17
335		H		469,16	470,19
336		Me		466,21	467,1
337		Me		496,22	497,1
338		H		419,23	420,17

TABLA 9

Los compuestos se sintetizaron tal como se describió para los Ejemplos 1 a 4



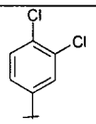
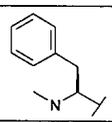
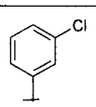
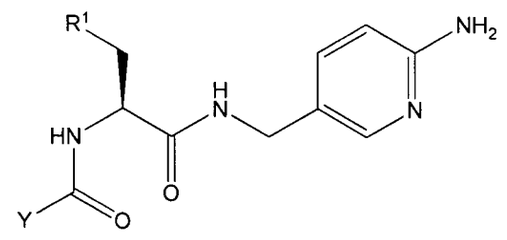
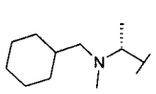
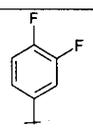
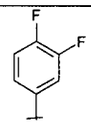
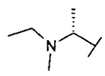
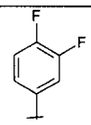
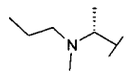
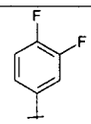
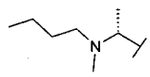
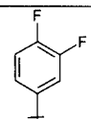
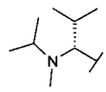
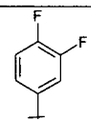
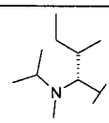
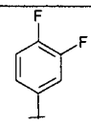
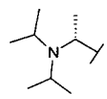
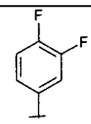
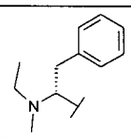
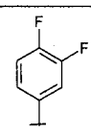
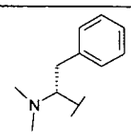
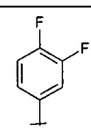
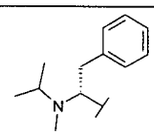
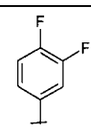
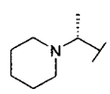
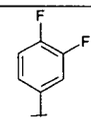
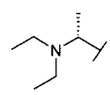
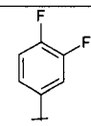
Ejemplo N.º	Y	Estereoquímica de Y	R^1	Peso molar	$[M+H]^+$
339		S		403,29	404,57
340		R		415,24	416,20
341		R		417,19	417,99
342		R		465,19	465,91

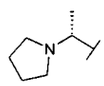
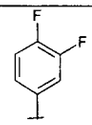
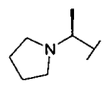
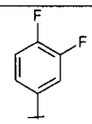
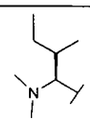
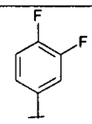
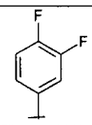
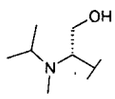
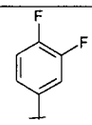
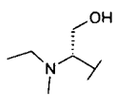
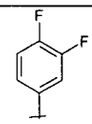
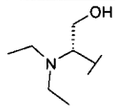
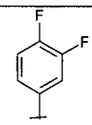
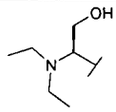
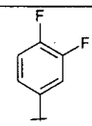
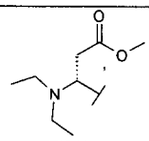
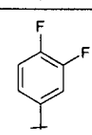
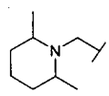
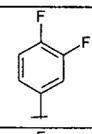
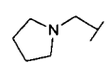
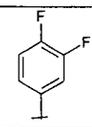
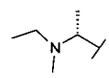
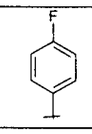
TABLA 10

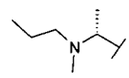
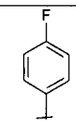
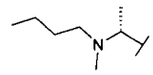
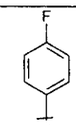
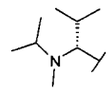
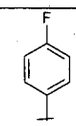
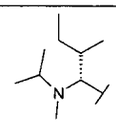
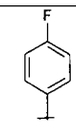
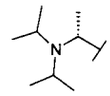
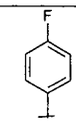
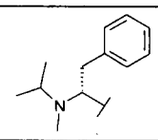
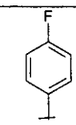
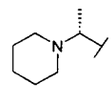
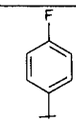
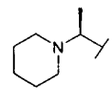
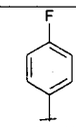
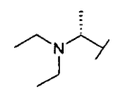
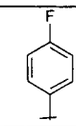
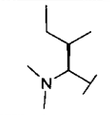
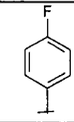
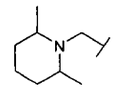
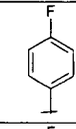
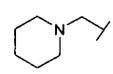
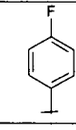
Los compuestos se sintetizaron tal como se describió para los Ejemplos 1 a 7 y 9 y 10

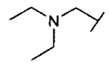
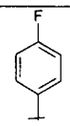
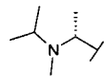
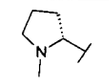
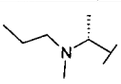
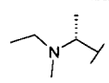
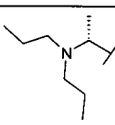
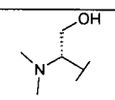
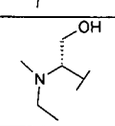
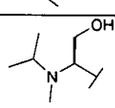
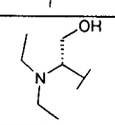
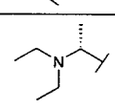
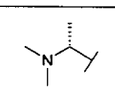
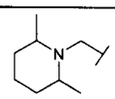
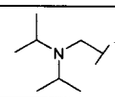
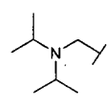
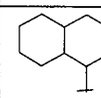


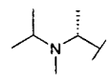
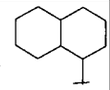
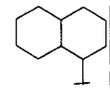
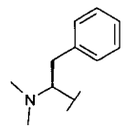
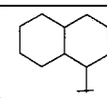
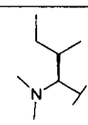
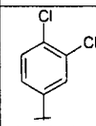
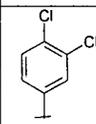
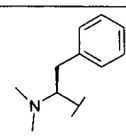
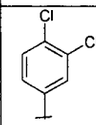
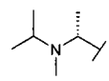
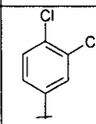
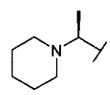
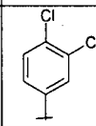
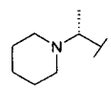
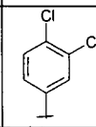
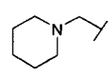
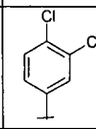
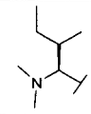
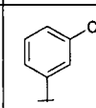
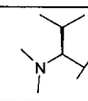
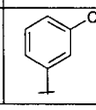
Ejemplo N.º	Y	Estereoquímica de Y	R^1	Peso molar	$[M+H]^+$
343		S		487,28	488,61

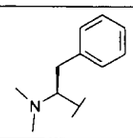
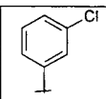
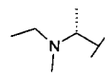
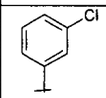
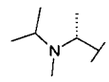
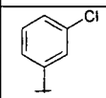
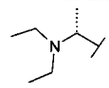
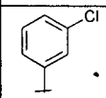
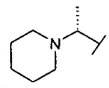
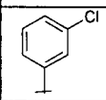
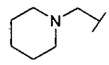
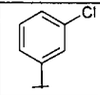
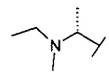
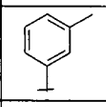
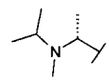
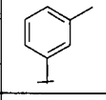
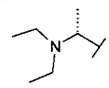
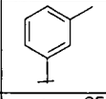
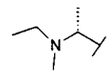
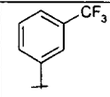
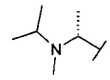
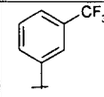
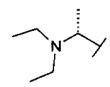
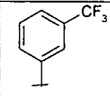
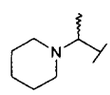
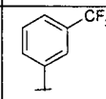
344		S		405,20	406,49
345		S		419,21	420,53
346		S		433,23	434,48
347		S		447,24	448,57
348		S		461,26	462,61
349		S		475,28	476,58
350		S		461,26	462,54
351		S		481,23	482,48
352		S		495,24	495,56
353		S		475,28	476,58
354		S		445,23	446,23
355		S		433,23	434,39

356		S		431,21	432,11
357		R		431,21	432,15
358		R		447,24	448,22
359		R		433,23	434,03
360		S		449,22	450,46
361		S		435,21	436,17
362		S		449,22	450,47
363		R		449,22	450,45
364		S		491,23	492,25
365				459,24	460,51
366				417,20	418,29
367		S		401,22	402,40

368		S		415,24	416,57
369		S		429,25	430,57
370		S		443,27	444,59
371		S		457,29	458,62
372		S		443,27	444,55
373		S		491,27	492,62
374		S		427,24	428,51
375		R		427,24	428,50
376		S		415,24	416,51
377		R		429,25	430,51
378				441,25	442,52
379				413,22	414,47

380				401,22	402,32
381		S		403,29	404,57
382		S		387,26	388,53
383		S		403,29	404,56
384		S		389,28	390,27
385		S		431,33	432,57
386		S		391,26	392,25
387		S		405,27	406,26
388		S		419,29	420,27
389		S		419,29	420,26
390		S		403,29	404,55
391		S		375,26	376,50
392				429,31	430,57
393				417,31	418,53
394				471,36	472,67

395		S		457,34	458,64
396		R		441,31	442,60
397		R		505,34	506,66
398		R		479,19	480,14, 482,12
399		R		465,17	466,19
400		R		513,17	514,11, 516,10
401		S		465,17	466,35
402		R		477,17	478,44
403		S		477,17	478,73
404				463,15	464,41
405		R		445,22	446,48, 448,40
406		R		431,21	432,20

407		R		479,21	480,17
408		S		417,19	417,94
409		S		431,21	432,20
410		S		431,21	432,20
411		S		443,21	444,45
412				429,19	430,44
413		S		397,25	398,24
414		S		411,26	412,27
415		S		411,26	412,27
416		S		451,22	452,20
417		S		465,24	466,01
418		S		465,52	466,62
419		R,S		477,24	478,49

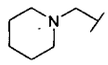
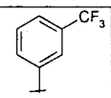
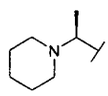
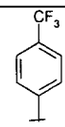
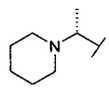
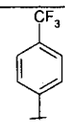
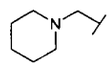
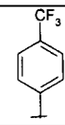
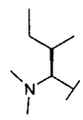
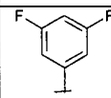
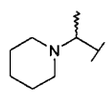
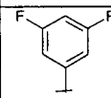
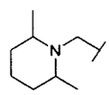
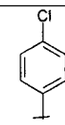
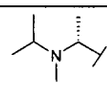
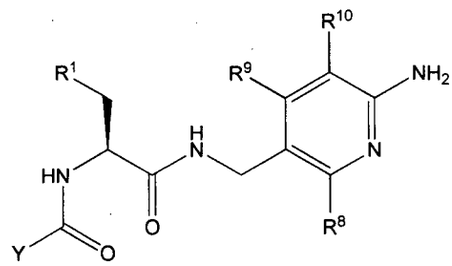
420				463,22	464,47
421		R		477,24	478,51
422		S		477,24	478,51
423				463,22	464,48
424		R		447,24	448,50
425		R,S		445,23	446,48, 448,40
426				457,22	458,49, 460,48
427		S		363,26	364,51

TABLA 11

Los compuestos se sintetizaron tal como se describió para los Ejemplos 1 a 7 y 9 y 10



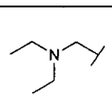
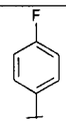
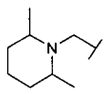
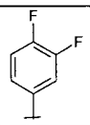
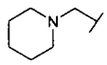
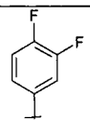
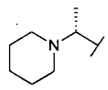
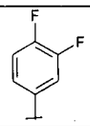
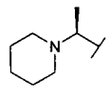
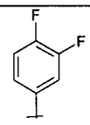
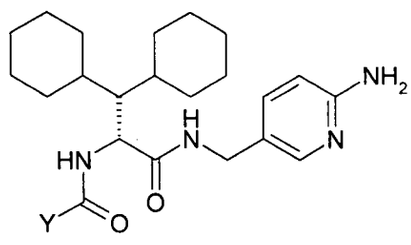
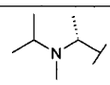
Ejemplo N.º	Y	Estereo-química en Y	R^1	R^8	R^9	R^{10}	Peso molar	$[M+H]^+$
428				Me	H	H	415,24	416,20
429				Me	H	H	473,26	474,53
430				Me	H	H	445,23	446,49
431		R		Me	H	H	459,24	460,50
432		S		Me	H	H	429,50	460,50

TABLA 12

Los compuestos se sintetizaron tal como se describió para los Ejemplos 1 a 7 y 9 a 11

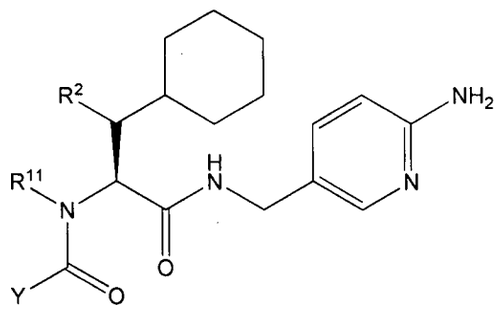


Ejemplo N.º	Y	Estereo-química de Y	Peso molar	$[M+H]^+$
433		S	485,37	486,66

434		S	405,20	406,49

TABLA 13

Los compuestos se sintetizaron tal como se describió para los Ejemplos 1 a 11



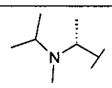
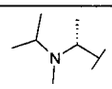
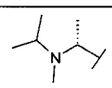
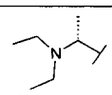
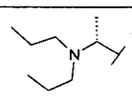
Ejemplo N.º	Y	Estereo–química de Y	R^2	R^{11}	Peso molar	$[M+H]^+$
435		S	OH	H	419,29	420,57
436		S	Me	H	417,31	418,50
437		S	H	Me	417,31	418,49
438		S	H	Me	417,31	418,46
439		S	H	Me	431,33	432,57

TABLA 14

Datos de ^{1}H RMN para los ejemplos

Ejemplo N.º	Solvente	Frecuencia (MHz)	Desplazamientos químicos
12	CD_3OD	270	0,95–1,05 (6H, m), 1,10–2,10 (28H, m), 3,78–3,82 (1H, m), 4,25–4,34 (3H, m), 6,92–6,98 (1H, m), 7,61–7,84 (2H, m)
13	CD_3OD	270	0,90–1,96 (22H, m), 2,70–2,98 (2H, m), 3,09–3,18 (4H, m), 4,05–4,20 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,22–7,30 (4H, m), 7,72 (1H, s), 7,80–7,90 (2H, m)
16	CD_3OD	270	1,00 (6H, d), 1,13–2,1 (28H, m), 3,75–3,95 (1H, m), 4,15–4,35 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,9Hz), 7,72 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,80–8,90 (1H, m)
19	CD_3OD	270	1,19–1,78 (23H, m), 2,71 (3H, s), 3,83 (2H, s), 4,26–4,32 (3H, m), 6,97 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,74 (1H, s), 7,84–7,87 (1H, m), 8,85 (1H, s, br)
20	CD_3OD	270	0,99–1,14 (8H, m), 1,21–1,32 (6H, m), 1,40–1,71 (6H, m), 3,19–3,21 (2H, m), 3,76 (1H, d, J = 5,2Hz), 4,27–4,39 (3H, m), 4,91 (5H, s), 6,97 (1H, d, J = 9,4Hz), 7,74 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,2Hz), 8,70–8,90 (1H, m)
21	CD_3OD	270	0,9–1,0 (7H, m), 1,4–1,8 (7H, m), 2,4–2,6 (5H, m), 3,3–3,7 (10H, m), 4,0–4,4 (3H, m) 6,9–7,0 (1H, d, J = 7hz) , 7,8–7,9 (2H, m), 8,7–8,9 (2H, m)

22	CD_3OD	270	0,65 (3H, d, J = 6,9Hz), 0,86 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,28–1,29 (1H, m), 1,88–1,91 (1H, m), 3,30–3,56 (3H, m), 3,66–3,68 (3H, m), 4,08–4,19 (2H, m), 4,63–4,85 (3H, m), 6,85–6,89 (1H, m), 7,33–7,37 (2H, m), 7,46–7,59 (4H, m), 7,75–7,71 (1H, m), 7,84–7,87 (1H, m), 8,18 (1H, d, J = 7,6Hz)
24	CD_3OD	270	0,81–0,83 (6H, m),1,10–1,30 (2H, m),2,95–3,20 (1H, m),3,27–3,30 (3H, m), 3,71 (1H, d, J = 5,2Hz), 4,21 (2H, s),4,7–4,9 (1H, m), 4,91 (4H, s), 6,94 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,21–7,36 (4H, m), 7,68 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 9,4Hz) , 8,5–8,7 (1H, s, br)
25	CD_3OD	270	0,81–0,87 (6H, m),1,27–1,30 (2H, m),3,19–3,29 (1H, m), 3,30–3,31 (3H, m), 3,73 (1H, d, J = 5,2Hz), 4,21–4,22 (2H, m),4,71–4,77 (1H, m), 4,91 (4H, s), 6,94 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,42–7,52 (3H, m), 7,66–7,69 (2H, s), 7,74–7,79 (1H, m) , 8,5–8,7 (1H, s, br)
26	CD_3OD	270	0,75–0,80 (6H, m), 1,10–1,30 (1H, m), 1,60–1,85 (1H, m), 2,83–2,92 (1H, m), 3,14–3,21 (1H, m), 3,68 (1H, d, J = 5,2Hz), 4,22–4,26 (2H, m), 4,65–4,67 (1H, m), 4,90 (6H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,21–7,27 (5H, m), 7,68–7,76 (2H, m), 8,60–8,80 (1H, m)

27	CD_3OD	270	0,77 (6H, t, J = 7,28Hz), 1,10–1,40 (1H, m), 1,60–1,80 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,75–2,95 (1H, m) 3,12–3,28 (1H, m), 3,29–3,31 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 5,1Hz), 4,22–4,26 (2H, m), 4,62–4,64 (1H, m), 4,90 (5H, s), 6,92–7,15 (4H, m), 7,69–7,75 (2H, m), 8,65–8,90 (1H, m)
28	CD_3OD	270	0,83 (6H, t, J = 6,6Hz), 0,90–1,10 (1H, m), 1,60–1,80 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,85–3,00 (1H, m), 3,12–3,28 (1H, m), 3,29–3,31 (2H, m), 3,71 (1H, d, J = 5,4Hz), 4,16–4,23 (2H, m), 4,63–4,68 (1H, m), 4,90 (5H, s), 6,92 (1H, d,J =9,2Hz), 7,06–7,14 (3H, m), 7,63–7,69 (2H, m), 8,65–8,90 (1H, m)
29	CD_3OD	270	0,77–0,82 (7H, m),1,17–1,30 (1H, m),1,6–1,8 (1H, m), 2,91–2,95 (1H, m), 3,29–3,30 (1H, m), 3,68 (1H, d, J = 5,2Hz), 4,22–4,27 (2H, m), 4,62–4,66 (1H, m), 4,91 (4H, s), 6,94–7,09 (4H, m), 7,28–7,31 (2H, m), 7,71–7,79 (2H, m), 8,5–8,7 (1H, m)
30	CD_3OD	270	0,72–0,77 (7H, m),1,17–1,30 (1H, m), 1,6–1,8 (1H, m), 2,98–3,05 (1H, m), 3,25–3,30 (1H, m), 3,66 (1H, d, J = 5,2Hz), 4,26 (2H, s), 4,71–4,77 (1H, m), 4,91 (4H, s), 6,95 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,51–7,59 (4H, m), 7,73 (1H, s), 7,75–7,80 (1H, m) , 8,5–8,7 (1H, s, br)

31	CD_3OD	270	0,70–1,05 (7H, m), 1,10–1,30 (1H, m), 1,60–1,80 (1H, m), 2,90–3,10 (1H, m), 3,20–3,40 (2H, m), 3,69 (1H, d, J = 5,18Hz), 4,20–4,40 (2H, m), 4,65–4,75 (1H, m), 4,90–5,10 (4H, m), 6,97 (1H, d, J = 9,15Hz), 7,40–7,90 (6H, m), 8,70–8,90 (1H, m)
32	CD_3OD	270	0,75–1,30 (8H, m), 1,65–1,80 (1H, m), 2,80–2,95 (1H, m), 3,10–3,20 (1H, m), 3,25–3,35 (2H, m), 3,60–3,80 (2H, m), 4,15–4,35 (2H, m), 4,65–4,80 (1H, m), 4,90–5,10 (3H, m), 6,90–7,20 (4H, m), 7,70–7,85 (2H, m)
33	CD_3OD	270	0,70–1,00 (6H, m), 1,10–1,30 (1H, m), 1,60–1,80 (1H, m), 2,80–2,95 (1H, m), 3,10–3,20 (1H, m), 3,25–3,35 (2H, m), 3,65–3,75 (1H, m), 4,15–4,40 (2H, m), 4,50–4,70 (1H, m), 4,80–5,00 (4H, m), 6,90–7,10 (3H, m), 7,20–7,30 (2H, m), 7,65–7,80 (2H, m), 8,70–8,90 (1H, m)
34	CD_3OD	270	0,48 (3H, t, J = 7,13Hz) 0,65–0,80 (3H, m), 1,00–1,20 (1H, m), 1,55–1,70 (1H, m), 3,00–3,10 (1H, m), 3,25–3,40 (2H, m), 3,60–3,80 (2H, m), 4,10–4,35 (2H, m), 4,80–4,95 (1H, m), 4,95–5,05 (4H, m), 6,74 (1H, d, J = 9,15Hz), 7,30–7,85 (9H, m), 8,70–8,80 (1H, m)

35	CD_3OD	270	0,70–0,90 (7H, m), 1,15–1,30 (1H, m), 1,65–1,80 (1H, m), 2,80–2,95 (1H, m), 3,10–3,20 (1H, m), 3,25–3,35 (2H, m), 3,60–3,80 (2H, m), 4,15–4,35 (2H, m), 4,70–4,80 (1H, m), 4,90–5,10 (3H, m), 6,90–7,00 (1H, m), 7,15–7,25 (1H, m), 7,35–7,50 (2H, m), 7,70–7,80 (2H, m)
36	CD_3OD	270	0,80–0,89 (6H, m), 1,18 (1H, br, s), 1,71 (1H, br, s), 2,88–2,91 (1H, m), 3,14–3,21 (1H, m), 3,70 (1H, d, J = 4,7 Hz), 4,25 (1H, s), 4,63 (1H, t, J = 3,9 Hz), 4,91 (7H, s), 6,96 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,26 (4H, s), 7,72–7,78 (2H, m), 8,75 (1H, s)
37	CD_3OD	270	0,81 (6H, s), 1,24 (1H, s), 1,73 (1H, s), 2,74–2,83 (1H, m), 3,06–3,11 (1H, m), 3,31 (1H, s), 3,71 (1H, s), 4,24 (1H, s), 4,57 (1H, br, s), 4,91 (7H, s), 6,69 (2H, d, J = 6,9 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,05 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,73 (2H, d, J = 9,7 Hz)
38	CD_3OD	270	0,84–0,86 (6H, m), 1,24–1,29 (1H, m), 1,77–1,79 (1H, m), 2,91–2,99 (1H, m), 3,14–3,19 (1H, m), 3,30 (1H, s), 3,73 (1H, d, J = 4,9 Hz), 4,24 (2H, s), 4,71 (1H, t, J = 3,5 Hz), 4,90 (5H, s), 6,95 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,09–7,19 (2H, m) 7,74–7,83 (2H, m), 8,75–8,78 (1H, m)

39	CD_3OD	270	0,80–0,85 (6H, m), 1,25 (1H, s), 1,74 (1H, s), 2,92 (1H, s), 3,19–3,32 (2H, m), 3,71–3,73 (1H, m), 4,27 (2H, s), 4,69 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,93 (6H, s), 6,89–6,99 (4H, m), 7,75–7,84 (2H, m)
40	CD_3OD	270	0,60–0,80 (6H, m), 1,10–1,30 (1H, m), 1,60–1,75 (1H, m), 3,00–3,15 (1H, m), 3,20–3,40 (2H, m), 3,69 (1H, d, J = 5,42Hz), 4,10–4,30 (2H, m), 4,65–4,80 (2H, m), 4,90–5,10 (6H, m), 6,80–6,90 (1H, m), 6,95–7,20 (3H, m), 7,30–7,40 (1H, m), 7,50–7,60 (3H, m), 8,60–8,70 (1H, m)
41	CD_3OD	270	0,77–0,91 (5H, m), 1,23 (1H, s), 1,71 (1H, s), 3,17–3,31 (2H, m), 3,41–3,46 (1H, m), 3,72 (1H, s), 4,22 (2H, s), 4,82–4,91 (7H, m), 6,88 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,37 (3H, s), 7,65 (2H, s), 7,87 (2H, s), 8,75 (1H, s)
42	CD_3OD	270	0,65–0,85 (7H, m), 1,15–1,30 (1H, m), 1,65–1,80 (1H, m), 2,60 (3H, s), 2,90–3,10 (1H, m), 3,20–3,40 (3H, m), 3,61 (1H, d, J = 4,94Hz), 4,20–4,40 (2H, m), 4,65–4,90 (1H, m), 4,90–5,10 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 9,15Hz), 7,45–7,90 (6H, m), 8,75–8,90 (1H, m)

43	CD_3OD	270	0,70–0,95 (7H, m), 1,20–1,40 (1H, m), 1,70–1,90 (1H, m), 2,50–2,70 (3H, m), 2,85–2,95 (1H, m), 3,05–3,20 (1H, m), 3,25–3,35 (2H, m), 3,60–3,70 (1H, m), 4,15–4,30 (2H, m), 4,55–4,70 (1H, m), 4,90–5,00 (2H, m), 6,90–7,30 (4H, m), 7,70–7,90 (2H, m), 8,70–8,80 (1H, m)
44	CD_3OD	270	0,70–0,90 (7H, m), 1,20–1,35 (1H, m), 1,65–1,85 (1H, m), 2,60 (3H, s), 2,80–2,95 (1H, m), 3,05–3,20 (1H, m), 3,25–3,40 (2H, m), 3,63 (1H, d, J = 4,94Hz), 4,20–4,35 (2H, m), 4,55–4,70 (1H, m), 4,90–5,10 (2H, m), 6,90–7,10 (3H, m), 7,20–7,35 (2H, m), 7,70–7,85 (2H, m), 8,70–8,85 (1H, m)
45	CD_3OD	270	0,70–0,90 (7H, m), 1,20–1,40 (1H, m), 1,60–1,75 (1H, m), 2,60 (3H, s), 2,80–2,95 (1H, m), 3,10–3,20 (1H, m), 3,25–3,40 (2H, m), 3,63 (1H, d, J = 4,70Hz), 4,20–4,40 (2H, m), 4,60–4,70 (1H, m), 4,90–5,10 (2H, m), 6,90–7,10 (1H, m), 7,15–7,40 (4H, m), 7,70–7,85 (2H, m), 8,70–8,90 (1H, m)
46	CD_3OD	270	0,82 (6H, s), 1,28 (1H, s), 1,77 (1H, s), 2,60 (3H, s), 2,86–2,95 (1H, m), 3,11–3,18 (1H, m), 3,65 (1H, s), 4,25 (2H, s), 4,63 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,92 (5H, s), 6,97 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,27 (4H, s), 7,76 (2H, d, J = 9,4 Hz), 8,78 (1H, s)

48	CD_3OD	270	0,84–0,96 (6H, m), 1,34–1,38 (1H, m), 1,78–1,83 (1H, m), 2,61 (3H, s), 2,95–3,03 (3H, m), 3,68 (1H, d, J = 4,7 Hz), 4,24 (2H, s), 4,64–4,70 (1H, m), 4,91 (5H, s), 6,95 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,11–7,21 (2H, m), 7,75–7,82 (2H, m)
50	CD_3OD	270	0,8–0,9 (6H, m), 1,2–1,4 (1H, m), 1,6–1,9 (1H, m), 2,4–2,6 (7H, m), 2,9–3,2 (2H, m), 3,7–3,8 (1H, m), 4,0–4,4 (1H, m), 4,6–4,8 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 7Hz), 7,8–8,0 (3H, m), 8,8–8,9 (1H, m), 9,15 (1H, d, J = 7Hz)
51	CD_3OD	270	0,78 (7H, s), 1,28 (1H, s), 1,76 (1H, s), 2,61 (3H, s), 3,21–3,44 (3H, m), 3,67 (1H, s), 4,22 (2H, s), 4,82–4,94 (4H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,39 (3H, s), 7,67 (2H, s), 7,88 (2H, s), 8,81 (1H, s)
52	CD_3OD	270	0,6–0,8 (6H, m), 1,0–1,1 (1H, m), 1,3 (9H, s), 1,7–1,8 (1H, m), 2,4–2,6 (6H, m), 2,7–2,9 (1H, m), 3,0–3,2 (1H, m), 3,5–3,8 (1H, m), 4,1–4,2 (2H, m), 4,5–4,6 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 8Hz), 7,1–7,3 (4H, m), 7,8–7,9 (2H, m), 8,3 (1H, m), 8,8–8,9 (2H, m)

53	CD_3OD	400	0,85–1,00 (6H, m), 1,10–1,30 (1H, m), 1,50–1,70 (1H, m), 1,85–1,95 (1H, m), 2,47 (2H, s), 2,90–3,10 (2H, m), 3,25–3,35 (1H, m), 3,625 (1H. d, J = 4Hz), 4,10–4,30 (2H, m), 4,67 (1H, t, J = 8Hz), 4,85–5,00 (2H, m), 6,90–7,00 (2H, m), 7,05–7,30 (2H, m), 7,70–7,80 (2H, m), 8,70–8,80 (1H, m)
54	CD_3OD	270	2,70–3,10 (4H, m), 3,20–3,40 (2H, m), 4,00–4,35 (3H, m), 4,40–4,45 (1H, m), 4,80–5,10 (3H, m), 6,90–7,50 (9H, m), 7,60–7,80 (2H, m), 8,60–8,80 (1H, m)
55	CD_3OD	270	1,60–2,10 (3H, m), 2,20–2,40 (1H, m), 2,80–3,50 (5H, m), 4,10–4,35 (3H, m), 4,55–4,85 (1H, m), 4,80–5,10 (3H, m), 6,90–7,00 (1H, m), 7,10–7,25 (1H, m), 7,30–7,50 (2H, m), 7,70–7,90 (2H, m), 8,70–8,90 (1H, m)
56	CD_3OD	270	2,90–3,00 (2H, m), 3,05–3,20 (1H, m), 3,25–3,40 (3H, m), 4,10–4,35 (4H, m), 4,40–4,50 (1H, m), 4,60–4,70 (1H, m), 4,90–5,10 (3H, m), 6,90–7,00 (1H, m), 7,10–7,20 (1H, m), 7,30–7,50 (2H, m), 7,70–7,80 (2H, m)

57	CD_3OD	270	2,65–2,80 (1H, m), 3,00–3,20 (1H, m), 3,25–3,40 (3H, m), 4,10–4,40 (2H, m), 4,60–4,70 (1H, m), 4,90–5,00 (2H, m), 6,80–6,90 (1H, m), 6,95–7,05 (1H, m), 7,10–7,20 (2H, m), 7,25–7,50 (5H, m), 7,70–7,80 (2H, m), 8,70–8,80 (1H, m)
58	CD_3OD	270	2,90–3,10 (2H, m), 3,25–3,40 (3H, m), 3,90–4,25 (2H, m), 4,50–4,65 (1H, m), 4,90–5,20 (2H, m), 6,85–7,00 (1H, m), 7,05–7,15 (1H, m), 7,20–7,80 (9H, m), 8,50–8,60 (1H, m)
59	CD_3OD	270	2,70–3,10 (4H, m) 3,20–3,40 (2H, m), 4,05–4,35 (3H, m), 4,50–4,60 (1H, m), 4,80–5,00 (3H, m), 6,90–7,50 (8H, m), 7,65–7,80 (2H, m), 8,70–8,80 (1H, m)
60	CD_3OD	270	2,64 (3H, s), 2,70–2,90 (2H, m), 2,95–3,15 (2H, m), 3,25–3,40 (2H, m), 3,95–4,40 (4H, m), 4,90–5,10 (2H, m), 6,90–7,30 (9H, m), 7,65–7,75 (2H, m), 8,70–8,80 (1H, m)
61	CD_3OD	270	0,89 (9H, s), 2,85–3,00 (1H, m), 3,10–3,20 (1H, m), 3,25–3,35 (2H, m), 3,54 (1H, s), 4,10–4,25 (2H, m), 4,60–4,70 (1H, m), 4,90–5,10 (3H, m), 6,90–7,10 (1H, m), 7,15–7,25 (1H, m), 7,35–7,45 (2H, m), 7,70–7,80 (2H, m), 8,70–8,80 (1H, m)

62	CD_3OD	270	1,35 (3H, d, J = 6,94Hz), 2,62 (3H, s), 2,85–2,95 (1H, m), 3,05–3,15 (1H, m), 3,25–3,40 (2H, m), 3,70–3,90 (1H.m), 4,10–4,30 (2H, m), 4,50–4,70 (1H, m), 4,90–5,10 (2H, m), 6,90–7,00 (1H, m), 7,10–7,20 (1H, m), 7,25–7,50 (2H, m), 7,65–7,80 (2H, m), 8,70–8,80 (1H, m)
63	CD_3OD	270	1,46–1,63 (2H, m) 1,83 (2H, d, J = 10,9 Hz) 2,00 (1H, d, J = 14,1 Hz) 2,83–2,97 (2H, m) 3,10–3,18 (1H, m) 3,30–3,37 (1H, m) 3,79 (1H, dd, J = 8,6, 3,0 Hz) 4,21 (2H, q, J = 7,7 Hz) 4,59–4,65 (1H, m) 4,93 (6H, s) 6,94 (1H, d, J = 9,2 Hz) 7,16 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz) 7,37–7,42 (2H, m) 7,71–7,76 (2H, m)
64	CD_3OD	270	2,75–3,00 (2H, m), 3,16–3,25 (2H, m), 3,25–3,40 (2H, m), 4,10–4,40 (5H, m), 4,65–4,80 (1H, m), 4,90–5,00 (2H, m), 6,90–7,00 (1H, m), 7,15–7,50 (7H, m), 7,70–7,80 (2H, m), 8,70–8,85 (1H, m)
65	CD_3OD	270	2,95–3,15 (2H, m), 3,25–3,35 (1H, m), 4,00–4,35 (4H, m), 4,55–4,70 (1H, m), 4,80–5,00 (3H, m), 5,05–5,15 (1H, m), 5,70–5,85 (1H, m), 5,95–6,10 (1H, m), 6,90–7,05 (1H, m), 7,10–7,20 (1H, m), 7,30–7,50 (2H, m), 7,65–7,80 (2H, m), 8,70–8,85 (1H, m)

66	CD_3OD	270	2,20–2,50 (1H, m), 2,75–3,00 (2H, m), 3,05–3,20 (1H, m), 3,25–3,40 (2H, m), 3,65–3,80 (2H, m), 4,10–4,35 (2H, m), 4,50–4,75 (2H, m), 4,80–5,10 (2H, m), 6,90–7,05 (1H, m), 7,10–7,20 (1H, m), 7,30–7,50 (2H, m), 7,65–7,80 (2H, m), 8,70–8,85 (1H, m)
67	CD_3OD	270	0,80–2,00 (2H, m), 2,30–2,50 (2H, m), 2,80–2,95 (1H, m), 3,10–3,20 (1H, m), 3,25–3,35 (2H, m), 3,85–3,95 (1H, m), 4,15–4,40 (2H, m), 4,60–4,70 (1H, m), 4,90–5,10 (3H, m), 6,90–7,50 (9H, m), 7,70–7,85 (2H, m), 8,70–8,85 (1H, m)
68	CD_3OD	270	0,70–0,95 (2H, m), 1,00–1,30 (4H, m), 1,40–1,80 (7H, m), 2,80–2,95 (1H, m), 3,10–3,40 (3H, m), 3,80–3,90 (1H, m), 4,15–4,35 (2H, m), 4,60–4,70 (1H, m), 4,80–5,10 (3H, m), 6,90–7,00 (1H, m), 7,15–7,25 (1H, m), 7,35–7,50 (2H, m), 7,70–7,85 (2H, m), 8,70–8,85 (1H, m)
70	CD_3OD	270	2,75–3,20 (4H, m), 3,05–3,15 (2H, m), 4,05–4,25 (3H, m), 4,50–4,65 (1H, m), 4,85–5,00 (4H, m), 6,90–7,75 (11H, m)

72	CD_3OD	270	1,70–1,77 (1H, m), 1,85–1,94 (1H, m), 1,98–2,04 (1H, m), 2,29–2,38 (1H, m), 2,89–2,95 (1H, m), 3,11–3,17 (1H, m), 3,31–3,37 (2H, m), 4,16–4,20 (1H, m), 4,26–4,30 (2H, m), 4,64 (1H, dd, J = 6,56, 8,92), 4,86 (4H, s), 6,96 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,02–7,04 (1H, m), 7,11–7,20 (3H, m), 7,76–7,79 (1H, m), 8,60–8,75 (1H, m)
73	CD_3OD	270	1,44–1,61 (3H, m), 1,81–2,03 (3H, m), 3,13–3,18 (1H, m), 3,30–3,37 (1H, m), 3,77 (1H, dd, J = 8,6, 3,2 Hz), 4,21 (2H, s), 4,56–4,62 (1H, m), 4,92 (3H, br, s), 6,92–7,01 (3H, m), 7,20–7,25 (2H, m), 7,69–7,76 (2H, m), 8,61–8,68 (2H, m)
74	CD_3OD	270	1,37–1,94 (7H, m), 2,80–2,83 (3H, m), 2,87–2,91 (1H, m), 3,30–3,32 (1H, m), 3,76–3,80 (1H, m), 4,22 (2H, m), 4,60–4,65 (1H, m), 4,99 (2H, s) 6,93–7,19 (4H, m), 7,71–7,79 (2H, m), 8,66–8,69 (1H, m)
75	CD_3OD	270	1,08–1,10 (2H, d, J = 6,5 Hz), 1,54–1,58 (2H, m), 1,78–1,94 (3H, m), 2,94 (1H, s), 3,28–3,33 (3H, m), 3,66–3,80 (3H, m), 4,12–4,22 (3H, m), 4,79–4,82 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,34–7,36 (3H, m), 7,45–7,58 (4H, m), 7,59–7,61 (1H, m), 7,73–7,77 (1H, m), 8,16 (1H, d, J = 8,2 Hz)

76	CD_3OD	270	1,36–1,61 (3H, m), 1,81–1,84 (2H, m), 1,97–2,02 (1H, m), 2,98–3,07 (2H, m), 3,30–3,38 (3H, m), 3,76–3,82 (1H, m), 4,21 (1H, s), 4,75–4,80 (1H, m), 4,92 (5H, s), 6,94 (1H, d, J = 9,02 Hz), 7,19–7,38 (4H, m), 7,68 (1H, s) 7,75–7,79 (1H, m)
77	CD_3OD	270	1,39–1,84 (6H, m), 1,93–1,98 (1H, m), 2,83–3,01 (1H, m), 3,14–3,19 (1H, m), 3,21–3,30 (1H, m), 3,76–3,81 (1H, m) 4,23 (1H, s) 4,62–4,65 (1H, m) 4,93 (5H, br, s), 6,94 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,15–7,25 (4H, m), 7,69–7,77 (1H, m), 8,66–8,73 (1H, m)
78	CD_3OD	270	1,36–1,95 (6H, m), 3,14–3,17 (1H, m), 3,19–3,22 (1H, m), 3,29–3,42 (2H, m), 3,76–3,80 (1H, m), 4,18 (2H, d, J = 8,2 Hz), 4,75–4,79 (1H, m), 4,95 (5H, br, s), 6,86 (1H, dd, J = 8,2, 1,0 Hz), 7,30–7,39 (3H, m), 7,61–7,66 (2H, m), 7,82–7,86 (2H, m)
80	CD_3OD	400	2,70–2,80 (1H, m), 2,85–3,00 (2H, m), 3,05–3,15 (1H, m), 3,25–3,40 (3H, m), 4,05–4,30 (3H, m), 4,40–4,60 (1H, m), 4,80–5,10 (3H, m), 6,90–7,20 (6H, m), 7,25–7,40 (3H, m), 7,65–7,80 (2H, m)

81	CD_3OD	400	2,70–2,80 (1H, m), 2,85–2,95 (3H, m), 3,00–3,15 (1H, m), 3,33 (3H, s), 4,05–4,30 (4H, m), 4,40–4,60 (1H, m), 4,80–5,00 (2H, m), 6,85–7,20 (6H, m), 7,25–7,45 (3H, m), 7,65–7,80 (2H, m), 8,65–8,80 (1H, m)
82	CD_3OD	400	0,85–1,00 (6H, m), 1,10–1,30 (1H, m), 1,50–1,70 (1H, m), 1,85–1,95 (1H, m), 2,47 (2H, s), 2,90–3,10 (2H, m), 3,25–3,35 (1H, m), 3,625 (1H, d, J = 4Hz), 4,10–4,30 (2H, m), 4,67 (1H, t, J = 8Hz), 4,85–5,00 (2H, m), 6,90–7,00 (2H, m), 7,05–7,30 (2H, m), 7,70–7,80 (2H, m), 8,70–8,80 (1H, m)
83	CD_3OD	400	0,90–1,10 (6H, m),1,15–1,25 (1H, m), 1,45–1,60 (1H, m), 1,85–2,00 (1H, m), 2,90–3,10 (2H, m), 3,30–3,40 (2H, m), 3,70–3,80 (1H, m), 4,05–4,25 (2H, m), 4,56 (1H, t, J = 8Hz), 4,80–5,10 (3H, m), 6,90–7,25 (4H, m), 7,60–7,80 (2H, m), 8,70–8,80 (1H, m)
84	CD_3OD	400	1,34 (3H, d, J = 7,0Hz), 2,65 (3H, s), 2,86–3,01 (1H, m), 3,06–3,19 (1H, m), 3,65–3,76 (1H, m), 4,21–4,30 (2H, m), 4,61–4,72 (1H, m), 4,85 (4H, s), 6,99 (1H, d, J = 9,3Hz), 7,03–7,07 (1H, m), 7,13–7,20 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,82–7,85 (1H, m), 8,72–8,76 (1H, m)

85	CD_3OD	400	1,50 (3H, d, J = 6,96Hz), 2,56 (3H, s), 2,96–3,01 (1H, m), 3,06–3,11 (1H, m), 3,84 (1H, q, J = 6,9Hz), 4,15–4,28 (2H, m), 4,60 (1H, t, J = 2,0Hz), 4,86 (4H, s), 6,95–6,98 (1H, m), 7,04–7,07 (1H, m), 7,11–7,20 (2H, m), 7,74–7,84 (2H, m), 8,56–8,68 (1H, m)
86	CD_3OD	400	1,45 (3H, s), 1,59 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,97–3,03 (1H, m), 3,12–3,18 (1H, m), 4,22–4,28 (2H, m), 4,62–4,68 (1H, m), 8,86 (3H, s), 6,99 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,05–7,07 (1H, m), 7,13–7,20 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 7,95Hz), 7,81 (1H, dd, J = 2,0, 9,2Hz), 8,31 (1H, d, J = 7,6Hz), 8,66–8,68 (1H, m)
87	CD_3OD	400	1,12–1,16 (4H, m), 2,63 (3H ,s), 2,88–2,97 (1H, m), 3,12–3,20 (1H, m), 3,87 (1H, q, J = 4,0 Hz), 4,22 (2H, s), 4,59–4,66 (1H, m), 5,01 (4H, br s), 6,95–7,01 (3H, m), 7,22–7,26 (2H, m), 7,69–7,77 (2H, m)
88	CD_3OD	400	1,49 (3H,d, J = 7,0Hz), 2,53 (3H, s), 2,92–3,00 (1H, m), 3,05–3,19 (1H, m), 3,31–3,33 (4H, m), 3,79–3,82 (1H, m), 4,11–4,17 (1H, m), 4,23–4,28 (1H, m), 4,59–4,70 (1H, m), 6,94–7,01 (3H, m), 7,23–7,28 (2H, m), 7,68–7,71 (2H, m), 8,62–8,72 (1H, m)

90	CD_3OD	270	1,70–2,00 (2H, m), 2,05–2,20 (1H, m), 2,40–2,60 (1H, m), 2,88 (3H, s), 2,90–3,40 (4H, m), 3,60–3,70 (1H, m), 4,00–4,40 (3H, m), 4,60–4,70 (1H, m), 4,80–5,00 (2H, m), 6,90–7,00 (1H, m), 7,10–7,20 (1H, m), 7,30–7,50 (2H, m), 7,70–7,80 (2H, m), 8,70–8,80 (1H, m)
91	CD_3OD	270	1,50–1,70 (1H, m), 1,75–1,90 (1H, m), 2,00–2,20 (1H, m), 2,30–2,50 (1H, m), 2,86 (3H, s), 2,90–3,40 (5H, m), 3,55–3,70 (1H, m), 4,00–4,10 (1H, m), 4,20–4,30 (2H, m), 4,70–4,80 (1H, m), 4,90–5,10 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 9,15Hz), 7,40–7,60 (4H, m), 7,70–7,80 (2H, m), 8,75–8,90 (1H, m)
92	CD_3OD	270	1,70–1,90 (2H, m), 1,95–2,20 (1H, m), 2,40–2,60 (1H, m), 2,85 (3H, s), 3,00–3,20 (1H, m), 3,30–3,33 (1H, m), 3,60–3,70 (2H, m), 4,03–4,08 (2H, m), 4,18–4,23 (1H, m), 4,82–4,93 (5H, m), 6,86 (1H, d, J = 8,9Hz), 7,33–7,36 (2H, m), 7,48–7,57 (4H, m), 7,74–7,78 (1H, m), 7,84–7,87 (1H, m), 8,16 (1H, d, J = 7,9Hz)

93	CD_3OD	270	1,61–1,68 (1H, m), 1,82–1,85 (1H, m), 2,03–2,11 (1H, m), 2,43 (1H, br, s) 2,88–2,95 (3H, m), 3,13–3,18 (2H, m), 3,65 (1H, br, s), 4,08 (1H, t, J = 8,2 Hz), 4,21 (2H, s), 4,65 (1H, t, J = 8,9 Hz), 4,93 (5H, s), 6,96 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,19–7,27 (4H, m), 7,73 (2H, d, J = 8,7 Hz)
94	CD_3OD	270	1,78–1,92 (1H, m), 2,13–2,16 (1H, m), 2,47–2,51 (1H, m), 2,88 (4H, s), 2,98–3,01 (2H, m), 3,14–3,19 (1H, m), 3,64–3,69 (1H, m), 4,23 (2H, s), 4,70 (1H, t, J = 7,4 Hz), 4,92 (5H ,s), 6,96 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,12–7,23 (2H, m), 7,74–7,82 (2H, m)
95	CD_3OD	270	1,68–1,83 (2H, m), 2,07 (1H, s), 2,39 (1H, s), 2,86 (3H, s), 3,15–3,39 (2H, m), 4,07–4,24 (3H, m), 4,83–4,92 (7H, m), 6,85 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,34 (3H, s), 7,62 (2H, s), 7,85 (2H, s)
96	CD_3OD	270	3,85 (1H, s), 4,03 (1H, s), 4,59 (1H, s), 5,01 (3H, s), 5,29–5,43 (2H, m), 5,79 (1H, s), 6,81–7,03 (7H, m), 8,96–9,09 (4H, m), 9,87 (2H, s)
97	CD_3OD	270	1,8–2,0 (4H, m), 2,1–2,3 (1H, m), 2,5–2,8 (1H, m), 2,9–3,0 (3H, s), 3,0–3,3 (4H, m) 3,6–3,8 (1H, m), 4,0–4,3 (4H, m), 4,8–5,0 (1H, m) 7,0 (1H, d, J = 7Hz), 7,8–7,9 (2H, m)

98	CD_3OD	270	1,60–2,20 (3H, m), 2,35–2,50 (1H, m), 2,87 (3H, s), 2,90–3,35 (5H, m), 3,60–3,70 (1H, m), 4,00–4,30 (3H, m), 4,60–4,70 (1H, m), 4,90–5,10 (1H, m), 6,90–7,10 (3H, m), 7,15–7,30 (2H, m), 7,70–7,80 (2H, m), 8,60–8,80 (1H, m)
99	CD_3OD	270	1,65–1,70 (1H, m), 1,86–1,88 (1H, m), 2,09–2,12 (1H, m), 2,39–2,43 (1H, m), 2,88 (3H, s), 3,14–3,19 (2H, m), 3,30 (1H, s), 3,61–3,64 (1H, m), 4,06 (1H, t J = 8,4 Hz), 4,22–4,23 (2H, m), 4,69 (1H, t, J = 6,4 Hz), 4,92 (4H, br, s), 6,94–7,06 (4H, m), 7,24–7,29 (1H, m), 7,70–7,77 (2H, m)
100	d^6DMSO	270	1,7–1,8 (1H, m), 1,9–2,0 (1H, m), 2,2–2,4 (1H, m), 2,3–2,4 (1H, m), 2,5 (1H, s), 2,6–2,8 (4H, m), 2,9–3,2 (1H, m), 3,3–3,6 (6H, m), 3,9–4,4 (2H, m), 4,6–4,8 (1H, m), 6,8–6,9 (2H, m), 7,0–7,1 (1H, d, J = 7Hz), 7,2–7,3 (2H, m) 7,6–7,7 (1H, d, J = 7Hz), 7,8 (1H, s), 8,0–8,2 (1H, m), 8,8–8,9 (1H, m), 9,0–9,1 (1H, m)
101	d^6DMSO	270	2,5 (3H, s), 3,0–3,3 (3H, m), 3,6–3,9 (3H, m), 3,7–4,0 (7H, m), 6,9–7,0 (1H, d, J = 9Hz), 7,2–7,4 (4H, m), 7,7–7,6 (1H, d, J = 9Hz), 7,77–7,8 (1H, s), 8,2 (1H, s), 8,6 (2H, s), 9,3 (1H, s)

102	d^6DMSO	270	1,0–1,1 (9H, s), 1,3–1,4 (1H, m), 1,8–2,0 (1H, m), 2,1–2,2 (1H, m), 2,5 –2,4 (6H, m), 2,6 (3H ,s), 3,8–4,0 (1H, m), 4,1–4,2 (2H, m), 4,6–4,8 (1H, m), 6,5–6,8 (2H, m), 7,1–7,2 (2H, m), 7,3–7,35 (2H, m), 7,4–7,45 (1H, m), 7,9 (1H, s), 8,7 (1H, s), 8,9 (1H, s)
103	CD_3OD	400	1,66–1,74 (1H, m), 1,84–1,92 (1H, m), 2,08–2,18 (1H, m), 2,43–2,50 (1H, m), 2,89–2,93 (5H, m), 3,13–3,19 (2H, m), 3,65–3,69 (1H, m), 4,09 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,24–4,30 (2H, m), 4,70–4,72 (1H, m), 4,90 (3H, br, s), 7,01 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,10–7,13 (1H, m), 7,22–7,37 (3H, m), 7,72 (1H, s), 7,76–7,89 (1H, m)
104	CD_3OD	400	1,71–1,92 (2H, m), 2,09–2,15 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,35–2,51 (1H, m), 2,89 (3H, s), 2,92–2,98 (1H, m), 3,13–3,19 (2H, m), 3,63–3,66 (1H, m), 4,07 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,16–4,25 (2H, m), 4,71 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,91 (4H, br, s), 6,95 (1H ,d, J = 12,0 Hz), 7,04–7,13 (4H, m), 7,65 (1H, s), 7,68–7,75 (1H, m)

105	CD_3OD	400	1,63–1,70 (1H, m), 1,83–1,88 (1H, m), 2,06–2,16 (1H, m), 2,27 (3H, m), 2,37–2,46 (1H, m), 2,87–2,91 (3H, m), 3,12–3,19 (2H, m), 3,31–3,32 (1H, m), 3,62–3,68 (1H, m), 4,07 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,21–4,30 (2H, m), 4,67–4,70 (1H, m), 4,90 (4H, br, s), 6,89–7,05 (3H, m), 7,10–7,20 (1H, m), 7,64–7,79 (2H, m), 8,71–8,76 (1H, m)
106	CD_3OD	400	1,64–1,73 (1H, m), 1,82–1,89 (1H, m), 2,04–2,15 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,37–2,47 (1H, m), 2,85–2,91 (4H, m), 3,10–3,19 (2H, m), 3,63–3,69 (1H, m), 4,08 (1H, ,t J = 8,0 Hz), 4,18–4,27 (2H, m), 4,65–4,67 (1H, m), 4,90 (4H, br, s), 6,89–6,94 (1H, m), 7,06–7,30 (4H, m, 7,65–7,74 (2H, m)
107	CD_3OD	400	1,67–1,76 (1H, m), 1,82–1,93 (1H, m), 2,07–2,17 (1H, m), 2,41–2,49 (1H, m), 2,86–2,89 (4H, m), 3,07–3,20 (2H, m), 3,64–3,68 (1H, m), 3,69–3,75 (3H, m), 4,09 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,18–4,29 (2H, m), 4,61–4,65 (1H, m), 4,92 (4H, br, s), 6,81 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,94–6,96 (1H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,71–7,77 (2H, m)

108	CD_3OD	400	1,70–1,76 (1H, m), 1,83–1,90 (1H, m), 2,09–2,16 (1H, m), 2,40–2,48 (1H, m), 2,88 (3H, s), 2,98–3,03 (1H, m), 3,13–3,25 (2H, m), 3,63–3,68 (1H, m), 4,08 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,24–4,29 (2H, m), 4,74–4,82 (1H, m), 4,92 (4H, br, s), 7,03–7,08 (1H, m), 7,10–7,19 (2H, m), 7,23–7,33 (2H, m), 7,70–7,71 (1H, m), 7,77–7,84 (1H, m)
109	CD_3OD	400	1,69–1,78 (1H, m), 1,81–1,92 (1H, m), 2,04–2,17 (1H, m), 2,42–2,51 (1H, m), 2,89 (3H, s), 3,05–3,20 (2H, m), 3,32–3,37 (1H, m), 3,62–3,68 (1H, m), 4,10 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,23–4,36 (2H, m), 4,82–4,85 (5H, m), 6,97 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,19–7,29 (3H, m), 7,32–7,40 (1H, m), 7,71 (1H , s), 7,79 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz)
110	CD_3OD	400	1,76–1,83 (1H, m), 1,87–1,94 (1H, m), 2,11–2,19 (1H, m), 2,46–2,55 (1H, m), 2,89 (3H, s), 3,04–3,08 (1H, m), 3,10–3,19 (1H, m), 3,27–3,33 (1H, m), 3,64–3,70 (1H, m), 4,10 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,19–4,27 (2H, m), 4,81 (1H, t,J = 8,0 Hz), 4,91 (4H, br s), 6,98 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,18–7,28 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,71–7,73 (1H, m), 7,77–7,80 (1H, m)

111	CD_3OD	400	1,74–1,81 (1H, m), 1,88–1,94 (1H, m), 2,11–2,18 (1H, m), 2,45–2,52 (1H, m), 2,89 (4H, s), 3,11–3,21 (2H, m), 3,33–3,42 (1H, m), 3,64–3,70 (1H, m), 4,11–4,30 (5H, m), 4,77 (2H, t, J = 8,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,40–7,48 (2H, m), 7,51–7,61 (1H, m), 7,66–7,71 (2H, m), 7,78–7,83 (1H, m)
112	CD_3OD	400	1,11 (2H, t, J = 4,0 Hz), 1,74–1,87 (1H, m), 1,90–1,95 (2H, m), 2,46–2,49 (1H, m), 2,88–2,90 (5H, m), 3,11–3,18 (3H, m), 3,22–3,30 (3H, m), 3,50–3,55 (1H, m), 3,65–3,69 (1H, m), 4,11–4,16 (1H, m), 4,22–4,37 (2H, m), 6,99 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,77 (1H, s), 7,87 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz), 7,93–8,01 (2H, m), 8,75–8,77 (2H, br, s), 8,87 (1H, t, J = 4,0 Hz)
113	CD_3OD	400	1,54–1,59 (1H, m) 1,64–1,74 (1H, m) 1,92–1,99 (1H, m) 2,25–2,30 (1H, M) 2,72–2,76 (4H, m) 3,01–3,07 (3H, m) 3,18–3,23 (2H, m) 3,49–3,55 (1H, m) 3,94–4,12 (5H, m) 4,62 (1H, t, J = 4,0 Hz) 6,67 (1H, d, J = 8,0 Hz) 6,81–6,94 (1H, m) 6,99–7,07 (2H, m) 7,23 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,36–7,53 (3H, m)

114	CD_3OD	400	1,69–1,80 (2H, m), 2,04–2,11 (1H, m), 2,43–2,48 (1H, m), 2,88 (3H, s), 3,11–3,18 (1H, m), 3,31–3,33 (1H, m), 3,46–3,51 (1H, m), 3,57–3,60 (1H, m), 4,13 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,22–4,31 (2H, m), 4,92 (4H, br s), 5,11 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,71–7,81 (4H, m), 7,94 (1H, m), 8,07–8,19 (2H, m), 8,60–8,64 (1H, m)
115	CD_3OD	270	0,9–1,0 (3H, m), 1,1–1,4 (5H, m), 1,5–1,8 (8H, m), 2,0–2,3 (3H, m) 2,6–2,7 (1H, m) 2,9 (3H, s), 3,1–3,3 (1H, m), 3,7–3,8 (1H, m) 4,0–4,5 (4H, m), 7,0–7,1 (1H, d, J = 7Hz), 7,7–7,8 (2H, s) 7,9–8,0 (1H, m)
116	CD_3OD	400	1,90–2,25 (3H, m), 2,50–2,65 (1H, m), 2,82 (3H, m), 2,90–3,25 (3H, m), 3,30–3,40 (2H, m), 3,65–3,80 (1H, m), 4,00–4,30 (3H, m), 4,55–4,70 (1H, m), 4,85–5,00 (1H, m), 6,90–7,25 (4H, m), 7,65–7,80 (2H, m), 8,65–8,80 (1H, m)
117	CD_3OD	270	1,24–1,29 (7H, m), 1,76–1,83 (2H, m), 2,00–2,05 (1H, m), 2,40 (1H, br, s), 2,89–2,94 (1H, m), 3,08–3,15 (2H, m), 3,49–3,64 (2H, m), 4,20–4,27 (3H, m), 4,63 (1H, t, J = 8,6 Hz), 4,98 (3H, br, s), 6,95 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,16 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,38–7,41 (2H, m), 7,72–7,75 (2H, m)

118	CD_3OD	270	1,20–1,35 (6H, m), 1,60–1,80 (2H, m), 1,90–2,10 (1H, m), 2,20–2,40 (1H, m), 3,15–3,70 (8H, m), 4,00–4,30 (3H, m), 4,75–4,95 (1H, m), 6,86 (1H, d, J = 9,40Hz), 7,30–7,90 (8H, m), 8,15–8,20 (1H, m), 8,55–8,70 (1H, m)
119	CD_3OD	270	1,20–1,30 (6H, m), 1,75–1,85 (2H, m),2,03–2,15 (2H, m), 2,25–2,50 (1H, m), 2,88–2,96 (2H, m), 3,07–3,14 (2H, m),3,49–3,70 (2H, m), 4,17–4,22 (3H, m), 4,61–4,65 (1H, m), 4,90–5,10 (1H, m), 6,92–7,02 (3H, m), 7,20–7,25 (2H, m), 7,70–7,74 (2H, m), 8,65–8,80 (1H, m)
120	CD_3OD	400	1,26–1,30 (6H, m), 1,72–1,84 (2H, m), 2,00–2,09 (1H, m), 2,33–2,41 (1H, m), 2,92–2,98 (1H, m), 3,14–3,27 (2H, m), 3,50–3,63 (2H, m), 4,23–4,36 (3H, m), 4,67 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,93 (4H, br, s), 6,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,18–7,35 (4H, m), 7,71–7,78 (2H, m)
121	CD_3OD	400	1,26–1,30 (6H, m), 1,74–1,83 (2H, m), 2,00–2,08 (1H, m), 2,36–2,40 (3H, m), 2,95–3,00 (1H, m), 3,15–3,26 (2H, m), 3,50–3,64 (2H, m), 4,14–4,25 (3H, m), 4,68 (1h, t, J = 8,0 Hz), 4,91 (5H ,br, s), 6,72 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,04–7,16 (4H, m), 7,64–7,79 (2H, m)

122	CD_3OD	400	1,14–1,19 (6H, m), 1,57–1,69 (2H, m), 1,89–1,94 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,76–2,82 (1H, m), 2,99–3,12 (2H, m), 4,11–4,13 (3H, m), 4,53–4,57 (1H, m), 4,92 (6H, br, s) 6,84 (1H,d, J = 8,0 Hz), 6,90–6,95 (3H, m), 6,99–7,08 (1H, m), 7,57–7,62 (2H, m), 8,75 (1H, d, J = 8,0 Hz)
123	CD_3OD	400	1,11–1,30 (6H, m), 1,71–1,79 (2H, m), 2,01–2,05 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,87–2,93 (1H, m), 3,08–3,13 (1H, m), 3,19–3,25 (1H, m), 3,31–3,32 (1H, m), 3,50–3,65 (2H, m), 4,14–4,35 (3H, m), 4,63 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,96 (4H, br, s), 6,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,05–7,11 (4H, m), 7,71–7,75 (2H, m)
124	CD_3OD	400	1,26–1,30 (6H, m), 1,73–1,84 (1H, m), 2,00–2,08 (1H, m), 2,34–2,39 (1H, m), 2,86–2,91 (1H, m), 3,05–3,10 (1H, m), 3,19–3,26 (1H, m), 3,50–3,63 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,20–4,26 (3H, m), 4,60 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,94 (4H, br, s), 6,80–6,82 (2H, m), 6,94 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,70–7,72 (2H, m)

125	CD_3OD	400	1,25–1,30 (6H, m), 1,73–1,84 (2H, m), 2,01–2,09 (1H, m), 2,34–2,43 (1H, m), 3,00–3,06 (1H, m), 3,19–3,26 (2H, m), 3,50–3,62 (2H, m), 4,22–4,36 (3H, m), 4,71–4,76 (1H, m), 4,98 (4H, br, s), 7,01 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,04–7,09 (2H, m), 7,23–7,36 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,77 (1H, dd, J = 8,0 , 4,0 Hz)
126	CD_3OD	400	1,26–1,30 (6H, m), 1,76–1,84 (2H, m), 2,01–2,10 (1H, m), 2,37–2,42 (1H, m), 3,09–3,14 (1H, m), 3,20–3,33 (2H, m), 3,50–3,63 (2H, m), 4,21–4,32 (3H, m), 4,80 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,88 (4H, br, s) 6,96 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,16–7,28 (2H, m), 7,37–7,47 (1H, m), 7,70 (1H, s) 7,75–7,83 (1H, m), 8,69 (1H, t, J = 8,0 Hz)
127	CD_3OD	400	1,07–1,17 (6H, m), 1,66–1,73 (2H, m), 1,93–2,00 (1H, m), 2,30–2,35 (1H, m), 2,96–3,04 (1H, m), 3,14–3,21 (2H, m), 3,40–3,52 (2H, m), 4,04–4,24 (3H, m), 4,65 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,88 (4H, br, s), 6,90 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,05–7,18 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,62–7,73 (2H, m)

128	CD_3OD	400	1,25–1,30 (6H, m), 1,76–1,89 (2H, m), 2,04–2,11 (1H, m), 2,37–2,44 (1H, m), 3,14–3,26 (2H, m), 3,31–3,38 (1H, m), 3,50–3,65 (2H, m), 4,15–4,37 (3H, m), 4,75 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,99 (4H, br, s), 6,96 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,40–7,46 (2H, m), 7,51–7,55 (1H, m), 7,67–7,71 (2H, m), 7,78 (1H, dd, J = 8,0 , 4,0 Hz)
129	CD_3OD	400	1,26–1,30 (5H, m), 1,78–1,87 (1H, m), 2,04–2,09 (1H, m), 2,39–2,44 (1H, m), 3,24–3,33 (3H, m), 3,44–3,63 (3H, m), 4,24–4,35 (3H, m), 4,82–4,89 (7H, m), 6,99 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,77 (1H, s), 7,84–7,89 (2H, m)
130	CD_3OD	400	1,22–1,26 (6H, m), 1,67–1,75 (2H, m), 1,92–2,01 (1H, m), 2,26–2,32 (1H, m), 3,11–3,17 (2H, m), 3,30–3,33 (1H, m), 3,44–3,58 (2H, m), 4,09–4,14 (2H, m), 4,17–4,24 (1H, m), 4,71 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,93 (5H, br s), 6,85 (1H, d, J = 12,0 Hz), 6,92–7,01 (1H, m), 7,07–7,13 (2H, m), 7,34 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,47–7,61 (3H, m)

131	CD_3OD	400	1,27 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,72–1,81 (1H, m), 1,85–1,96 (1H, m), 2,06–2,19 (1H, m), 2,42–2,49 (1H, m), 2,89–2,96 (2H, m), 3,09–3,29 (4H, m), 3,65–3,73 (1H, m), 4,10 (1H, t, J = 8,4Hz), 4,16 (1H, d, J = 15,1Hz), 4,31 (1H, d, J = 15,1Hz), 4,65 (1H, dd, J = 7,0,8,7Hz), 4,86 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,01–7,04 (1H, m), 7,10–7,24 (2H, m), 7,74–7,78 (2H, m), 8,65–8,75 (1H, m)
132	CD_3OD	400	0,95 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,55–1,61 (3H, m), 1,62–1,68 (1H, m), 1,70–1,87 (1H, m), 2,00–2,12 (1H, m), 2,34–2,44 (1H, m), 2,89–3,33 (6H, m), 3,58–3,71 (2H, m), 3,97 (1H, dd, J = 7,2,9,0Hz), 4,21 (2H, s), 4,64 (1H, dd, J = 6,4,9,0Hz), 4,86 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,00–7,04 (1H, m), 7,12–7,19 (2H, m), 7,54 (1H, dd, J = 2,2,8,9Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,7Hz)

133	CD_3OD	400	0,97 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,03 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,71–1,79 (1H, m), 1,90–2,04 (2H, m), 2,07–2,23 (1H, m), 2,39–2,48 (1H, m), 2,85–3,04 (4H, m), 3,11–3,21 (2H, m), 3,74–3,79 (1H, m), 4,13 (1H, t, J = 8,5Hz), 4,18–4,34 (2H, m), 4,65 (1H, dd, J = 6,7,8,85Hz), 4,87 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 9,4Hz), 7,01–7,05 (1H, m), 7,11–7,20 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 10,1Hz), 7,78–7,81 (1H, m), 8,73–8,76 (1H, m)
135	CD_3OD	400	1,70–1,80 (1H, m), 1,81–2,00 (1H, m), 2,05–2,20 (1H, m), 2,30–2,50 (1H, m), 2,80–2,95 (1H, m), 3,10–3,40 (6H, m), 3,70–3,85 (1H, m), 3,95–4,00 (1H, m), 4,05–4,15 (1H, m), 4,20–4,50 (3H, m), 4,60–4,70 (1H, m), 6,90–7,10 (1H, m),7,11–7,30 (1H, m), 7,65–7,75 (1H, m), 7,80–7,90 (1H, m), 8,65–8,80 (1H, m)
136	CD_3OD	400	1,27 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,71–1,80 (1H, m), 1,83–1,94 (1H, m), 2,07–2,17 (1H, m), 2,37–2,44 (1H, m), 2,89–2,98 (2H, m), 3,07–3,32 (6H, m), 3,66–3,72 (1H, m), 4,09 (1H, t, J = 8,4Hz), 4,15–4,36 (2H, m), 4,63–4,67 (1H, m), 6,95–7,09 (3H, m), 7,22–7,30 (2H, m), 7,72–7,86 (2H, m), 8,69–8,72 (1H, m)

137	CD_3OD	400	1,25–1,28 (3H, m), 1,66–1,70 (1H, m), 1,82–1,87 (1H, m), 2,04–2,12 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,36–2,41 (1H, m), 2,86–2,92 (1H, m), 3,10–3,27 (5H, m), 3,31–3,33 (1H, m), 3,65–3,71 (1H, m), 4,10 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,18–4,28 (2H, m), 4,65–4,69 (1H, m), 4,87 (2H, br, s), 6,88 (1H, d, J = 12,0 Hz), 6,96–7,06 (3H, m), 7,10–7,17 (1H, m), 7,61–7,73 (2H, m)
138	CD_3OD	400	1,25–1,28 (3H, m), 1,69–1,74 (1H, m), 1,83–1,97 (1H, m), 2,08–2,14 (1H, m), 2,40–2,45 (1H, m), 2,91–2,96 (1H, m), 3,11–3,33 (5H, m), 3,616–3,72 (1H, m), 4,12 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,19–4,28 (2H, m), 4,69 (1H, t, J = 4,0 Hz), 4,89 (3H, br, s), 6,97 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,17–7,19 (1H, m), 7,22–7,29 (3H, m), 7,72 (1H, s), 7,77 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz)
139	CD_3OD	400	0,97 (3H, t, J = 7,4Hz), 1,65–1,77 (4H, m), 1,85–1,92 (1H, m), 2,07–2,15 (1H, m), 2,37–2,44 (1H, m), 2,90–2,96 (2H, m), 3,03–3,20 (4H, m), 3,68–3,73 (1H, m), 4,10 (1H, t, J = 8,2Hz), 4,20–4,29 (2H, m), 4,65 (1H, dd, J = 6,98, 8,61Hz), 4,86 (1H, s), 6,95–7,02 (3H, m), 7,22–7,25 (2H, m), 7,72–7,76 (2H, m), 8,69–8,72 (1H, m)

140	CD_3OD	400	1,65–1,70 (1H, m), 1,85–2,00 (1H, m), 2,10–2,25 (1H, m), 2,35–2,50 (1H, m), 2,80–2,90 (1H, m), 3,00–3,10 (1H, m), 3,25–3,40 (4H, m), 3,45–3,60 (1H, m), 4,10–4,40 (5H, m), 4,50–4,60 (1H, m), 6,90–7,00 (1H, m), 7,05–7,20 (2H, m), 7,40–7,65 (5H, m), 7,70–7,80 (2H, m), 8,60–8,80 (1H, m)
141	CD_3OD	270	1,69–2,03 (4H, m), 2,89–2,94 (1H, m), 3,12–3,32 (4H, m), 4,17–4,28 (5H, m), 4,30–4,35 (1H, m), 4,96 (3H, br, s), 6,95 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,15–7,19 (2H, m), 7,33–7,42 (6H, m), 7,73–7,76 (2H, m)
143	CD_3OD	400	1,71–1,76 (1H, m), 1,89–1,98 (1H, m), 2,12–2,18 (1H, m), 2,43–2,50 (1H, m), 2,84–2,90 (1H, m), 3,02–3,07 (1H, m), 3,31–3,33 (1H, m), 3,52–3,57 (1H, m), 4,11–4,18 (2H, m), 4,27–4,38 (3H, m), 4,56 (1H, dd, J = 7,2,8,3Hz), 4,86 (3H, s), 6,96–6,99 (2H, m), 7,05–7,17 (2H, m), 7,39–7,48 (3H, m), 7,53 (1H, s), 7,75–7,77 (2H, m), 8,63–8,66 (1H, m)

144	CD_3OD	400	1,50–2,00 (6H, m), 2,78 (3H, s), 2,85–2,95 (1H, m), 3,05–3,15 (2H, m), 3,25–3,35 (2H, m), 3,40–3,50 (1H, m), 3,55–3,70 (1H, m), 4,10–4,30 (2H, m), 4,50–4,60 (1H, m), 4,80–5,00 (1H, m), 6,90–7,20 (4H, m), 7,65–7,80 (2H, m), 8,70–8,80 (1H, m)
145	CD_3OD	400	1,52–1,63 (2H, m), 1,72–1,93 (4H, m), 2,78 (3H, s), 2,86–2,97 (2H, m), 3,08–3,14 (2H, m), 3,46–3,54 (1H, m), 3,65–3,69 (1H, m), 4,16 (1H, d, J = 15,1Hz), 4,25 (1H, d, J = 15,1Hz), 4,59 (1H, dd, J = 7,3,8,4Hz), 4,86 (3H, s), 6,92–7,02 (3H, m), 7,21–7,24 (2H, m), 7,69–7,71 (2H, m)
146	CD_3OD	400	1,32 (6H, dd, J = 6,66,25,1), 1,56–1,61 (1H, m), 1,68–1,97 (4H, m), 2,90–2,98 (2H, m), 3,00–3,14 (1H, m), 3,44 (1H, d, J = 13,05Hz), 3,54–3,74 (2H, m), 3,94–3,97 (1H, m), 4,14–4,30 (2H, m), 4,55–4,61 (1H, m), 4,86 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,06–7,12 (1H, m), 7,13–7,21 (2H, m), 7,76–7,81 (2H, m), 8,69–8,72 (1H, m), 8,86–8,92 (1H, m)

147	CD_3OD	270	1,25–1,40 (6H, m), 1,44–1,92 (5H, m), 2,80–2,97 (2H, m), 3,30–3,36 (2H, m), 3,74–3,90 (2H, m), 4,11–4,28 (2H, m), 4,55–4,60 (1H, m), 4,90 (5H, br, s), 6,92–7,00 (2H, m), 7,19–7,24 (2H, m), 7,66–7,69 (2H, m), 8,67–8,69 (1H, m)
148	CD_3OD	400	1,82–1,88 (1H, m), 2,62–2,79 (1H, m), 2,91 (3H, s), 2,94–3,00 (1H, m), 3,08–3,18 (1H, m), 3,28–3,32 (1H, m), 3,57 (1H, d, J = 11,6Hz), 4,07–4,34 (3H, m), 4,49 (1H, s, br), 4,62–4,69 (1H, m), 4,92 (3H, s), 6,96 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,00–7,03 (1H, m), 7,11–7,24 (2H, m), 7,73–7,81 (2H, m), 8,69–8,11 (1H, m)
149	CD_3OD	400	2,87–2,98 (1H, m), 3,00 (3H, s), 3,04–3,15 (2H, m), 3,20–3,26 (1H, m), 4,16–4,18 (2H, m), 4,20–4,34 (1H, m), 4,43 (1H, d, J = 15,4Hz), 4,57 (1H, d, J = 15,5Hz), 4,65 (1H, dd, J = 7,05, 8,61Hz), 4,86 (4H, s), 6,97 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,04–7,07 (1H, m), 7,12–7,36 (4H, m), 7,74–7,79 (2H, m), 8,72–8,75 (2H, m)

150	CD_3OD	270	1,28–1,30 (6H, m), 2,75 (3H, s), 2,89–2,97 (2H, m), 3,07–3,30 (2H, m), 3,40–3,45 (1H, m), 3,83–3,95 (2H, m), 4,12–4,27 (2H, m), 4,65 (1H, t, J = 6,9 Hz), 4,95 (2H, br, s), 6,93–6,96 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,71 (2H, br, s)
151	CD_3OD	270	1,25–1,50 (9H, m), 2,59 (3H, s), 2,85–3,15 (2H, m), 3,25–3,35 (2H, m), 3,75–3,95 (2H, m), 4,05–4,35 (2H, m), 4,55–4,70 (1H, m), 4,90–5,10 (2H, m), 6,85–6,95 (1H, m), 7,10–7,20 (1H, m), 7,35–7,45 (2H, m), 7,60–7,75 (2H, m)
152	CD_3OD	270	2,79 (3H, s), 2,85–3,30 (3H, m), 3,80–3,95 (2H, m), 4,10–4,30 (4H, m), 4,60–4,70 (1H, m), 4,90–5,10 (1H, m), 6,90–7,00 (1H, m), 7,10–7,20 (1H, m), 7,30–7,50 (8H, m), 7,60–7,80 (2H, m), 8,60–8,80 (1H, m)
153	CD_3OD	270	2,86 (6H, s), 2,90–310 (2H, m), 3,25–3,40 (2H, m), 3,85–4,30 (2H, m), 4,55–4,70 (1H, m), 4,80–5,00 (1H, m), 6,90–7,00 (1H, m), 7,10–7,20 (1H, m), 7,30–7,50 (2H, m), 7,60–7,80 (2H, m), 8,65–8,80 (1H, m)

154	CD_3OD	270	0,98 (6H, d, J = 6,43Hz), 1,95–2,15 (1H, m), 2,70–3,15 (7H, m), 3,25–3,40 (1H, m), 3,80–4,05 (2H, m), 4,10–4,35 (2H, m), 4,60–4,70 (1H, m), 4,90–5,20 (2H, m), 6,90–7,00 (1H, m), 7,10–7,20 (1H, m), 7,35–7,50 (2H, m), 7,65–7,80 (2H, m), 8,70–8,80 (1H, m)
155	CD_3OD	270	0,75–0,90 (7H, m), 1,25–1,40 (7H, m), 1,60–1,80 (1H, m), 2,60 (3H, s), 2,65–3,05 (5H, m), 3,60–3,95 (2H, m), 4,10–4,40 (2H, m), 4,60–4,70 (1H, m), 6,90–7,10 (1H, m), 7,15–7,25 (1H, m), 7,40–7,50 (2H, m), 7,60–7,80 (2H, m), 8,70–8,90 (1H, m)
156	CD_3OD	270	1,20–1,40 (6H, m), 2,75 (3H, s), 2,85–3,15 (2H, m), 3,25–3,35 (1H, m), 3,40–4,00 (1H, m), 4,10–4,30 (2H, m), 4,55–4,70 (1H, m), 4,80–5,10 (4H, m), 6,90–7,40 (4H, m) 7,65–7,90 (2H, m), 8,70–8,80 (1H, m)
157	CD_3OD	400	1,16 (3H, d, J = 6,1Hz), 1,27 (6H, d, J = 6,5Hz), 1,34 (3H, d, J = 6,1Hz), 2,90–3,16 (2H, m), 3,65–3,73 (2H, m), 3,81–3,97 (2H, m), 4,17–4,28 (2H, m), 4,59–4,69 (1H, m), 6,95–6,98 (1H, m), 7,0–7,05 (1H, m), 7,12–7,19 (2H, m), 7,73–7,79 (2H, m), 8,73–8,76 (1H, m).

158	CD_3OD	400	0,95 (6H, t, J = 7,3Hz), 1,65 (4H, br s), 2,89–2,95 (1H, m), 3,03–3,16 (6H, m), 3,88–4,03 (2H, m), 4,22–4,24 (2H, m), 4,63–4,67 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,03–7,06 (1H, m), 7,12–7,19 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 1,2Hz), 7,78 (1H, dd, J = 9,2, 2,1Hz), 8,74 (1H, t, J = 5,9Hz).
159	CD_3OD	400	1,00 (12H, dd, J = 6,6,3,0Hz), 2,00–2,04 (2H, m), 2,89–3,18 (6H, m), 3,96–4,12 (2H, m), 4,24–4,25 (2H, m), 4,66–4,71 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,04–7,07 (1H, m), 7,12–7,19 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,79 (1H, dd, J = 9,2, 2,1Hz).
160	CD_3OD	400	2,91–3,10 (4H, m), 3,21–3,33 (3H, m), 3,78–3,89 (2H, m), 4,12–4,28 (2H, m), 4,60 (1H, s, J = 7,6Hz), 6,95 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,00–7,03 (1H, m), 7,09–7,16 (2H, m), 7,25–7,37 (5H, m),7,71–7,75 (2H, m), 8,69 (1H, t, J = 5,8Hz).
161	CD_3OD	400	2,92–3,13 (7H, m), 3,32–3,38 (2H, m), 3,98–4,09 (2H, m), 4,17–4,27 (2H, m), 4,61–4,65 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,01–7,04 (1H, m), 7,08–7,17 (2H, m), 7,24–7,35 (5H, m), 7,72 (1H, s), 7,75 (1H, dd, J = 9,2, 2,0Hz), 8,73 (1H, t, J = 5,8Hz).

162	CD_3OD	400	2,86–2,95 (4H, m), 3,01–3,14 (1H, m), 3,87–4,04 (4H, m), 4,14–4,24 (2H, m), 4,58–4,66 (1H, m), 6,24–6,31 (1H, m), 6,87–7,03 (3H, m), 7,07–7,50 (7H, m), 7,71–7,77 (2H, m), 8,69–8,84 (1H, m).
163	CD_3OD	400	2,83 (3H, s), 2,89–2,95 (1H, m), 3,02–3,11 (1H, m), 3,89–3,99 (2H, m), 4,15–4,30 (4H, m), 4,59–4,63 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,00–7,04 (1H, m), 7,10–7,17 (2H, m), 7,46–7,51 (4H, m), 7,72 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,76 (1H, dd, J = 9,1, 2,1Hz), 8,72 (1H, t, J = 5,9Hz).
164	CD_3OD	400	2,84 (3H, s), 2,90–2,95 (1H, m), 3,02–3,12 (1H, m), 3,90–4,01 (2H, m), 4,16–4,34 (4H, m), 4,60–4,64 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,00–7,04 (1H, m), 7,10–7,17 (2H, m), 7,42–7,57 (4H, m), 7,72 (1H, d ,J = 1,1Hz), 7,76 (1H, dd, J = 9,1, 2,0Hz), 8,72 (1H, t, J = 5,8Hz).
165	CD_3OD	400	2,87 (3H, s), 2,90–2,95 (1H, m), 3,02–3,12 (1H, m), 3,97–4,08 (2H, m), 4,19–4,27 (2H, m), 4,43–4,54 (2H, m), 4,60–4,64 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,01–7,04 (1H, m), 7,10–7,17 (2H, m), 7,42–7,63 (4H, m), 7,72 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J = 9,1, 2,1Hz), 8,72 (1H, t, J = 5,8Hz).

166	CD_3OD	400	2,8 1 (3H, s), 2,89–2,94 (1H, m), 3,06–3,11 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,87–3,94 (2H, m), 4,15–4,27 (4H, m), 4,59–4,63 (1H, m), 6,9 5 (1H, d, J = 9,0Hz), 6,99–7,03 (3H, m), 7,10–7,17 (2H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,72 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,75 (1H, dd, J = 9,1, 2,1Hz), 8,71 (1H, t, J = 5,8Hz).
167	CD_3OD	400	1,55–1,85 (6H, m), 2,91–3,12 (4H, m), 3,35–3,45 (2H, m), 3,83–3,94 (2H, m), 4,16–4,30 (2H, m), 4,60–4,65 (1H, s), 6,96 (1H, d, J = 9,4Hz), 7,01–7,04 (1H, m), 7,10–7,19 (2H, m), 7,72 (1H, d, J = 1,2Hz), 7,76 (1H, dd, J = 9,2, 2,1Hz), 8,71 (1H, t, J = 5,8Hz).
168	CD_3OD	400	2,87 (3H, s), 2,90–2,95 (1H, m), 3,02–3,12 (1H, m), 3,97–4,08 (2H, m), 4,19–4,27 (2H, m), 4,43–4,54 (2H, m), 4,60–4,64 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,01–7,04 (1H, m), 7,10–7,17 (2H, m), 7,42–7,63 (4H, m), 7,72 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J = 9,1, 2,1Hz), 8,72 (1H, t, J = 5,8Hz).

169	CD_3OD	400	0,94–1,02 (2H, m), 1,16–1,37 (3H, m), 1,68–1,77 (6H, m), 2,88 (3H, s), 2,92–2,95 (3H, m), 3,10–3,15 (1H, m), 3,87–4,00 (2H, m), 4,18–4,28 (2H, m), 4,64 (1H, t, J = 7,6Hz), 6,96 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,02–7,05 (1H, m), 7,12–7,19 (2H, m), 7,73 (1H, s), 7,78 (1H, dd, J = 9,1, 2,0Hz), 8,73 (1H, t, J = 5,8Hz).
170	CD_3OD	400	1,55–1,85 (6H, m), 2,91–3,12 (4H, m), 3,35–3,45 (2H, m), 3,83–3,94 (2H, m), 4,16–4,30 (2H, m), 4,60–4,65 (1H, s), 6,96 (1H, d, J = 9,4Hz), 7,01–7,04 (1H, m), 7,10–7,19 (2H, m), 7,72 (1H, d, J = 1,2Hz), 7,76 (1H, dd, J = 9,2, 2,1Hz), 8,71 (1H, t, J = 5,8Hz)
171	CD_3OD	400	2,92–2,97 (1H, m), 3,07–3,14 (1H, m), 3,31–3,32 (4H, m), 3,92–4,04 (6H, m), 4,17–4,26 (2H, m), 4,59–4,6 5 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,01–7,04 (1H, m), 7,10–7,17 (2H, m), 7,72 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J = 9,1, 2,0Hz), 8,73 (1H, t, J = 5,9Hz).

172	CD_3OD	400	2,93–2,99 (1H, m), 3,10–3,21 (3H, m), 3,56 (2H, t, J = 6,0Hz), 4,05–4,28 (4H, m), 4,45 (2H, s), 4,64–4,69 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,03–7,06 (1H, m), 7,13–7,20 (3H, m), 7,26–7,34 (3H, m),7,73 (1H, d, J = 1,2Hz), 7,78 (1H, dd, J = 9,2, 2,0Hz), 8,76 (1H, t, J = 5,9Hz).
173	CD_3OD	400	1,85–1,94 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 6,3Hz), 2,82–2,99 (2H, m), 3,13–3,25 (2H, m), 3,66–3,76 (2H, m), 4,09–4,13 (2H, m), 4,48–4,53 (1H, m), 6,09–6,12 (1H, m), 6,49–6,52 (1H, m), 6,77–6,97 (6H, m), 7,60 (1H, d, J = 1,4Hz), 7,66 (1H, dd, J = 9,2, 2,1Hz), 8,52 (1H, t, J = 5,8Hz).
174	CD_3OD	400	2,89–2,96 (1H, m), 2,99 (3H, s), 3,04–3,09 (1H, m), 3,91 (2H, d, J = 1,4Hz), 4,20–4,21 (2H, m), 4,58–4,63 (1H, m), 6,65 (2H, d, J = 8,1Hz), 6,75 (1H, t, J = 7,3Hz), 6,88–6,93 (2H, m), 6,99–7,10 (2H, m),7,12–7,18 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 1,2Hz), 7,73 (1H, dd, J = 9,2, 2,1Hz), 8,58 (1H, t, J = 5,8Hz).

175	CD_3OD	400	1,31 (6H, d, J = 6,5Hz), 1,39 (3H, d, J = 6,6Hz), 2,69 (3H, s), 2,93–3,03 (1H, m), 3,07–3,13 (1H, m), 3,52 (1H, s, br), 4,01 (1H, q, J = 6,6Hz), 4,17–4,28 (2H, m), 4,57–4,61 (1H, m), 4,86 (3H, s), 6,97 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,02–7,05 (1H, m), 7,11–7,24 (2H, m), 7,74–7,79 (2H, m), 8,71–8,82 (1H, m)
176	CD_3OD	400	1,26 (6H, d, J = 6,64Hz), 1,51 (3H, d, J = 6,85), 2,64 (3H, s), 2,90–2,98 (2H, m), 3,07–3,17 (1H, m), 3,94 (1H, q, J = 6,8Hz), 4,16–4,21 (1H, m), 4,27–4,31 (1H, m), 4,60–4,80 (1H, m), 4,86 (3H, s), 6,97 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,05–7,07 (1H, m), 7,14–7,22 (2H, m), 7,74–7,84 (2H, m), 8,70–8,89 (1H, m)
178	CD_3OD	400	0,43–0,54 (1H, m), 0,58–0,65 (6H, m), 0,97–1,10 (1H, m), 1,78–1,83 (1H, m), 2,64 (6H, s), 2,66–2,72 (1H, m), 2,89–2,99 (2H, m), 3,45–3,53 (2H, m), 3,96–4,08 (2H, m), 4,31–4,37 (1H, m), 6,76 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,86–6,88 (1H, m), 6,93–7,00 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 1,2Hz), 7,60 (1H, dd, J = 2,1, 9,2Hz), 8,51–8,59 (2H, m)

179	CD_3OD	400	1,07 (9H, s), 3,00 (6H, s), 3,08–3,17 (2H, m), 3,62 (1H, s), 4,21–4,29 (2H, m), 4,52–4,58 (1H, m), 4,86 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,06–7,09 (1H, m), 7,14–7,21 (2H, m), 7,76–7,79 (2H, m), 8,74–8,77 (1H, m), 8,94–8,96 (1H, m)
180	CD_3OD	400	1,32 (6H, d, J = 8,0 Hz), 2,62–2,68 (5H, m), 2,84–2,95 (2H, m), 3,11–3,16 (2H, m), 3,81–3,86 (2H, m), 4,23 (3H, d, J = 4,0 Hz), 4,59–4,66 (2H, m), 6,95–7,04 (3H, m), 7,23–7,27 (2H, m), 7,69–7,77 (1H, m), 7,83 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz), 8,70 (1H, t, J = 8,0 Hz)
181	CD_3OD	400	1,14–1,18 (2H, m), 1,23 (6H, d, J = 6,6Hz), 1,28–1,39 (2H, m), 1,50 (3H, d, J = 6,9Hz), 2,61 (3H, s), 2,85–2,94 (1H, m), 3,11–3,25 (1H, m), 3,91 (1H, t, J = 6,7Hz), 4,18 (1H, d, J = 15,1Hz), 4,28 (1H, d, J = 15,1Hz), 4,58–4,78 (1H, m), 4,86 (1H, s), 6,92–6,96 (1H, m), 6,98–7,04 (2H, m), 7,25–7,28 (2H, m), 7,74–7,78 (2H, m)

182	CD_3OD	400	0,67–0,76 (1H, m), 0,83–0,87 (6H, m), 1,18–1,24 (1H, m), 1,99–2,05 (1H, m), 2,87 (6H, s), 2,89–2,97 (1H, m), 3,12–3,17 (1H, m), 3,62 (1H, d, J = 5,0Hz), 4,28 (2H, d, J = 5,7Hz), 4,58 (1H, t, J = 4,2Hz), 4,86 (3H, s), 6,96–7,06 (3H, m), 7,27–7,30 (2H, m), 7,75–7,80 (2H, m), 8,73–8,76 (1H, m)
183	CD_3OD	400	1,05 (9H, s), 2,90–2,98 (1H, m), 3,00 (6H, s), 3,08–3,17 (1H, m), 3,59 (1H, s), 4,23 (2H, d, J = 5,8Hz), 4,52–4,60 (1H, m), 4,86 (3H, s), 6,89–7,03 (3H, m), 7,26–7,29 (2H, m), 7,73–7,76 (2H, m), 8,71–8,73 (1H, m)
184	CD_3OD	400	1,25–1,50 (6H, m), 2,40–2,60 (1H, m), 2,65–2,80 (1H, m), 3,00–3,20 (2H, m), 3,25–3,40 (3H, m), 4,05–4,40 (4H, m), 4,85–5,05 (2H, m), 6,70–7,00 (3H, m), 7,05–7,20 (3H, m), 7,25–7,35 (3H, m), 7,65–7,80 (2H, m), 8,60–8,70 (1H, m)
185	CD_3OD	400	2,49–2,55 (1H, m), 2,70–2,81 (1H, m), 2,99 (6H, s), 3,02–3,08 (1H, m), 3,33–3,37 (1H, m), 3,99–4,03 (1H, m), 4,18–4,24 (3H, m), 4,87 (3H, s), 6,73–6,76 (1H, m), 6,82–6,90 (1H, m), 6,95 (1H, dd, J = 1,8, 8,3Hz), 7,03–7,10 (1H, m), 7,15–7,18 (2H, m), 7,21–7,27 (3H, m), 7,72–7,75 (2H, m), 8,55–8,68 (1H, m)

186	CD_3OD	270	0,8–2,1 (31H, m), 2,49 (3H, s), 3,6–3,9 (1H, m), 4,20–4,50 (3H, m), 6,7–6,9 (1H, m), 7,70–7,85 (1H, m), 7,9–8,1 (1H, m)
187	CD_3OD	270	0,7–1,91 (33H, m), 2,56 (3H, s), 3,70–3,90 (1H, s), 4,20–4,55 (3H, m), 6,7–6,9 (1H, m), 7,7–7,9 (1H, m), 8,5–8,9 (1H, m)
188	d6DMSO	270	0,8–1,0 (6H, m), 1,1–1,3 (1H, m), 1,5–1,8 (1H, m), 2,4–2,8 (9H, m), 2,8–2,9 (1H, m), 3,0–3,1 (1H, m), 3,2–3,7 (3H, m), 4,0–4,2 (1H, m), 4,7–4,8 (1H, m), 6,85 (1H,d, J = 7Hz), 7,2–7,3 (1H, m), 7,5–7,6 (2H, m), 7,7–7,8 (1H, m), 8,5–8,6 (1H, m), 8,75–8,8 (1H, m).
189	CD_3OD	270	3,6–4,0 (1H, m), 4,1–4,4 (6H, m), 4,7–5,2 (5H, m), 5,9–6,3 (5H, m), 6,4–6,6 (1H, m), 8,5–8,7 (1H, m), 8,9–9,1 (1H, m), 9,2–9,3 (2H, m), 9,4–9,7 (1H, m), 10,6–10,5 (1H, m)
190	CD_3OD	270	1,7–2,3 (4H, m), 2,4–2,7 (5H, m), 2,8–3,4 (7H, m), 3,6–3,8 (1H, m), 4,0–4,4 (3H, m), 4,6–4,8 (1H, m), 6,7–6,9 (1H, m), 7,0–7,2 (1H, m), 7,3–7,4 (2H, m), 7,6–7,9 (1H, m) 8,6–8,9 (1H, m)
191	d^6DMSO	270	2,4–2,6 (3H, s), 2,6–2,8 (9H, m), 4,1 (3H, s), 4,4–4,6 (1H, s), 6,8–6,9 (1H, m), 7,2–7,4 (1H, m), 7,4–7,8 (5H, m)

192	d^6DMSO	270	2,43 (3H, s), 2,4 (3H, s), 2,5–2,9 (2H, m), 3,5–3,8 (3H, m), 4,0–4,4 (3H, m), 4,5–4,7 (2H, m), 6,8–6,9 (1H, m), 7,1–7,2 (1H, m), 7,4–7,6 (2H, m), 7,8–7,9 (1H, m), 8,8–8,9 (1H, m), 9,0–9,1 (1H, m)
193	CD_3OD	270	2,3 (3H, s), 2,6 (4H, s), 2,7–2,8 (3H, m), 2,9–3,15 (3H, m), 3,3–3,4 (3H, m), 4,0–4,4 (5H, br, m), 6,7 (1H, d,J = 7 Hz), 6,9–7,0 (1H, m), 7,1–7,2 (3H, m), 7,25–7,3 (4H, m), 7,4–7,5 (1H, m), 7,6–7,7 (1H, m)
194	CD_3OD	270	2,4–2,6 (3H, s), 2,7–3,2 (4H, m), 3,2–3,2 (5H, m), 4,0–4,1 (3H, m), 4,2–4,4 (2H, m), 4,5–4,6 (1H, m), 6,8–6,9 (1H, m), 7,0–7,3 (5H, m), 7,2–7,4 (2H, m), 7,6–7,8 (1H, m)
195	CD_3OD	270	2,3–2,4 (4H, m), 2,6–3,1 (4H, m), 3,3–3,4 (5H, m), 4,0–4,1 (2H, m), 4,2–4,3 (1H, m), 4,1–4,5 (1H, m), 6,8–6,9 (1H, m), 7,0–7,3 (3H, m), 7,3–7,6 (4H, m), 7,7–7,9 (1H, s)
196	CD_3OD	270	2,4–2,5 (4H, m), 2,8–3,1 (3H, m), 3,15–3,2 (1H, m), 3,2–3,3 (3H, m), 4,0–4,1 (1H, m), 4,2–4,4 (3H, m) 4,5–4,8 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 7 Hz), 7,1–7,2 (1H, m), 7,3–7,4 (2H, m), 7,45–7,5 (1H, m), 7,6–7,8 (1H, m), 8,0–8,1 (1H, m), 8,6–8 (3H, m)

197	CD_3OD	270	3,0–3,1 (4H, m), 4,1–4,4 (3H, m), 4,7–4,9 (2H, m), 5,75 (2H, s), 6,25 (2H, d, J = 7 Hz), 6,45 (2H, d, J = 7H), 7,0–7,4 (9H, m), 9,8–9,9 (1H, m)
198	CD_3OD	270	0,7–0,95 (2H, m), 1,0–1,25 (2H, m), 1,3–1,5 (3H, m), 1,6–2,0 (3H, m), 2,4–2,6 (3H, m), 2,8–3,0 (1H, m), 3,1–3,4 (8H, m)3,5–3,8 (1H, m), 4,1–4,4 (3H, m), 4,6–4,8 (1H, m), 6,7–6,9 (1H, m), 7,1–7,3 (1H, m), 74–7,6 (2H, m), 7,7–7,8 (1H, m)
199	CD_3OD	270	2,4–2,5 (4H, m), 2,8–3,1 (3H, m), 3,15–3,2 (1H, m), 3,2–3,3 (3H, m), 4,0–4,1 (1H, m), 4,2–4,4 (3H, m) 4,5–4,8 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 7 Hz), 7,1–7,2 (1H, m), 7,3–7,4 (2H, m), 7,45–7,5 (1H, m), 7,6–7,8 (1H, m), 8,0–8,1 (1H, m), 8,6–8,8 (3H, m)
200	d^6DMSO	270	1,0–1,3 (6H, m), 1,4–1,7 (5H, m), 2,4 (3H, s), 2,6 (2H, s), 2,7–2,9 (1H, m), 3,0–3,1 (1H, m), 3,7–3,8 (1H, m), 4,0–4,3 (2H, m), 4,7–4,8 (1H, m) 6,8–6,9 (1H, m), 7,1–7,2 (1H, m), 7,4–7,6 (2H m), 7,7 (1H, d, J = 8Hz), 7,9–8,1 (4H, m), 8,6–8,7 (1H, m) 8,9–8,0 (1H, m)

201	CD_3OD	270	1,8–1,9 (2H, m), 2,0–2,1 (1H, m), 2,4–2,5 (3H, s), 2,8–3,1 (3H, m), 3,2–3,3 (8H, m), 3,7–3,8 (1H, m), 4,9–5,1 (1H, m) 6,7–6,9 (1H, m), 7,1–7,2 (1H, m), 7,3–7,4 (2H, m), 7,6–7,8 (1H, m)
202	CD_3OD	270	2,4 (3H, s), 2,7–3,0 (3H, m), 3,1–3,2 (2H, m), 3,3 (3H, s), 4,0–4,4 (5H, m), 4,6–4,8 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 7 Hz), 7,1–7,4 (8H, m), 7,75 (1H, d, J = 7Hz)
203	CD_3OD	270	0,8–0,9 (6H, m), 1,3–1,4 (1H, m), 1,8–1,7 (1H, m), 2,25 (3H, s), 2,6 (3H, s), 3,3–3,5 (3H, m), 3,6–3,7 (2H, m), 4,0–4,3 (2H, m), 4,8–4,9 (2H, m), 6,6 (1H, d, J = 7Hz), 7,3–7,4 (5H, m), 7,5–7,6 (3H, m), 7,7–8,0 (2H, m), 8,2–8,3 (1H, m)
204	CD_3OD	400	1,72–1,77 (1H, m), 1,87–1,96 (1H, m), 2,10–2,17 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,89 (3H, s), 2,91–2,95 (1H, m), 3,07–3,10 (1H, m), 3,12–3,21 (1H, m), 3,63–3,69 (1H, m), 4,05 (1H, t, J = 8,5Hz), 4,13–4,18 (1H, m), 4,25–4,31 (1H, m), 4,64 (1H, t, J = 8,4Hz), 4,86 (3H, s), 6,78 (1H, d, J = 9,0Hz), 6,96–7,00 (2H, m), 7,19–7,28 (2H, m), 7,68 (2H, d, J = 9,1Hz), 8,65–8,67 (1H, m)

205	CD_3OD	400	1,75–1,82 (1H, m), 1,89–1,96 (1H, m), 2,14–2,18 (1H, m), 2,47 (3H, s), 2,89 (3H, s), 2,92–2,93 (1H, s), 3,06–3,11 (1H, m), 3,15–3,22 (1H, m), 3,64–3,70 (1H, m), 4,06 (1H, t, J = 8,6Hz), 4,13–4,18 (1H, m), 4,27–4,32 (1H, m), 4,64 (1H, t, J = 8,1Hz), 4,86 (3H, s), 6,79 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,00–7,07 (1H, m), 7,09–7,19 (2H, m), 7,71 (2H, d, J = 9,1Hz), 8,67–8,69 (1H, m)
206	CD_3OD	400	1,71–1,80 (1H, m), 1,86–1,98 (1H, m), 2,10–2,20 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,42–2,48 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,88 (3H, s), 2,91–2,95 (1H, m), 3,05–3,10 (1H, m), 3,14–3,21 (1H, m), 3,64–3,70 (1H, m), 4,09 (1H, t, J = 8,4Hz), 4,21–4,33 (2H, m), 4,60–4,65 (1H, m), 6,66 (1H, s), 7,00–7,03 (1H, m), 7,09–7,17 (2H, m), 8,47 (1H, t, J = 4,9Hz), 8,87 (1H, d, J = 7,6Hz)
207	CD_3OD	400	0,80 (3H, d, J = 6,8Hz), 0,83–0,89 (4H, m), 1,27–1,36 (1H, m), 1,76–1,82 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,60 (3H, s), 2,88–2,94 (1H, m), 3,08–3,13 (1H, m), 3,66 (1H, d, J = 4,9Hz), 4,30 (2H, d, J = 4,8Hz), 4,56–4,62 (1H, m), 6,67 (1H, s), 7,05–7,08 (1H, m), 7,12–7,19 (2H, m), 8,49 (1H, t, J = 4,9Hz), 8,79 (1H, d, J = 7,5Hz)

209	CD_3OD	270	0,70–0,94 (7H, m), 1,16–1,32 (1H, m), 1,65–1,74 (1H, m,) 2,20 (3H, s), 3,30–3,40 (1H, m), 3,62–3,72 (2H, m), 4,05–4,28 (2H, m), 4,78–4,84 (1H, m), 7,31–7,38 (2H, m), 7,45–7,57 (4H, m), 7,74–7,78 (1H, m), 7,84–7,87 (1H, m), 8,16 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,62 (1H, m)
210	CD_3OD	270	1,70–1,90 (3H, m), 2,05–2,30 (1H, m), 2,80–3,05 (4H, m), 3,10–3,80 (5H, m), 4,10–4,40 (2H, m), 4,45–4,60 (1H, m), 6,90–7,05 (1H, m), 7,10–7,25 (1H, m), 7,30–7,50 (2H, m), 7,65–7,85 (2H, m), 8,25–8,40 (2H, m)
211	CD_3OD	270	0,50–0,70 (3H, m), 0,75–0,90 (3H, m), 0,95–1,15 (1H, m), 1,40–1,70 (2H, m), 1,95–2,10 (1H, m), 2,80–2,95 (4H, m), 3,15–3,40 (4H, m), 3,50–3,70 (1H, m), 4,10–4,40 (2H, m), 4,50–4,70 (1H, m), 6,90–7,05 (1H, m), 7,15–7,30 (1H, m), 7,35–7,50 (1H, m), 7,65–7,90 (2H, m), 8,30–8,40 (1H, m), 8,50–8,70 (1H, m)
212	CD_3OD	270	1,25–1,40 (3H, m), 2,80–3,15 (8H, m), 3,25–3,35 (2H, m), 4,10–4,60 (4H, m), 6,90–7,00 (1H, m), 7,10–7,20 (1H, m), 7,30–7,50 (2H, m), 7,60–7,80 (2H, m), 8,15–8,30 (1H, m), 8,40–8,55 (1H, m)

213	CD_3OD	270	0,58 (2H, d, J = 6,7 Hz), 0,89 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,04–1,09 (1H, m), 1,53–1,56 (1H, m), 1,77–1,83 (1H, m), 2,86 (3H, s), 3,16–3,41 (3H, m), 3,86–3,90 (1H, m), 4,11–4,21 (2H, m), 4,90 (7H, s), 6,87 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,32–7,41 (3H, m), 7,63 (2H, d, J = 9,9 Hz), 7,86 (2H, t, J = 5,5 Hz), 8,39 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,71 (1H, d, J = 7,2 Hz)
214	CD_3OD	270	0,87–1,27 (18H, m), 1,30–1,80(14H, m), 3,78–3,80 (1H, m), 4,17–4,23 (2H, m), 4,58 (1H, d, J = 9,1Hz), 4,91 (4H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,9Hz), 7,81 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 9,2Hz), 8,70–8,90 (1H, m)
215	CD_3OD	270	0,95–1,23 (10H, m), 1,53–1,76 (16H, m), 2,02–2,07 (4H, m), 2,40–2,60 (1H, m), 3,32–3,41 (2H, m), 4,22–4,26 (2H, m), 4,40–4,42 (1H, m), 4,61 (1H, d, J = 7,0Hz), 6,97 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,76 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,90 (1H, dd, J = 2,9Hz, 9,2Hz), 8,70–8,90 (1H, m)
217	CD_3OD	270	1,11–1,22 (17H, m), 1,56–1,70 (14H, m), 3,81 (1H, s), 4,24–4,29 (2H, m), 4,59 (1H, d, J = 7,2Hz), 4,86–4,89 (5H, m), 6,99 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,82 (1H, d), 7,93 (1H, dd, J = 2,0Hz, 9,2Hz), 8,60–8,70 (1H, m)

218	CD_3OD	270	0,98–1,28 (8H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,63–1,81 (14H, m), 2,65 (3H, s), 3,93–3,95 (1H, m), 4,17–4,20 (1H, m), 4,28–4,30 (1H, m), 4,60 (1H, d, J = 7,6Hz), 4,96 (5H, s), 6,98 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,78 (1H, d), 7,919 (1H, dd, J = 1,9Hz, 9,1Hz), 8,70–8,80 (1H, m)
219	CD_3OD	270	0,97–1,28 (18H, m), 1,54–1,70 (14H, m),2,59 (3H, s), 3,3 (1H, d, J = 4,7Hz), 4,23–4,29 (2H, m), 4,58 (1H, d, J = 7,7Hz), 4,90 (4H, s), 6,98 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,82 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,91 (1H, dd, J = 2,3Hz, 9,2Hz), 8,70–8,90 (1H, m)
220	CD_3OD	270	0,95–1,23 (8H, m), 1,52–1,73 (14H, m), 3,29–3,32 (2H, m), 3,67–3,86 (2H, m), 4,21–4,26 (1H, m), 4,63 (1H, d, J = 6,4Hz), 4,49 (5H, s), 6,98 (1H, d, J = 9,4Hz), 7,76 (1H, d), 7,89 (1H, dd, J = 2Hz, 9,2Hz), 8,60–8,70 (1H, m)
221	CD_3OD	270	1,10–1,28 (8H, m), 1,52–1,73 (14H, m), 2,72 (3H, s), 3,29–3,32 (2H, m), 3,86 (2H, dd, J = 8,9, 15,8Hz), 4,20–4,27 (2H, m), 4,63 (1H, d,J = 6,5Hz), 4,94 (3H, s), 6,97 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,76 (1H, d), 7,89 (1H, dd, J = 2,2Hz, 7,3Hz), 8,60–8,70 (1H, m)

222	CD_3OD	270	1,10–1,28 (8H, m), 1,52–1,73 (14H, m), 2,93 (6H, s), 3,29–3,32 (2H, m), 4,01 (2H, d), 4,20–4,27 (2H, m), 4,66 (1H, d), 4,94 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,77 (1H, s), 7,88 (1H, d), 8,60–8,70 (1H, m)
223		400	1,09–1,30 (12H, m), 1,64–1,76 (14H, m), 2,00–2,10 (2H, m), 2,19–2,26 (1H, m), 2,57–2,63 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,20–3,27 (1H, m), 3,71–3,77 (1H, m), 4,17–4,24 (2H, m), 4,29–4,39 (1H, m), 4,64 (1H, d, J = 7,2Hz), 6,99 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,92 (1H, dd, J = 2,1, 9,2Hz), 8,74–8,77 (1H, m)
224	CD_3OD	270	0,87–0,96 (6H, m), 1,30–1,60 (1H, m), 1,70–2,10 (1H, m), 3,22–3,26 (2H, m), 3,71–3,76 (2H, m), 3,86–4,06 (1H, m), 4,51–4,53 (1H, m), 4,86 (6H, s), 6,71–6,80 (1H, m), 7,18–7,45 (7H, m), 8,35–8,55 (1H, m)
225	CD_3OD	270	0,8–0,9 (1H, m), 1,5–1,8 (1H, m), 1,9–2,1 (1H, m), 2,2–2,4 (1H, m), 2,9 (3H, s), 2,5 (3H, s), 3,0–3,1 (3H, m), 3,3 (2H, s), 3,4–3,5 (2H, m), 3,6–3,8 (1H, m), 4,2–4,4 (3H, m), 5,65 (1H, dd, J = 7Hz), 7,0–7,1 (1H, d, J = 9Hz), 7,15–7,3 (4H, m), 7,7–7,9 (1H, m), 8,7–8,8 (1H, m)

227	CD_3OD	270	1,19–1,78 (22H, m), 4,24–4,27 (2H, m), 4,50–4,60 (1H, m), 6,19 (1H, s), 6,89–6,97 (3H, m), 7,73 (1H, s), 6,86 (1H, dd, J = 2Hz, 9Hz), 7,85–7,88 (1H, m), 11,0 (1H,s, br)
228	CD_3OD	270	3,47–3,54 (1H, m), 3,64–3,72 (1H, m), 4,04–4,11 (2H, m), 4,79–4,85 (1H, m), 4,89–4,91 (3H, m), 6,16–6,19 (1H, m), 6,81–6,93 (3H, m), 7,30–7,37 (2H, m), 7,46–7,56 (4H, m), 7,72–7,76 (1H, m), 7,84–7,88 (1H, m), 8,20 (1H, d, J = 7,9Hz), 8,40–8,60 (1H, m), 10,8–11,10 (1H, s, br)
229	CD_3OD	270	3,05–3,40 (3H, m), 4,15–4,30 (1H, m), 4,60–4,80 (1H, m), 4,90–5,00 (3H, m), 6,10–6,30 (1H, m), 6,80–7,00 (3H, m), 7,40–7,80 (3H, m), 8,55–8,70 (1H, m)
231	CD_3OD	270	2,18 (3H, s), 2,20 (3H, s), 3,54–3,60 (1H, m), 3,64–3,72 (1H, m), 4,03–4,13 (2H, m), 4,80–4,86 (1H, m), 4,89–4,91 (2H, m), 5,71 (1H, d, J = 2,5Hz), 6,16–6,19 (1H, m), 6,83 (1H, d, J = 8,9Hz), 7,33–7,367 (2H, m), 7,476–7,54 (4H, m), 7,75–7,78 (1H, m), 7,85–7,886 (1H, m), 8,21 (1H, d, J = 7,7Hz), 8,40–8,60 (1H, m), 10,8–11,10 (1H, s, br)

232	CD_3OD	270	2,17 (3H, s), 2,19 (3H, s), 3,10–3,40 (4H, m), 4,15–4,30 (1H, m), 4,60–4,80 (1H, m), 4,90–5,10 (1H, m), 5,71 (1H, s), 6,93 (1H, d, J = 9,15Hz), 7,40–7,80 (6H, m), 8,60–8,80 (1H, m), 10,30–10,50 (1H, m)
233	CD_3OD	270	2,10–2,30 (6H, m), 3,00–3,20 (2H, m), 3,25–3,40 (2H, m), 4,05–4,30 (2H, m), 4,70–4,85 (1H, m), 4,90–5,10 (1H, m), 5,72 (1H, s), 6,90–7,00 (1H, m), 7,10–7,25 (1H, m), 7,30–7,50 (2H, m), 7,65–7,80 (2H, m), 8,60–8,70 (1H, m), 10,40–10,55 (1H, m)
234	CD_3OD	270	2,18 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,90–3,10 (2H, m), 3,25–3,35 (2H, m), 3,50–3,70 (1H, m), 4,15–4,30 (2H, m), 4,60–4,75 (1H, m), 5,71 (1H, s), 6,85–7,30 (5H, m), 7,60–7,80 (2H, m), 8,50–8,70 (1H, m), 10,30–40,50 (1H, m)
235	CD_3OD	270	2,20 (6H, s), 3,00–3,35 (4H, m), 4,10–4,30 (2H, m), 4,60–4,75 (1H, m), 4,90–5,10 (1H, m), 5,72 (1H, s), 6,94 (1H, d, J = 9,15Hz), 7,10–7,30 (4H, m), 7,60–7,80 (2H, m), 8,60–8,75 (1H, m), 10,30–10,50 (1H, m)
236	CD_3OD	270	2,19 (6H, m), 3,00–3,40 (3H, m), 4,10–4,40 (2H, m), 4,60–4,80 (1H, m), 4,90–5,10 (2H, m), 5,72 (1H, s), 6,85–7,40 (5H, m), 7,60–7,80 (2H, m), 8,55–8,70 (1H, m), 10,40–10,50 (1H, m)

237	CD_3OD	270	2,19 (6H, s), 3,07–3,20 (2H, m), 3,25–3,40 (3H, m), 4,05–4,40 (2H, m), 4,60–4,80 (1H, m), 5,71 (1H, s), 6,91–6,94 (1H, m), 7,23 (4H, s), 7,65–7,71 (3H, m), 8,50–8,70 (1H, m), 10,40–10,60 (1H, m)
238	d^6–DMSO	270	1,3–1,8 (7H, m), 2,1–2,3 (6H, m), 2,5–2,6 (4H, m), 3,1–3,4 (3H, m), 4,2–4,3 (1H, d, J = 7Hz), 6,7 (1H, s), 6,9–7,0 (1H, m), 7,2–7,3 (1H, m), 7,7–8,1 (3H, m), 8,6–8,7 (1H, m), 10,9–11 (1H, s)
239	CD_3OD	270	2,19 (3H, s), 2,20 (3H, s), 3,20–3,30 (2H, m), 4,20–4,21 (2H, m), 4,78 (1H, t, J = J = 7,7Hz), 5,71 (1H, s), 6,93 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,18–7,38 (7H, m), 7,68 (1H, s), 7,73–7,77 (1H, m), 8,50–8,70 (1H, m), 10,35–10,55 (1H, m)
240	CD_3OD	270	2,19 (6H, s), 3,25–3,36 (2H, m), 4,21–4,23 (2H, m), 4,75 (1H, t, J = J = 7,4Hz), 4,89 (2H, s), 5,71 (1H, s), 6,93 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,40–7,51 (3H, m), 7,66–7,78 (4H, m), 8,50–8,70 (1H, m), 10,35–10,55 (1H, m)
241	CD_3OD	270	2,14 (3H, s), 2,18 (3H, s), 3,20–3,40 (4H, m), 4,00–4,30 (2H, m), 4,65–4,90 (1H, m), 4,95–5,05 (2H, m), 5,70 (1H, s), 6,70–7,60 (8H, m), 8,35–8,50 (1H, m), 10,30–10,50 (1H, m)

242	CD_3OD	270	2,10–2,30 (6H, m), 2,80–3,50 (5H, m), 4,20–4,40 (2H, m), 4,50–4,70 (1H, m), 5,71 (1H, s), 6,80–7,10 (3H, m), 7,10–7,30 (2H, m), 7,60–7,80 (2H, m), 8,50–8,70 (1H, m), 10,30–10,50 (1H, m)
243	CD_3OD	270	2,00–2,10 (1H, m), 2,15–2,30 (6H, m), 2,95–3,20 (2H, m), 3,25–3,35 (2H, m), 4,10–4,30 (2H, m), 4,60–4,70 (1H, m), 5,71 (1H, s), 6,90–7,20 (4H, m), 7,70–7,80 (2H, m), 8,60–7,70 (1H, m), 10,40–40,50 (1H, m)
244	CD_3OD	270	2,21 (6H, s), 2,35 (3H, s), 3,12–3,15 (2H, m), 4,14–4,20 (2H, m), 4,60–4,75 (1H, m), 4,89 (3H, s), 5,72 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,11–7,13 (5H, m), 7,61–7,65 (2H, m), 8,50–8,70 (1H, m)
245	CD_3OD	270	2,20 (3H, s), 2,22 (3H, s), 3,08–3,15 (2H, m), 4,22 (1H, s), 4,68–4,735 (1H, m), 4,89 (3H, s), 5,72 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,11–7,20 (3H, m), 7,74–7,81 (2H, m), 8,60–8,80 (1H, m), 10,43 (1H, s, br)
246	CD_3OD	270	2,19 (6H, s) 3,03–3,10 (2H, m) 4,09–4,26 (2H, m) 4,67 (1H, t, J = 7,4 Hz) 4,92 (5H, s) 5,71 (1H, s) 6,92 (1H, d, J = 9,9 Hz) 7,16–7,24 (4H, m) 7,67 (2H, d, J = 7,4 Hz)

247	CD_3OD	270	2,19 (6H, s) 3,00 (2H, br s) 3,31 (1H, s) 4,11–4,27 (2H, m) 4,60 (1H, t, J = 7,2 Hz) 4,91 (5H, s) 5,71 (1H, s) 6,07 (2H, d, J = 7,9 Hz) 6,92 (1H, d, J = 9,4 Hz) 7,02 (2H, d, J = 7,6 Hz) 8,55 (1H, s) 10,45 (1H, s)
248	CD_3OD	270	2,19 (3H, s) 2,21 (3H, s) 3,08–3,13 (2H, m) 3,30 (1H, s) 4,22–4,24 (2H, m) 4,69 (1H, t, J = 7,2 Hz) 4,90 (2H, s) 5,72 (1H, s) 6,95 (1H, d, J = 9,2 Hz) 7,05–7,17 (2H, m) 7,73–7,81 (2H, m) 8,69 (1H, t, J = 5,6 Hz) 10,43 (1H, s)
249	CD_3OD	270	2,20 (6H, s) 3,08–3,12 (2H, m) 3,30 (1H, s) 4,18–4,25 (2H, m) 4,69 (1H, t, J = 7,2 Hz) 4,90 (2H, s) 5,72 (1H, s) 6,79–6,83 (4H, m) 7,72–7,78 (2H, m) 8,67 (1H, s) 10,44 (1H, s)
250	CD_3OD	270	2,19 (6H, s) 3,31–3,42 (2H, m) 4,03–4,18 (2H, m) 4,90 (3H, s) 5,71 (1H, s) 6,81 (1H, d, J = 8,4 Hz) 7,34 (2H, s) 7,57 (2H, s) 7,86 (2H, s) 8,57 (1H, s) 10,46 (1H, s)
251	d^6–DMSO	270	2,2 (6H, s), 2,5 (3H, s), 3,0–3,3 (1H, m), 4,0–4,2 (1H, m), 4,7–4,8 (1H, m), 5,7 (1H, s), 6,9–7,0 (1H, d, J = 7Hz), 7,3 (1H, d, J = 7 Hz), 7,7–7,8 (2H, m), 8,0–8,1 (1H, m), 8,6–8,8 (1H, m), 10,9–11,0 (1H, m).

252	d^6–DMSO	270	2,1–2,3 (7, m), 2,5–2,6 (3H, m), 2,8–3,1 (2H, m), 4,0–4,2 (2H, m), 4,5–4,6 (1H, m), 5,7 (1H, s), 6,9–7,0 (1H, m) 7,0–7,2 (4H, m), 7,3–7,4 (1H, m), 7,6–7,8 (2H, m), 8,0–8,1 (1H, m), 8,6–8,7 (1H, m), 10,9–11 (1H, m)
253	d^6–DMSO	270	1,2 (9H, s), 2,1–2,15 (4H, d, J = 7Hz), 2,5 (6H, s), 2,8–3,1 (2H, m), 4,1–4,2 (2H, m), 4,6 (1H, m), 5,6 (1H, s), 6,9–7,0 (1H, d, J = 9Hz), 7,1–7,4 (4H, m), 7,8–7,9 (1H, m), 8,0 (1H, s), 8,6 (1H, m)
254	d^6–DMSO	270	2,1 (6H, s), 2,5 (3H, s), 2,8–3,1 (3H, m), 4,1–4,2 (2H, m), 4,6–4,8 (1H, m), 5,7 (1H, s), 6,7–6,8 (2H, m), 6,9–7,0 (1H, d, J = 7Hz), 7,1–7,2 (2H, m), 7,25–7,30 (1H, d, J = 7Hz). 7,7–7,9 (2H, m), 8,0–8,1 (1H, m), 8,6–8,7 (1H, m), 10,9 (1H, s)
255	d^6–DMSO	270	1,4–1,5 (3H, t, J = 7Hz), 2,2 (6H, s), 2,9–3,1 (1H, m), 3,3 (5H, s), 3,9–4,1 (2H, q, J = 7Hz), 4,1–4,3 (1H, m), 4,6–4,8 (1H, m), 5,8 (1H, s), 6,8–6,9 (2H, d, J = 9Hz), 6,91–6,94 (1H, d, J = 9Hz), 7,0–7,11 (2H, d, J = 9Hz), 7,7–7,8 (2H, m) 8,5–8,6 (1H, m), 10,5 (1H, s)

256	CD_3OD	270	1,2 (9H, s), 2,1–2,15 (4H, d, J = 7Hz), 2,5 (6H, s), 2,8–3,1 (2H, m), 4,1–4,2 (2H, m), 4,6 (1H, m), 5,6 (1H, s), 6,9–7,0 (1H, d, J = 9Hz), 7,1–7,4 (4H, m), 7,8–7,9 (1H, m), 8,0 (1H, s), 8,6 (1H, m)
257	CD_3OD	400	2,07 (3H, s) 2,09 (3H, s) 3,22–3,24 (1H, m) 3,52–3,64 (1H, m) 3,69–3,75 (1H, m) 4,13–4,37 (2H, m) 4,81 (3H, br s) 5,02–5,05 (1H, M) 5,61 (1H, m) 6,76 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,40 (1H, s) 7,52–7,75 (4H, m) 7,80–7,90 (1H, m) 7,92–8,02 (2H, m) 8,66 (1H, t, J = 8,0 Hz)
258	CD_3OD	400	2,24 (3H, s) 3,20–3,25 (1H, m) 3,30–3,36 (1H, m) 4,23–4,33 (2H, m) 4,81 (1H, t, J = 8,0 Hz) 4,92 (4H, br s) 6,05–6,06 (1H, m) 6,85 (1H, d, J = 4,0 Hz) 6,99 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,47 (2H, d, J = 8,0 Hz) 7,60 (2H, d, J = 8,0 Hz) 7,79–7,82 (2H, m) 10,86 (1H, s)
259	CD_3OD	270	2,06 (3H, s) 3,04–3,13 (3H, m) 4,16–4,18 (2H, m) 4,66 (1H, t, J = 7,7 Hz) 4,93 (2H, s) 6,66 (2H, d, J = 6,9 Hz) 6,89 (1H, d, J = 9,9 Hz) 7,14–7,24 (4H, m) 10,6 (1H, s)
260	CD_3OD	270	2,06 (3H, s) 3,01–3,18 (3H, m) 4,17 (2H, s) 4,63 (1H, t, J = 7,8 Hz) 4,91 (3H, br s) 6,65 (2H, d, J = 7,4 Hz) 6,88–6,98 (3H, m) 7,20–7,25 (2H, m) 7,68 (2H, d, J = 6,4 Hz) 10,6 (1H s)

261	CD_3OD	400	2,25 (3H, s) 3,16–3,30 (3H, m) 4,17–4,26 (2H, m) 4,68 (1H, t, J = 8,0 Hz) 4,94–4,99 (4H, m) 6,00–6,01 (1H, m) 6,99–7,01 (3H, m) 7,21–7,25 (2H, m) 7,72–7,75 (2H, m) 10,72 (1H, s)
262	CD_3OD	400	2,30 (3H, s) 3,26–3,46 (2H, m) 4,30 (2H ,d, J = 4,0 Hz) 4,86 (1H, t, J = 8,0 Hz) 4,91 (4H, br s) 6,05 (1H, d, J = 4,0 Hz) 6,83 (1H, s) 6,95 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,20–7,27 (2H, m) 7,32–7,46 (2H, m) 7,72–7,77 (2H, m) 10,75 (1H, s)
263	CD_3OD	400	2,29 (3H, s) 3,12–3,37 (2H, m) 4,22 (2H, d, J = 4,0 Hz) 4,84 (1H, t, J = 8,0 Hz) 4,99–5,08 (5H ,m 0 6,05 (1H, d, J = 4,0 Hz) 6,78–6,85 (1H, m) 6,98–7,07 (1H, m) 7,22–7,24 (1H, m) 7,43 (1H, t, J = 4,0 Hz) 7,75–7,80 (2H, m) 10,76 (1H, s)
264	CD_3OD	400	2,32 (3H, s) 3,12–3,19 (2H, m) 4,19–4,35 (2H, m) 4,76 (1H, t, J = 4,0 Hz) 4,93 (4H, br s) 6,06 (1H, s) 6,858 (1H, t, J = 4,0 Hz) 7,00 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz) 7,20–7,29 (1H, m) 7,41–7,48 (2H, m) 7,74–7,78 (2H, m) 10,75 (1H, br s)

265	CD_3OD	400	2,30 (3H, s) 3,12–3,31 (2H, m) 4,19–4,39 (2H, m) 4,82 (1H, t, J = 4,0 Hz) 5,00 (4H, br s) 6,04 (1H, d, J = 4,0 Hz) 6,83 (1H, s) 6,98–7,04 (3H, m) 7,08–7,10 (1H, m) 7,25–7,32 (1H, m) 7,72–7,85 (2H, m) 10,80 (1H, s)
266	CD_3OD	400	2,27 (3H, s) 3,12–3,30 (2H, m) 4,20–4,37 (2H, m) 4,77 (1H, t, J = 8,0 Hz) 5,01 (4H ,s) 6,05 (1H, t, J = 4,0 Hz) 6,84 (1H, t, J = 4,0 Hz) 6,97 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,21–7,24 (1H, m) 7,27–7,33 (3H, m) 7,74–7,77 (2H, m) 10,79 (1H, s)
267	CD_3OD	400	2,28 (3H ,s) 3,07–3,20 (2H, m) 4,19–4,35 (2H, m) 4,75 (1H, t, J = 8,0 Hz) 5,07 (4H, s) 6,06 (1H, d, J = 4,0 Hz) 6,85 (1H, d, J = 4,0 Hz) 7,00 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,22–7,38 (4H, m) 7,73–7,79 (2H, m) 10,77 (1H, s)
268	CD_3OD	400	2,27 (3H, s) 2,30 (3H, s) 3,10–3,29 (2H, m) 4,19–4,27 (2H, m) 4,77 (1H, t, J = 8,0 Hz) 5,24 (4H, s) 6,04 (1H, s) 6,82 (1H, s) 6,92–6,95 (1H, m) 7,04–7,09 (3H, m) 7,15–7,27 (1H, m) 7,68–7,74 (2H, m) 10,80 (1H, s)

269	CD_3OD	400	2,23 (3H, s) 3,12–3,26 (2H, m) 4,22–4,46 (2H, m) 4,78 (1H, t, J = 4,0 Hz) 4,93 (4H ,s) 6,05 (1H, t, J = 4,0 Hz) 6,84 (1H, t, J = 4,0 Hz) 6,91–7,04 (3H, m) 7,11–7,17 (1H, m) 7,26–7,34 (1H, m) 7,75–7,80 (2H, m) 10,86 (1H, s)
270	CD_3OD	400	2,31 (3H, s) 3,05–3,15 (2H, m) 4,26–4,39 (2H, m) 4,60 (1H, t, J = 8,0 Hz) 4,93 (4H, br s) 6,06 (1H, s) 6,82–6,89 (4H, m) 7,00 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,78 (1H, s) 7,83 (1H, dd ,J = 8,0, 4,0 Hz) 10,76 (1H, s)
271	CD_3OD	400	2,27 (3H, s) 3,15–3,25 (1H, m) 3,33–3,37 (1H, m) 4,32 (2H, s) 4,81 (1H, t, J = 8,0 Hz) 4,95 (4H, br s) 6,04 (1H, s) 6,83 (1H, s) 7,08 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,48–7,61 (4H, m) 7,71–7,88 (2H, m) 10,86 (1H, s)
272	CD_3OD	400	2,24 (3H, s) 3,20–3,25 (1H, m) 3,30–3,36 (1H, m) 4,23–4,33 (2H, m) 4,81 (1H, t, J = 8,0 Hz) 4,92 (4H, br s) 6,05–6,06 (1H, m) 6,85 (1H, d, J = 4,0 Hz) 6,99 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,47 (2H, d, J = 8,0 Hz) 7,60 (2H, d, J = 8,0 Hz) 7,79–7,82 (2H, m) 10,86 (1H, s)

273	CD_3OD	400	0,96–1,08 (2H, m), 1,20–1,30 (3H, m), 1,43–1,51 (1H, m), 1,71–1,89 (7H, m), 2,40 (3H, s), 4,29–4,39 (2H, m), 4,55–4,61 (1H, m), 4,95 (4H, s), 6,08 (1H, d, J = 2,3Hz), 6,86 (1H, t, J = 2,7Hz), 7,03 (1H, d, J = 9,5 Hz) 7,82 (1H, d, J = 1,04Hz) 7,9 (1H, dd, J = 9,24, 2,12 Hz) 8,70–8,81 (1H, m)
274	CD_3OD	270	3,26–3,30 (1H, m) 3,82 (3H, s) 4,17 (2H, s) 4,75–4,89 (7H, m) 6,53 (1H, d, J = 8,4 Hz) 6,79 (2H, s) 7,31 (1H, dd, J = 6,5, 2,2 Hz) 7,41–7,48 (3H, m) 7,60 (1H ,s) 7,75 (1H ,d, J = 1,7 Hz)
275	CD_3OD	270	3,25–3,32 (2H, m) 4,11–4,23 (1H, m) 4,68–4,75 (1H, m) 4,90 (7H, br s) 6,83–6,84 (2H, m) 6,92 (1H, d, J = 9,2 Hz) 7,48–7,57 (3H, m) 7,71–7,74 (2H, m) 8,68 (1H, d, J = 5,3 Hz)
276	CD_3OD	270	2,21 (3H, s) 3,18–3,30 (3H, m) 4,21 (2H, s) 4,74 (1H, t, J = 7,4 Hz) 4,93 (5H, br s) 6,63 (1H ,s) 6,91 (1H, d, J = 9,1 Hz) 7,48–7,56 (3H, m) 7,69–7,71 (2H, m) 8,73 (1H, s)
277	CD_3OD	270	1,8–1,9 (2H, m), 2,2–2,4 (6H, m), 3,2–3,3 (2H, m), 4,1–4,4 (4H, m), 4,7–4,9 (1H, m), 5,7–5,8 (1H, m) 6,2–6,4 (2H, m), 6,7–6,8 (1H, m), 7,1–7,2 (1H, m) 7,3–7,4 (4H, m), 7,5–7,6 (2H, m)

278	CD_3OD	270	2,1 (4H, s), 2,2 (1H, s), 2,5 (5H, s), 4,0–4,1 (1H, m), 4,7–4,9 (1H, m), 5,6 (1H, s), 6,5–6,7 (1H, m),7,4–7,6 (8H, m), 7,9–8,1 (2H, m), 8,3–8,4 (1H, m), 8,6–8,7 (1H, m), 9,9–10 (1H, m), 11 (1H, s)
279	CD_3OD	270	1,3–1,5 (6, m), 3,0 (5H, m), 4,1–4,4 (2H, m), 4,7–4,9 (2H, m), 5,8 (1H, s), 6,2 (1H, d, J = 7Hz), 6,5 (1H, d, J = 7Hz), 7,0–7,4 (7H, m), 9,8 (1H, m)
280	CD_3OD	270	1,3–1,5 (6, m), 3,0 (5H, m), 4,1–4,4 (2H, m), 4,7–4,9 (2H, m), 5,8 (1H, s), 6,2 (1H, d, J = 7Hz), 6,5 (1H, d, J = 7Hz), 7,0–7,4 (7H, m), 9,8 (1H, m)
281	CD_3OD	270	2,2 (6H, s), 2,3 (2H, s), 2,4 (3H, s), 3,0–3,1 (2H, m), 3,3 (3H, s), 4,0–4,4 (2H, m), 4,7–4,8 (1H, m), 5,7 (1H, s),6,7 (1H, d, J =7 Hz), 7,0–7,3 (5H, m), 7,6 (1H, d, J =7Hz), 8,5 (1H, m), 10,5–10,8 (1H, m)
282	CD_3OD	270	2,17 (6H, d, J = 3,2 Hz) 2,37 (3H, s) 3,24–3,33 (2H, m) 4,14–4,18 (2H, m) 4,78 (1H, t, J = 7,7 Hz) 4,98 (1H, s) 5,69 (1H, s) 6,71 (1H ,d, J = 9,2 Hz) 7,44–7,48 (4H, m) 7,65–7,68 (3H, m) 8,57 (1H, t, J = 5,4 Hz) 10,46 (1H, s)

286	CD_3OD	400	2,36 (3H, s) 2,49 (3H, s) 3,10–3,23 (2H, m) 4,17–4,22 (1H, m) 4,29–4,38 (1H, m) 4,76 (1H, t, J = 8,0 Hz) 4,93 (3H, br s) 6,05 (1H, s) 6,79–6,84 (2H, m) 7,05–7,07 (1H, m) 7,11–7,20 (2H, m) 7,74 (1H, d, J = 8,0 Hz) 8,67 (1H, t, J = 4,0 Hz) 10,89 (1H, br s)
287	CD_3OD	270	3,10–3,15 (1H, m) 3,29–3,32 (1H, m) 4,19 (1H, q, J = 6,7 Hz) 4,72 (1H, t, J = 7,7 Hz) 4,91 (5H, br s) 6,92–6,99 (3H, m) 7,21–7,26 (2H, m) 7,40–7,41 (2H, m) 7,68 (2H, br s) 7,71 (1H, d, J = 2,2 Hz)
288	CD_3OD	270	3,11–3,19 (1H, m) 3,30 (1H, s) 4,20 (1H, q, J = 8,9 Hz) 4,76 (1H, t, J = 7,4 Hz) 4,95 (6H, br s) 6,91–6,98 (3H, m) 7,05 (1H, d, J = 7,7 Hz) 7,22–7,27 (1H, m) 7,47 (2H, s) 7,68–7,73 (2H, m)
289	CD_3OD	270	3,30 (1H, br s) 3,57–3,68 (1H, m) 3,97–4,18 (1H, m) 4,91 (7H, br s) 6,82 (1H, d, J = 9,2 Hz) 7,32–7,39 (4H, m) 7,45–7,56 (4H, m) 7,75 (1H, d, J = 6,9 Hz) 7,86 (1H, d, J = 7,4 Hz) 8,21 (1H, d, J = 8,2 Hz)
291	CD_3OD	270	2,22 (3H, s) 2,88–3,06 (1H, m) 3,11–3,19 (1H, m) 3,94 (3H, s) 4,22 (2H, s) 4,65 (1H ,t, J = 8,0 Hz) 4,88 (4H, s) 6,55 (1H, s) 6,94–7,06 (3H, m) 7,24–7,27 (2H, m) 7,72–7,76 (2H, m)

292	CD_3OD	270	2,32 (3H, s) 2,79 (2H, s) 4,03–4,09 (2H, m) 4,88–4,94 (6H, m) 6,47 (2H, s) 6,78–6,81 (3H, s) 6,91–7,08 (2H, m) 7,16–7,53 (6H, m) 7,72–7,75 (1H, m) 7,83–7,85 (1H, m) 8,18 (1H, s)
293	CD_3OD	270	2,33 (3H, s) 3,30–3,48 (3H, m) 4,03–4,14 (2H, m) 4,83–4,91 (5H, m) 6,82 (1H, s) 7,17–7,20 (2H, m) 7,31–7,56 (8H, m) 7,83–7,88 (2H, m) 11,06 (1H, br s)
294	CD_3OD	270	1,27–1,37 (5H, m) 2,32 (2H, s) 3,13–3,15 (1H, m) 3,17–3,23 (3H, m) 4,20 (1H, s) 4,30 (1H, s) 6,91 (1H, d, J = 3,7 Hz) 6,94–7,07 (1H, m) 7,16–7,25 (8H, m) 7,53 (1H, d, J = 8,2 Hz) 7,71–7,73 (1H, m)
295	CD_3OD	270	1,32–1,36 (2H, m) 2,30 (3H, s) 3,20–3,38 (2H, m) 4,16 (1H, s) 4,82–4,85 (1H, m) 4,92 (4H, br s) 6,45 (1H, d, J = 3,9 Hz) 6,85–6,90 (2H, m) 7,12–7,35 (6H, m) 7,50 (2H, d, J = 7,9 Hz) 7,62–7,71 (2H, m)
296	CD_3OD	270	1,33–1,37 (1H, m) 2,33 (3H, s) 3,01–3,20 (2H, m) 3,30 (1H, s) 4,11–4,26 (2H, m) 4,70 (1H, t, J = 7,7 Hz) 4,91 (3H, s) 6,46 (1H, d, J = 3,9 Hz) 6,90–6,94 (2H, m) 7,17–7,25 (3H, m) 7,35–7,40 (2H, m) 7,53 (2H, d, J = 7,9 Hz) 7,68–7,70 (2H, m)

297	CD_3OD	270	1,27–1,32 (1H, m) 2,32 (3H, s) 3,07–3,17 (3H, m) 4,17 (2H, d, J = 4,5 Hz) 4,69–4,72 (1H, m) 4,91 (2H, s) 6,46 (1H, s) 6,88–6,91 (2H, m) 7,16–7,26 (5H, m) 7,50–7,53 (2H, m) 7,65–7,69 (2H, m) 8,61 (1H, d, J = 4,9 Hz) 11,03 (1H, s)
298	CD_3OD	270	3,29–3,31 (1H, m), 3,58–3,73 (1H, m), 4,05–4,13 (2H, m), 4,89–4,91 (4H, m), 6,83 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,06–7,09 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,19–7,25 (1H, m), 7,34–7,62 (9H, m), 7,73–7,76 (1H, m), 7,84–7,88 (1H, m), 8,22 (1H, d, J = 7,6Hz), 8,40–8,60 (1H, m)
299	CD_3OD	270	3,61–3,71 (2H, m), 4,06–4,143 (2H, m), 4,90–4,97 (4H, m), 6,84 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,33–7,40 (4H, m), 7,49–7,55 (4H, m), 7,64–7,68 (2H, m), 7,74–7,77 (1H, m), 7,84–7,88 (1H, m), 8,26 (1H, d, J = 8,46Hz), 8,40–8,60 (1H, m)
300	CD_3OD	270	3,57–3,60 (1H, m), 3,67–3,71 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,05–4,13 (2H, m), 4,86–4,92 (4H, m), 6,81–6,91 (2H, m), 7,07 (1H, s), 7,29–7,33 (3H, m), 7,37–7,54 (6H, m), 7,73–7,77 (1H, m), 7,85–7,88 (1H, m), 8,22 (1H, d, J = 8,2Hz), 8,45–8,47 (1H, m)

301	CD_3OD	270	3,57–3,60 (1H, m), 3,707–3,73 (1H, m), 4,06–4,13 (2H, m), 4,86–4,92 (4H, m), 6,82 (1H, d, J = 9,1Hz), 6,98–7,05 (1H, m), 7,12 (1H, s), 7,26–7,33 (3H, m), 7,36–7,55 (6H, m), 7,74–7,77 (1H, m), 7,85–7,88 (1H, m), 8,22 (1H, d, J = 8,2Hz), 8,45–8,47 (1H, m)
302	CD_3OD	270	3,56–3,59 (1H, m), 3,69–3,72 (1H, m), 4,05–4,13 (2H, m), 4,86–4,90 (6H, m), 6,78–6,84 (2H, m), 6,95–6,99 (2H, m), 7,23–7,27 (1H, m), 7,31–7,40 (2H, m),7,48–7,54 (4H, m), 7,74–7,77 (1H, m), 7,85–7,88 (1H, m), 8,21 (1H, d, J = 8,2Hz), 8,45–8,47 (1H, m)
303	CD_3OD	270	2,1 (1H, s), 2,4 (2H, s), 2,6 (2H, s), 3,0–3,3 (2H, m), 4,1–4,2 (2H, m), 4,7–4,8 (1H, m), 6,6 (1H, m), 7,0–7,1 (1H, m), 7,2–7,3 (6H, m), 7,6–7,8 (4H, m), 8,8–8,9 (2H, m), 11,6 (1H, s)
304	CD_3OD	270	2,0 (3H, s), 3,4–3,7 (3H, m), 3,8 (3H, s), 4,1–4,3 (2H, m), 4,8–5,2 (3H, m), 5,5 (1H, s), 6,2–6,3 (1H, m), 6,8–6,9 (1H, m), 7,0–7,1 (3H, m), 7,2–7,4 (3H, m), 7,4–7,6 (3H, m), 7,8–7,9 (2H, m), 8,3 (1H, m)

305	CD_3OD	270	2,17 (3H, s), 3,55–3,58 (1H, m), 3,65–3,68 (1H, m), 3,96–3,98 (1H, m), 4,115–4,13 (1H, m), 4,89–4,95 (4H, m), 6,63 (1H, d, J = 9,1Hz), 6,98–6,84 (2H, m), 6,98–7,05 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,26–7,52 (6H, m), 7,74–7,76 (1H, m), 7,84–7,88 (1H, m), 8,17–8,19 (1H, m), 8,45–8,47 (1H, m)
306	CD_3OD	270	3,40–3,60 (1H, m), 3,70–3,80 (1H, m), 3,89 (3H, d, J = 2,8Hz), 4,05–4,11 (2H, m), 4,13–4,16 (1H, m), 4,89–4,91 (2H, m), 6,85 (1H, d, J = 8,9Hz),7,03 (1H, s), 7,07–7,12 (1H, m), 7,26–7,64 (9H, m), 7,76–7,78 (1H, m), 7,85–7,88 (1H, m), 8,22 (1H, d, J = 7,6Hz), 8,50–8,59 (1H, m)
307	CD_3OD	270	3,05–3,10 (1H, m), 3,25–3,40 (2H, m), 4,10–4,25 (2H, m), 4,85–4,95 (1H, m), 4,95–5,10 (4H, m), 6,50 (1H, d, J = 8,15Hz), 7,00–7,80 (11H, m)
308	CD_3OD	270	3,05–3,20 (1H, m), 3,25–3,40 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,10–4,25 (2H, m), 4,75–4,85 (1H, m), 4,95–5,05 (4H, m), 6,45–6,55 (1H, m), 6,85–6,90 (1H, m), 7,00–7,10 (2H, m), 7,25–7,80 (7H, m)
309	CD_3OD	270	1,7–1,8 (3H, m), 2,1–2,2 (3H, s), 4,1–4,2 (2H, m), 4,3 (1H,s), 4,8–5,0 (1H, m), 6,1–6,2 (1H, d, J = 7Hz), 6,5– 6,6 (1H, m), 7,0 (1H, s), 7,1–7,7 (10H, m), 9,4–9,5 (1H, m)

310	CD_3OD	270	1,2–1,3 (2H, m), 1,8–2,1 (3H, m), 2,2–2,3 (2H, m), 3,2–3,3 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,1–4,2 (2H, m), 4,8–4,9 (1H, m), 6,1–6,2 (1H, m) 7,1–7,4 (10H, m)
311	CD_3OD	270	3,00–3,40 (3H, m), 4,10–4,30 (2H, m), 4,70–4,80 (1H, m), 4,90–5,10 (3H, m), 6,80–7,80 (12H, m), 8,60–8,80 (1H, m)
312	CD_3OD	270	3,00–3,40 (4H, m), 3,80 (3H, s), 4,15–4,30 (2H, m), 4,75–4,90 (1H, m), 4,95–5,10 (2H, m), 6,80–7,40 (9H, m), 7,60–7,80 (2H, m), 8,40–8,70 (1H, m)
313	CD_3OD	270	3,00–3,40 (4H, m), 4,10–4,30 (2H, m), 4,80–4,90 (1H, m), 4,95–5,10 (3H, m), 6,90–7,80 (12H, m), 8,60–8,80 (1H, m), 10,90–11,10 (1H, m)
314	CD_3OD	270	3,05–3,40 (4H, m), 3,80 (3H, s), 4,10–4,30 (2H, m), 4,70–4,90 (1H, m), 4,95–5,10 (2H, m), 6,80–7,40 (9H, m), 7,60–7,80 (2H, m), 8,60–8,75 (1H, m)
315	d^6–DMSO	270	2,1 (2H, s), 2,4 (2H, s), 2,6 (3H, s), 3,0–3,3 (2H, m), 4,2–4,3 (2H, m), 4,8 (1H, br s), 6,8 (1H, br m), 7,0–7,1 (1H, m), 7,1 (6H, m), 7,6–7,8 (2H, m), 8,8–8,9 (1H, m), 11,4 (1H, m)

316	CD_3OD	270	2,4 (3H, s), 2,6 (3H, s), 2,9–3,2 (2H, m), 4,1–4,2 (2H, m), 4,6–4,7 (1H, s), 6,8–6,9 (1H, m), 7,1–7,4 (8H, m), 8,2–8,3 (3H, m), 8,8 (2H, s), 11,4 (1H, s)
317	CD_3OD	270	2,69 (3H, s), 3,00–3,25 (2H, m), 3,28–3,35 (1H, m), 4,15–4,30 (2H, m), 4,65–4,80 (1H, m), 4,90–5,10 (3H, m), 6,85–7,70 (12H, m), 8,55–8,70 (1H, m)
318	CD_3OD	270	2,27 (3H, s) 3,00–3,25 (2H, m), 3,28–3,35 (1H, m), 3,80 (3H, s) 4,10–4,30 (2H, m), 4,75–4,85 (1H, m), 4,90–5,10 (4H, m), 6,80–7,50 (9H, m), 7,60–7,70 (2H, m), 8,50–8,70 (1H, m)
319	CD_3OD	270	2,2 (3H, s), 2,4 (3H, s), 3,0–3,2 (2H, m), 3,2–3,4 (3H, m), 4,0–4,3 (2H, m), 4,7–4,8 (1H, m), 6,7–6,8 (1H, m), 7,0–7,3 (8H, m), 7,4–7,5 (1H, m), 7,6–7,7 (2H, m), 8,4–8,6 (1H, m)
320	CD_3OD	270	2,4 (3H, s), 3,0–3,2 (3H, m), 3,3 (3H, s), 4,0–4,2 (2H, m), 4,7–4,8 (1H, m), 6,7 (1H, d, J =7 Hz), 7,0–7,2 (4H, m), 7,3–7,5 (3H, m), 7,6–7,8 (2H, m), 8,6–8,7 (1H, m)
321	CD_3OD	270	2,4 (3H, s), 3,0–3,2 (2H, m), 3,3–3,5 (3H, s), 3,7 (3H, s), 4,0–4,4 (2H, m), 4,8–4,9 (2H, m), 6,6–6,8 (1H, m), 6,9–7,0 (1H, m), 7,1 (2H, s), 7,2–7,6 (4H, m), 7,7–7,8 (1H, m), 8,7–8,6 (1H, m)

322	d^6–DMSO	270	2,38 (3H, s) 3,39–3,44 (2H, m) 4,12 (2H, s) 4,79 (1H, d, J = 4,9 Hz) 6,76 (1H, d, J = 8,7 Hz) 7,04–7,07 (1H, m) 7,18–7,26 (2H, m) 7,37–7,50 (4H, m) 7,62–7,72 (3H, m) 7,93 (2H, br s) 8,59 (1H, s) 8,83 (1H, d, J = 7,9 Hz) 11,54 (1H, br s)
324	CD_3OD	270	3,10–3,15 (1H, m) 3,22–3,30 (2H, m) 4,21 (2H, s) 4,78 (1H, t, J = 7,7 Hz) 4,92 (4H, s) 6,91 (1H, d, J = 8,4 Hz) 7,05–7,24 (5H, m) 7,41 (1H, d, J = 8,4 Hz) 7,58 (1H, d, J = 7,9 Hz) 7,71–7,78 (2H, m)
325	CD_3OD	270	3,12–3,33 (2H, m) 4,24 (1H, s) 4,76 (1H, s) 4,93 (6H, s) 7,10–7,24 (7H, m) 7,43 (1H, s) 7,62 (1H, s) 7,74–7,78 (2H, m)
326	CD_3OD	270	3,09–3,30 (2H, m) 4,21 (2H, s) 4,71–4,76 (1H, s) 4,91 (5H, s) 6,91–7,10 (7H, m) 7,72 (2H, s) 8,68 (1H, s)
327	CD_3OD	270	1,36 (1H, s) 3,03–3,30 (2H, m) 3,79 (3H, s) 4,19 (2H, s) 4,70–4,76 (1H, m) 4,91 (4H, s) 6,88–7,27 (8H, m) 7,69 (2H, s)
328	CD_3OD	270	3,11–3,21 (2H, m) 4,23 (2H, s) 4,73–4,79 (1H, t) 4,98 (5H, s) 6,93–7,16 (4H, m) 7,74–7,99 (4H, m) 8,26 (1H, s) 9,33 (1H, s)
329	d^6–DMSO	270	3,0–3,2 (1H, m) 3,3–3,4 (2H, m), 4,0–4,2 (3H, m), 4,8–4,9 (1H, m), 7–7,8 (8H, m), 8,0–8,1 (1H, m), 8,7–9,0 (2H, m)

330	CD_3OD	270	3,12–3,19 (2H, m) 4,18 (2H, s) 4,73 (1H, br s) 4,91 (5H, s) 6,95–7,26 (8H, m) 7,60–7,66 (3H, m) 8,64 (1H, br s)
331	CD_3OD	270	3,09–3,30 (3H, m) 4,20 (2H, s) 4,71 (1H, br s) 4,89 (4H, br s) 6,96–7,10 (5H, m) 7,27–7,40 (4H, m) 7,69 (2H, s)
332	CD_3OD	270	3,09–3,30 (3H, m) 3,79 (3H, s) 4,19 (2H, s) 4,71 (1H, brs) 4,91 (4H, s) 6,91–7,05 (7H, m) 7,27–7,28 (2H, m) 7,67 (2H, s)
333	CD_3OD	270	4,09–4,18 (2H, m) 5,19 (2H, s) 5,70–5,75 (1H, m) 5,98 (5H, s) 7,89–7,97 (3H, m) 8,23–8,25 (2H, m) 8,85–9,00 (4H, m) 9,22 (1H, s) 10,34 (1H, s)
334	d^6–DMSO	270	2,5 (3H, s), 2,9–3,1 (2H, m), 3,7 (3H, s), 4,1–4,2 (2H, m), 4,5–4,6 (1H, m), 6,77–6,8 (1H, d, J = 8Hz), 6,9–6,93 (1H, d, J = 9Hz), 7,00–7,06 (1H, m), 7,14–7,3 (4H, m), 7,38–7,41 (1H, d, J = 8Hz), 7,6–7,65 (1H, d, J = 8Hz), 7,7–7,71 (1H, m), 7,91–8,0 (1H, m), 8,7–8,8 (1H, m), 11,5 (1H, s)
335	d^6–DMSO	270	3,39 (7H, s) 4,19 (1H, s) 4,85 (1H, s) 6,91–7,02 (2H, m) 7,18–7,23 (4H, m) 7,40–7,53 (4H, m) 7,80–8,01 (2H, m) 8,77 (1H, s) 11,52 (1H, s)

336	CD_3OD	270	1,3–1,6 (1H, m), 2,2–2,3 (3H, m), 2,8–2,9 (1H, m), 3,2–3,4 (6H, m), 4,0–4,4 (2H, m), 4,7–4,9 (1H, m), 6,5–6,6 (1H, m), 7,0–7,3 (6H, m), 7,4–7,6 (4H, m), 7,7–7,9 (1H, m)
337	CD_3OD	270	2,2 (3H, s), 3,3–3,4 (6H, m), 3,8 (3H, s), 3,9–4,2 (2H, m), 4,8–5,0 (1H, m), 6,5–6,6 (1H ,d, J = Hz), 6,9–7,0 (3, m), 7,1–7,2 (4H, m), 7,3– 7,5 (3H, m), 7,6–7,8 (1H, m), 8,3–8,4 (1H, m)
338	CD_3OD	270	1,1–1,0 (2H, m), 1,5–1,8 (10H, m), 2,5 (3H, s), 4,1–4,2 (2H, m), 4,5–4,6 (1H, m), 6,9–7,1 (2H, m), 7,2–7,3 (2H, m), 7,4–7,5 (1H, m), 7,6–7,7 (1H, m), 7,8–7,9 (1H, m), 8,0–8,1 (1H, s), 8,5–8,7 (2H, m), 11,6 (1H, s)
339	CD_3OD	400	0,99–1,14 (10H, m), 1,22–1,39 (6H, m), 1,65–1,84 (9H, m), 1,98–2,09 (2H, m), 2,71 (3H, s), 4,24–4,44 (2H, m), 4,53 (1H, dd, J = 6,64, 8,8Hz), 7,06 (1H, d, J = 9,16 Hz) 7,85 (1H, s), 7,95 (1H, dd, J = 1,96, 9,12Hz), 8,79–8,82 (1H, m)
340	CD_3OD	400	0,58–0,89 (5H, m) 1,15–1,25 (3H, m) 1,88–1,99 (1H, m) 2,51–2,54 (3H, m) 2,76–2,88 (2H, m) 3,01–3,22 (3H, m) 3,47–3,55 (1H, m) 4,11–4,21 (1H, m) 4,52–4,64 (1H, m) 6,87 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,05–7,19 (1H, m) 7,31–7,48 (2H, m) 7,65–7,77 (2H, m) 8,66 (1H, d ,J = 4,0 Hz)

341	CD_3OD	400	0,70 (3H,d, J = 8,0 Hz) 0,76 (3H, d, J = 8,0 Hz) 1,88–1,96 (1H, m) 2,46–2,54 (3H, m) 2,80–2,92 (1H, m) 3,03–3,17 (2H, m) 3,20–3,22 (1H, m) 3,49 (1H, t, J = 4,0 Hz) 4,12–4,16 (2H, m) 4,53–4,57 (1H, m) 4,77 (3H, br s) 6,89 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,10–7,22 (4H, m) 7,60 (1H,d, J = 4,0 Hz) 7,68 (1H ,dd, J = 8,0, 4,0 Hz)
342	CD_3OD	400	2,53 (3H, s) 2,55–2,62 (1H, m) 2,71–2,77 (1H, m) 2,93–3,01 (2H, m) 3,95 (1H ,t, J = 4,0 Hz) 4,09 (2H, d, J = 4,0 Hz) 4,34 (1H, t, J = 4,0 Hz) 4,82 (5H, br s) 6,83 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz) 6,92–6,99 (3H, m) 7,04 (1H, s) 7,09–7,20 (5H, m) 7,58–7,61 (2H, m)
343	CD_3OD	400	0,76–0,93 (2H, m), 1,15–1,38 (3H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,71–1,86 (6H, m), 2,41 (1H,br s), 2,83 (3H, s), 2,90–2,94 (2H, m), 3,09–3,14 (1H, m), 3,88 (1H,br s), 4,18–4,30 (2H, m), 4,63–4,68 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,05–7,08 (1H, m), 7,14–7,21 (2H, m), 7,73 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 9,2Hz), 8,70–8,73 (1H, m).

344	CD_3OD	400	1,58 (3H, d, J = 8,9Hz), 2,83 (6H, s), 2,90–3,05 (1H, m), 3,10–3,21 (1H, m), 3,90 (1H, q, J = 7Hz), 4,18–4,23 (1H, m), 4,28–4,39 (1H, m), 4,67 (1H, t, J = 7,6Hz), 4,91 (3H, s), 7,00 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,08–7,10 (1H, m), 7,16–7,30 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 3,96Hz), 7,80 (1H, t, J = 7,04Hz), 8,72–8,74 (1H, m).
345	CD_3OD	400	1,26 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,53 (3H, d, J = 7,0Hz), 2,78 (3H, s), 2,93–3,13 (4H, m), 3,89–3,94 (1H, m), 4,16–4,29 (2H, m), 4,63–4,67 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,03–7,06 (1H, m), 7,10–7,20 (2H, m), 7,73 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J = 9,2, 2,1Hz), 8,70 (1H, t, J = 5,9Hz).
346	CD_3OD	400	0,92–0,99 (3H, m), 1,54 (3H, d, J = 7,0Hz), 1,66–1,72 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,93–3,13 (4H, m), 3,90–3,99 (1H, m), 4,16–4,29 (2H, m), 4,62–4,66 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,03–7,06 (1H, m), 7,11–7,20 (2H, m), 7,73 (1H, s), 7,77 (1H, dd, J = 9,1, 2,0Hz), 8,71 (1H, t, J = 5,8Hz).

347	CD_3OD	400	0,94–0,97 (3H, m), 1,54 (3H, d, J = 7,0Hz), 1,60–1,68 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,82–3,13 (6H, m), 3,91–3,96 (1H, m), 4,16–4,29 (2H, m), 4,62–4,66 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,03–7,06 (1H, m), 7,11–7,20 (2H, m), 7,73 (1H, s), 7,74–7,78 (1H, m), 8,71 (1H, t, J = 5,9Hz).
348	CD_3OD	400	0,99–1,20 (9H, m), 1,30 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,39 (1H, s), 2,41 (1H, s), 2,60–2,70 (3H, m), 2,79–2,84 (1H, m), 2,95–3,01 (1H, m), 3,15–3,20 (1H, m), 3,81 (1H, s), 4,22–4,33 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,06–7,09 (1H, m), 7,21–7,28 (2H, m), 7,80–7,83 (2H, m), 8,79–8,82 (1H, m).
349	CD_3OD	400	0,98–1,05 (6H, m), 1,11–1,24 (3H, m), 1,30 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,37–1,40 (1H, m), 1,63 (1H, s), 2,07–2,09 (1H, m), 2,56–2,69 (3H, m), 2,83–2,86 (1H, m), 2,96–3,01 (1H, m), 3,14–3,19 (1H, m), 3,81–3,82 (1H, m), 4,22–4,33 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,11–7,14 (1H, m), 7,21–7,28 (2H, m), 7,80–7,85 (2H, m), 8,80 (1H, s).

350	CD_3OD	400	1,04–1,17 (6H, m) 1,30–1,47 (6H, m) 1,53 (3H, d, J = 8,0 Hz) 2,94–3,04 (2H, m) 3,07–3,17 (1H, m) 3,34–3,47 (1H, m) 3,90–4,06 (2H, m) 4,20 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz) 4,31–4,41 (1H, m) 4,63–4,78 (1H, m) 4,91–5,01 (2H, br m) 7,00–7,08 (1H, m) 7,11–7,17 (1H, m) 7,19–7,32 (2H, m) 7,74–7,77 (2H, m) 8,78 (1H, t, J = 4,0 Hz)
351	CD_3OD	400	2,88–2,92 (7H, m), 2,99–3,04 (1H, m), 3,11–3,17 (1H, m), 3,39–3,42 (1H, m), 4,03–4,11 (2H, m), 4,16–4,22 (1H, m), 4,59 (1H, t, J = 7,8Hz), 6,99–7,04 (2H, m), 7,10–7,35 (7H, m), 7,69–7,70 (1H, m), 7,72 (1H, s), 8,29 (1H, t, J = 5,8Hz).
352	CD_3OD	400	1,33 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,84–3,21 (9H, m), 4,03–4,23 (3H, m), 4,59–4,63 (1H, m), 6,99–7,05 (2H, m), 7,11–7,35 (7H, m), 7,70–7,71 (1H, m), 7,73 (1H, s), 8,30 (1H, t, J = 5,8Hz).
353	CD_3OD	400	0,98–1,05 (6H, m), 1,11–1,24 (3H, m), 1,30 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,37–1,40 (1H, m), 1,63 (1H, s), 2,07–2,09 (1H, m), 2,56–2,69 (3H, m), 2,83–2,86 (1H, m), 2,96–3,01 (1H, m), 3,14–3,19 (1H, m), 3,81–3,82 (1H, m), 4,22–4,33 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,11–7,14 (1H, m), 7,21–7,28 (2H, m), 7,80–7,85 (2H, m), 8,80 (1H, s).

354	CD_3OD	400	1,31 (2H, d, J = 8,0 Hz) 1,41 (2H, d, J = 8,0 Hz) 1,52–1,84 (6H, br m) 2,76–2,87 (3H, m) 2,93–3,08 (2H, m) 3,12–3,25 (1H, m) 3,45 (1H, br s) 3,67–3,79 (1H, m) 4,10–4,23 (2H, m) 4,45–4,49 (1H, m) 4,55–4,61 (1H, m) 6,86 (1H, d, J = 8,0 Hz) 6,90–6,95 (1H, m) 7,01–7,12 (2H, m) 7,57–7,68 (2H, m 08,64 (1H, t, J = 4,0 Hz)
355	CD_3OD	400	1,28–1,49 (6H, m) 1,56 (3H, d, J = 8,0 Hz) 2,93–3,03 (2H, m) 3,14–3,29 (3H, m) 3,36–3,37 (1H, m) 4,04 (1H, q, J = 8,0 Hz) 4,23–4,33 (2H, m) 4,65 (1H, q, J = 8,0 Hz) 5,00 (3H, m) 7,02 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,10–7,12 (1H, m) 7,18–7,25 (2H, m) 7,78–7,84 (2H, m) 8,81 (1H, t, J = 4,0 Hz)
356	CD_3OD	400	1,22 (2H,d, J = 8,0 Hz) 1,36 (2H, d, J = 8,0 Hz) 1,91–1,93 (5H, br m) 2,71 (1H, br s) 2,78–2,88 (1H, m) 2,97–3,13 (3H, m) 3,21–3,24 (1H, m) 3,46 (1H, br s) 3,76–3,88 (1H, m) 4,07–4,15 (2H, m) 4,42–4,54 (1H, m) 4,83 (1H, s) 6,87 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz) 6,93–6,95 (1H, m) 7,02–7,08 (2H, m) 7,61–7,69 (2H, m)

357	CD_3OD	400	1,46 (2H, d, J = 8,0 Hz) 1,59 (2H, d, J = 8,0 Hz) 2,10 (5H, br s) 2,96–3,03 (1H, m) 3,11–3,16 (1H, m) 3,32–3,37 (5H, m) 3,87–3,96 (1H, m) 4,18–4,24 (1H, m) 4,30 (1H, s) 4,33 (1H, s) 4,63–4,70 (1H, m) 7,01 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,09 (1H, br s) 7,15–7,25 (2H, m) 7,77–7,83 (2H, m)
359	CD_3OD	400	0,90 (6H, dd, J = 2,22, 6,72Hz) 2,09–2,42 (1H, m) 2,93 (6H, s) 2,97–3,03 (1H, m) 3,11–3,20 (1H, m) 3,66 (1H, d, J = 6,0 Hz) 4,28–4,31 (2H, m) 4,61–4,65 (1H, m) 4,92 (4H, br s) 7,02 (1H, d, J = 9,08 Hz), 7,11–7,15 (1H, m), 7,21–7,26 (2H, m) 7,81–7,86 (2H, m), 8,79–8,82 (1H, m)
360	CD_3OD	400	1,21 (3H, s), 1,27 (3H, d, J = 6,6Hz), 2,78 (3H, s), 2,93–3,08 (2H, m), 3,23–3,28 (1H, m), 4,03–4,11 (3H, m), 4,25–4,41 (2H, m), 4,82 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,11–7,14 (1H, m), 7,20–7,27 (2H, m), 7,79 (1H, d, J = 1,3Hz), 7,85 (1H, dd, J = 9,2, 2,0Hz), 8,72 (1H, t, J = 5,8Hz).

361	CD_3OD	400	1,31 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,90 (3H, s), 2,96–3,01 (1H, m), 3,14–3,23 (3H, m), 4,00 (1H, t, J = 4,5Hz), 4,05–4,12 (2H, m), 4,23–4,34 (2H, m), 4,73–4,77 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,09–7,12 (1H, m), 7,19–7,25 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,2Hz), 7,82 (1H, dd, J = 9,1, 2,1Hz), 8,70 (1H, t, J = 5,8Hz).
362	CD_3OD	400	1,26 (6H, t, J = 7,2Hz), 2,95–3,01 (1H, m), 3,08–3,45 (5H, m), 4,03–4,09 (3H, m), 4,24–4,36 (2H, m), 4,75–4,79 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,09–7,12 (1H, m), 7,19–7,26 (2H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,2Hz), 7,83 (1H, dd, J = 9,2, 2,1Hz).
363	CD_3OD	400	1,36 (6H, t, J = 7,3Hz), 3,01–3,15 (2H, m), 3,31–3,38 (4H, m), 3,92–4,01 (2H, m), 4,10–4,12 (1H, m), 4,19–4,33 (2H, m), 4,61 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,00–7,02 (1H, m), 7,06–7,09 (1H, m), 7,15–7,25 (2H, m), 7,78–7,81 (2H, m), 8,77 (1H, t, J = 5,8Hz).
364	CD_3OD	400	1,26 (6H, t, J = 7,2Hz), 1,37–1,43 (1H, m), 2,96–3,25 (7H, m), 3,76 (3H, s), 4,25–4,38 (3H, m), 4,75–4,79 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 9,5Hz), 7,10–7,13 (1H, m), 7,20–7,28 (2H, m), 7,79 (1H, d, J = 1,7Hz), 7,84 (1H, dd, J = 9,2, 2,2Hz), 8,62 (1H, t, J = 5,8Hz).

365	CD_3OD	400	1,07 (3H, d, J = 8,0 Hz) 1,25 (3H, d, J = 4,0 Hz) 1,33–1,40 (1H, m) 1,50–1,72 (4H, m) 1,79–1,94 (4H, m) 2,92–3,01 (1H, m) 3,16–3,21 (1H, m) 3,53–3,65 (2H, m) 3,78–3,93 (2H, m) 4,16–4,27 (2H, m) 4,72 (1H, q, J = 4,0 Hz) 7,02 (1H, d, J = 12,0 Hz) 7,10 (1H, br s) 7,17–7,23 (2H, m) 7,75–7,84 (2H, m) 8,82–8,87 (1H, m)
366	CD_3OD	400	2,09–2,12 (5H, m) 2,92–3,06 (2H, m) 3,12–3,20 (3H, m) 3,69–3,71 (3H, br m) 4,03–4,14 (2H, m) 4,26 (2H, s) 4,65 (1H, t, J = 8,0 Hz) 7,01 (2H, d, J = 8,0 Hz) 7,06–7,09 (1H, m) 7,15–7,26 (2H, m) 7,77–7,86 (2H, m)
367	CD_3OD	400	1,08–1,12 (3H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,9Hz), 2,61 (3H, s), 2,78–3,01 (4H, m), 3,74–3,79 (1H, m), 4,03–4,14 (2H, m), 4,52–4,58 (1H, m), 6,81–6,90 (3H, m), 7,10–7,15 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,61 (1H, dd, J = 9,2, 2,1Hz), 8,56 (1H, t, J = 5,8Hz).
368	CD_3OD	400	0,78–0,84 (3H, m), 1,39 (3H, d, J = 7,0Hz), 1,52–1,56 (2H, m), 2,63 (3H, s), 2,68–3,00 (4H, m), 3,74–3,79 (1H, m), 4,02–4,17 (2H, m), 4,49–4,53 (1H, m), 6,80–6,88 (3H, m), 7,10–7,14 (2H, m), 7,56 (1H, s), 7,58–7,61 (1H, m), 8,71 (1H, t, J = 5,6Hz).

369	CD_3OD	400	0,93–0,97 (3H, m), 1,32–1,40 (2H, m), 1,53 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,61–1,70 (2H, m), 2,78 (3H, s), 2,83–3,14 (4H, m), 3,90–3,98 (1H, m), 4,17–4,28 (2H, m), 4,63–4,67 (1H, m), 6,95–7,02 (3H, m), 7,19–7,28 (2H, m), 7,71 (1H, s), 7,74 (1H, dd, J = 9,2, 2,0Hz), 8,69 (1H, t, J = 5,7Hz).
370	CD_3OD	400	0,99–1,13 (9H, m), 1,27 (3H, d, J = 6,4Hz), 1,37 (1H, s), 2,40–2,53 (2H, m), 2,68 (3H, s), 2,94–3,00 (1H, m), 3,16–3,21 (1H, m), 3,78–3,79 (1H, m), 4,27–4,38 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,07 (2H, t, J = 8,6Hz), 7,32–7,36 (2H, m), 7,79–7,84 (2H, m), 8,81–8,89 (1H, m).
371	CD_3OD	400	0,98 (3H, d, J = 6,4Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,2Hz),1,27 (3H, d, J = 6,4Hz), 1,36–1,39 (1H, m), 1,58–1,63 (1H, m), 2,05–2,13 (1H, m), 2,46–2,49 (1H, m), 2,67 (3H, s), 2,71–2,75 (1H, m), 2,94–3,00 (1H, m), 3,15–3,20 (1H, m), 3,79 (1H, s), 4,27–4,36 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,07 (2H, t, J = 8,4Hz), 7,32–7,35 (2H, m), 7,79–7,84 (2H, m), 8,80 (1H, s).

372	CD_3OD	400	1,16–1,33 (6H, m) 1,38 (6H, d, J = 8,0 Hz) 1,57 (3H, d, J = 8,0 Hz) 2,87–3,00 (2H, m) 3,13–3,18 (1H, m) 3,31–3,37 (1H, m) 3,96–4,05 (2H, m) 4,21 (1H, d, J = 12,0, 4,0 Hz) 4,34–4,48 (1H, m) 4,72–4,79 (1H, m) 4,96–5,06 (2H, br m) 7,00–7,07 (3H, m) 7,28–7,32 (2H, m) 7,71–7,74 (2H, m) 8,76 (1H, t, J = 4,0 Hz)
373	CD_3OD	400	1,19–1,26 (6H, m), 2,79–2,85 (5H, m), 3,00–3,08 (2H, m), 3,41–3,45 (1H, m), 4,03–4,08 (1H, m), 4,14–4,21 (2H, m), 4,70 (1H, s), 7,00–7,05 (3H, m), 7,23–7,34 (7H, m), 7,71–7,74 (2H, m), 8,16–8,19 (1H, m), 8,69 (1H, d, J = 8,6Hz).
374	CD_3OD	400	1,43 (3H, d, J = 8,0 Hz) 1,54–1,57 (1H, m) 1,85–1,99 (5H, m) 2,97–3,03 (3H, m) 3,12–3,17 (1H, m) 3,36–3,41 (2H, M) 3,60 (1H, d, J = 8,0 Hz) 3,90 (1H, q, J = 8,0 Hz) 4,21–4,31 (2H, m) 4,60–4,64 (1H, m) 5,02–5,07 (2H, m) 6,92–7,08 (3H, m) 7,28–7,31 (2H, m) 7,77–7,80 (2H, m) 8,77 (1H, t, J = 4,0 Hz)

375	CD_3OD	400	1,40 (4H, d, J = 8,0 Hz) 1,51–1,57 (1H, m) 1,68 (3H, d, J = 12,0 Hz) 1,77–1,81 (1H, m) 2,57–2,71 (2H, m) 2,78–2,87 (2H, m) 3,00–3,05 (1H, m) 3,20–3,22 (1H, m) 3,40 (1H, d, J = 4,0 Hz) 3,61–3,69 (1H, m) 4,07–4,18 (2H, m) 4,58–4,62 (1H, m) 4,81 (2H, br s) 6,84–6,93 (3H, m) 7,14–7,18 (2H, m) 7,61–7,66 (2H, m) 8,62 (1H, t, J = 4,0 Hz)
376	CD_3OD	400	1,23–1,29 (6H, m) 1,55 (3H, d, J = 8,0 Hz) 2,78 (1H, br s) 2,87–3,04 (2H, m) 3,16–3,21 (2H, m) 3,32–3,34 (1H, m) 4,02 (1H, q, J = 8,0 Hz) 4,28 (2H, d, J = 4,0 Hz) 4,74 (1H, q, J = 8,0 Hz) 5,03 (4H, br s) 7,03–7,15 (3H, m) 7,25–7,37 (2H, m) 7,71–7,81 (2H, m)
377	CD_3OD	400	0,70–0,78 (1H, m) 0,86–0,91 (6H, m) 1,24–1,32 (1H, m) 2,01–2,07 (1H, m) 2,92 (6H, m) 2,97–3,03 (1H, m) 3,21–3,27 (1H, m) 3,72 (1H, d, J = 8,0 Hz) 4,23–4,44 (2H, m) 4,64–4,72 (1H, m) 4,95 (3H, s) 6,96–7,04 (2H, m) 7,09 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,17 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,34–7,39 (1H, m) 7,80 (1H, s) 7,86 (1H, dd ,J = 8,0, 4,0 Hz) 8,84–8,92 (1H, m)

378	CD_3OD	400	1,05 (2H, d, J = 8,0 Hz) 1,22–1,32 (4H, m) 1,45–1,50 (2H, m) 1,61–1,68 (1H, m) 1,78–1,95 (3H, m) 2,95–3,01 (1H, m) 3,16–3,21 (1H, m) 3,50–3,55 (2H, m) 3,77–3,92 (2H, m) 4,26 (2H, s) 4,71 (1H, q, J = 8,0 Hz) 4,94 (4H, s) 6,99–7,05 (3H, m) 7,28–7,36 (2H, m) 7,76–7,81 (2H, m)
379	CD_3OD	400	1,56 (1H, s) 1,88 (6H, s) 2,88–3,00 (3H, m) 3,14–3,24 (1H, m) 3,34–3,37 (1H, m) 3,50 (1H, br s) 3,87–3,99 (2H, m) 4,26 (2H, s) 4,66–4,72 (2H, m) 5,02 (2H, s) 6,96–7,02 (3H, m) 7,27–7,30 (2H, m) 7,75–7,80 (2H, m)
380	CD_3OD	400	1,34–1,41 (6H, m) 2,95–3,01 (1H, m) 3,14–3,33 (5H, m) 3,37–3,40 (1H, m) 3,92–4,08 (2H, m) 4,21–4,39 (2H, m) 4,64–4,71 (1H, m) 4,86–4,92 (2H, m) 6,96–7,10 (3H, m) 7,27–7,31 (2H, m) 7,73–7,82 (2H, m) 8,73–8,76 (1H, m)
381	CD_3OD	400	0,96–1,06 (2H, m) 1,24–1,44 (10H, m) 1,52 (3H, d, J = 4,0 Hz) 1,79 (4H, d, J = 8,0 Hz) 2,79 (3H, s) 3,36–3,37 (1H, m) 3,55–3,58 (1H, m) 3,89 (1H, br s) 4,12 (1H, d, J = 8,0 Hz) 4,28–4,35 (2H, m) 4,40–4,50 (1H, m) 7,04 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,81 (1H, s) 7,92 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz) 8,83 (1H, t, J = 8,0 Hz)

382	CD_3OD	400	0,99–1,12 (2H, m), 1,14–1,42 (4H, m), 1,62–1,95 (7H, m), 2,07–2,28 (4H, m), 2,61–2,69 (1H, m), 2,93,2,97 (3H, 2xs), 3,15–3,29 (3H, m), 3,75–3,89 (1H, m), 4,14–4,19 (1H, m), 4,31–4,37 (2H, m), 4,46 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,03 (1H, d, J = 9,24 Hz) 7,81 (1H, s), 7,92 (1H, dd, J = 9,24, 2,15 Hz) 8,78–8,81 (1H, m)
383	CD_3OD	400	0,88–1,08 (6H, m),1,22–1,50 (5H, m), 1,62 (3H, d, J = 6,96Hz), 1,64–1,69 (4H, m), 1,77–1,84 (8H, m), 2,94 (3H, s), 4,03 (1H, dd, J = 6,92, 13,81Hz), 4,32–4,34 (2H, m), 4,47–4,53 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 9,09 Hz) 7,81 (1H, d, J = 1,05Hz), 7,92 (1H, dd, J = 2,2, 9,28Hz), 8,77–8,90 (1H, m)
384	CD_3OD	400	0,96–1,08 (2H, m), 1,19–1,36 (4H, m), 1,40 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,61 (3H, d, J = 6,9Hz), 1,65–1,83 (7H, m), 2,92 (3H, s), 3,22–3,28 (2H, m), 4,05 (1H, q, d, J = 6,9Hz), 4,28–4,40 (2H, m), 4,46–4,50 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,81 (1H, s), 7,93 (1H, dd, J = 9,2, 2,2Hz), 8,79 (1H, t, J =5,7Hz).

385	CD_3OD	400	0,99–1,00 (2H, m),1,07 (6H, t, J = 7,24Hz),1,22–1,40 (6H, m), 1,61 (3H, d, J = 6,92Hz), 1,66–1,87 (10H, m), 3,10–3,19 (2H, m, br), 3,21–3,28 (2H, m), 4,13 (1H, dd, J = 7,37, 13,84Hz), 4,32 (2H, d, J = 5,72Hz), 4,49 (1H, dd, J = 6,08, 9,2Hz), 4,91 (2H, s), 7,04 (1H, d, J = 9,25 Hz) 7,81 (1H, s), 7,93 (1H, dd, J = 2,04, 9,16Hz), 8,77–8,80 (1H, m)
386	CD_3OD	400	0,84–0,95 (2H, m), 1,08–1,29 (4H, m), 1,52–1,70 (7H, m), 2,88 (6H, s), 3,91 (1H, t, J = 4,3Hz), 3,96–4,04 (2H, m), 4,14–4,24 (2H, m), 4,35–4,39 (1H, m), 6,89 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,66 (1H, d, J = 1,4Hz), 7,77 (1H, dd, J = 9,2, 2,1Hz), 8,59 (1H, t, J =5,8Hz).
387	CD_3OD	400	0,98–1,09 (2H, m), 1,19–1,33 (4H, m), 1,41 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,66–1,80 (7H, m), 3,00 (3H, s), 3,31–3,37 (2H, m), 4,10–4,17 (3H, m), 4,28–4,38 (2H, m), 4,49–4,53 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 9,4Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,2Hz), 7,91 (1H, dd, J = 9,2, 2,2Hz), 8,72 (1H, t, J = 5,8Hz).

388	CD_3OD	400	0,99–1,10 (2H, m), 1,21–1,33 (4H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,3Hz), 1,44 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,63–1,84 (7H, m), 2,89 (3H, s), 3,67 (1H,br s), 4,06–4,16 (3H, m), 4,32 (2H, s), 4,51–4,55 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,4Hz), 7,91 (1H, dd, J = 9,2, 2,1Hz), 8,71 (1H, t, J =5,8Hz).
389	CD_3OD	400	0,95–1,10 (2H, m), 1,22–1,33 (4H, m), 1,40 (6H, t, J = 7,3Hz), 1,63–1,84 (7H, m), 3,33–3,46 (4H, m), 4,07–4,19 (3H, m), 4,32 (2H, s), 4,50–4,54 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,4Hz), 7,91 (1H, dd, J = 9,2, 2,1Hz), 8,71 (1H, t, J =5,8Hz).
390	CD_3OD	400	0,96–1,09 (3H, m),1,13–1,29 (4H, m), 1,38 (6H, d, J = 7,32Hz), 1,60 (3H, d, J = 6,84Hz), 1,65–1,83 (8H, m), 3,21–3,26 (2H, m), 4,08 (1H, dd, J = 6,92, 13,84Hz), 4,32–4,38 (2H, m), 4,48–4,58 (1H, m), 4,91 (3H, s), 7,04 (1H, d, J = 9,05 Hz) 7,81 (1H, d, J = 1,05Hz), 7,92 (1H, dd, J = 2,2, 9,28Hz), 8,77–8,80 (1H, m)

395	CD_3OD	400	1,18–1,86 (28H, m), 2,79 (3H, s), 3,56 (1H, s), 4,08–4,13 (1H, m), 4,32 (2H, s), 4,42–4,46 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,81 (1H, s), 7,93 (1H, dd, J = 9,2, 2,1Hz), 8,84–8,91 (1H, m).
396	CD_3OD	400	1,15–1,85 (19H, m), 2,04–2,12 (2H, m), 2,22–2,31 (1H, m), 2,63–2,72 (1H, m), 2,96–2,97 (3H, m), 3,25–3,32 (1H, m), 3,75–3,82 (1H, m), 4,19–4,45 (4H, m), 7,05 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,82 (1H, s), 7,91–7,95 (1H, m), 8,84–8,95 (1H, m).
397	CD_3OD	400	0,98–1,81 (19H, m), 3,04 (6H, s), 3,10–3,16 (1H, m), 3,41–3,45 (1H, m), 3,91–3,97 (1H, m), 4,07–4,13 (1H, m), 4,18–4,26 (1H, m), 4,39–4,43 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,28–7,41 (5H, m), 7,84 (1H, s), 7,91 (1H, dd, J = 9,3, 2,0Hz), 8,56–8,61 (1H, m) 8,79–8,81 (1H, m) .
398	CD_3OD	400	0,53 (3H, d, J = 8,0 Hz) 0,62 (4H, t, J = 4,0 Hz) 1,33–1,43 (1H, m) 1,58–1,64 (1H, m) 2,11 (6H, s) 2,57 (2H, d, J = 8,0 Hz) 2,89–2,97 (1H, m) 3,21 (1H, quinteto, J = 4,0 Hz) 4,07 (2H, s) 4,53 (1H, dd, J = 16,0, 4,0 Hz) 4,75 (3H, s) 6,43 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,00–7,08 (1H, m) 7,20–7,42 (3H, m) 7,70 (1H, d, J = 8,0 Hz)

399	CD_3OD	400	0,88–0,92 (6H, m) 2,31–2,42 (1H, m) 2,93 (6H, s) 2,98–3,04 (1H, m) 3,11–3,20 (1H, m) 3,65 (1H, d, J = 4,0 Hz) 4,29 (2H, s) 4,63–4,69 (1H, m) 4,96 (4H, br s) 7,02 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz) 7,27 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz) 7,35–7,49 (2H, m) 7,74–7,82 (2H, m)
400	CD_3OD	400	2,23 (6H, s) 2,28–2,35 (1H, m) 2,48 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz) 2,68–2,89 (2H, m) 3,12–3,22 (2H, m) 4,01–4,08 (2H, m) 4,18 (1H, t, J = 4,0 Hz) 4,75 (3H, s) 6,42 (1H, d, J = 8,0 Hz) 6,75 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz) 7,00–7,09 (6H, m) 7,12–7,16 (2H, m) 7,66 (1H, d, J = 4,0 Hz)
401	CD_3OD	400	0,94 (3H, d, J = 6,6 Hz) 0,99 (3H, d, J = 6,6 Hz) 1,17 (3H, d, J = 6,9 Hz) 2,16 (3H, s) 2,68–2,76 (1H, m) 2,78–2,90 (1H, m) 3,04–3,18 (1H, m) 3,36–3,43 (1H, m) 4,00–4,18 (2H, m) 4,56–4,61 (1H, m) 4,83 (4H, br s) 6,48 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,04 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz) 7,26 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz) 7,30–7,35 (2H, m) 7,73 (1H, d, J = 4,0 Hz)

402	CD_3OD	400	1,33 (3H, d, J = 4,0 Hz) 1,37–1,44 (1H, m) 1,72–1,83 (6H, br m) 2,82–2,97 (3H, m) 3,00–3,07 (1H, m) 3,23–3,28 (1H, m) 3,47 (1H, br d, J = 4,0 Hz) 3,78–3,83 (1H, m) 4,07–4,19 (2H, m) 4,50–4,57 (1H, m) 4,81 (3H, br s) 6,87–6,94 (1H, m) 7,12 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz) 7,32–7,38 (2H, m) 7,61–7,67 (2H, m)
403	CD_3OD	400	1,05 (1H, t, J = 8,0 Hz) 1,39 (4H, d, J = 4,0 Hz) 1,45–1,53 (1H, m) 1,69–1,77 (4H, m) 2,57–2,68 (2H, m) 2,76 (2H, s) 2,79–2,87 (2H, m) 2,97–3,07 (1H, m) 3,11–3,23 (2H, m) 3,67–3,78 (1H, m) 4,04–4,18 (2H, m) 4,59–4,65 (1H, m) 6,86 (1H, d, J = 12,0 Hz) 7,07–7,77 (1H, m) 7,29–7,33 (2H, m) 7,62–7,66 (2H, m)
404	CD_3OD	400	1,47–1,57 (1H, br m) 1,85–2,04 (5H, br m) 2,82–3,10 (3H, m) 3,16–3,22 (1H, m) 3,36–3,37 (1H, m) 3,65 (1H, d, J = 4,0 Hz) 3,83–3,91 (2H, m) 4,20–4,32 (2H, m) 4,65–4,71 (1H, m) 4,99 (4H, br s) 7,01 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz) 7,22 (1H, dd ,J = 8,0, 4,0 Hz) 7,44–7,48 (2H, m) 7,77–7,82 (2H, m)

405	CD_3OD	400	0,55–0,66 (1H, m) 0,74–0,94 (6H, m) 1,07–1,18 (1H, m) 1,87–1,97 (1H, m) 2,77 (6H, s) 2,81–2,91 (1H, m) 3,13 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz) 3,22–3,23 (1H, m) 3,56 (1H, d, J = 4,0 Hz) 4,13–4,34 (2H, m) 4,50–4,60 (1H, m) 4,81 (3H, s) 6,94 (1H, d, J = 4,0 Hz) 7,11–7,24 (4H, m) 7,66 (1H, s) 8,66–8,80 (1H, m)
406	CD_3OD	400	0,87–0,90 (7H, m) 2,34–2,41 (1H, m) 2,93 (7H, s) 3,00–3,03 (1H, m) 3,17–3,24 (1H, m) 3,69 (1H, d, J = 4,0 Hz) 4,22–4,31 (2H, m) 4,66–4,71 (1H, m) 4,98 (2H, br s) 7,02 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,21–7,39 (4H, m) 7,78 (1H, S) 7,83 (1H ,dd, J = 8,0, 4,0 Hz)
407	CD_3OD	400	2,55–2,58 (1H, m) 2,74–2,80 (1H, m) 3,03 (6H, s) 3,08–3,14 (1H, m) 3,31–3,46 (1H, m) 4,07–4,11 (1H, m) 4,21–4,29 (2H, m) 4,33 (1H, t, J = 8,0 Hz) 4,93 (4H, br s) 6,91–7,00 (2H, m) 7,06 (1H, s) 7,15–7,25 (4H, m) 7,27–7,34 (3H, m) 7,70–7,73 (2H, m)
408	CD_3OD	400	1,12 (3H, t, J = 7,0Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,9Hz), 2,63 (3H, s), 2,80–3,05 (5H, m), 3,73–3,78 (1H, m), 4,00–4,20 (2H, m), 4,58–4,62 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,08–7,18 (4H, m), 7,59 (1H, s), 7,62 (1H, dd, J = 9,2, 2,0Hz), 8,60 (1H, t, J = 5,7Hz).

409	CD_3OD	400	0,97 (2H, d, J = 3,1Hz), 1,11 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,20–1,22 (1H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,6Hz), 2,52 (3H, s), 2,73–2,84 (2H, m), 3,04–3,08 (1H, m), 3,78–3,83 (1H, m), 4,08–4,21 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,09–7,19 (4H, m), 7,60 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 8,9Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,7Hz).
410	CD_3OD	400	1,11–1,18 (6H, m), 1,39 (3H, d, J = 7,0Hz), 2,66–2,71 (1H, m), 2,80–3,05 (5H, m), 3,77–3,83 (1H, m), 4,04–4,20 (2H, m), 4,59–4,63 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,08–7,19 (4H, m), 7,59 (1H, d, J = 1,0Hz), 7,63 (1H, dd, J = 9,2, 2,1Hz), 8,61 (1H, t, J = 5,7Hz).
411	CD_3OD	400	1,32–1,38 (1H, m) 1,43 (2H, d, J = 8,0 Hz) 1,55 (3H, d, J = 8,0 Hz) 1,79–1,84 (3H, m) 1,93–2,00 (2H, m) 2,78–2,87 (1H, m) 2,93–3,04 (2H, m) 3,12–3,27 (2H, m) 3,54–3,64 (1H, m) 3,85–3,94 (1H, m) 4,22–4,34 (2H, m) 4,65–4,69 (1H, m) 4,77–4,82 (1H, m) 7,01 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz) 7,21–7,39 (5H, m) 7,76 (1H, d, J = 4,0 Hz) 7,79–7,87 (1H, m)

412	CD_3OD	400	1,40–1,67 (1H, br m) 1,88–1,91 (5H, m) 2,93–3,01 (3H, m) 3,19–3,26 (1H, m) 3,34–3,37 (1H, m) 3,42–3,44 (1H, m) 3,52 (1H, d, J = 12,0 Hz) 3,86–3,99 (2H, m) 4,26 (2H, q, J = 8,0 Hz) 4,74 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz) 5,01 (3H, br s) 6,98 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,22–7,33 (4H, m) 7,67 (1H, s) 7,78 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz)
413	CD_3OD	400	1,25 (3H, s), 1,56 (3H, d, J = 7,0Hz), 2,35 (3H, s), 2,76 (5H, s), 2,92–2,97 (1H, m), 3,14–3,19 (1H, m), 3,88–3,93 (1H, m), 4,21–4,35 (2H, m), 4,75–4,79 (1H, m), 6,99 (1H, d, J = 9,3Hz), 7,08–7,13 (3H, m), 7,19–7,23 (1H, m), 7,72 (1H, s), 7,62 (1H, dd, J = 9,2,1,9Hz), 8,74 (1H, t, J = 5,7Hz).
414	CD_3OD	400	0,91 (2H, s), 1,07 (3H, d, J = 6,4Hz), 1,20–1,22 (1H, m), 1,37 (3H, d, J = 6,5Hz), 2,19 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,62 (1H, s), 2,72–2,78 (1H, m), 3,00–3,05 (1H, m), 3,75–3,80 (1H, m), 4,07–4,20 (2H, m), 6,84 (1H, d, J = 9,2Hz), 6,92–6,98 (3H, m), 7,03–7,07 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,61 (1H, t, J = 5,7Hz).

415	CD_3OD	400	1,05–1,09 (6H, m), 1,38 (3H, d, J = 6,8Hz), 2,18 (3H, s), 2,58–2,67 (1H, m), 2,74–3,02 (5H, m), 3,77 (1H, q, J = 6,9Hz), 4,04–4,20 (2H, m), 4,61–4,65 (1H, m), 6,83 (1H, d, J = 9,2Hz), 6,91–6,97 (3H, m), 7,01–7,06 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J = 9,1, 2,1Hz), 8,58 (1H, t, J = 5,8Hz).
416	CD_3OD	400	1,08 (3H, br s), 1,40 (3H, d, J = 7,0Hz), 2,63 (6H,br s), 2,91–2,96 (1H, m), 3,11–3,16 (1H, m), 3,76 (1H, q, J = 6,6Hz), 4,12 (2H, s), 4,62–4,66 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,36–7,48 (4H, m), 7,59 (1H, d, J = 1,1Hz), 7,64 (1H, dd, J = 9,2, 2,1Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,7Hz).
417	CD_3OD	400	1,08 (3H,br s), 1,25 (3H, d, J = 6,6Hz), 1,35–1,42 (1H, m), 1,55 (3H, d, J = 6,8Hz), 2,67 (3H, s), 2,88 (1H, s), 3,05–3,11 (1H, m), 3,30–3,35 (1H, m), 3,96 (1H, q, J = 6,8Hz), 4,31 (2H, s), 7,02 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,53–7,67 (4H, m), 7,78 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 9,1Hz), 8,83 (1H, t, J = 5,6Hz).

418	CD_3OD	400	1,22–1,30 (6H, m), 1,56 (3H, d, J = 6,9Hz), 2,78–2,83 (1H, m), 3,06–3,33 (5H, m), 3,95 (1H, q, J = 6,9Hz), 4,25–4,34 (2H, m), 4,81–4,85 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 9,5Hz), 7,53–7,65 (4H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,4Hz), 7,81 (1H, dd, J = 9,2, 2,1Hz), 8,81 (1H, t, J = 5,6Hz)
419	CD_3OD	400	1,37–1,40 (2H, m) 1,55 (2H, d, J = 8,0 Hz) 1,62–1,94 (5H, m) 2,70–2,85 (1H, m) 2,91–2,99 (2H, m) 3,03–3,20 (2H, m) 3,28–3,42 (2H, m) 3,50–3,59 (1H, m) 3,83–3,88 (1H, m) 3,92–3,99 (1H, m) 4,20–4,33 (2H, m) 4,71–4,78 (1H, m) 4,84–4,89 (1H, m) 7,01 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,51–7,72 (4H, m) 7,77 (1H, s) 7,83 (1H ,dd, J = 8,0, 4,0 Hz)
420	CD_3OD	400	1,55 (1H, br s) 1,87 (5H, br s) 2,93–3,11 (3H, m) 3,28–3,37 (2H, m) 3,50 (1H, br s) 3,85–3,99 (2H, m) 4,24–4,32 (2H, m) 4,75–4,81 (1H, m) 5,00 (5H, br, s) 7,00 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,50–7,62 (3H, m) 7,75–7,86 (2H, m)

421	CD_3OD	400	1,41 (2H, d, J = 8,0 Hz) 1,56 (1H, br t, J = 4,0 Hz) 1,88 (5H, br s) 2,92–3,13 (3H, m) 3,25–3,30 (1H, m) 3,36–3,57 (3H, m) 3,83–3,97 (1H, m) 4,22–4,41 (2H, m) 4,71–4,78 (1H, m) 4,91–4,96 (4H, m) 6,99–7,04 (1H, m) 7,49 (2H, d, J = 8,0 Hz) 7,63 (2H, d, J = 8,0 Hz) 7,79–7,82 (2H, m)
422	CD_3OD	400	1,32–1,42 (1H, m) 1,56 (3H, d, J = 8,0 Hz) 1,72–1,92 (5H, m) 2,86–2,97 (3H, m) 3,04–3,14 (1H, m) 3,25–3,46 (2H, m) 3,56 (1H, br s) 3,79–3,84 (1H, m) 4,22–4,35 (2H, m) 4,82–4,96 (4H, m) 6,99–7,06 (1H, m) 7,48–7,55 (2H, m) 7,64 (2H, d, J = 8,0 Hz) 7,79–7,84 (2H, m)
423	CD_3OD	400	1,36–1,57 (1H, m) 1,87 (5H, br s) 2,93–3,09 (3H, m) 3,20–3,37 (2H, m) 3,39 (1H, br s) 3,82–3,98 (2H, m) 4,27–4,31 (2H, m) 4,74–4,78 (1H, m) 4,94 (4H, br s) 7,00 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,50–7,57 (2H, m) 7,61–7,68 (2H, m) 7,78–7,83 (2H, m)

424	CD_3OD	400	0,71–0,81 (1H, m) 0,85–0,93 (6H, m) 1,21–1,44 (1H, m) 2,04–2,11 (1H, m) 2,98 (6H, s) 3,01–3,08 (1H, m) 3,19–3,27 (1H, m) 3,78 (1H, d, J = 4,0 Hz) 4,31–4,39 (2H, m) 4,65–4,69 (1H, m) 5,00 (3H, br s) 6,84–6,89 (1H, m) 6,99 (2H, d, J = 4,0 Hz) 7,05 (1H, d, J = 12,0 Hz) 73,82 (1H, s) 7,88 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz) 9,01 (1H, d, J = 4,0 Hz)
425	CD_3OD	400	1,45 (2H, d, J = 8,0 Hz) 1,57 (2H, d, J = 8,0 Hz) 1,86 (3H, br s) 1,95 (1H, d, J = 8,0 Hz) 2,84–2,93 (1H, m) 3,00–3,06 (1H, m) 3,14–3,27 (1H, m) 3,35–3,37 (1H, m) 3,60 (1H, br s) 3,87–3,96 (1H, m) 4,23–4,35 (2H, m) 4,61–4,71 (1H, m) 4,73–4,81 (1H, m) 4,97 (5H, s) 6,84–6,97 (3H, m) 6,98–7,08 (1H, m) 7,78–7,81 (1H, m) 7,85–7,94 (1H, m)
426	CD_3OD	400	1,05 (2H, d, J = 8,0 Hz) 1,24 (3H, d, J = 8,0 Hz) 1,32 (1H, d, J = 4,0 Hz) 1,49–1,72 (6H, br m) 2,95–3,01 (1H, m) 3,15–3,21 (1H, m) 3,26 (1H, d, J = 6,4 Hz) 3,36–3,37 (2H, m) 3,75–3,87 (2H, m) 4,14–4,28 (2H, m) 4,71–4,77 (1H, m) 4,98 (2H, s) 7,01 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,21–7,31 (4H, m) 7,75–7,83 (2H, m) 8,79–8,89 (1H, m)

427	CD_3OD	400	1,01 (6H, dd, J = 6,24, 14,0Hz), 1,34 (3H, s, br), 1,43 (3H, s, br), 1,60 (3H, d, J = J = 6,83Hz), 1,64–1,75 (4H, m), 2,79 (3H, s), 3,57 (1H, s, br), 4,10=4,12 (1H, m),4,26–4,46 (3H, m), 4,91 (2H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,17 Hz) 7,80 (1H, d, J = 1,4Hz), 7,92 (1H, dd, J = 2,2, 9,28Hz), 8,79–8,82 (1H, m)
428	CD_3OD	400	1,19–1,21 (6H, br m) 2,50 (3H, s) 2,95–3,05 (1H, m) 3,11–3,27 (5H, m) 3,33–3,36 (1H, m) 3,89–4,09 (2H, m) 4,19–4,30 (2H, m) 4,68 (1H, t, J = 4,0 Hz) 4,94 (2H, br s) 6,82 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,00–7,05 (2H, m) 7,25–7,33 (2H, m) 7,72 (1H, d, J = 8,0 Hz) 8,70 (1H, t, J = 4,0 Hz)
429	CD_3OD	400	0,99 (2H, d, J = 4,0 Hz) 1,24 (3H, d, J = 4,0 Hz) 1,33 (1H, d, J = 4,0 Hz) 1,47–1,59 (2H, m) 1,62–1,74 (2H, m) 1,78–1,93 (3H, m) 2,52 (3H, s) 2,92–3,01 (1H, m) 3,15–3,19 (1H, m) 3,53 (2H, t, J = 4,0 Hz) 3,79–3,92 (2H, m) 4,02–4,22 (1H, m) 4,26–4,32 (2H, m) 4,71 (1H,t, J = 8,0 Hz) 6,83 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,03–7,09 (1H, m) 7,12–7,27 (2H, m) 7,76 (2H, d, J = 8,0 Hz) 8,76 (1H, t, J = 4,0 Hz)

430	CD_3OD	400	1,58 (1H, br s) 1,88–1,91 (6H, br m) 2,51 (3H, s) 2,91–3,03 (3H, m) 3,10–3,13 (1H, m) 3,37–3,42 (1H, m) 3,51–3,53 (1H, br d, J = 8,0 Hz) 3,89–3,99 (2H, m) 4,17–4,31 (2H, m) 4,66 (1H, dd, J = 8,0, 4,0 Hz) 4,96 (2H, br s) 6,82 (1H, d, J = 8,0 Hz) 7,01–7,08 (2H, m) 7,14–7,24 (2H, m) 7,75 (1H, d, J = 12,0 Hz)
434	CD_3OD	400	1,02–1,47 (12H, m), 1,58–1,77 (17H, m), 2,94 (6H, s), 4,06 (1H, q, J = 6,89Hz), 4,22–4,27 (1H, m), 4,34–4,40 (1H, m), 4,65 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,04 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,85 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,97 (1H, dd, J = 2,1, 9,2Hz), 8,77–8,80 (1H, m).
435	CD_3OD	400	1,07–1,51(17H, m), 1,64 (3H, d, J = 6,89Hz), 1,73–1,84 (3H, m), 2,08 (1H, d, J = 11,08Hz), 2,79 (3H, s), 3,73–3,77 (2H, m), 4,22–4,27 (1H, m), 4,33–4,41 (2H, m), 4,60 (1H,d, J = 3Hz), 7,04 (1H, d, J = 9,25Hz), 7,82 (1H, d, J = 1,68Hz), 7,95 (1H, dd, J = 6,0, 2,08Hz), 8,71–8,79 (1H, m).

436	CD_3OD	400	0,98–1,19 (3H, m), 1,24–1,44 (14H, m), 1,62 (3H, d, J = 6,8Hz), 1,73–1,92 (3H, m), 2,10 (1H, d, J = 13,21Hz), 2,78 (3H, s), 3,76 (2H, dd, J = 3,04Hz, 8,24Hz), 4,26–4,33 (1H, m), 4,37 (2H, d, J = 2,6Hz), 4,60 (1H,d, J = 3Hz), 7,04 (1H, d, J = 9,05Hz), 7,82 (1H, d, J = 1,12Hz), 7,95 (1H, dd, J = 9,17, 2,08Hz), 8,71–8,79 (1H, m).
437	CD_3OD	400	0,97–1,51 (14H, m), 1,58 (3H, d, J = 6,65Hz), 1,73–1,95 (8H, m), 2,79 (3H, s), 3,13 (3H, s), 4,26–4,37 (2H, m), 4,59–4,73 (1H, m), 5,17–5,21 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 7,36 Hz) 7,79 (1H, d, J = 1,1Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,84Hz), 7,93 (1H, dd, J = 9,2, 2,08 Hz) 8,58–8,87 (1H, m)
438	CD_3OD	400	0,97–1,33 (7H, m), 1,38 (6H, t, J = 7,2Hz), 1,58 (3H, d, J = 6,81Hz), 1,72–1,96 (8H, m), 3,12 (3H, s), 4,25–4,36 (2H, m), 4,51 (1H, dd, J = 7,0, 13,49Hz), 4,91 (4H, s), 5,20–5,24 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 9,13 Hz) 7,791 (1H, d, J = 1,2Hz), 7,92 (1H, dd, J = 2,12, 9,21Hz), 8,58–8,78 (1H, m)

439	CD_3OD	400	0,99–1,00 (2H, m),1,07 (6H, t, J = 7,24Hz), 1,22–1,40 (6H, m), 1,61 (3H, d, J = 6,92Hz), 1,66–1,87 (10H, m), 3,10–3,19 (2H, m, br), 3,21–3,28 (2H, m), 4,13 (1H, dd, J = 7,37, 13,84Hz), 4,32 (2H, d, J = 5,72Hz), 4,49 (1H, dd, J = 6,08, 9,2Hz), 4,91 (2H, s), 7,04 (1H, d, J = 9,25 Hz) 7,81 (1H, s), 7,93 (1H, dd, J = 2,04, 9,16Hz), 8,77–8,80 (1H, m)

TABLA 15

Nombres de los ejemplos.

Ejemplo N.º.	Nombre
12	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–amida del ácido (S)–2–amino–3–metil–pentanoico
13	(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–3–(4–cloro–fenil)–propionamida
14	(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–3–metil–butiramida
15	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–amida del ácido (R)–pirrolidin–2–carboxílico

16	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–4–metil–pentanoico
17	(S)–2–(2–amino–acetilamino)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(decahidro–naftalen–1–il)–propionamida
18	(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–propionamida
19	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(decahidro–naftalen–1–il)–2–(2–metilamino–acetilamino)–propionamida
20	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico
21	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico
22	(R)–2–amino–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–3–metil–butiramida
23	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido (R)–pirrolidin–2–carboxílico
24	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico
25	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico
26	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–fenil–etil}–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico
27	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico

28	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–o–tolil–etil}–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico
29	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico
30	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico
31	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–ciano–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico
32	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico
33	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico
34	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–2–il–etil}–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico
35	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico
36	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico
37	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–hidroxi–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico
38	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2,4,5–trifluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico
39	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,5–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico

40	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(1H–indol–3–il)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico
41	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–benzo[b]tiofen–3–il–etil}–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico
42	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico
43	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico
44	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico
45	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico
46	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico
47	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–hidroxi–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico
48	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2,4,5–trifluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico

49	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,5–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico
50	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–pentafluorofenil–etil}–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico
51	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–benzo[b]tiofen–3–il–etil}–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico
52	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–ter–butil–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico
53	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico
54	(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3–fenil–propionamida
55	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–pirrolidin–2–carboxílico
56	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (S)–tiazolidin–4–carboxílico
57	(S)–2–((R)–2–amino–2–fenil–acetilamino)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–dicloro–fenil)–propionamida
58	(S)–2–((S)–2–amino–2–fenil–acetilamino)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–dicloro–fenil)–propionamida
59	(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3–(4–cloro–fenil)–propionamida

60	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–metilamino–3–fenil–propionamida
61	(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3,3–dimetil–butiramida
62	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–metilamino–propionamida
63	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–piperidin–2–carboxílico
64	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1,2,3,4–tetrahidro–isoquinolin–3–carboxílico
65	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2,5–dihidro–1H–pirrol–2–carboxílico
66	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–4,4–difluoro–pirrolidin–2–carboxílico
67	(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–4–fenil–butiramida
68	(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3–ciclohexil–propionamida
69	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–dicloro–fenil)–2–(2–metilamino–acetilamino)–propionamida
70	(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–3–(4–cloro–fenil)–propionamida
71	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–pirrolidin–2–carboxílico

72	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–pirrolidin–2–carboxílico
73	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–piperidin–2–carboxílico
74	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–piperidin–2–carboxílico
75	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–iletil}–amida del ácido (R)–piperidin–2–carboxílico
76	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–piperidin–2–carboxílico
77	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–piperidin–2–carboxílico
78	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–benzo[b]tiofen–3–il–etil}–amida del ácido (R)–piperidin–2–carboxílico
79	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–metilamino–acetilamino)–propionamida
80	(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–3–fenil–propionamida
81	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–metilamino–3–fenil–propionamida
82	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (S)–3–metil–2–metilamino–pentanoico
83	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (S)–2–amino–3–metil–pentanoico
84	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–metilamino–propionamida

85	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–metilamino–propionamida
86	N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–metil–2–metilamino–propionamida
87	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–metilamino–propionamida
88	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–metilamino–propionamida
89	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–3–metil–2–metilamino–butiramida
90	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
91	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
92	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
93	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
94	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2,4,5–trifluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
95	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–benzo[b]tiofen–3–il–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
96	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,5–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico

97	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–pentafluorofenil–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
98	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
99	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
100	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–metoxi–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
101	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–fenil–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
102	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–ter–butil–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
103	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
104	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–o–tolil–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
105	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
106	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–p–tolil–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
107	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–metoxi–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
108	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
109	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico

110	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
111	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
112	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–piridin–4–il–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
113	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(1H–indol–3–il)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
114	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–quinolin–2–il–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
115	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
116	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (S)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
117	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico
118	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico
119	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico
120	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico

121	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–o–tolil–etil}–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico
122	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico
123	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–p–tolil–etil}–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico
124	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–metoxi–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico
125	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico
126	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico
127	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico
128	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico
129	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–piridin–4–il–etil}–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico
130	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(1H–indol–3–il)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico
131	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–etil–pirrolidin–2–carboxílico

132	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–propil–pirrolidin–2–carboxílico
133	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isobutil–pirrolidin–2–carboxílico
134	éster metílico del ácido {(R)–2–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etilcarbamoil]–pirrolidin–1–il}–acético
135	ácido {(R)–2–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etilcarbamoil]–pirrolidin–1–il}–acético
136	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–etil–pirrolidin–2–carboxílico
137	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–amida del ácido (R)–1–etil–pirrolidin–2–carboxílico
138	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–etil–pirrolidin–2–carboxílico
139	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–propil–pirrolidin–2–carboxílico
140	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–bencil–pirrolidin–2–carboxílico
141	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–bencil–pirrolidin–2–carboxílico
142	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–(4–cloro–bencil)–pirrolidin–2–carboxílico
143	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–(3–cloro–bencil)–pirrolidin–2–carboxílico

144	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–piperidina–2–carboxílico
145	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–piperidina–2–carboxílico
146	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–piperidina–2–carboxílico
147	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–piperidina–2–carboxílico
148	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (2R,4R)–4–hidroxi–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
149	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–metil–1,2,3,4–tetrahidro–isoquinolin–3–carboxílico
150	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–dicloro–fenil)–2–[2–(isopropil–metil–amino)–acetilamino]–propionamida
151	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida
152	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–[2–(bencil–metil–amino)–acetilamino]–3–(3,4–dicloro–fenil)–propionamida
153	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–dicloro–fenil)–2–(2–dimetilamino–acetilamino)–propionamida
154	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–dicloro–fenil)–2–[2–(isobutil–metil–amino)–acetilamino]–propionamida

155	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–(isopropil–metil–amino)–3–metil–pentanoico
156	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–[2–(isopropil–metil–amino)–acetilamino]–propionamida
157	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–diisopropilamino–acetilamino)–propionamida
158	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–dipropilamino–acetilamino)–propionamida
159	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–diisobutilamino–acetilamino)–propionamida
160	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–fenetilamino–acetilamino)–propionamida
161	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–[2–(metil–fenetil–amino)–acetilamino]–propionamida
162	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–{2–[metil–((E)–3–fenil–allil)–amino]–acetilamino}–propionamida
163	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–{2–[(4–cloro–bencil)–metil–amino]–acetilamino}–3–(3,4–difluoro–fenil)–propionamida
164	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–{2–[(3–cloro–bencil)–metil–amino]–acetilamino}–3–(3,4–difluoro–fenil)–propionamida
165	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–{2–[(2–cloro–bencil)–metil–amino]–acetilamino}–3–(3,4–difluoro–fenil)–propionamida
166	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–{2–[(4–metoxi–bencil)–metil–amino]–acetilamino}–propionamida
167	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–[2–(butil–metil–amino)–acetilamino]–3–(3,4–difluoro–fenil)–propionamida

168	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–[2–(isobutil–metil–amino)–acetilamino]–propionamida
169	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–[2–(ciclohexilmetil–metil–amino)–acetilamino]–3–(3,4–difluoro–fenil)–propionamida
170	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–piperidin–1–il–acetilamino)–propionamida
171	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–morfolin–4–il–acetilamino)–propionamida
172	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–3,4–dihidro–1H–isoquinolin–2–il–acetilamino)–propionamida
173	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–3,4–dihidro–2H–quinolin–1–il–acetilamino)–propionamida
174	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–[2–(metil–fenil–amino)–acetilamino]–propionamida
175	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida
176	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida
177	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(isobutil–metil–amino)–propionamida
178	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–dimetilamino–3–metil–pentanoico
179	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3,3–dimetil–butiramida
180	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida

181	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida
182	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–dimetilamino–3–metil–pentanoico
183	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3,3–dimetil–butiramida
184	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–isopropilamino–3–fenil–propionamida
185	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3–fenil–propionamida
186	(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–3–metil–butiramida
187	[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico
188	[(R)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (2R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico
189	[(R)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–pirrolidin–2–carboxílico
190	[(R)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
191	[(R)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (S)–tiazolidin–4–carboxílico

192	[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–4,4–difluoro–pirrolidin–2–carboxílico
193	(S)–N–[(R)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–metilamino–3–fenil–propionamida
194	(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3–(4–fluoro–fenil)–propionamida
195	(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3–(4–cloro–fenil)–propionamida
196	(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3–piridin–3–il–propionamida
197	(R)–N–(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–2–((S)–2–amino–2–fenil–acetilamino)–3–(3,4–dicloro–fenil)–propionamida
198	(S)–2–((R)–2–amino–2–ciclohexil–acetilamino)–N–(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–dicloro–fenil)–propionamida
199	(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3,3–dimetil–butiramida
200	(R)–2–amino–N–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3–ciclohexil–propionamida
201	[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–piperidin–2–carboxílico
202	[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1,2,3,4–tetrahidro–quinolin–2–carboxílico

203	{(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico
204	[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
205	[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
206	[(S)–1–[(6–amino–2,4–dimetil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
207	[(S)–1–[(6–amino–2,4–dimetil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico
208	[(S)–1–[(6–amino–2,4–dimetil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico
209	{(S)–1–[(6–amino–5–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico
210	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metansulfonil–pirrolidin–2–carboxílico
211	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–metansulfonilamino–3–metil–pentanoico

212	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–(metansulfonil–metil–amino)–propionamida
213	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–benzo[b]tiofen–3–il–etil}–amida del ácido (R)–2–(metansulfonil–metil–amino)–3–metil–pentanoico
214	{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–amida del ácido (R)–2–amino–3–metil–pentanoico
215	{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–amida del ácido (S)–pirrolidin–2–carboxílico
216	(S)–2–amino–N–{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–3–fenil–propionamida
217	(S)–2–amino–N–{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–3,3–dimetil–butiramida
218	(S)–N–{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–2–metilamino–propionamida
219	{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–amida del ácido (S)–3–metil–2–metilamino–pentanoico
220	(R)–2–(2–amino–acetilamino)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3,3–diciclohexil–propionamida
221	(R)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3,3–diciclohexil–2–(2–metilamino–acetilamino)–propionamida
222	(R)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3,3–diciclohexil–2–(2–dimetilamino–acetilamino)–propionamida
223	{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–amida del ácido (S)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
224	{(1R,2R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–hidroxi–2–fenil–etil}–amida del ácido (S)–2–amino–3–metil–pentanoico

225	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–fenil–etil}–metil–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
227	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–amida del ácido 1H–pirrol–2–carboxílico
228	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 1H–pirrol–2–carboxílico
229	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–pirrol–2–carboxílico
230	3,4,5–trimetil–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–pirrol–2–carboxílico
231	3,5–dimetil–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 1H–pirrol–2–carboxílico
232	3,5–dimetil–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–pirrol–2–carboxílico
233	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
234	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
235	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
236	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
237	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–fenil–etil}–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
238	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico

239	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
240	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
241	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(1H–indol–3–il)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
242	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
243	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
244	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–o–tolil–etil}–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
245	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2,4,5–trifluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
246	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
247	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–hidroxi–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
248	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2,4,5–trifluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
249	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,5–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico

250	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–benzo[b]tiofen–3–il–etil}–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
251	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–pentafluorofenil–etil}–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
252	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–bifenil–4–il–etil}–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
253	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–p–tolil–etil}–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
254	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–metoxi–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
255	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–etoxi–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
256	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–ter–butil–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
257	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–quinolin–2–il–etil}–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
258	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico
259	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 4–metil–1H–pirrol–2–carboxílico
260	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 4–metil–1H–pirrol–2–carboxílico
261	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico

262	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico
263	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2,5–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico
264	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico
265	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico
266	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico
267	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico
268	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico
269	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico
270	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,5–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico
271	3–metil–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–pirrol–2–carboxílico
272	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico
273	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico

274	éster metílico del ácido 5–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etilcarbamoil]–1H–pirrol–2–carboxílico
275	ácido 5–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etilcarbamoil]–1H–pirrol–2–carboxílico
276	ácido 5–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etilcarbamoil]–4–metil–1H–pirrol–2–carboxílico
277	[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
278	{(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
279	[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
280	[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
281	{(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–amida de ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico
282	[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico

294	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 5–p–tolil–1H–pirrol–2–carboxílico
295	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 5–p–tolil–1H–pirrol–2–carboxílico
296	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido 5–p–tolil–1H–pirrol–2–carboxílico
297	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 5–p–tolil–1H–pirrol–2–carboxílico
298	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
299	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 1H–benzoimidazol–2–carboxílico
300	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 5–metoxi–1H–indol–2–carboxílico
301	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 5–fluoro–1H–indol–2–carboxílico
302	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 5–hidroxi–1H–indol–2–carboxílico
303	{(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
304	5–metoxi–{(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
305	5–fluoro–{(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico

306	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido 1–metil–1H–indol–2–carboxíiico
307	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
308	5–metoxi–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
309	[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
310	5–metoxi–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
311	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
312	5–metoxi–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
313	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
314	5–metoxi–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
315	[(R)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
316	[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido 5–metoxi–1H–indol–2–carboxílico
317	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico

318	5–metoxi–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
319	{(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
320	[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
321	5–metoxi–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
322	[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
323	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,5–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
324	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(2,4,5–trifluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
325	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
326	5–fluoro–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
327	5–metoxi–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
328	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–benzoimidazol–2–carboxílico
329	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–pentafluorofenil–etil}–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
330	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico

331	5–fluoro–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
332	5–metoxi–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
333	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–benzoimidazol–2–carboxílico
334	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–metoxi–fenil)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
335	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–benzo[b]tiofen–3–il–etil}–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
336	[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(1H–indol–3–il)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
337	5–metoxi–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(1H–indol–3–il)–etil]–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
338	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–amida del ácido 1H–indol–2–carboxílico
339	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–amida del ácido (S)–3–metil–2–metilamino–pentanoico
340	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3–metil–2–metilamino–butiramida
341	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–3–metil–2–metilamino–butiramida
342	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–2–metilamino–3–fenil–propionamida
343	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(ciclohexilmetil–metil–amino)–propionamida

344	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–propionamida
345	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(etil–metil–amino)–propionamida
346	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(metil–propil–amino)–propionamida
347	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(butil–metil–amino)–propionamida
348	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–3–metil–butiramida
349	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (S)–2–(isopropil–metil–amino)–3–metil–pentanoico
350	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–diisopropilamino–propionamida
351	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3–fenil–propionamida
352	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(etil–metil–amino)–3–fenil–propionamida
353	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (S)–2–(isopropil–metil–amino)–3–metil–pentanoico
354	N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida
355	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–dietilamino–propionamida

356	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–pirrolidin–1–il–propionamida
357	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–pirrolidin–1–il–propionamida
358	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–dimetilamino–3–metil–pentanoico
359	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3–metil–butiramida
360	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–3–hidroxi–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida
361	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(etil–metil–amino)–3–hidroxi–propionamida
362	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–dietilamino–3–hidroxi–propionamida
363	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–dietilamino–3–hidroxi–propionamida
364	éster metílico del ácido (S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–3–dietilamino–succinámico
365	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–[2–(2,6–dimetil–piperidin–1–il)–acetilamino]–propionamida
366	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–pirrolidin–1–il–acetilamino)–propionamida

367	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–(etil–metil–amino)–propionamida
368	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–(metil–propil–amino)–propionamida
369	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–(butil–metil–amino)–propionamida
370	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–3–metil–butiramida
371	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (S)–2–(isopropil–metil–amino)–3–metil–pentanoico
372	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–diisopropilamino–propionamida
373	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–3–fenil–propionamida
374	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida
375	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida
376	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–2–dietilamino–propionamida
377	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–dimetilamino–3–metil–pentanoico
378	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–[2–(2,6–dimetil–piperidin–1–il)–acetilamino]–3–(4–fluoro–fenil)–propionamida

379	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(4–fluoro–fenil)–2–(2–piperidin–1–il–acetilamino)–propionamida
380	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–(2–dietilamino–acetilamino)–3–(4–fluoro–fenil)–propionamida
381	(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida
382	{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–amida del ácido (S)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
383	(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–(metil–propil–amino)–propionamida
384	(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–(etil–metil–amino)–propionamida
385	(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–dipropilaminopropionamida
386	(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–dimetilamino–3–hidroxi–propionamida
387	(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–(etil–metil–amino)–3–hidroxi–propionamida
388	(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–3–hidroxi–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida
389	(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–dietilamino–3–hidroxi–propionamida
390	(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–dietilamino–propionamida
391	(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–dimetilamino–propionamida

392	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–ciclohexil–2–[2–(2,6–dimetil–piperidin–1–il)–acetilamino]–propionamida
393	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–ciclohexil–2–(2–diisopropilamino–acetilamino)–propionamida
394	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(decahidro–naftalen–1–il)–2–(2–diisopropilamino–acetilamino)–propionamida
395	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida
396	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico
397	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–2–dimetilamino–3–fenil–propionamida
398	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–dimetilamino–3–metil–pentanoico
399	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3–metil–butiramida
400	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3–fenil–propionamida
401	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida
402	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida

403	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida
404	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–dicloro–fenil)–2–(2–piperidin–1–il–acetilamino)–propionamida
405	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–dimetilamino–3–metil–pentanoico
406	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3–metil–butiramida
407	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3–fenil–propionamida
408	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–2–(etil–metil–amino)–propionamida
409	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida
410	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–2–dietilamino–propionamida
411	N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida
412	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3–cloro–fenil)–2–(2–piperidin–1–il–acetilamino)–propionamida
413	(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–2–(etil–metil–amino)–propionamida
414	(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida
415	(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–2–dietilamino–propionamida

416	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–2–(etil–metil–amino)–propionamida
417	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida
418	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–2–dietilamino–propionamida
419	N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida
420	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–(2–piperidin–1–il–acetilamino)–3–(3–trifluorometil–fenil)–propionamida
421	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–trifluorometil–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida
422	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–trifluorometil–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida
423	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–2–(2–piperidin–1–il–acetilamino)–3–(4–trifluorometil–fenil)–propionamida
424	[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,5–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–dimetilamino–3–metil–pentanoico
425	N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,5–difluoro–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida
426	(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(4–cloro–fenil)–2–[2–(2,6–dimetil–piperidin–1–il)–acetilamino]–propionamida
427	(S)–2–[(S)–2–(isopropil–metil–amino)–propionilamino]–4–metil–pentanoico (6–amino–piridin–3–ilmetil)–amida
428	(S)–N–(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–2–(2–dietilamino–acetilamino)–3–(4–fluoro–fenil)–propionamida

429	(S)–N–(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–[2–(2,6–dimetil–piperidin–1–il)–acetilamino]–propionamida
430	(S)–N–(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–piperidin–1–il–acetilamino)–propionamida
431	(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida
432	(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–piperidin–1–il–propionamida
433	(S)–N–{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida
434	(S)–N–{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–2–dimetilamino–propionamida
435	(S)–N–{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–2–hidroxi–etil}–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida
436	(R)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–ciclohexil–2–[(S)–2–(isopropil–metil–amino)–propionilamino]–butiramida
437	(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–(isopropil–metil–amino)–N–metil–propionamida
438	S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–dietilamino–N–metil–propionamida
439	(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–dipropilamino–propionamida

Métodos biológicos

La capacidad de los compuestos de la fórmula (I) para inhibir KLK1 se puede determinar usando los siguientes ensayos biológicos:

Determinación de IC_{50} para KLK1

Se determinó la capacidad de inhibición de KLK1 *in vitro* usando métodos publicados estándar (ver, por ejemplo, Johansen *et al.*, Int. J. Tiss. Reac. 1986, **8**, 185; Shori *et al.*, Biochem. Pharmacol., 1992, **43**, 1209; Stürzebecher *et al.*, Biol. Chem. Hoppe–Seyler, 1992, **373**, 1025). Se incubó KLK1 humano (Callbiochem) a 37 °C con el sustrato fluorogénico H–DVal–Leu–Arg–AFC y diversas concentraciones del compuesto de ensayo. Se determinó la actividad enzimática residual (velocidad inicial de reacción) midiendo el cambio de la absorbancia óptica a 410 nm y el valor de IC_{50} para el compuesto de ensayo.

Determinación de la selectividad enzimática

Los compuestos seleccionados luego se controlaron en cuanto a la actividad de inhibición contra otras serina proteasas de tipo tripsina usando la enzima y el sustrato cromogénico apropiados (Chromogenix AB). Se ensayó la actividad contra las siguientes enzimas humanas (sustrato entre paréntesis): – calicreína plasmática (S–2302), trombina (S–2238), plasmina (S–2390) y tripsina (S–2222). La enzima se incubó a 37 °C con el sustrato cromogénico. Se determinó la actividad enzimática residual (velocidad inicial de reacción) midiendo el cambio de la absorbancia óptica a 405 nm.

Los datos adquiridos de estos ensayos se muestran en las siguientes Tablas 16 y 17:

TABLA 16 (actividad in vitro)

Ejemplo N.°	IC_{50} vs KLK1 (nM)	Ejemplo N.°	IC_{50} vs KLK1 (nM)
1	0,96	222	39,7

Ejemplo N.º	IC_{50} vs KLK1 (nM)	Ejemplo N.º	IC_{50} vs KLK1 (nM)
2	1,0	223	17,37
3	0,22	224	61,6
4	0,7	225	51,1
5	1,3	226	10,1
6	2,0	227	5,3
7	10,5	228	32,1
8	1,7	229	3,4
9	6,3	230	20,3
10	13,7	231	3,1
11	4,9	232	1,5
12	6,3	233	2,1
13	9,8	234	3,2
14	0,96	235	2,4
15	1,2	236	9,0
16	1,1	237	10,9
17	211	238	35,2
18	5,0	239	6,5
19	21,6	240	1,5
20	4,3	241	3,8
21	22,8	242	4,4
22	2,2	243	3,4
24	27,8	244	7,8
25	9,8	245	13,7
26	20,5	246	3,5
27	2,5	247	200
28	32,1	248	12,7

Ejemplo N.º	IC_{50} vs KLK1 (nM)	Ejemplo N.º	IC_{50} vs KLK1 (nM)
29	10,2	249	6,9
30	1,1	250	0,8
31	18,1	251	128
32	2,8	252	43,2
33	5,3	253	12,5
34	3,3	254	37,2
35	0,47	255	105
36	1,6	256	122
37	626	257	12,1
38	9,2	258	10,3
39	5,8	259	85,4
40	6,6	260	150
41	0,76	261	13,2
42	1,4	262	28,3
43	2,9	263	20,5
44	5,4	264	3,1
45	3,1	265	21,6
46	1,2	266	5,7
47	316	267	8,2
48	8,0	268	7,7
49	4,2	269	26,1
50	29,1	270	20,9
51	0,26	271	3,3
52	24,5	272	10,3
53	11,2	273	375
54	0,29	274	4,8

Ejemplo N.º	IC_{50} vs KLK1 (nM)	Ejemplo N.º	IC_{50} vs KLK1 (nM)
55	0,70	275	147
56	7,1	276	30,5
57	4,6	277	0,9
58	48,6	278	3,2
59	0,56	279	4,5
60	0,71	280	1,9
61	0,4	281	1,8
62	2,4	282	1,3
63	0,66	283	5,1
64	3,1	284	5,2
65	2,7	285	6,5
66	20,7	286	4,3
67	3,1	287	75,6
68	9,2	288	93,2
69	42,2	289	30,5
70	1,1	290	626
72	7,2	291	165
73	1,1	292	31,5
74	1,8	293	36,3
75	2,2	294	35,6
76	21,8	295	192
77	2,9	296	40,9
78	1,2	297	40,1
80	16,1	298	9,4
81	5,0	299	8,1
82	11,2	300	7,4

Ejemplo N.º	IC_{50} vs KLK1 (nM)	Ejemplo N.º	IC_{50} vs KLK1 (nM)
83	158	301	11,0
84	8,0	302	7,2
85	13,9	303	240
86	15,5	304	148
87	6,4	305	119
88	6,7	306	163
89	11,0	307	22,0
90	0,86	308	15,6
91	2,1	309	42,3
92	3,6	310	48,9
93	0,85	311	46,5
94	12,5	312	38,4
95	1,8	313	8,7
96	5,5	314	15,6
97	45,2	315	68,6
98	1,3	316	76,7
99	17,1	317	14,7
100	85,8	318	12,1
101	24,1	319	110
102	258	320	98,5
103	5,4	321	85,4
104	24,4	322	12,4
105	3,8	323	48,1
106	3,9	324	68,4
107	71,2	325	21,3
108	34,0	326	25,4

Ejemplo N.º	IC_{50} vs KLK1 (nM)	Ejemplo N.º	IC_{50} vs KLK1 (nM)
109	21,7	327	17,8
110	4,0	328	179
111	15,0	329	299
112	257	330	23,6
113	14,5	331	32,0
114	28,4	332	21,5
115	19,5	333	184
116	16,1	334	235
117	0,45	335	15,8
118	2,1	338	881
119	1,8	339	39,8
120	1,6	340	0,38
121	11,0	341	2,2
122	1,8	342	2,7
123	1,4	343	91,0
124	36,8	344	21,3
125	8,8	345	7,7
126	9,3	346	21,3
127	0,9	347	24,5
128	7,6	348	11,1
129	215	349	7,8
130	5,0	350	28,5
131	0,54	351	8,8
132	6,4	352	13,7
133	16,5	353	7,8
134	13,5	354	11,6

Ejemplo N.º	IC_{50} vs KLK1 (nM)	Ejemplo N.º	IC_{50} vs KLK1 (nM)
135	17,3	355	2,5
136	8,6	356	3,8
137	288	357	3,0
138	39,8	358	10,4
139	3,7	359	5,0
140	4,3	360	20,2
141	13,7	361	55,6
142	15,0	362	25,9
143	21,0	363	84,4
144	20,9	364	43,7
145	10,5	365	2,5
146	102	366	54,5
147	49,6	367	10,8
148	55,7	368	19,4
149	36,8	369	29,1
150	12,0	370	11,3
151	17,7	371	7,3
152	5,7	372	34,3
153	69,9	373	25,7
154	216	374	52,7
155	63,3	375	4,9
156	80,6	376	2,7
157	123,3	377	32,2
158	114,4	378	2,5
159	165,1	379	128
160	184,8	380	13,9

Ejemplo N.º	IC_{50} vs KLK1 (nM)	Ejemplo N.º	IC_{50} vs KLK1 (nM)
161	93,5	381	1,1
162	38,1	382	48,6
163	56,5	383	45,9
164	345	384	9,7
165	83,5	385	107
166	726	386	260
167	258	387	170
168	291	388	22,2
169	334	389	42,9
170	16,6	390	2,7
171	1,3	391	49,4
172	12,7	392	47,2
173	78,3	393	26,9
174	90,0	394	8,4
175	2,0	395	0,17
176	4,0	396	1,4
177	1,9	397	44,2
178	15,9	398	0,82
179	3,01	399	0,74
180	7,9	400	1,7
181	1,1	401	0,16
182	21,2	402	13,0
183	5,1	403	1,1
184	44,4	404	33,4
185	14,5	405	7,1
186	0,81	406	4,7

Ejemplo N.º	IC_{50} vs KLK1 (nM)	Ejemplo N.º	IC_{50} vs KLK1 (nM)
187	0,71	407	17,0
188	1,2	408	4,8
189	4,2	409	0,63
190	1,8	410	2,6
191	33,3	411	12,7
192	60,4	412	9,3
193	10,9	413	7,9
194	5,1	414	0,77
195	5,4	415	5,3
196	23,2	416	6,2
197	84,6	417	0,83
198	28,0	418	2,0
199	1,4	419	16,3
200	22,1	420	117
201	1,3	421	67,4
202	22,5	422	3,0
203	4,5	423	129
204	5,9	424	28,0
205	6,7	425	14,9
208	32,1	426	2,7
209	36,0	427	106
210	39,0	428	9,9
211	0,29	429	1,7
212	29,8	430	59,8
213	2,8	431	50,6
214	16,9	432	17,0

Ejemplo N.º	IC_{50} vs KLK1 (nM)	Ejemplo N.º	IC_{50} vs KLK1 (nM)
215	12,6	433	100
216	24,4	434	43,9
217	29,3	435	5,0
218	35,3	436	3,6
219	3,6	437	4,2
220	55,5	438	5,4
221	50,5	439	107

TABLA 17 (datos de selectividad)

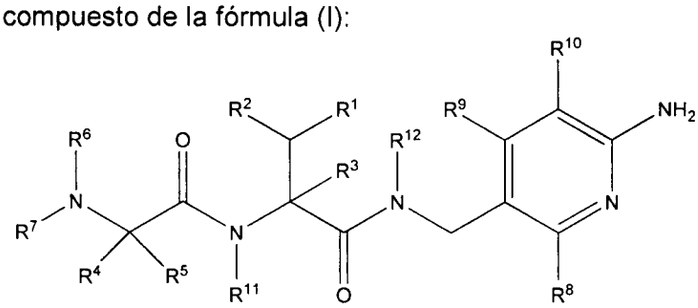
Ejemplo N.º	IC_{50} (nM)			
	Plasma calicreína	Trombina	Tripsina	Plasmita
1	>10000	>10000	>10000	>10000
2	>10000	>10000	>10000	>10000
3	>10000	>10000	>10000	>10000
4	>10000	>10000	>10000	>10000
5	>10000	>10000	>10000	>10000
11	>10000	>10000	>10000	>10000
13	>10000	>10000	>10000	>10000
20	>10000	>10000	>10000	>10000
25	>10000	>10000	>10000	>10000
26	>10000	>10000	>10000	>10000
27	>10000	>10000	>10000	>10000
29	>10000	>10000	>10000	>10000
30	>10000	>10000	>10000	>10000

Ejemplo N.º	IC_{50} (nM)			
	Plasma calicreína	Trombina	Tripsina	Plasmita
54	>10000	>10000	>10000	>10000
55	>10000	>10000	>10000	>10000
59	>10000	>10000	>10000	>10000
60	>10000	>10000	>10000	>10000
61	>10000	>10000	>10000	>10000
62	>10000	>10000	>10000	>10000
90	>10000	>10000	>10000	>10000
91	>10000	>10000	>10000	>10000
92	>10000	>10000	>10000	>10000
213	>10000	>10000	>10000	>10000
131	>10000	>10000	>10000	>10000
145	>10000	>10000	>10000	>10000
157	>10000	>10000	>10000	>10000
176	>10000	>10000	>10000	>10000
226	>10000	>10000	>10000	>10000
227	>10000	>10000	>10000	>10000
228	>10000	>10000	>10000	>10000
229	>10000	>10000	>10000	>10000
231	>10000	>10000	>10000	>10000
232	>10000	>10000	>10000	>10000
233	>10000	>10000	>10000	>10000
234	>10000	>10000	>10000	>10000
235	>10000	>10000	>10000	>10000
242	>10000	>10000	>10000	>10000

Ejemplo N.º	IC_{50} (nM)			
	Plasma calicreína	Trombina	Tripsina	Plasmita
243	>10000	>10000	>10000	>10000
277	>10000	>10000	>10000	>10000
355	>10000	>10000	>10000	>10000
365	>10000	>10000	>10000	>10000
381	>10000	>10000	>10000	>10000
390	>10000	>10000	>10000	>10000
398	>10000	>10000	>10000	>10000
400	>10000	>10000	>10000	>10000
437	>10000	>10000	>10000	>10000

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

caracterizado porque:

R^1 y R^2 están seleccionados, de modo independiente, de H, OH, alquilo (C_1–C_{10}), alcoxi (C_1–C_6), alquenilo (C_2–C_6), cicloalquilo (C_3–C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1–C_4)– y heteroarilalquilo (C_1–C_4)–;

R^3 está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_{10}) y alquenilo (C_2–C_6);

R^4 y R^5 están seleccionados de H, alquilo (C_1–C_{10}), alquenilo (C_2–C_6), cicloalquilo (C_3–C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1–C_4)– y heteroarilalquilo (C_1–C_4)–;

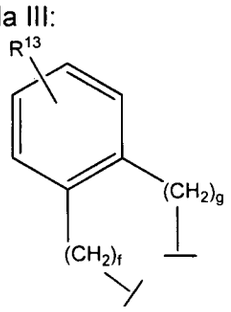
R^6 y R^7 están seleccionados de H, alquilo (C_1–C_{10}), alquenilo (C_2–C_6), cicloalquilo (C_3–C_{10}), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1–C_4)–, arilalquenilo (C_2–C_4)–, heteroarilalquilo (C_1–C_4)–, –SO_2alquilo (C_1–C_6), –SO_2arilo y –SO_2arilalquilo (C_1–C_4);

o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo de 4–7 miembros que contiene N, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, CN e hidroxilo, dicho anillo que contiene N también puede estar opcionalmente fusionado con un grupo arilo;

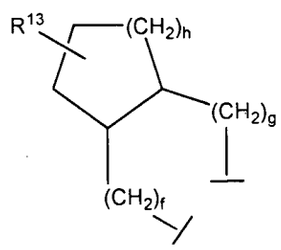
o R^4 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de 4–7 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene N, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido en el carbono con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, CN e hidroxilo;

o R^5 está ausente y R^4 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo aromático mono– o bicíclico que contiene N de 5, 6, 9 ó 10 miembros, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido en el carbono con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, CN, arilo, $COOR^{14}$ e hidroxilo;

o R^4 y R^6 pueden formar juntos un grupo de acuerdo con la fórmula II o la fórmula III:



(II)



(III)

R^8, R^9 y R^{10} están seleccionados, de modo independiente, de H, alquilo (C_1–C_{10}), halo, hidroxilo y alcoxi (C_1–C_6);

R^{11} está seleccionado de H y alquilo (C_1–C_6);

R^{12} está seleccionado de H y alquilo (C_1–C_6);

R^{13} está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), OH, CN, CF_3, $COOR^{14}$, halo y $NR^{14}R^{15}$;

R^{14} y R^{15} están seleccionados, de modo independiente, de H y alquilo (C_1–C_6);

f y g están seleccionados, de modo independiente, de 0, 1, 2 y 3, de modo que f + g = 1, 2 ó 3;

h está seleccionado de 1 y 2;

en donde:

alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de cicloalquilo (C_3–C_{10}), alcoxi (C_1–C_6), OH, CN, CF_3, $COOR^{14}$, halo y $NR^{14}R^{15}$;

alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de cicloalquilo (C_3–C_{10}), alcoxi (C_1–C_6), OH, CN, CF_3, $COOR^{14}$, halo y $NR^{14}R^{15}$;

alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de cicloalquilo (C_3–C_{10}), OH, CN, CF_3, $COOR^{14}$, halo y $NR^{14}R^{15}$;

cicloalquilo es un anillo hidrocarbonado mono– o bicíclico no aromático, opcionalmente fusionado con un grupo arilo, en donde dicho anillo cicloalquilo contiene opcionalmente, de ser posible, hasta dos enlaces dobles; y en donde, salvo que se establezca otra cosa, dicho cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), OH, CN, CF_3, $COOR^{14}$, halo y $NR^{14}R^{15}$;

heterocicloalquilo es un anillo mono– o bicíclico no aromático de 3 a 10 miembros unido a C o unido a N, en donde dicho anillo heterocicloalquilo contiene, de ser posible, 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, NR^{14}, $S(O)_q$ y O; y dicho anillo heterocicloalquilo contiene opcionalmente, de ser posible, 1 ó 2 enlaces dobles, y está opcionalmente sustituido en el carbono con 1 ó 2 sustituyentes

seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), OH, CN, CF_3, halo, $COOR^{14}$, $NR^{14}R^{15}$ y arilo;

arilo es un sistema de anillos aromáticos individuales o fusionados que contiene 6 ó 10 átomos de carbono; en donde, salvo que se establezca otra cosa, cada aparición de arilo puede estar opcionalmente sustituida con hasta 5 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), OH, halo, CN, $COOR^{14}$, CF_3 y $NR^{14}R^{15}$;

heteroarilo es un anillo aromático mono– o bicíclico de 5, 6, 9 ó 10 miembros, que contiene 1 ó 2 átomos de N y, opcionalmente, un átomo de NR^{14}, o un átomo de NR^{14} y un átomo de S o de O, o un átomo de S, o un átomo de O; en donde, salvo que se establezca otra cosa, dicho heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), OH, halo, CN, $COOR^{14}$, CF_3 y $NR^{14}R^{15}$;

q es 0, 1 ó 2;

y sus tautómeros, estereoisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque R^1 está seleccionado de alquilo (C_1–C_{10}), cicloalquilo (C_3–C_{10}), arilo, heteroarilo y arilalquilo (C_1–C_4)– y R^2 está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), OH, cicloalquilo (C_3–C_{10}) y arilo.

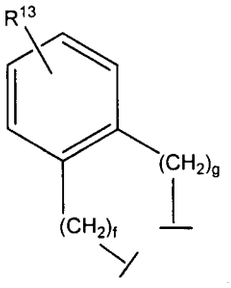
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque R^4 está seleccionado de alquilo (C_1–C_{10}), cicloalquilo (C_3–C_{10}), arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo (C_1–C_4)– y arilalquilo (C_1–C_4)– y R^5 está seleccionado de H y alquilo (C_1–C_6).

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque:

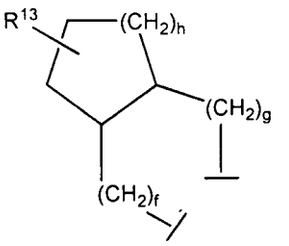
R^4 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de 4–7 miembros que contiene N, que opcionalmente contiene un enlace doble de carbono–carbono, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, y está opcionalmente sustituido en el carbono con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, CN e hidroxilo; o

R^5 está ausente y R^4 y R^6 junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo aromático con N mono– o bicíclico de 5, 6 ó 9 miembros, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de N y O, y que está opcionalmente sustituido en el carbono con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, arilo, $COOR^{14}$ e hidroxilo; o

R^4 y R^6 pueden formar juntos un grupo de acuerdo con la fórmula II o la fórmula III:



(II)



(III)

en donde R^{13} es H y f y g están seleccionados, de modo independiente, de 0, 1, 2 y 3, de modo que f + g = 1, 2 ó 3; y h está seleccionado de 1 y 2.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque R^6 está seleccionado de H y alquilo (C_1–C_6), y

R^7 está seleccionado de H, alquilo (C_1–C_{10}), cicloalquilo (C_3–C_{10}), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1–C_4)–, arilalquenilo (C_2–C_4)–, heteroarilalquilo (C_1–C_4)–, –SO_2alquilo (C_1–C_6) y –SO_2arilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo con N de 5–6 miembros, que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_1–C_6), alcoxi (C_1–C_6), halo, CN e hidroxilo, dicho anillo que contiene N también puede estar opcionalmente fusionado con un grupo arilo.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque R^8, R^9 y R^{10} están seleccionados, de modo independiente, de H, alquilo (C_1–C_{10}) y halógeno, y R^{11} y R^{12} son H.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque está seleccionado de:

{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–naftalen–1–il–etil}–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–3–metil–2–metilamino–pentanoico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,5–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isopropil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–etil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–propil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–isobutil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–etil–pirrolidin–2–carboxílico;

(S)–N–(6–amino–piridin–3–ilmetil)–3–(3,4–difluoro–fenil)–2–(2–diisopropilamino–acetilamino)–propionamida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–piperidina–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–piperidina–2–carboxílico;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–dimetilamino–3–metil–pentanoico;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3,3–dimetil–butiramida;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

{(R)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2,2–diciclohexil–etil}–amida del ácido (S)–1–metil–pirrolidin–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(4–fluoro–fenil)–etil]–amida del ácido 3–metil–1H–pirrol–2–carboxílico;

[(S)–1–[(6–amino–2–metil–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–amida del ácido 3,5–dimetil–1H–pirrol–2–carboxílico;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–3–metil–2–metilamino–butiramida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–(etil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–difluoro–fenil)–etil]–2–dietilamino–propionamida;

(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–ciclohexil–etil}–2–dietilamino–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(decahidro–naftalen–1–il)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–amida del ácido (R)–2–dimetilamino–3–metil–pentanoico;

(R)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–dimetilamino–3–metil–butiramida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3,4–dicloro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–cloro–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–{(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–m–tolil–etil}–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

(S)–N–[(S)–1–[(6–amino–piridin–3–ilmetil)–carbamoil]–2–(3–trifluorometil–fenil)–etil]–2–(isopropil–metil–amino)–propionamida;

y sus tautómeros, estereoisómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque se usa en terapia.

10. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la preparación de un medicamento

para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición patológica en la que está implicada la actividad de KLK1.

11. Un método de tratamiento de una enfermedad o condición patológica en la que está implicada la actividad de KLK1, caracterizado porque comprende la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 10 o el método de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque la enfermedad o condición patológica en la que está implicada la actividad de KLK1 está seleccionada de un trastorno o condición patológica inflamatoria o respiratoria seleccionada de asma (alérgica y no alérgica), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinitis alérgica (fiebre del heno), tos, exacerbaciones resultantes de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), esclerosis múltiple, artritis, artritis reumatoidea, artritis osteopática, osteoartritis, rinitis, sinusitis, enfermedad de intestino inflamatorio (como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), diabetes inmunomediada, pancreatitis aguda y cistitis intersticial, conjuntivitis, enfermedad periodontal, inflamación de próstata crónica, parotitis recurrente crónica, trastornos cutáneos inflamatorios (por ejemplo, psoriasis, eczema) y SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica); espasmo de la musculatura lisa (por ejemplo, asma, angina), RDS (síndrome de distrés respiratorio), rinoconjuntivitis, rinorrea, urticaria o un trastorno neoplásico.

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 10 o el método de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque la enfermedad o condición patológica en la que está implicada la actividad de KLK1 está seleccionada de asma (alérgica y no alérgica), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC),

rinitis alérgica (fiebre del heno), tos, exacerbaciones resultantes de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC),

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 10 o el método de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque la enfermedad o condición patológica en la que está implicada la actividad de KLK1 está seleccionada de asma (alérgica y no alérgica) y tos.

15. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-132210- -00000-0000

Fecha: 2010-10-25 17:13:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 329

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- 1 ☒ Indicación que se solicita una PCT
- 21 ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- 2 ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐ (Art. 93 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐