SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-044406- -00000-0000
Fecha: 2013-03-06 08:46:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 412

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN PCT

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** COMPUESTOS HETEROCICLICOS PARA TRATAR O PREVENIR TRASTORNOS CAUSADOS POR NEUROTRANSMISIÓN REDUCIDA DE SEROTONINA, NOREPINEFRINA O DOPAMINA.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO Tokio, Japón.

74. **APODERADO** GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA

22. **BOGOTÁ, D. C.,** _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

:ación

No. 13-044406- -00000-0000

Fecha: 2013-03-06 08:46:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 412

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/JP2011/071174	Fecha	2011-09-12
Publicación Internacional No.	WO2012/036253	Fecha	2012-03-22

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN

COMPUESTOS HETEROCICLICOS PARA TRATAR O PREVENIR TRASTORNOS CAUSADOS POR NEUROTRANSMISION REDUCIDA DE SEROTONINA, NOREPINEFRINA O DOPAMINA.

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN: 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio, Japón

CIUDAD: Tokio

CORREO ELECTRÓNICO:

DEPARTAMENTO/ESTADO:

PAÍS DE RESIDENCIA: JAPÓN

NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN: JAPÓN

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.	ITO	Nobuaki	Japonesa
2.	SASAKI	Hirofumi	Japonesa
3.	TAI	Kuninori	Japonesa
4.	SHINOHARA	Tomoichi	Japonesa
5.			

8 DATOS INVENTOR(ES)

	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1.	Japón		Osaka	1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.
2.	Japón		Osaka	1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.
3.	Japón		Osaka	1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.
4.	Japón		Osaka	1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CUBILLOS MENDOZA	GERMAN ALONSO	C.C . 19.397.479 T.P .38.422 C.S.J.

DIRECCIÓN: Calle 17 No. 8-49 Torre A, Oficina 408.

No. TELÉFONO: 243 2835

CIUDAD: Bogotá, D.C.

CORREO ELECTRÓNICO: hernandonannetti@gmail.com

PAÍS: Colombia

No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
	1. JAPÓN	JP	2010-204747	2010-09-13
	2.			
	3.			

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-0012891 13-0012892	Fecha 2013-02-08 2013-02-08

16 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

17 ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 381
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 16
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.
   ☒ Reporte de Búsqueda Internacional.

Documentación Jurídica

9. ☐ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas
☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro
☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar.

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0012891

Bogotá D.C., Febrero 08 de 2013 - 10:43:07

RECIBIDO DE : FERNANDO NANNETTI MARQUEZ CC 19.355.927

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559455131	08/02/2013	680.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-044406- -00000-0000

Fecha: 2013-03-06 08:46:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 412

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0012892

Bogotá D.C., Febrero 08 de 2013 - 10:43:07

RECIBIDO DE : FERNANDO NANNETTI MARQUEZ CC 19.355.927

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559455131	08/02/2013	680.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
6	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	180.000.00
				$180.000.00

SON: **CIENTO OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-044406- -00000-0000
Fecha: 2013-03-06 08:46:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL!
Act. 411 PRESENTACION Folios: 412

COMPUESTOS HETEROCICLICOS PARA TRATAR O PREVENIR TRASTORNOS CAUSADOS POR NEUROTRANSMISION REDUCIDA DE SEROTONINA, NOREPINEFRINA O DOPAMINA

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto heterocíclico.

Antecedentes de la Invención

Tres monoaminas conocidas como serotonina, norepinefrina, y dopamina funcionan como neurotransmisores *in vivo*. Por lo tanto, fármacos que tienen efectos inhibidores en la reabsorción de estas monoaminas han sido usados ampliamente como fármacos terapéuticos para enfermedades asociadas con el sistema nervioso central o periférico.

La mayoría de los fármacos previamente usados en el tratamiento de depresión inhiben selectivamente la reabsorción de norepinefrina o serotonina. Ejemplos de tales fármacos incluyen imipramina (antidepresivo de primera generación), maprotilina (antidepresivo de segunda generación), inhibidores de la reabsorción de serotonina selectivos (por sus siglas en inglés SSRI, antidepresivos de tercera generación) tipificados por fluoxetina, e inhibidores de la reabsorción de serotonina y/o norepinefrina (por sus siglas en inglés, SNRI, antidepresivos de cuarta generación) tipificados por venlafaxina (S. Miura, Japanese Journal of

Clinical Psychopharmacology, 2000, 3: 311-318).

Sin embargo, todos estos fármacos requieren un periodo tan largo como 3 semanas o más para ejercer sus efectos terapéuticos y, además, fallan para ejercer suficientes efectos terapéuticos en aproximadamente 30% de pacientes con depresión (Phil Skolnick, European Journal of Pharmacology, 1999, 375: 31-40).

Descripción Detallada de la Invención

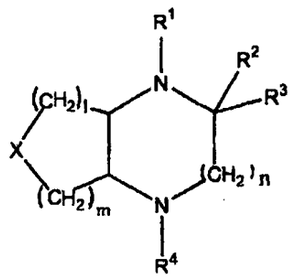
Un objeto de la presente invención es proporcionar un fármaco que tiene un amplio espectro terapéutico y puede ejercer suficientes efectos terapéuticos en un periodo corto, comparado con antidepresivos conocidos en la técnica.

Los presentes inventores han conducido estudios diligentes para lograr el objetivo y consecuentemente han encontrado que un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) mostrada abajo puede ser usado en la producción del fármaco deseado. La presente invención ha sido completada con base en estos hallazgos.

La presente invención proporciona un compuesto heterocíclico o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de los Puntos 1 a 15 mostrados abajo, una composición farmacéutica que comprende el compuesto o un uso de los compuestos, un método para tratar o prevenir enfermedades o métodos para producir los compuestos.

Punto 1. Un compuesto heterocíclico representado por

la fórmula general (1) o una sal del mismo:



en donde m, 1, y n respectivamente representan un número entero de 1 ó 2; X representa -O- o $-CH_2-$;

R^1 representa hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo protector, o un grupo tri-alquilsililoxi inferior-alquilo inferior;

R^2 y R^3, los cuales son los mismos o diferentes, cada uno representa independientemente hidrógeno o un grupo alquilo inferior; o R_2 y R_3 se unen para formar un grupo cicloalquilo C_3-C_8; y

R^4 representa un grupo aromático o un grupo heterocíclico, en donde el grupo aromático o heterocíclico puede tener uno o más sustituyente(s) arbitrario(s).

Punto 2. El compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con punto 1, en donde

R^4 representa cualquiera de

(1) un grupo fenilo,

(2) un grupo indolilo,

(3) un grupo benzotienilo,

(4) un grupo naftilo,

(5) un grupo benzofurilo,

(6) un grupo quinolilo,

(7) un grupo isoquinolilo,

(8) un grupo piridilo,

(9) un grupo tienilo,

(10) un grupo dihidrobenzoxazinilo,

(11) un grupo dihidrobenzodioxinilo,

(12) un grupo dihidroquinolilo,

(13) un grupo cromanilo,

(14) un grupo quinoxalinilo,

(15) un grupo dihidroindenilo,

(16) un grupo dihidrobenzofurilo,

(17) un grupo benzodioxolilo,

(18) un grupo indazolilo,

(19) un grupo benzotiazolilo,

(20) un grupo indolinilo,

(21) un grupo tienopiridilo,

(22) un grupo tetrahidrobenzazepinilo,

(23) un grupo tetrahidrobenzodazepinilo,

(24) un grupo dihidrobenzodioxepinilo,

(25) un grupo fluorenilo,

(26) un grupo piridazinilo,

(27) un grupo tetrahidroquinolilo,

(28) un grupo carbazolilo,

(29) un grupo fenantrilo,

(30) un grupo dihidroacenaftilenilo,

(31) un grupo pirrolopiridilo,

(32) un grupo antranilo,

(33) un grupo benzodioxinilo,

(34) un grupo pirrolidinilo,

(35) un grupo pirazolilo,

(36) un grupo oxadiazolilo,

(37) un grupo pirimidinilo,

(38) un grupo tetrahidronaftilo,

(39) un grupo dihidroquinazolinilo,

(40) un grupo benzoxazolilo,

(41) un grupo tiazolilo,

(42) un grupo quinazolinilo,

(43) un grupo ftalazinilo,

(44) un grupo pirazinilo, y

(45) un grupo cromenilo, en donde

estos grupos aromáticos o heterocíclicos pueden tener uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de

(1-1) un átomo de halógeno,

(1-2) un grupo alquilo inferior,

(1-3) un grupo alcanoilo inferior,

(1-4) un grupo alquilo inferior-halógeno sustituido,

(1-5) un grupo alcoxi inferior-halógeno sustituido,

(1-6) un grupo ciano,

(1-7) un grupo alcoxi inferior,

(1-8) un grupo alquiltio inferior,

(1-9) un grupo imidazolilo,

(1-10) un grupo tri-alquilsililo inferior,

(1-11) un grupo oxadiazolilo el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es),

(1-12) un grupo pirrolidinilo el cual puede tener un grupo(s) oxo,

(1-13) un grupo fenilo el cual puede tener un grupo(s) alcoxi inferior(es),

(1-14) un grupo alquilamino inferior-alquilo inferior,

(1-15) un grupo oxo,

(1-16) un grupo pirazolilo el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es),

(1-17) un grupo tienilo,

(1-18) un grupo furilo,

(1-19) un grupo tiazolilo el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es),

(1-20) un grupo alquilamino inferior,

(1-21) un grupo pirimidilo el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es),

(1-22) un grupo alquenil fenilo-inferior,

(1-23) un grupo fenoxi el cual puede tener un átomo de halógeno(s),

(1-24) un grupo alquil fenoxi-inferior,

(1-25) un grupo alcoxi pirrolidinilo-inferior,

(1-26) un grupo alquilsulfamoilo inferior,

(1-27) un grupo piridaziniloxi el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es),

(1-28) un grupo alquil fenilo-inferior,

(1-29) un grupo alquilamino inferior-alcoxi inferior,

(1-30) un grupo alquil imidazolilo-inferior,

(1-31) un grupo alcoxi fenilo-inferior,

(1-32) un grupo hidroxi,

(1-33) un grupo alcoxicarbonilo inferior,

(1-34) un grupo hidroxialquilo-inferior,

(1-35) un grupo oxazolilo,

(1-36) un grupo piperidilo,

(1-37) un grupo pirrolilo,

(1-38) un grupo alquil morfolinilo-inferior,

(1-39) un grupo alquil piperazinilo-inferior el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es),

(1-40) un grupo alquil piperidilo-inferior,

(1-41) un grupo alquil pirrolidinilo-inferior,

(1-42) un grupo morfolinilo, y

(1-43) un grupo piperazinilo el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es).

Punto 3. El compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con punto 2, en donde

R^4 representa cualquiera de

(1) un grupo fenilo,

(2) un grupo indolilo,

(3) un grupo benzotienilo,

(4) un grupo naftilo,

(5) un grupo benzofurilo,

(6) un grupo quinolilo,

(7) un grupo isoquinolilo,

(8) un grupo piridilo,

(9) un grupo tienilo,

(10) un grupo dihidrobenzoxazinilo,

(11) un grupo dihidrobenzodioxinilo,

(12) un grupo dihidroquinolilo,

(13) un grupo cromanilo,

(14) un grupo quinoxalinilo,

(15) un grupo dihidroindenilo,

(16) un grupo dihidrobenzofurilo,

(17) un grupo benzodioxolilo,

(18) un grupo indazolilo,

(19) un grupo benzotiazolilo,

(20) un grupo indolinilo,

(21) un grupo tienopiridilo,

(22) un grupo tetrahidrobenzazepinilo,

(23) un grupo tetrahidrobenzodazepinilo,

(24) un grupo dihidrobenzodioxepinilo,

(25) un grupo fluorenilo,

(26) un grupo piridazinilo,

(27) un grupo tetrahidroquinolilo,

(28) un grupo carbazolilo,

(29) un grupo fenantrilo,

(30) un grupo dihidroacenaftilenilo,

(31) un grupo pirrolopiridilo,

(32) un grupo antranilo,

(33) un grupo benzodioxinilo,

(34) un grupo pirrolidinilo,

(35) un grupo pirazolilo,

(36) un grupo oxadiazolilo,

(37) un grupo pirimidinilo,

(38) un grupo tetrahidronaftilo,

(39) un grupo dihidroquinazolinilo,

(40) un grupo benzoxazolilo,

(41) un grupo tiazolilo,

(42) un grupo quinazolinilo,

(43) un grupo ftalazinilo,

(44) un grupo pirazinilo, y

(45) un grupo cromenilo, en donde

estos grupos aromáticos o heterocíclicos pueden tener 1 hasta 4 sustituyente(s) seleccionado(s) de

(1-1) un átomo de halógeno,

(1-2) un grupo alquilo inferior,

(1-3) un grupo alcanoilo inferior,

(1-4) un grupo alquilo inferior-halógeno sustituido,

(1-5) un grupo alcoxi inferior-halógeno sustituido,

(1-6) un grupo ciano,

(1-7) un grupo alcoxi inferior,

(1-8) un grupo alquiltio inferior,

(1-9) un grupo imidazolilo,

(1-10) un grupo tri-alquilsililo inferior,

(1-11) un grupo oxadiazolilo el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-12) un grupo pirrolidinilo el cual puede tener 1 grupo oxo,

(1-13) un grupo fenilo el cual puede tener 1 grupo alcoxi inferior,

(1-14) un grupo alquilamino inferior-alquilo inferior,

(1-15) un grupo oxo,

(1-16) un grupo pirazolilo el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-17) un grupo tienilo,

(1-18) un grupo furilo,

(1-19) un grupo tiazolilo el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-20) un grupo alquilamino inferior,

(1-21) un grupo pirimidilo el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-22) un grupo alquenil fenilo-inferior,

(1-23) un grupo fenoxi el cual puede tener 1 átomo de halógeno,

(1-24) un grupo alquil fenoxi-inferior,

(1-25) un grupo alcoxi pirrolidinilo-inferior,

(1-26) un grupo alquilsulfamoilo inferior,

(1-27) un grupo piridaziniloxi el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-28) un grupo alquil fenilo-inferior,

(1-29) un grupo alquilamino inferior-alcoxi inferior,

(1-30) un grupo alquil imidazolilo-inferior,

(1-31) un grupo alcoxi fenilo-inferior,

(1-32) un grupo hidroxi,

(1-33) un grupo alcoxicarbonilo inferior,

(1-34) un grupo hidroxialquilo inferior,

(1-35) un grupo oxazolilo,

(1-36) un grupo piperidilo,

(1-37) un grupo pirrolilo,

(1-38) un grupo alquil morfolinilo-inferior,

(1-39) un grupo alquil piperazinilo-inferior el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-40) un grupo alquil piperidilo-inferior,

(1-41) un grupo alquil pirrolidinilo-inferior,

(1-42) un grupo morfolinilo, y

(1-43) un grupo piperazinilo el cual puede tener 1

grupo alquilo inferior.

Punto 4. El compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con punto 3, en donde

m representa 2; 1 y n respectivamente representan un número entero de 1; X representa $-CH_2-$;

R^1 representa hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo bencilo, o un grupo tri-alquilsililoxi inferior-alquilo inferior; y

R^4 representa cualquiera de

(1) un grupo fenilo,

(2) un grupo indolilo,

(4) un grupo naftilo,

(5) un grupo benzofurilo, y

(31) un grupo pirrolopiridilo, en donde

estos grupos aromáticos o heterocíclicos pueden tener 1 hasta 4 sustituyente(s) seleccionado(s) de

(1-1) un átomo de halógeno,

(1-2) un grupo alquilo inferior,

(1-3) un grupo alcanoilo inferior,

(1-4) un grupo alquilo inferior-halógeno sustituido,

(1-5) un grupo alcoxi inferior-halógeno sustituido,

(1-6) un grupo ciano,

(1-7) un grupo alcoxi inferior,

(1-8) un grupo alquiltio inferior,

(1-9) un grupo imidazolilo,

(1-10) un grupo tri-alquilsililo inferior,

(1-11) un grupo oxadiazolilo el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-12) un grupo pirrolidinilo el cual puede tener 1 grupo oxo,

(1-13) un grupo fenilo el cual puede tener 1 grupo alcoxi inferior,

(1-14) un grupo alquilamino inferior-alquilo inferior,

(1-15) un grupo oxo,

(1-16) un grupo pirazolilo el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-17) un grupo tienilo,

(1-18) un grupo furilo,

(1-19) un grupo tiazolilo el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-20) un grupo alquilamino inferior,

(1-21) un grupo pirimidilo el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-22) un grupo alquenil fenilo-inferior,

(1-23) un grupo fenoxi el cual puede tener 1 átomo de halógeno,

(1-24) un grupo alquil fenoxi-inferior,

(1-25) un grupo alcoxi pirrolidinilo-inferior,

(1-26) un grupo alquilsulfamoilo inferior,

(1-27) un grupo piridaziniloxi el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-28) un grupo alquil fenilo-inferior,

(1-29) un grupo alquilamino inferior-alcoxi inferior,

(1-30) un grupo alquil imidazolilo-inferior,

(1-31) un grupo alcoxi fenilo-inferior,

(1-32) un grupo hidroxi,

(1-34) un grupo hidroxialquilo inferior,

(1-35) un grupo oxazolilo,

(1-36) un grupo piperidilo,

(1-37) un grupo pirrolilo,

(1-38) un grupo alquil morfolinilo-inferior,

(1-39) un grupo alquil piperazinilo-inferior el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es),

(1-40) un grupo alquil piperidilo-inferior,

(1-41) un grupo alquil pirrolidinilo-inferior,

(1-42) un grupo morfolinilo, y

(1-43) un grupo piperazinilo el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior.

Punto 5. El compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con punto 4, en donde

R^1 representa hidrógeno;

R^2 y R^3, los cuales son los mismos o diferentes, cada uno representa independientemente un grupo alquilo inferior;

o R^2 y R^3 se unen para formar un grupo cicloalquilo C_3-C_8; y

R^4 representa cualquiera de

(1) un grupo fenilo,

(2) un grupo indolilo,

(4) un grupo naftilo,

(5) un grupo benzofurilo, y

(31) un grupo pirrolopiridilo, en donde

estos grupos aromáticos o heterocíclicos pueden tener 1 hasta 2 sustituyente(s) seleccionado(s) de

(1-1) un átomo de halógeno,

(1-2) un grupo alquilo inferior,

(1-5) un grupo alcoxi inferior-halógeno sustituido,

(1-6) un grupo ciano, y

(1-7) un grupo alcoxi inferior.

Punto 6. El compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con punto 5, el cual se selecciona de

(4a*S*,8a*R*)-1-(4-clorofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina,

2-cloro-4-((4a*S*,8a*S*)-3,3-dimetiloctahidroquinoxalin-1(2H)-il)benzonitrilo,

(4a*S*,8a*R*)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina,

(4a*S*,8a*R*)-1-(7-fluorobenzofuran-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina,

5-((4a*R*,8a*S*)-3,3-dimetiloctahidroquinoxalin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indol-2-carbonitrilo

(4a'*R*,8a'*S*)-4'-(7-metoxibenzofuran-4-il)octahidro-1'H-espiro[ciclobutan-1,2'-quinoxalina],

(4a*S*,8a*R*)-1-(6,7-difluorobenzofuran-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina

5-((4a*S*,8a*S*)-3,3-dimetiloctahidroquinoxalin-1(2H)-il)-1H-indol-2-carbonitrilo

(4a*S*,8a*R*)-1-(7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina

6-((4a*S*,8a*S*)-3,3-dimetiloctahidroquinoxalin-1(2H)-il)-2-naftonitrilo

(4a*S*,8a*S*)-3,3-dimetil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)decahidroquinoxalina, y

(4a*S*,8a*S*)-1-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina.

Punto 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con punto 1 como un ingrediente activo y un portador farmacéuticamente aceptable.

Punto 8. Un agente profiláctico y/o terapéutico para trastornos causados por neurotransmisión reducida de serotonina, norepinefrina o dopamina, que comprende como un ingrediente activo un compuesto heterocíclico de la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con punto 1.

Punto 9. Un agente profiláctico y/o terapéutico de conformidad con el punto 8, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste de depresión, estados de depresión causados por trastorno de ajuste, ansiedad causada por trastorno de ajuste, ansiedad causada por varias enfermedades, trastorno de ansiedad generalizada, fobia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, trastornos de estrés agudo, hipocondria, amnesia disociativa, trastorno de personalidad por evitación, trastorno dismórfico corporal, trastorno alimenticio, obesidad, dependencia de sustancias químicas, dolor, fibromialgia, enfermedad de Alzheimer, déficit de memoria, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastorno endocrino, vasoespasmo, ataxia cerebelar, trastorno gastrointestinal, síndrome negativo de esquizofrenia, síndrome premenstrual, incontinencia urinaria por estrés, trastorno de Tourette, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD, por sus siglas en inglés), autismo, síndrome de Asperger, trastorno de control de impulsos, tricotilomanía, cleptomanía, trastorno por juegos, cefalea en racimos, migraña, hemicrania paroxismal crónica, síndrome de fatiga crónica, eyaculación precoz, impotencia masculina, narcolepsia, hipersomnia primaria, cataplexia, síndrome de apnea del sueño y cefalea.

Punto 10. Un agente profiláctico y/o terapéutico de

conformidad con el punto 9, en donde la depresión se selecciona del grupo que consiste de trastorno depresivo mayor; trastorno bipolar I; trastorno bipolar II; estado combinado; trastorno distímico; ciclaje rápido; depresión atípica; trastorno afectivo estacional; depresión post-parto; hipomelancolía; trastorno depresivo breve recurrente; depresión refractaria; depresión crónica; depresión doble; trastorno de humor inducido por alcohol; trastorno de ansiedad-depresiva combinado; depresión causada por varias enfermedades físicas tales como síndrome de Cushing(s), hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad de Addison, síndrome de amenorrea-galactorrea, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, infartos cerebrales, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoide, diabetes mellitus, infección por virus, esclerosis múltiple, síndrome de fatiga crónica, enfermedad de la arteria coronaria, dolor, cáncer, etc.; depresión pre-senil; depresión senil; depresión en niños y adolescentes; depresión inducida por fármacos tales como interferón, etc.

Punto 11. Un agente profiláctico y/o terapéutico de conformidad con el punto 9, en donde la ansiedad causada por varias enfermedades se selecciona del grupo que consiste de ansiedad causada por lesión de cabeza, infección cerebral, deterioro del oído interno, insuficiencia cardiaca, disrritmia cardiaca, hiperadrenalismo, hipertiroidismo, asma

y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

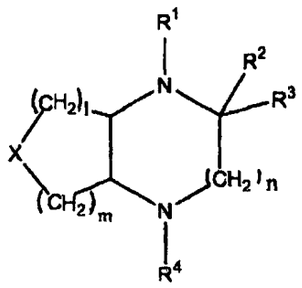
Punto 12. Un agente profiláctico y/o terapéutico de conformidad con el punto 9, en donde el dolor se selecciona del grupo que consiste de dolor crónico, dolor psicogénico, dolor neuropático, dolor de extremidad fantasma, neuralgia postherpética, síndrome cervical traumático, dolor por lesión de médula espinal, neuralgia trigeminal, neuropatía diabética.

Punto 13. Uso de un compuesto heterocíclico de la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de los Puntos 1 a 6 como un fármaco.

Punto 14. Uso de un compuesto heterocíclico de la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de los Puntos 1 a 6 como un inhibidor de reabsorción de serotonina y/o un inhibidor de reabsorción de norepinefrina y/o un inhibidor de reabsorción de dopamina.

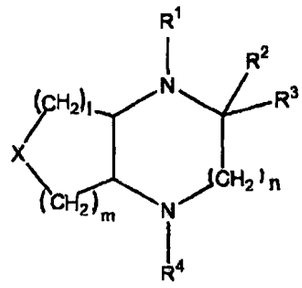
Punto 15. Un método para tratar y/o prevenir trastornos causados por neurotransmisión reducida de serotonina, norepinefrina o dopamina, que comprende administrar un compuesto heterocíclico de la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con el puntos 1 a 6 a un humano o un animal.

Punto 16. Un proceso para producir un compuesto heterocíclico de la fórmula general (1):



o sales del mismo, en donde m, 1 y n respectivamente representan un número entero de 1 ó 2; X, R^1, R^2, y R^3 son definidos anteriormente en el punto 1,

el proceso que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula general;



en donde m, 1 y n respectivamente representan un número entero de 1 ó 2; X, R^1, R^2, y R^3 son definidos anteriormente en el punto 1 y el compuesto representado por la fórmula general;



en donde R^4 y X^1 son definidos abajo.

Cada grupo mostrado en la fórmula general es específicamente como se muestra abajo.

El término "inferior" significa un grupo que tiene 1 a 6 (preferiblemente 1 a 4, más preferiblemente 1 a 3 átomos de

carbono, a menos que se especifique de otro modo.

Un grupo de anillo heterocíclico incluye anillos heterocíclicos monocíclicos o policíclicos saturados o insaturados que comprenden al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo(s) de oxígeno, un átomo(s) de azufre y átomo(s) de nitrógeno. Más preferiblemente, incluye el siguiente anillo heterocíclico:

anillo heteromonocíclico de 3 a 8 elementos insaturado, preferiblemente 5 a 6 elementos que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, grupos pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo y N-óxidos de los mismos, grupo pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, grupos 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo etc.), tetrazolilo (por ejemplo, grupos 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), dihidrotriazinilo (por ejemplo, grupos 4,5-dihidro-1,2,4-triazinilo, 2,5-dihidro-1,2,4-triazinilo), etc. pueden ser mencionados. Preferiblemente, grupos imidazolilo, piridazinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, etc. pueden ser mencionados.

anillo heteromonocíclico de 3 a 8 elementos, preferiblemente 5 ó 6 elementos insaturado que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, grupos azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, etc., pueden ser mencionados. Preferiblemente,

el grupo pirrolidinilo puede ser mencionado.

grupo de anillo hetero condensado de 7 a 12 elementos parcialmente saturado o insaturado que contiene 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, grupos indolilo, dihidroindolilo, (por ejemplo, grupo 2,3-dihidro-1H-dihidroindolilo, etc.), isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroisoquinolilo (por ejemplo, grupo 3,4-dihidro-1H-isoquinolilo, etc.), tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo (por ejemplo, grupos 1,2,3,4-tetrahidro-1H-isoquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, etc.), carboestirilo, dihidrocarboestirilo (por ejemplo, grupo 3,4-dihidrocarboestirilo, etc.), indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridilo, tetrazolopiridazinilo (por ejemplo, grupo tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, etc.), dihidrotriazolopiridazinilo, imidazopiridilo (por ejemplo, grupo imidazo[1,2-a]piridilo, etc.), naftiridilo, cinolinilo, quinoxalinilo, pirazolopiridilo (por ejemplo, grupo pirazolo[2,3-a]piridilo, etc.), pirrolopiridilo, carbazolilo, indolinilo, tetrahidrobenzodiazepinilo, tetrahidrobenzoazepinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, etc. pueden ser mencionados. Preferiblemente, grupos quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, indolilo, indazolilo, pirrolopiridilo, tetrahidroquinolilo, carbazolilo, indolinilo, quinazolilo, ftalazinilo, tetrahidrobenzodiazepinilo, o tetrahidrobenzoazepinilo, etc.

pueden ser mencionados.

anillo heteromono insaturado de a 3 a 8 elementos, preferiblemente 5 ó 6 elementos insaturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, grupo furilo, etc. puede ser mencionado.

grupo de anillo hetero condensado de 7 a 12 elementos parcialmente saturado o insaturado que contiene 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, grupos benzofurilo, dihidrobenzofurilo (por ejemplo, grupo 2,3-dihidrobenzo[b]furilo, etc.), cromanilo, benzodioxanilo (por ejemplo, grupo 1,4-benzodioxanilo, etc.), dihidrobenzoxadinilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzo-1,4-oxadinilo), benzodioxolilo (por ejemplo, grupo benzo[1,3]dioxolilo, etc.), benzodioxinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzodioxepinilo, etc. pueden ser mencionados. Preferiblemente, grupos benzofurilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzodioxepinilo, dihidrobenzodioxopirinilo, cromenilo, o cromanilo pueden ser mencionados.

anillo heteromonocíclico de 3 a 8 elementos, preferiblemente 5 ó 6 elementos insaturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, grupos oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, grupos 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazoilo, 1,2,5-oxadiazoilo, etc.), etc. pueden ser mencionados.

Preferiblemente, grupos oxazolilo, oxadiazolilo pueden ser mencionados.

anillo heteromonocíclico de 3 a 8 elementos, preferiblemente 5 ó 6 elementos saturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, grupo morfolinilo, etc. puede ser mencionado.

anillo hetero condensado de 7 a 12 elementos parcialmente saturado o insaturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, grupos benzoxazolilo, benzoxazdiazolilo, bencisoxazolilo, furopiridilo (por ejemplo, grupos furo[2,3-b]piridilo, furo[3,2-c]piridilo, etc.), dihidrobenzoxadinilo, etc. pueden ser mencionados. Preferiblemente, grupos benzoxazolilo, dihidrobenzoxadinilo pueden ser mencionados.

anillo heteromonocíclico de 3 a 8 elementos, preferiblemente 5 ó 6 elementos insaturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, grupos tiazolilo, 1,2-tiazolilo, tiazolinilo, tiadiazolilo (por ejemplo, grupos 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, etc.), etc. pueden ser mencionados. Preferiblemente, grupo tiazolilo puede ser mencionado.

anillo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 elementos, preferiblemente 5 ó 6 elementos que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, grupo

tiazolidinilo, etc. puede ser mencionado.

anillo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 elementos, preferiblemente 5 ó 6 elementos que contiene 1 átomo de azufre, por ejemplo, grupo tienilo, etc. puede ser mencionado.

anillo hetero condensado insaturado de 7 a 12 elementos que contiene 1 a 3 átomos de azufre, por ejemplo, grupo benzotienilo (por ejemplo, grupo benzo[b]tienilo, etc.), etc. puede ser mencionado.

grupo de anillo hetero condensado de 7 a 12 elementos parcialmente saturado o insaturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, grupos benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, tienopiridilo (por ejemplo, grupos tieno[2,3-b]piridilo, tieno[2,3-c]piridilo, tieno[3,2-c]piridilo, etc.), imidazotiazolilo (por ejemplo, grupo imidazo[2,1-b]tiazolilo, etc.), dihidroimidazotiazolilo (por ejemplo, grupo 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazolilo, etc.), tienopiradinilo (por ejemplo, grupo tieno[2,3-b]piradinilo, etc.), etc. pueden ser mencionados. Preferiblemente, grupos tienopiridilo o benzotiazolilo pueden ser mencionados.

El anillo heterocíclico anterior puede ser sustituido por uno o más sustituyentes opcionales.

Como un anillo aromático, incluye, por ejemplo, grupos arilo C_{6-14} pueden ser mencionados. Los ejemplos preferibles

de los grupos arilo son grupos fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, acenaftilenilo, bifenilo, indenilo. Entre ellos, grupos fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo son preferibles. Los grupos arilo pueden ser parcialmente saturados. Como los grupos arilo parcialmente insaturados son, por ejemplo, grupos dihidroindenilo, fluorenilo, dihidroacenaftilenilo, tetrahidronaftilo. Aquí, los anillos heterocíclicos anteriores pueden ser sustituidos por uno o más sustituyentes opcionales.

Como un grupo hidrocarburo saturado, incluye, por ejemplo, grupos alquilo inferior, cicloalquilo C_3-C_8, etc.

Como un grupo hidrocarburo insaturado, incluye, por ejemplo, grupos alquenilo inferior, alquinilo inferior, fenilo, etc.

Un grupo característico es un término genérico usado para referirse a grupos unidos directamente a una estructura madre distinta de una unión carbono-carbono (átomos o grupos atómicos distintos de hidrógeno), y -C≡N y >C=X (X=O, S, Se, Te, NH, NR). Como el grupo característico, incluye, por ejemplo, grupos carboxi, carbamoilo, ciano, hidroxi, amino, etc.

Los sustituyentes opcionales son los anillos heterocíclicos anteriores, grupos de anillo aromático, grupos de hidrocarburo saturados, grupos de hidrocarburo insaturado, grupos característicos, etc. Preferiblemente, los

sustituyentes (1-1) a (1-43) descritos en el punto 2 anterior pueden ser mencionados.

Ejemplos del grupo alquilo inferior pueden incluir grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono), a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 1-etilpropilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, isohexilo, y 3-metilpentilo, etc.

Ejemplos de un grupo alcoxi inferior pueden incluir grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono), a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentiloxi, (1-etilpropoxi, isopentiloxi, neopentiloxi, n-hexiloxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2-etilbutoxi, isohexiloxi, y 3-metilpentiloxi, etc.

Ejemplos de un átomo de halógeno incluyen átomos de flúor, cloro, bromo, y yodo, a menos que se especifique de otro modo.

Ejemplos de un grupo alquilo inferior-halógeno sustituido pueden incluir los grupos alquilo inferior

ejemplificados anteriormente los cuales son sustituidos por 1 a 7 (más preferiblemente 1 a 3) átomo de halógenos, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, bromometilo, dibromometilo, diclorofluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, heptafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoroisopropilo, 3-cloropropilo, 2-cloropropilo, 3-bromopropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4,4,4,3,3-pentafluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, 2-clorobutilo, 5,5,5-trifluoropentilo, 5-cloropentilo, 6,6,6-trifluorohexilo, 6-clorohexilo, y perfluorohexilo, etc.

Ejemplos de un grupo alcoxi inferior-halógeno sustituido pueden incluir los grupos alcoxi inferior ejemplificados anteriormente los cuales son sustituidos por 1 a 7 (preferiblemente 1 a 3) átomo de halógenos, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, bromometoxi, dibromometoxi, diclorofluorometoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, heptafluoropropoxi, heptafluoroisopropoxi, 3-cloropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-

bromopropoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, 4,4,4,3,3-pentafluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, 2-clorobutoxi, 5,5,5-trifluoropentiloxi, 5-cloropentiloxi, 6,6,6-trifluorohexiloxi, 6-clorohexiloxi, y perfluorohexiloxi, etc.

Ejemplos de un grupo cicloalquilo C_3-C_8 incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo, etc., a menos que se especifique de otro modo.

Ejemplos de un grupo alcanoilo inferior pueden incluir grupos alcanoilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono), a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, terc-butilcarbonilo, y hexanoilo, etc.

Ejemplos de un grupo alquiltio inferior pueden incluir grupos tio los cuales son sustituidos por grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono), a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, terc-butiltio, sec-butiltio, n-pentiltio, 1-etilpropiltio, isopentiltio, neopentiltio, n-hexiltio, 1,2,2-trimetilpropiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 2-

etilbutiltio, isohexiltio, y 3-metilpentiltio, etc.

Ejemplos de un grupo alquenilo inferior pueden incluir un grupo alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 3 enlaces dobles y 2 a 6 átomos de carbono (preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono), a menos que se especifique de otro modo, y el grupo alquenilo inferior abarca formas tanto cis como trans. Más específicamente, incluyen grupos vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-butenilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 2-penten-4-ilo, 2-hexenilo, 1-hexenilo, 5-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 3,3-dimetil-1-propenilo, 2-etil-1-propenilo, 1,3,5-hexatrienilo, 1,3-hexadienilo, y 1,4-hexadienilo, etc.

Ejemplos de un grupo hidroxialquilo inferior pueden incluir los grupos alquilo inferior ejemplificados anteriormente (preferiblemente, grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono (más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono)) los cuales tienen 1 a 5, preferiblemente 1 a 3 grupos hidroxi, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 3,3-dimetil-

3-hidroxipropilo, 2-metil-3-hidroxipropilo, 2,3,4-trihidroxibutilo, y perhidroxihexilo, etc.

Ejemplos de un grupo alquilamino inferior pueden incluir amino grupos que tienen 1 a 2 de los grupos alquilo inferior (preferiblemente grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 (más preferiblemente 1 a 4, aún más preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono) ejemplificados anteriormente, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos metilamino, dimetilamino, dietilamino, y diisopropilamino, etc.

Ejemplos de un grupo alquilsulfamoilo inferior pueden incluir grupos sulfamoilo que tienen 1 a 2 de los grupos alquilo inferior (preferiblemente grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 (más preferiblemente 1 a 4, aún más preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono) ejemplificados anteriormente, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, y etilmetilsulfamoilo, etc.

Un grupo tri-alquilsililo inferior puede ser ejemplificado por grupos sililo los cuales son sustituidos por 3 grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, tales como triisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, trimetilsililo, n-butiletilmetilsililo, terc-butildipropilsililo, n-pentildietilsililo, y n-hexil-n-

propilmetilsililo, etc.

Ejemplos de un grupo tri(alquilo inferior)sililoxi-alquilo inferior pueden incluir grupos tri(alquilo inferior)sililoxi-alquilo inferior cuya porción de alquilo inferior es cualquiera de los grupos alquilo inferior ejemplificados anteriormente (preferiblemente, grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono (más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono)), a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos trimetilsililoximetilo, (1- (ó 2-)trimetilsililoxietilo, (1- (ó 2- ó 3-)trimetilsililoxipropilo, trietilsililoximetilo, (1- (ó 2-)trietilsililoxietilo, (1- (ó 2- ó 3-)trietilsililoxipropilo, triisopropilsililoximetilo, (1- (ó 2-)triisopropilsililoxietilo, y (1- (ó 2- ó 3-)triisopropilsililoxipropilo, etc.

Ejemplos de un grupo alquil fenoxi-inferior pueden incluir los grupos alquilo inferior (preferiblemente grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 (más preferiblemente 1 a 4, aún más preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono) ejemplificados anteriormente los cuales tienen 1 a 3, preferiblemente 1 grupo fenoxi, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos fenoximetilo, 1-fenoxietilo, 2-fenoxietilo, 3-fenoxipropilo, 2-fenoxipropilo, 4-fenoxibutilo, 5-

fenoxipentilo, 4-fenoxipentilo, 6-fenoxihexilo, 2-metil-3-fenoxipropilo, y 1,1-dimetil-2-fenoxietil, etc.

Ejemplos de un grupo alcoxi fenilo-inferior pueden incluir los grupos alcoxi inferior (preferiblemente grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 (más preferiblemente 1 a 4, aún más preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono) ejemplificados anteriormente los cuales tienen 1 a 3, preferiblemente 1 grupo fenilo, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos benciloxi, 2-feniletoxi, 1-feniletoxi, 3-fenilpropoxi, 4-fenilbutoxi, 5-fenilpentiloxi, 6-fenilhexiloxi, 1,1-dimetil-2-feniletoxi, y 2-metil-3-fenilpropoxi, etc.

Ejemplos de un grupo alquenil fenilo-inferior pueden incluir el grupo alquenilo inferior (preferiblemente grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 2 a 6 (más preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono) ejemplificados anteriormente los cuales tienen 1 a 3, preferiblemente 1 grupo fenilo, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos estirilo, 3-fenilo-2-propenilo (comúnmente llamado cinamilo), 4-fenil-2-butenilo, 4-fenil-3-butenilo, 5-fenil-4-pentenilo, 5-fenil-3-pentenilo, 6-fenil-5-hexenilo, 6-fenil-4-hexenilo, 6-fenil-3-hexenilo, 4-fenil-1,3-butadienilo, y 6-fenil-1,3,5-hexatrienilo, etc.

Ejemplos de un grupo alquilamino inferior-alquilo inferior pueden incluir grupos alquilo inferior los cuales

tienen 1 a 2 de los grupos alquilamino inferior ejemplificados anteriormente, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos metilaminometilo, etilaminometilo, dimetilaminometilo, (1- (ó 2-)dimetilaminoetilo, (1- (ó 2- o 3-)dimetilaminopropilo, diisopropilaminometilo, (1- (ó 2-)dietilaminoetilo, y bis(dimetilamino)metilo, etc.

Ejemplos de un grupo alquilamino inferior-alcoxi inferior pueden incluir grupos alcoxi inferior los cuales tienen 1 a 2 de los grupos alquilamino inferior ejemplificados anteriormente, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos metilaminometoxi, etilaminometoxi, dimetilaminometoxi, (1- (ó 2-)dimetilaminoetoxi, (1- (ó 2- o 3-)dimetilaminopropoxi, diisopropilaminometoxi, (1- (ó 2-)dietilaminoetoxi, y bis(dimetilamino)metoxi, etc.

Ejemplos de un grupo dihidrobenzodioxinilo incluyen grupos 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, 3,4-dihidrobenzo[c][1,2]dioxinilo, y 2,4-dihidrobenzo[d][1,3] dioxinilo, etc.

Ejemplos de un grupo alquil imidazolilo-inferior pueden incluir los grupos alquilo inferior (preferiblemente grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 (más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono) ejemplificados anteriormente los cuales tienen 1 a 3, preferiblemente 1

grupo imidazolilo. Más específicamente, incluyen grupos (1-(ó 2- ó 4- ó 5-)imidazolilmetilo, (1- (ó 2-){1- (ó 2- ó 4- ó 5-)imidazolil}etilo, y (1- (ó 2- o 3-){1- (ó 2- ó 4- ó 5-)imidazolil}propilo, etc.

Un grupo dihidroindenilo incluye grupos (1-, 2-, 4-, ó 5-)-1,2-dihidroindenilo, etc.

Un grupo dihidroquinolilo incluye grupos 1,2-dihidroquinolilo, 3,4-dihidroquinolilo, 1,4-dihidroquinolilo, 4a,8a-dihidroquinolilo, 5,6-dihidroquinolilo, 7,8-dihidroquinolilo, y 5,8-dihidroquinolilo, etc.

Un grupo fluorenilo incluye grupos 1H-fluorenilo, 2H-fluorenilo, 3H-fluorenilo, 4aH-fluorenilo, 5H-fluorenilo, 6H-fluorenilo, 7H-fluorenilo, 8H-fluorenilo, 8aH-fluorenilo, y 9H-fluorenilo, etc.

Un grupo dihidrobenzofurilo incluye grupos 2,3-dihidro-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 7-)benzofurilo, etc.

Un grupo dihidrobenzoxazinilo incluye grupos (2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-)3,4-dihidro-2H-benzo[b][1.4]oxazinilo y (1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-)2,4-dihidro-1H-benzo[d][1.3]oxazinilo, etc.

Un grupo tetrahidrobenzodiazepinilo incluye grupos (1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ó 9-) 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1.4]diazepinilo y (1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ó 9-)2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1.4]diazepinilo, etc.

Ejemplos de un grupo tetrahidrobenzodazepinilo pueden

incluir grupos (1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ó 9-)2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1.4]diazepinilo y (1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ó 9-)2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1.4]diazepinilo, etc.

Un grupo dihidrobenzodioxepinilo incluye grupos 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, 4,5-dihidro-3H-1,2-benzodioxepinilo, y 3,5-dihidro-2H-1,4-benzodioxepinilo, etc.

Ejemplos de un grupo pirrolidinilo el cual puede tener un grupo(s) oxo incluyen grupo pirrolidinilo el cual puede tener 1 a 2 (preferiblemente 1) grupo oxo, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos (1-, 2-, ó 3-)pirrolidinilo, (2- ó 3-)oxo-1-pirrolidinilo, (3-, 4-, ó 5-)oxo-2-pirrolidinilo, y (2-, 4-, ó 5 -)oxo-3-pirrolidinilo, etc.

Ejemplos de un grupo oxadiazolilo el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es) pueden incluir un grupo oxadiazolilo el cual puede tener 1 a 2 (preferiblemente 1) de los grupos alquilo inferior ejemplificados anteriormente, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos 5-metil-1,3,4-oxadiazolilo, 5-etil-1,3,4-oxadiazolilo, 5-propil-1,3,4-oxadiazolilo, 5-butil-1,3,4-oxadiazolilo, 5-pentil-1,3,4-oxadiazolilo, y 5-hexil-1,3,4-oxadiazolilo, etc.

Ejemplos de un grupo pirazolilo el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es) pueden incluir un grupo

pirazolilo el cual puede tener 1 a 2 (preferiblemente 1) de los grupos alquilo inferior ejemplificados anteriormente, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos 1-metil-1H-pirazolilo, 1-etil-1H-pirazolilo, 1-propil-1H-pirazolilo, 1-isopropil-1H-pirazolilo, 1-butil-1H-pirazolilo, 1-terc-butil-1H-pirazolilo, y 1,3-dimetil-1H-pirazolilo, etc.

Ejemplos de un grupo tiazolilo el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es) pueden incluir un grupo tiazolilo el cual puede tener 1 a 2 (preferiblemente 1) de los grupos alquilo inferior ejemplificados anteriormente, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos 2-metiltiazolilo, 2-etiltiazolilo, 2-propiltiazolilo, 2-isopropiltiazolilo, 2-butiltiazolilo, 2-terc-butiltiazolilo, y 2,5-dimetiltiazolilo, etc.

Ejemplos de un grupo pirimidilo el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es) pueden incluir un grupo pirimidilo el cual puede tener 1 a 2 (preferiblemente 1) de los grupos alquilo inferior ejemplificados anteriormente, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos 2-metilpirimidilo, 2-etilpirimidilo, 2-propilpirimidilo, 2-isopropilpirimidilo, 2-butilpirimidilo, 2-terc-butilpirimidilo, y 2,4-dimetilpirimidilo, etc.

Ejemplos de un grupo piridazinilo el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es) pueden incluir un grupo

piridazinilo el cual puede tener 1 a 2 (preferiblemente 1) de los grupos alquilo inferior ejemplificados anteriormente, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos 3-metilpiridazinilo, 3-etilpiridazinilo, 3-propilpiridazinilo, 3-isopropilpiridazinilo, 3-butilpiridazinilo, 3-terc-butilpiridazinilo, y 3,4-dimetilpiridazinilo, etc.

Ejemplos de un grupo piridaziniloxi el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es) pueden incluir un grupo oxi el cual es sustituido por piridazinilo el cual puede tener 1 a 2 (preferiblemente 1) de los grupos alquilo inferior ejemplificados anteriormente, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos 6-metilpiridazinil-3-iloxi y 4-metilpiridazinil-3-iloxi, etc.

Ejemplos de un grupo alcoxi pirrolidinilo-inferior pueden incluir grupos alcoxi inferior (preferiblemente grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 (más preferiblemente 1 a 4, aún más preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono) ejemplificados anteriormente los cuales tienen 1 a 3, preferiblemente 1 grupo pirrolidinilo, a menos que se especifique de otro modo. Ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos (1-, 2-, ó 3-)pirrolidinilmetoxi, 2-[(1-, 2-, ó 3-)pirrolidinil]etoxi, 1-[(1-, 2-, ó 3-)pirrolidinil]etoxi, 3-[(1-, 2-, ó 3-)pirrolidinil]propoxi, 4-[(1-, 2-, ó 3-

)pirrolidinil]butoxi, 5-[(1-, 2-, ó 3-) pirrolidinil]pentiloxi, 6-[(1-, 2-, ó 3-)pirrolidinil]hexiloxi, 1,1-dimetil-2-[(1-, 2-, ó 3-) pirrolidinil]etoxi, y 2-metil-3-[(1-, 2-, ó 3-)pirrolidinil]propoxi, etc.

Ejemplos de un grupo protector incluyen grupos protectores rutinariamente usados, tales como grupos alcanoilo inferior sustituido o insustituido [por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, y trifluoroacetilo], ftaloilo, alcoxicarbonilo inferior [por ejemplo, butoxicarbonilo terciario y amiloxicarbonilo terciario], aralquiloxicarbonilo sustituido o insustituido [por ejemplo, benciloxicarbonilo y p-nitrobenciloxicarbonilo], 9-fluorenilmetoxicarbonilo, arensulfonilo sustituido o insustituido [por ejemplo, bencensulfonilo y tosilo], nitrofenilsulfenilo, aralquilo [por ejemplo, tritilo y bencilo], y alquilsililo inferior [por ejemplo, triisopropilsililo].

Ejemplos de un grupo alquil fenilo-inferior pueden incluir los grupos alquilo inferior (preferiblemente grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 (más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono) ejemplificados anteriormente los cuales tienen 1 a 3, preferiblemente 1 grupo fenilo, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos bencilo, fenetilo, 3 -fenilo propilo, benzhidrilo, tritilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, y 6-fenilhexilo, etc.

Ejemplos de un grupo alquil morfolinilo-inferior pueden incluir los grupos alquilo inferior (preferiblemente grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono) ejemplificados anteriormente los cuales tienen 1 a 2 (preferiblemente 1) grupos morfolinilo, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos 2-morfolinilmetilo, 3-morfolinilmetilo, 4-morfolinilmetilo, 2-(2-morfolinil)etilo, 2-(3-morfolinil)etilo, 2-(4-morfolinil)etilo), 1-(2-morfolinil)etilo, (1-(3-morfolinil)etilo, 1-(4-morfolinil)etilo, 3-(2-morfolinil)propilo, 3-(3-morfolinil)propilo, 3-(4-morfolinil)propilo, 4-(2-morfolinil)butilo, 4-(3-morfolinil)butilo, 4-(4-morfolinil)butilo, 5-(2-morfolinil)pentilo, 5-(3-morfolinil)pentilo,
5-(4-morfolinil)pentilo, 6-(2-morfolinil)hexilo, 6-(3-morfolinil)hexilo, 6-(4-morfolinil)hexilo, 3-metil-3-(2-morfolinil)propilo, 3-metil-3-(3-morfolinil)propilo, 1,1-dimetil-2-(2-morfolinil)etilo, 1,1-dimetil-2-(3-morfolinil)etilo, y 1,1-dimetil-2-(4-morfolinil)etilo, etc.

Ejemplos de un grupo pirrolidinil-alquilo inferior pueden incluir los grupos alquilo inferior ejemplificados anteriormente los cuales tienen 1 a 3 (preferiblemente 1) grupos pirrolidinilo, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos (1-, 2-, ó 3-)

pirrolidinilmetilo, 2-[(1-, 2- ó 3-)pirrolidinil]etilo, (1-[(1-, 2-, ó 3-)]pirrolidinil]etilo, 3-[(1-, 2- ó 3-)]pirrolidinil]propilo, 4-[(1-, 2-, ó 3-)]pirrolidinil]butilo, 5-[(1-, 2- ó 3-)]pirrolidinil]pentilo, 6-[(1-, 2- ó 3-)]pirrolidinil]hexilo, 1,1-dimetil-2-[(1-, 2- ó 3-)]pirrolidinil]etilo, y 2-metil-3-[(1-, 2- ó 3-)]pirrolidinil]propilo, etc.

Ejemplos de un grupo alquil piperidilo-inferior pueden incluir los grupos alquilo inferior (preferiblemente grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono) ejemplificados anteriormente los cuales tienen 1 a 2 (preferiblemente 1) grupos piperidilo, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos (1-, 2-, 3- ó 4-)piperidilmetilo, 2-[(1-, 2-, 3- ó 4-)piperidil]etilo, (1-[(1-, 2-, 3- ó 4-)piperidil]etilo, 3-[(1-, 2-, 3- ó 4-)piperidil]propilo, 4-[(1-, 2-, 3- ó 4-)piperidil]butilo, 1,1-dimetil-2-[(1-, 2-, 3- ó 4-)piperidil]etilo, 5-[(1-, 2-, 3- ó 4-)piperidil]pentilo, 6-[(1-, 2-, 3- ó 4-)piperidil]hexilo, (1-[(1-, 2-, 3- ó 4-)piperidil]isopropilo, y 2-metil-3-[(1-, 2-, 3- ó 4-)piperidil]propilo, etc.

Ejemplos de un grupo alcoxicarbonilo inferior pueden incluir grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono y que tienen una porción alcoxicarbonilo inferior como se ejemplifica

anteriormente. Más específicamente, incluyen grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, n-pentiloxicarbonilo, neopentiloxicarbonilo, n-hexiloxicarbonilo, isohexiloxicarbonilo, 3-metilpentiloxicarbonilo, etc.

Ejemplos de un grupo piperazinilo el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es) incluyen grupos piperazinilo los cuales pueden tener 1 a 2 (preferiblemente 1) grupos alquilo inferior, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos 2-metilpiperazinilo, 4-metilpiperazinilo, 2-etilpiperazinilo, 2-propilpiperazinilo, 2-isopropilpiperazinilo, 2-butilpiperazinilo, 2-terc-butilpiperazinilo, y 2,4-dimetilpiperazinilo, etc.

Ejemplos de un grupo alquil piperazinilo-inferior el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es) incluyen grupos piperazinilo ejemplificados anteriormente los cuales pueden tener 1 a 2 (preferiblemente 1) grupos alquilo inferior, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos 1-(4-metilpiperazinil)metilo, 1-(2-metilpiperazinil)metilo, 2-(1-metilpiperazinil)etilo, 3-(1-metilpiperazinil)propilo, 4-(1-metilpiperazinil)butilo, etc.

Ejemplos de un grupo fenilo el cual puede tener un

grupo(s) alcoxi inferior(es) incluyen grupos fenilo ejemplificados anteriormente los cuales pueden tener 1 a 2 (preferiblemente 1) grupos alcoxi inferior, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-propoxifenilo, 4-isopropilfenilo, 4-butoxifenilo, 4-terc-butoxifenilo, etc., pueden ser mencionados. Como un grupo fenoxi ejemplificado anteriormente el cual puede tener un átomo de halógeno(s) incluye grupos fenoxi los cuales pueden tener 1 a 4 (preferiblemente 1) átomo de halógenos, a menos que se especifique de otro modo. Más específicamente, incluyen grupos 4-fluorofenoxi, 3,4-difluorofenoxi, 3,4,5-trifluorofenoxi, y 3-cloro-4,5-difluorofenoxi, etc.

Un grupo tetrahidroquinolilo incluye, por ejemplo, grupos 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 4a,5,8,8a-tetrahidroquinolilo, 3,4,4a,8a-tetrahidroquinolilo, 4a,5,8,8a-tetrahidroquinolilo, y 4a,5,6,7- tetrahidroquinolilo, etc.

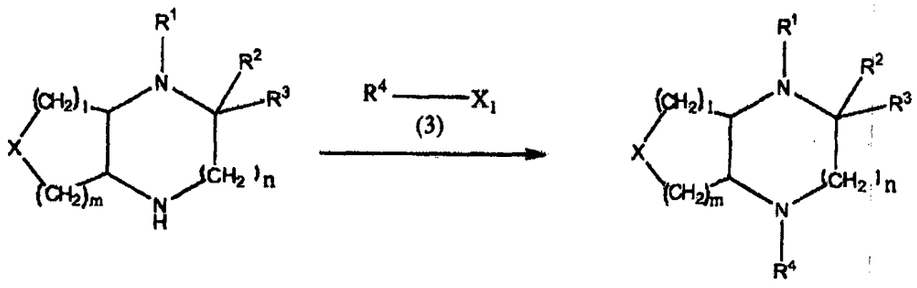
Un grupo dihidroacenaftilenilo incluye, por ejemplo, grupos 1,2-dihidroacenaftilenilo, $2a^1$, 3-dihidroacenaftilenilo, 5,6-dihidroacenaftilenilo, 3,7-dihidroacenaftilenilo, $2a^1$,6-dihidroacenaftilenilo, 1,$2a^1$-dihidroacenaftilenilo, y 6,8a-dihidroacenaftilenilo, etc. Más preferiblemente, un grupo 1,2-dihidroacenaftilenilopuede ser mencionado.

Un grupo tetrahidronaftilo incluye, por ejemplo, grupos 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,2,3,5-tetrahidronaftilo, y 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, 2,3,7,8-tetrahidronaftilo, etc. pueden ser mencionados.

Un grupo dihidroquinazolinilo incluye, por ejemplo, grupos 1,2-dihidroquinazolinilo, 3,4-dihidroquinazolinilo, 4a,5-dihidroquinazolinilo, 5,6-dihidroquinazolinilo, 6,7-dihidroquinazolinilo, 7,8-dihidroquinazolinilo, 8,8a-dihidroquinazolinilo, y 4a,8a-dihidroquinazolinilo, etc. pueden ser mencionados.

El compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) puede ser producido por varios métodos. Como un ejemplo, el compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) se produce por métodos representados por las fórmulas de reacción mostradas abajo.

Fórmula de Reacción -1



(2) (1)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, X, 1, m, y n son definidos como anteriormente; y X_1 representa un grupo saliente.

En la fórmula general (3), el grupo saliente

representado por X_1 puede ser ejemplificado por átomos de halógeno, grupos alcansulfoniloxi inferior, grupos arilsulfoniloxi, grupos aralquilsulfoniloxi, grupos trihalometansulfoniloxi, grupo sulfonio, y grupos toluensulfoxi. Ejemplos preferibles de grupos salientes para la presente reacción incluyen átomo de halógenos.

Ejemplos de los átomos de halógeno representados por X_1 pueden incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

Los grupos alcansulfoniloxi inferior representados por X_1 pueden ser ejemplificados específicamente por grupos alcansulfoniloxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, tales como grupos metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, n-propansulfoniloxi, isopropansulfoniloxi, n-butansulfoniloxi, terc-butansulfoniloxi, n-pentansulfoniloxi, y n-hexansulfoniloxi.

Ejemplos de los grupos arilsulfoniloxi representados por X_1 pueden incluir grupos fenilsulfoniloxi los cuales pueden tener 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, grupos nitro, y átomo de halógenos como sustituyentes en el anillo fenilo; y grupos naftilsulfoniloxi. Los grupos fenilsulfoniloxi los cuales pueden tener los sustituyentes pueden ser ejemplificados específicamente por grupos fenilsulfoniloxi, 4-

metilfenilsulfoniloxi, 2-metilfenilsulfoniloxi, 4-nitrofenilsulfoniloxi, 4-metoxifenilsulfoniloxi, 2-nitrofenilsulfoniloxi, y 3-clorofenilsulfoniloxi. Los grupos naftilsulfoniloxi pueden ser ejemplificados específicamente por grupos α-naftilsulfoniloxi y grupos β-naftilsulfoniloxi.

Ejemplos de los grupos aralquilsulfoniloxi representados por X_1 pueden incluir: grupos alcansulfoniloxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, los cuales son sustituidos por un grupo fenilo los cuales pueden tener 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, grupos nitro, y átomo de halógenos como sustituyentes en el anillo fenilo; y grupos alcansulfoniloxi lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, los cuales son sustituidos por un grupo naftilo. Los grupos alcansulfoniloxi los cuales son sustituidos por el grupo fenilo pueden ser ejemplificados específicamente por bencilsulfoniloxi, 2-feniletilsulfoniloxi, 4-fenilbutilsulfoniloxi, 4-metilbencilsulfoniloxi, 2-metilbencilsulfoniloxi, 4-nitrobencilsulfoniloxi, 4-metoxibencilsulfoniloxi, y 3-clorobencilsulfoniloxi. Los grupos alcansulfoniloxi los cuales son sustituidos por el grupo naftilo pueden ser ejemplificados específicamente por grupos α-naftilmetilsulfoniloxi y β-naftilmetilsulfoniloxi.

Los grupos perhaloalcansulfoniloxi representados por X_1 pueden ser ejemplificados específicamente por grupos trifluorometansulfoniloxi.

Ejemplos del grupo sulfonio representado por X_1 pueden incluir específicamente grupos dimetilsulfonio, dietilsulfonio, dipropilsulfonio, di-(2-cianoetil)sulfonio, di-(2-nitroetil)sulfonio, di-(aminoetil)sulfonio, di-(2-metilaminoetil)sulfonio, di-(2-dimetilaminoetil)sulfonio, di-(2-hidroxietil)sulfonio, di-(3-hidroxipropil)sulfonio, di-(2-metoxietil)sulfonio, di-(2-carbamoiletil)sulfonio, di-(2-carbamoiletil) sulfonio, di-(2-carboxietil)sulfonio, y di-(2-metoxicarboniletil)sulfonio, y difenilsulfonio.

Un compuesto representado por la fórmula general (2) y el compuesto representado por la fórmula general (3) se puede hacer reaccionar en la presencia de un catalizador de paladio en la presencia o ausencia de un compuesto básico sin o en un solvente inerte para de este modo producir el compuesto (1).

Ejemplos del solvente inerte pueden incluir, por ejemplo: agua; solventes de éter tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, éter dimetílico de dietilenglicol, y éter dimetílico de etilenglicol; solventes hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; solventes de alcohol inferior tales como metanol, etanol e isopropanol; solventes de cetona tales como acetona y metiletil cetona; y solventes polares

tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica y acetonitrilo. Estos solventes inertes son usados solos o como una mezcla de dos o más de ellos.

El compuesto de paladio usado en la presente reacción no está particularmente limitado. Ejemplos del mismo incluyen: catalizadores de paladio tetravalentes tales como tetrahidrato de ácido hexacloropaladio de sodio (IV) y ácido hexacloropaladio de potasio (IV); catalizadores de paladio divalente tales como cloruro de paladio (II), bromuro de paladio (II), acetato de paladio (II), acetilacetonato de paladio (II), diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), diclorobis(acetonitrilo)paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorotetraamina de paladio (II), dicloro(cicloocta-1,5-dieno)paladio(II), y complejo de diclorometano-1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) trifluoroacetato de paladio (II); y catalizador de paladio cerovalente tal como tris(dibencilidenacetona)paladio (0), complejo de cloroformo-tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). Estos compuestos de paladio son usados solos o como una mezcla de dos o más de ellos.

En la presente reacción, la cantidad del catalizador de paladio usado no está particularmente limitada y usualmente varía desde 0.000001 hasta 20 mol en términos de paladio con respecto a 1 mol del compuesto de la fórmula

general (2). Más preferiblemente, la cantidad del compuesto de paladio usado varía desde 0.0001 hasta 5 mol en términos de paladio con respecto a 1 mol del compuesto de la fórmula general (2).

La presente reacción procede ventajosamente en la presencia de un ligando apropiado. Por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), tri-o-tolilfosfina, bis(difenilfosfino)ferroceno, trifenilfosfina, tri-t-butilfosfina, triciclohexilfosfina, y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (XANTPHOS) pueden ser usados como ligando para el catalizador de paladio. Estos ligandos son usados solos o como una mezcla de dos de ellos.

Además, en la presente invención, la fosfina terciaria puede ser preparada en una forma de complejo adelantada y agregada a esta. Ejemplos de los complejos pueden incluir tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio y tetrafenilborato de tri-t-butilfosfonio.

La relación entre el catalizador de paladio y el ligando usado no está particularmente limitada. La cantidad del ligando usado es aproximadamente 0.1 hasta 100 mol, preferiblemente aproximadamente 0.5 hasta 15 mol, con respecto a 1 mol del catalizador de paladio.

Bases orgánicas e inorgánicas conocidas en la técnica pueden ser usadas ampliamente como el compuesto básico.

Ejemplos de las bases inorgánicas pueden incluir:

hidróxidos de metal álcali tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metal álcali tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y carbonato de litio; bicarbonato de metal álcali tales como bicarbonato de litio, bicarbonato de sodio, y bicarbonato de potasio; metales álcalis tales como sodio y potasio; fosfatos tales como fosfato de sodio y fosfato de potasio; amidas tales como amida de sodio; e hidruros de metal álcali tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio.

Ejemplos de las bases orgánicas pueden incluir: alcóxidos inferiores de metal álcali tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, y t-butóxido de potasio; y aminas tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO).

Estos compuestos básicos son usados solos o como una mezcla de dos o más de ellos. Ejemplos más preferibles del compuesto básico usado en la presente reacción incluyen carbonatos de metal álcali tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de litio

y t-butóxido de sodio.

La cantidad de compuesto básico usado es usualmente 0.5 hasta 10 mol, preferiblemente 0.5 hasta 6 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de la fórmula general (2).

La relación entre el compuesto de la fórmula general (2) y el compuesto de la fórmula general (3) usado en la Fórmula de Reacción-1 puede ser al menos 1 mol, preferiblemente aproximadamente 1 a 5 mol del último compuesto con respecto a 1 mol del compuesto anterior.

La reacción puede ser realizada en una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón bajo la presión atmosférica o puede ser realizada bajo presión incrementada.

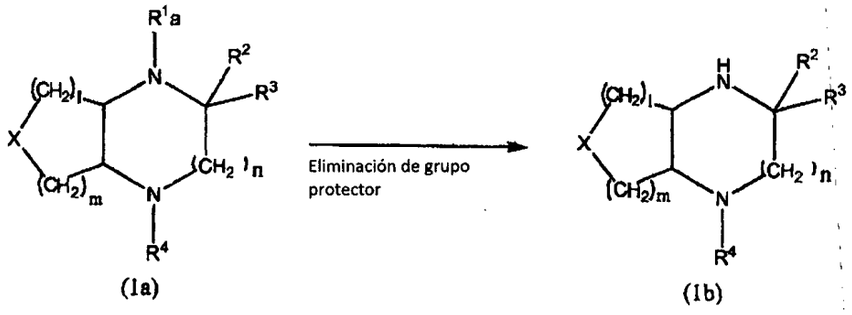
La presente reacción es usualmente realizada bajo condiciones de temperatura que involucran temperatura ambiente hasta 200°C, preferiblemente temperatura ambiente hasta 150°C, y en general completada en aproximadamente 1 hasta 30 horas. También se logra por calentamiento de 100 hasta 200°C por 5 minutos hasta 1 hora usando un reactor de microondas.

Después de la terminación de la reacción, el producto de reacción puede ser tratado por un método estándar para obtener el compuesto de interés.

El compuesto representado por la fórmula general (2) usado como un material de partida en la Fórmula de Reacción-1 es producido de compuestos conocidos en la técnica, por

ejemplo, por métodos representados por las Fórmulas de Reacción-3 y 4 mostradas abajo. El compuesto representado por la fórmula general (3) es un compuesto fácilmente obtenible conocido en la técnica o un compuesto fácilmente producido por un método conocido en la técnica.

Fórmula de Reacción-2



(Ia) (Ib)

en donde R^2, R^3, R^4, X, 1, m, y n son definidos como anteriormente; y R^{1a} representa un grupo protector.

Ejemplos del grupo protector incluyen los grupos protectores ejemplificados anteriormente.

El compuesto representado por la fórmula general (Ib) puede ser producido sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (Ia) a la reacción de eliminación del grupo protector.

Un método rutinariamente usado tal como hidrólisis o hidrogenólisis puede ser aplicado a la reacción de eliminación del grupo protector.

La presente reacción es usualmente realizada en un solvente rutinariamente usado que no afecta adversamente la

reacción. Ejemplos del solvente incluyen: agua; solventes de alcohol tale como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, trifluoroetanol, y etilene glicol; solventes de cetona tales como acetona y metil etil cetona; solventes de éter tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano y diglime; solventes de éster tales como acetato de metilo y acetato de etilo; solventes polares apróticos tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y N-metilpirrolidona; solventes de hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloruro de etileno; y otros solventes orgánicos.

(i) Hidrólisis:

La hidrólisis se realiza preferiblemente en la presencia de una base o un ácido (incluyendo ácido Lewis).

Las bases orgánicas e inorgánicas conocidas en la técnica pueden ser usadas ampliamente como la base. Ejemplos preferibles de las bases inorgánicas incluyen metales álcalis (por ejemplo, sodio y potasio), metales alcalino térreos (por ejemplo, magnesio y calcio) e hidruros, carbonatos o bicarbonatos de los mismos. Ejemplos preferibles de las bases orgánicas incluyen trialquilaminas (por ejemplo, trimetilamina y trietilamina), picolina y 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno.

Ácidos orgánicos e inorgánicos conocidos en la técnica pueden ser usados ampliamente como el ácido. Ejemplos

preferibles de los ácidos orgánicos incluyen: ácidos grasos tales como ácido fórmico, ácido acético y ácido propiónico; y ácidos trihaloacéticos tales como ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético. Ejemplos preferibles de los ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno, y bromuro de hidrógeno. Ejemplos de los ácidos Lewis incluyen complejos de éter-trifluoruro de boro, tribromuro de boro, cloruro de aluminio y cloruro férrico.

Cuando ácido trihaloacético o ácido Lewis se usa como el ácido, la reacción se realiza preferiblemente en la presencia de un depurador de catión (por ejemplo, anisol y fenol).

La cantidad de la base o el ácido usado no está particularmente limitada tan pronto como sea una cantidad necesaria para hidrólisis.

La temperatura de reacción es usualmente 0 hasta 120°C, preferiblemente temperatura ambiente hasta 100°C, más preferiblemente temperatura ambiente hasta 80°C. El tiempo de reacción es usualmente 30 minutos hasta 24 horas, preferiblemente 30 minutos hasta 12 horas, más preferiblemente 1 hasta 8 horas.

(ii) Hidrogenólisis:

Los métodos de hidrogenólisis conocidos en la técnica pueden ser usados ampliamente para la hidrogenólisis.

Ejemplos de tales métodos de hidrogenólisis incluyen reducción química y reducción catalítica.

Agentes reductores preferibles usados en reducción química son las combinaciones de hidruros (por ejemplo, yoduro de hidrógeno, sulfuro de hidrógeno, hidruro de aluminio y litio, borohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio), metales (por ejemplo, estaño, zinc y fierro), o compuestos de metal (por ejemplo, cloruro de cromo y acetato de cromo) con ácidos orgánicos o inorgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico y ácido bromhídrico).

Catalizadores preferibles usados en reducción catalítica son catalizadores de platino (por ejemplo, placas de platino, esponja de platino, platino negro, platino coloidal, óxido de platino y alambres de platino), catalizadores de paladio (por ejemplo, esponja de paladio, negro de paladio, óxido de paladio, paladio-carbono, sulfato de paladio/bario, y carbonato de paladio/bario), catalizadores de níquel (por ejemplo, níquel reducido, óxido de níquel y níquel Raney), catalizadores de cobalto (por ejemplo, cobalto reducido y cobalto Raney), catalizadores de hierro (por ejemplo, hierro reducido), etc.

Cuando estos ácidos usados en la reducción química están en un estado líquido, pueden también ser usados como solventes.

La cantidad del agente reductor usado en la reducción química o el catalizador usado en la reducción catalítica no está particularmente limitada y puede ser una cantidad usualmente utilizada.

La reacción de la presente invención puede ser realizada en una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón bajo la presión atmosférica o puede ser realizada bajo presión incrementada.

La temperatura de reacción es usualmente 0 hasta 120°C, preferiblemente temperatura ambiente hasta 100°C, más preferiblemente temperatura ambiente hasta 80°C. El tiempo de reacción es usualmente 30 minutes hasta 24 horas, preferiblemente 30 minutos hasta 10 horas, más preferiblemente 30 minutos hasta 4 horas.

Después de la terminación de la reacción, el producto de reacción puede ser tratado por un método estándar para obtener el compuesto de la fórmula general (1b) de interés.

La reacción de desprotección del grupo protector no está limitada a las condiciones de reacción descritas anteriormente. Por ejemplo, la reacción descrita en T.W. Green, P.G.M. Wuts, "Protective Grupos in Organic Synthesis", 4th ed., o John Wiley & Sons; New York, 1991, P. 309 también puede ser aplicada a la presente etapa de reacción.

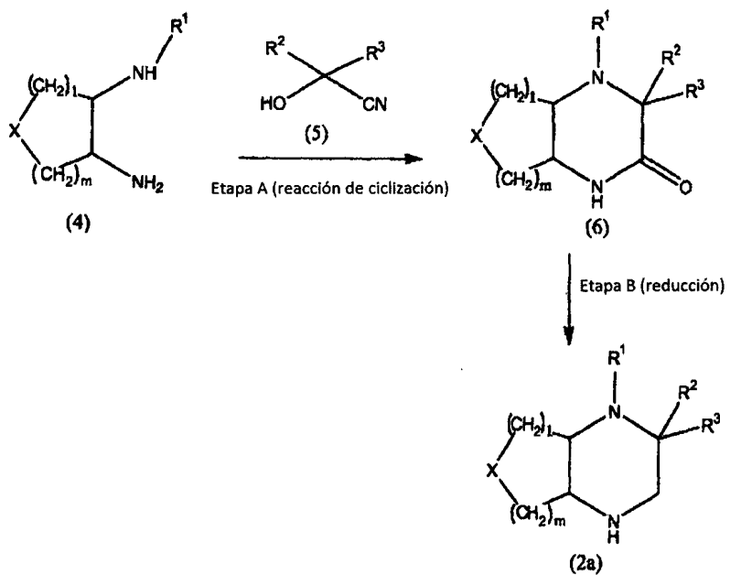
El compuesto representado por la fórmula general (2) es un compuesto nuevo, el cual es útil como un intermediario

para el compuesto representado por la fórmula general (1), como se describe anteriormente.

El compuesto de la fórmula general (2) se produce de conformidad con, por ejemplo, las Fórmulas de Reacción-3, 4, ó 5 mostradas abajo.

Posteriormente, se describirá cada fórmula de reacción.

Fórmula de Reacción-3



en donde R^1, R^2, R^3, X, 1, m, y n son definidos como anteriormente.

El compuesto representado por la fórmula general (2a) se produce sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (4) y un compuesto representado por la fórmula general (5) para reacción de ciclización para formar un compuesto representado por la fórmula general (6) (Etapa

A), el cual es entonces reducido (Etapa B).

Etapa A

La reacción entre el compuesto representado por la fórmula general (4) y el compuesto representado por la fórmula general (5) puede ser realizada en la presencia o ausencia de una base sin o en un solvente inerte.

Ejemplos del solvente inerte pueden incluir, por ejemplo: agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter dimetílico de dietilenglicol, y éter dimetílico de etilenglicol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; alcoholes inferior tales como metanol, etanol, e isopropanol; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; y solventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), triamida de hexametilfosfórica, y acetonitrilo.

Los compuestos básicos conocidos en la técnica pueden ser usados ampliamente. Ejemplos de los mismos pueden incluir: hidróxidos de metal álcali tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, e hidróxido de litio; carbonatos de metal álcali tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, y carbonato de litio; metales álcalis tales como sodio y potasio; otras bases inorgánicas tales como amida de sodio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcoholatos de metal álcali tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, y

etóxido de potasio; y otras bases orgánicas tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazaciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO).

Estos compuestos básicos son usados solos o como una mezcla de dos o más de ellos.

La cantidad del compuesto básico usado es usualmente 0.5 hasta 10 mol, preferiblemente 0.5 hasta 6 mol, con respecto al compuesto de la fórmula general (4).

La reacción puede ser realizada agregando, si es necesario, yoduro de metal álcali (por ejemplo, yoduro de potasio y yoduro de sodio) como un promotor de reacción.

La relación entre el compuesto de la fórmula general (4) y el compuesto de la fórmula general (5) usada en la fórmula de reacción puede ser usualmente al menos 0.5 mol, preferiblemente aproximadamente 0.5 hasta 5 mol del último compuesto con respecto a 1 mol del compuesto anterior.

La reacción de la presente invención puede ser realizada en una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón bajo la presión atmosférica o puede ser realizada bajo presión incrementada.

La reacción es usualmente realizada bajo condiciones de temperatura que involucran 0°C hasta 200°C,

preferiblemente temperatura ambiente hasta 150°C, y en general completada en aproximadamente 1 a 30 horas.

El compuesto de la fórmula general (4) y el compuesto de la fórmula general (5) usados como materiales de partida en la Etapa A son compuestos fácilmente obtenibles conocidos en la técnica o compuestos fácilmente producidos por un método conocido en la técnica.

Etapa B

El compuesto representado por la fórmula general (2a) puede ser producido sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (6) a reacción de reducción sin o en un solvente inerte.

Ejemplos de tales métodos de reacción incluyen reducción química y reducción catalítica.

Ejemplos del solvente inerte pueden incluir: agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter metílico de dietilenglicol, y éter dimetílico de etilenglicol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; alcoholes inferior tales como metanol, etanol, y isopropanol; cetonas tales como acetona y metil etil cetona; y solventes polares tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), triamida de hexametilfosfórica, y acetonitrilo.

Agentes reductores preferibles usados en reducción química son las combinaciones de hidruros (por ejemplo,

yoduro de hidrógeno, sulfuro de hidrógeno, hidruro de aluminio y litio, hidruro de boro, borohidruro de sodio, y cianoborohidruro de sodio), metales (por ejemplo, estaño, zinc y fierro), o compuestos de metal (por ejemplo, cloruro de cromo y acetato de cromo) con ácidos orgánicos o inorgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, y ácido bromhídrico).

Catalizadores preferibles usados en reducción catalítica son catalizadores de paladio (por ejemplo, placas de platino, esponja de platino, negro de platino, platino coloidal, óxido de platino y alambres de platino), catalizadores de paladio (por ejemplo, esponja de paladio, negro de paladio, óxido de paladio, paladio-carbono, sulfato de paladio/bario, y carbonato de paladio/bario), catalizadores de níquel (por ejemplo, níquel reducido, óxido de níquel y níquel Raney), catalizadores de cobalto (por ejemplo, cobalto reducido y cobalto de Níquel), catalizadores de hierro (por ejemplo, hierro reducido), etc.

Cuando estos ácidos usados en reducción química están en un estado líquido, también pueden ser usados como solventes.

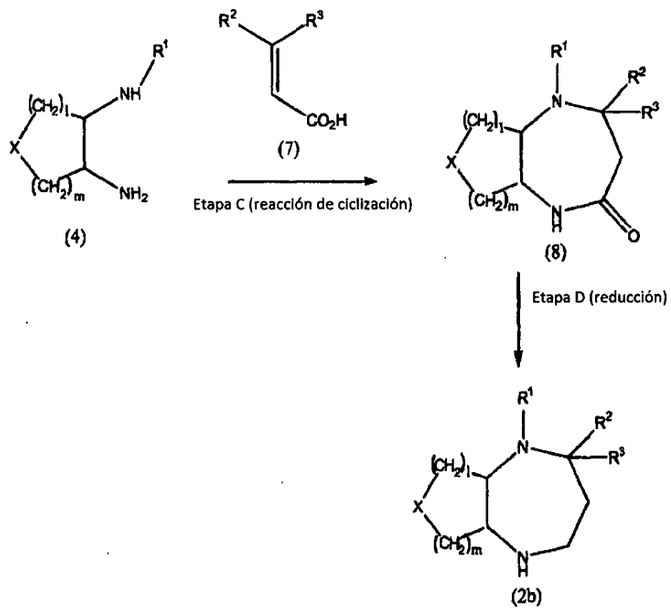
La cantidad del agente reductor usado en reducción química o el catalizador usado en reducción catalítica no está particularmente limitada y puede ser una cantidad usualmente usada.

La reacción de la presente invención puede ser realizada en una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón bajo la presión atmosférica o puede ser realizada bajo presión incrementada.

La temperatura de reacción es usualmente 0 hasta 120°C, preferiblemente temperatura ambiente hasta 100°C, más preferiblemente temperatura ambiente hasta 80°C. El tiempo de reacción es usualmente 30 minutos hasta 24 horas, preferiblemente 30 minutos hasta 10 horas, más preferiblemente 30 minutos hasta 4 horas.

Después de la terminación de la reacción, el producto de reacción puede ser tratado por un método estándar para obtener el compuesto de la fórmula general (2a) de interés.

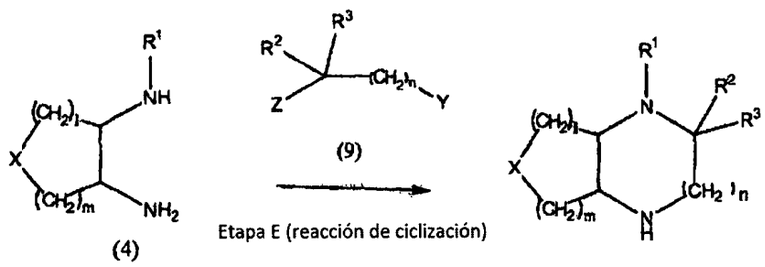
Fórmula de Reacción-4



en donde R^1, R^2, R^3, X, 1, m, y n son definidos como anteriormente.

El compuesto representado por la fórmula general (2b) se produce sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (4) y un compuesto representado por la fórmula general (7) a reacción de ciclización para formar un compuesto representado por la fórmula general (8) (Etapa C), el cual es entonces reducido (Etapa D). Las condiciones de reacción son las mismas condiciones de reacción como en la Fórmula de Reacción-5.

Fórmula de Reacción-5



en donde R^1, R^2, R^3, R^4, 1, m, n, y X son definidos como anteriormente; y Y e Z, los cuales son los mismos o diferentes, cada uno representa independientemente un grupo saliente.

Ejemplos de grupos salientes representados por Y e Z en la fórmula general (9) incluyen grupos salientes ejemplificados anteriormente.

Etapa E

El compuesto representado por la fórmula general (2)

puede ser producido sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (4) y un compuesto representado por la fórmula general (9) a reacción de ciclización. La reacción de ciclización es usualmente realizada en la presencia o ausencia de un compuesto básico.

La presente reacción es usualmente realizada en un solvente rutinariamente usado que no afecta adversamente la reacción. Ejemplos del solvente incluyen: agua; solventes de alcohol tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, trifluoroetanol, y etilen glicol; solventes de cetona tales como acetona y metil etil cetona; solventes de éter tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano, y diglime; solventes de éster tales como acetato de metilo y acetato de etilo; solventes polares apróticos tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, y N-metilpirrolidona; solventes de hidrocarburo halogenados tales como cloruro de metileno y cloruro de etileno; y otros solventes orgánicos.

Un catalizador de metal de transición y un ligando pueden ser usados en esta reacción. Ejemplos del metal de transición incluyen cloruro de rutenio, diclorotris(trifenilfosfina)rutenio, dibromotris(trifenilfosfina)rutenio, dihidridotetraquis(trifenilfosfina)rutenio, (η^4-ciclooctadien)(η^6-ciclooctatrieno)rutenio, dímeros de

diclorotricarbonilrutenio, dodecacarboniltrirutenio, (η^5-pentametilciclopentadienil)cloro(η^4-ciclooctatrieno)rutenio, acetato de paladio, cloruro de paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio, cloruro de rodio, clorotris(trifenilfosfina)rodio, hidridocarboniltris(trifenilfosfina)rodio, hidridotris(trifenilfosfina)rodio, di-μ-clorotetracarbonildirodio, clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio, dímeros de (η^5-pentametilciclopentadienil)dicloroiridio, tetraquis(trifenilfosfina) de níquel, dicobaltoctacarbonilo, y (η^5-ciclopentadienil)dicarbonilcobalto.

Ejemplos del ligando incluyen ligandos de fosfina unidentados tipificados por trimetilfosfina, trietilfosfina, tri-n-propilfosfina, tri-t-propilfosfina, tri-n-butilfosfina, tri-t-butilfosfina, triciclohexilfosfina, trifenilfosfina, y tri(o-tolil)fosfina; ligandos de fosfina bidentados tipificados por 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 1,4-bis(difenilfosfino)butano, y 1,2-(dietilfosfino)etano; y ligandos de fosfita tipificados por trietilfosfita, tributil fosfita, trifenil fosfita, y tri(o-tolil) fosfita.

Esta reacción puede ser realizada en la presencia de

una base. Bases orgánicas e inorgánicas conocidas en la técnica pueden ser usadas ampliamente como la base. Ejemplos de las bases inorgánicas incluyen metales álcalis (por ejemplo, sodio y potasio), bicarbonatos de metal álcali (por ejemplo, bicarbonato de litio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio), hidróxidos de metal álcali (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y hidróxido de cesio), carbonatos de metal álcali (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio), alcóxidos inferiores de metal álcali (por ejemplo, metóxido de sodio y etóxido de sodio), e hidruros de metal álcali (por ejemplo, hidruro de sodio e hidruro de potasio). Ejemplos de las bases orgánicas incluyen trialquilaminas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, y N-etildiisopropilamina), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Cuando estas bases están en un estado líquido, pueden también ser usadas como solventes. Estas bases son usadas solas o como una mezcla de dos o más de ellas. La cantidad de la base usada es usualmente 0.1 a 10 mol, preferiblemente 0.1 a 3 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de la fórmula general (7).

La reacción también puede ser realizada en la presencia de una mezcla de un agente oxidante y un agente reductor.

Ejemplos del agente oxidante incluyen dióxido de manganeso, ácido crómico, tetraacetato de plata, óxido de plata, óxido de cobre, ácido de halógeno, dimetil sulfóxido (oxidación Swern), peróxidos orgánicos y oxígeno Un método tal como oxidación de electrodo puede ser usado.

Ejemplos del agente reductor incluyen reactivos de borohidruro tales como reactivos borohidruro de sodio e hidruro de aluminio tales como hidruro de aluminio y litio.

La relación entre el compuesto de la fórmula general (9) y el compuesto de la fórmula general (4) usado en la fórmula de reacción es usualmente al menos 1 mol, preferiblemente aproximadamente 1 hasta 5 mol del compuesto anterior con respecto a 1 mol del último compuesto.

La reacción de la presente invención puede ser realizada en una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón bajo la presión atmosférica o puede ser realizada bajo presión incrementada.

La temperatura de reacción no está particularmente limitada. La reacción es usualmente realizada bajo enfriamiento, a temperatura ambiente, o bajo calentamiento. La reacción es preferiblemente realizada bajo condiciones de temperatura que involucran temperatura ambiente hasta 100°C,

por 30 minutos hasta 30 horas, preferiblemente 30 minutos hasta 5 horas.

Después de la terminación de la reacción, el producto de reacción puede ser tratado por un método estándar para obtener el compuesto de la fórmula general (2) de interés.

Ejemplos de sales preferibles del compuesto de la fórmula general (1) incluyen sales farmacológicamente aceptables, por ejemplo: sales de metal tales como sales de metal álcali (por ejemplo, sal de sodio y sal de potasio) y sales de metal alcalino térreo (por ejemplo, sal de calcio y sal de magnesio); sales de amonio, sales de bases inorgánicas tales como carbonatos de metal álcali (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, y carbonato de cesio), bicarbonatos de metal álcali (por ejemplo, bicarbonato de litio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio), e hidróxidos de metal álcali (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de cesio); sales de bases orgánicas tales como tri-alquilamina(inferior) (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, y N-etildiisopropilamina), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilanilina, N-alquilmorfolina (inferior) (por ejemplo, N-metilmorfolina), 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno DBN), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y 1,4-

diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO); sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato y fosfato; y sales de ácido orgánico tales como formiato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, fumarato, maleato, lactato, malato, citrato, tartrato, carbonato, picrato, metansulfonato, etansulfonato, p-toluensulfonato, y glutamato.

Sin embargo, compuestos en una forma de solvato (por ejemplo, un hidrato o un etanolato) agregados a la materia prima o el compuesto de interés mostrados en cada fórmula de reacción están también incluidos en cada fórmula general. Ejemplos preferibles del solvato incluyen hidratos.

Cada compuesto de interés obtenido de conformidad con cada una de las fórmulas de reacción puede ser aislado y purificado de la mezcla de reacción, por ejemplo, separando, después del enfriamiento, la mezcla de reacción en un producto de reacción crudo por procedimientos de aislamiento tales como filtración, concentración y extracción y sometiendo el producto de reacción crudo a procedimientos de purificación usuales tales como cromatografía en columna y recristalización.

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención también abarca isómeros tales como isómeros geométricos, estereisómeros e isómeros ópticos, por su puesto.

Varios isómeros pueden ser aislados por un método estándar usando diferencia en propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los compuestos racémicos pueden ser convertidos a isómeros estéricamente puros por un método de resolución óptica genera [por ejemplo, un método que involucra conversión a sales diastereoméricas con un ácido general ópticamente activo (ácido tartárico, etc.) y subsecuente resolución óptica]. Las mezclas diastereoméricas pueden ser separadas mediante, por ejemplo, cristalización fraccional o cromatografía. Compuestos ópticamente activos también pueden ser producidos usando materiales de partida ópticamente activos apropiados.

La presente invención también abarca compuestos etiquetados con isótopos los cuales son los mismos como el compuesto representado por la fórmula general (1) excepto que uno o más átomo(s) son sustituidos por uno o más átomo(s) que tienen una masa atómica o número de masa particular. Ejemplos del isótopo que puede ser incorporado en el compuesto de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{18}F, y ^{36}Cl. Estos compuestos etiquetados con isótopos particulares de la presente invención que contienen cualquiera de los isótopos y/u otros isótopos de otros átomos, por ejemplo, compuestos incorporados con radioisótopo (por ejemplo, ^{3}H y ^{14}C), son útiles en ensayos

para la distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Isótopos tritiados (es decir, ^{3}H) y carbon-o14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferibles debido a su fácil preparación y detectabilidad.

Además, la sustitución por isótopos más pesados tales como hidrógeno pesado (es decir, ^{2}H) se puede esperar lleva a ventajas terapéuticas particulares atribuidas a estabilidad metabólica mejorada, por ejemplo, vida media *in vivo* incrementada, o dosis necesarias reducidas. Los compuestos etiquetados con isótopos de la presente invención pueden ser preparados en general sustituyendo un reactivo no etiquetado por un reactivo etiquetado con isótopo fácilmente obtenible por un método descrito en las fórmulas de reacción y/o Ejemplos posteriores.

Se describirá una preparación farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo.

La preparación farmacéutica se obtiene elaborando el compuesto de la presente invención en formas de dosificación usual de preparaciones farmacéuticas y preparado usando un diluyente y/o un excipiente usualmente utilizado, tal como rellenadores, extendedores, aglutinantes, humectantes, desintegrantes, tensioactivos, y lubricantes.

Tal preparación farmacéutica puede ser seleccionada de entre varias formas de conformidad con un propósito

terapéutico. Ejemplos típicos de los mismos incluyen tabletas, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios e inyecciones (soluciones, suspensiones, etc.).

Portadores conocidos en la técnica para uso para formar una tableta pueden ser usados ampliamente. Ejemplos de los mismos incluyen: excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, y celulosa cristalina; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, laca, metilcelulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona; desintegrantes tales como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminarano, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitán, laurilsulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, almidón y lactosa; inhibidores de desintegración tales como sacarosa, estearina, manteca de cacao y aceite hidrogenado; promotores de la absorción tales como bases de amonio cuaternarias y laurilsulfato de sodio; humectantes tales como glicerina y almidón; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal; y lubricantes tales como talco purificado, estearato, polvo de ácido bórico y polietilenglicol.

Además, las tabletas pueden ser recubiertas, si es necesario, con un material de recubrimiento usual para preparar, por ejemplo, tabletas recubiertas de azúcar, tabletas recubiertas de gelatina, tabletas recubiertas entéricas, tabletas recubiertas de película, y tabletas bicapa o multicapa.

Portadores conocidos en la técnica para uso para formar una forma de píldora pueden ser usados ampliamente. Ejemplos de los mismos incluyen: excipientes tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, caolín y talco; aglutinantes tales como polvo de goma arábiga, tragacanto en polvo, gelatina y etanol; y desintegrantes tales como laminarano y agar.

Portadores conocidos en la técnica para uso para formar una forma de supositorio pueden ser usados ampliamente. Ejemplos de los mismos incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcohol superior, ésteres de alcohol superior, gelatina y glicérido semisintético.

Cuando el compuesto representado por la fórmula general (1) se prepara como inyecciones, soluciones, emulsiones y suspensiones, son preferiblemente estériles e isotónicas con la sangre. Diluyentes conocidos en la técnica para uso para formar formas de estas soluciones, emulsiones y suspensiones pueden ser usados ampliamente. Ejemplos de los mismos incluyen agua, etanol, propilenglicol, alcohol

estearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxietilado, y ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitán. En este caso, la preparación farmacéutica puede contener sal común, glucosa o glicerina en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica y puede contener solubilizadores usuales, amortiguadores, agentes suavizantes y similares, y si es necesario, agentes colorantes, preservativos, perfumes, agentes saborizantes, agentes endulzantes y similares y/u otros fármacos.

La cantidad del compuesto de la presente invención contenida en la preparación farmacéutica no está particularmente limitada y puede ser seleccionada apropiadamente dentro de un amplio intervalo. El compuesto de la presente invención está usualmente contenido en una cantidad de preferiblemente aproximadamente 1 a 70% en peso en la preparación farmacéutica.

Un método para administrar la preparación farmacéutica de conformidad con la presente invención no está particularmente limitado. La preparación farmacéutica se administra por un método de conformidad con varias formas de dosificación, la edad, sexo y estado de enfermedad de un paciente y otras condiciones. Por ejemplo, tabletas, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas son oralmente administrados. Sin embargo, las inyecciones pueden ser administradas a través de una ruta

intravenosa sola o como una mezcla con un fluido de reemplazo usual tal como glucosa o aminoácido o puede ser administrada sola a través de ruta intramuscular, intradermal, hipodérmica o intraperitoneal, si es necesario. Los supositorios son rectalmente administrados.

La dosis de la preparación farmacéutica puede ser seleccionada apropiadamente de conformidad con el uso, la edad, sexo y estado de enfermedad de un paciente, y otras condiciones. La preparación farmacéutica es usualmente administrada una vez o varias veces al día a una dosis diaria de aproximadamente 0.001 hasta 100 mg, preferiblemente aproximadamente 0.001 hasta 50 mg, por kg de peso corporal.

La dosis varía dependiendo de varias condiciones. De este modo, en algunos casos, una dosis más pequeña que este intervalo es suficiente. En otros casos, una dosis que excede este intervalo es requerida.

Un compuesto heterocíclico de la presente invención tiene efectos inhibidores de reabsorción en 1, 2, ó 3 monoaminas (serotonina, norepinefrina y dopamina).

El compuesto heterocíclico de la presente invención tiene actividad inhibidora de reabsorción remarcablemente fuerte en pruebas *in vitro* o *ex vivo* en uno cualquiera, dos cualquiera o las 3 monoaminas comparada con compuestos existentes que tienen actividad inhibidora de reabsorción de monoamina. Sin embargo, el compuesto heterocíclico de la

presente invención presente actividad remarcablemente fuerte en estudios de microdiálisis cerebral contra incremento en uno cualquiera, dos cualquiera o las 3 monoaminas, comparada con compuestos existentes que tienen actividad inhibidora de reabsorción de monoamina.

El compuesto heterocíclico de la presente invención tiene un amplio espectro terapéutico, comparado con antidepresivos conocidos en la técnica.

El compuesto heterocíclico de la presente invención ejerce suficientes efectos terapéuticos aún en la administración a corto plazo.

El compuesto heterocíclico de la presente invención tiene excelente biodisponibilidad, débil actividad inhibidora en enzimas metabólicas en el hígado, algunos efectos secundarios, y excelente seguridad.

El compuesto heterocíclico de la presente invención es excelente en transferencia en el cerebro.

El compuesto heterocíclico de la presente invención también ejerce fuerte actividad en una prueba de nado forzado en ratones usada en evaluación de depresión. Sin embargo, el compuesto heterocíclico de la presente invención también ejerce fuerte actividad en una prueba de nado forzado en rata usada en evaluación de depresión. Sin embargo, el compuesto heterocíclico de la presente invención también ejerce fuerte actividad en una prueba de hipotermia inducida por reserpine

usada en evaluación de depresión.

El compuesto heterocíclico de la presente invención ejerce fuerte actividad en una prueba de comportamiento de enterramiento de mármol de ratones con modelo de enfermedad de estrés o ansiedad y en modelos de estrés condicionado por miedo.

El compuesto heterocíclico de la presente invención tiene efecto inhibidor de reabsorción en 1, 2, ó 3 monoaminas (serotonina, norepinefrina, y dopamina) y es por lo tanto efectivo para tratar varios trastornos asociados con la neurotransmisión reducida de serotonina, norepinefrina o dopamina.

Tales trastornos incluyen depresión (por ejemplo: trastorno depresivo mayor; trastorno bipolar I; trastorno bipolar II; estado combinado; trastorno distímico; ciclaje rápido; depresión atípica; trastorno afectivo estacional; depresión post-parto; hipomelancolía; trastorno depresivo breve recurrente; depresión refractaria/depresión crónica; depresión doble; trastorno de humor inducido por alcohol; trastorno de ansiedad-depresiva combinado; depresión causada por varias enfermedades físicas tales como síndrome de Cushing, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad de Addison, síndrome de amenorrea-galactorrea, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, infarto cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoide,

diabetes mellitus, infección por virus, esclerosis múltiple, síndrome de fatiga crónica, enfermedad de la arteria coronaria, dolor, y cáncer, etc.; depresión pre-senil; depresión senil; depresión en niños y adolescentes; depresión inducida por fármacos tales como interferón, etc.); estados de depresión causados por trastorno de ajuste, ansiedad causada por trastorno de ajuste, ansiedad causada por varias enfermedades [por ejemplo: trastornos nerviosos (lesión de cabeza, infección cerebral, y deterioro del oído interno); trastornos cardiovasculares (insuficiencia cardiaca y arritmia); trastornos endocrinos (hiperadrenalismo e hipertiroidismo); y trastornos respiratorios (asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica)], trastorno de ansiedad generalizada, fobia (por ejemplo, agorafobia, miedo social, fobia simple, fobia social, trastorno de ansiedad social, eritrofobia, antrofobia, acrofobia, odontofobia, tripanofobia, fobia específica, fobia simple, fobia animal, claustrofobia, nictofobia y ansiedad fóbica), trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, síndrome de estrés aguda, trastorno de hipocondriasis, amnesia disociativa, trastorno de personalidad por evitación, trastorno dismórfico corporal, trastorno alimenticios (por ejemplo, anorexia nervosa y bulimia nervosa), obesidad, dependencia de sustancias químicas (por ejemplo, adicción al alcohol, cocaína, heroína, fenobarbital, nicotina y benzodiazepinas), dolor (por

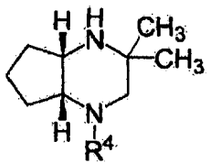
ejemplo, dolor crónico, dolor psicogénico, dolor neuropático, dolor de extremidad fantasma, neuralgia postherpética, síndrome cervical traumático, dolor por lesión de médula espinal (SCI, por sus siglas en inglés), neuralgia trigeminal, neuropatía diabética), fibromialgia (FMS, por sus siglas en inglés), enfermedad de Alzheimer, déficit de memoria (por ejemplo, demencia, trastorno amnésico y decline cognitivo relacionado con la edad (ARCD, por sus siglas en inglés)), enfermedad de Parkinson (por ejemplo, síntomas no motores/psicóticos, demencia en enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson inducido neuroléptico, y disquinesia tardía), enfermedad de piernas inquietas, trastornos endocrinos (por ejemplo, hiperprolactinemia), vasoespasmo (particularmente, en la vasculatura cerebral), ataxia cerebelar, trastornos gastrointestinales (los cuales abarcan cambios en la secreción y motilidad), síndromes negativos de esquizofrenia, síndrome premenstrual, incontinencia urinaria por estrés, trastorno de Tourette, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), autismo, síndrome de Asperger, trastorno de control de impulsos, tricotilomanía, cleptomanía, trastorno por juegos, cefalea en racimos, migraña, hemicrania paroxismal crónica, síndrome de fatiga crónica, eyaculación precoz, impotencia masculina, narcolepsia, hipersomnia primaria, cataplexia, síndrome de apnea del sueño y cefalea (asociada con angiopatía).

Ejemplos

Posteriormente, la presente invención será descrita más específicamente con referencia a los Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Pruebas Farmacológicas. Las estructuras químicas de cuerpos racémicos y formas ópticamente activas están indicadas, por ejemplo, como se muestra abajo.

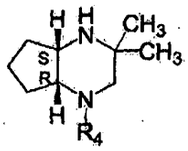
Cuerpo racémico

Configuración relativa



Forma ópticamente activa

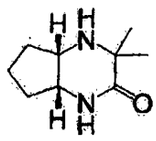
Configuración absoluta



Ejemplo de Referencia 1

Producción de cis-3,3-dimetiloctahidrociclopentapirazin-2-ona

Configuración relativa



90% de cianohidrina de acetona (9.79 g, 104 mmol) se

agregó a una solución acuosa (100 mL) de cis-ciclopentan-1,2-diamina (9.88 g, 98.6 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó bajo reflujo por 16 horas. El solvente se removió de la mezcla de reacción bajo presión reducida, seguido por azeotropia con etanol. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno/metanol=1/10) para obtener cis-3,3-dimetiloctahidrociclopentapirazin-2-ona (5.00 g, 30%) en una forma de polvo blanco.

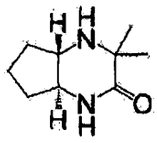
^{1}H-NMR($CDCl_3$) δppm: 1.20 (1 H, brs), 1.34 (3 H, s), 1.39 (3 H, s), 1.40-2.20 (6 H, m), 3.50-3.70 (2H,m), 5.89 (1 H, brs).

Compuestos de los Ejemplos de Referencia 2 a 12 mostrados abajo se produjeron en la misma forma como en el Ejemplo de Referencia 1 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo de Referencia 2

Trans-3,3-dimetiloctahidrociclopentapirazin-2-ona

Configuración relativa

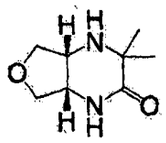


^{1}H-NHR ($CDCl_3$) δppm: 1.26-1.55 (9 H, m), 1.75-2.00 (4H, m), 2.85-3.02 (1H, m), 3.05-3.20 (1H, m), 6.02 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 3

Cis-3,3-dimetilhexahidrofuro[3,4-b]pirazin-2-ona

Configuración relativa

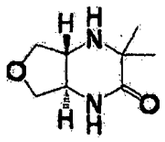


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.37 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.50-1.85 (1H, br), 3.73-4.10 (6H, m), 6.02-6.22 (1H, br).

Ejemplo de Referencia 4

Trans-3,3-dimetilhexahidrofuro[3,4-b]pirazin-2-ona

Configuración relativa

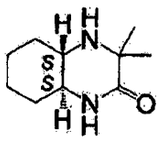


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.38-1.43 (1H, br), 1.44 (3H, s), 1.47 (3H, s), 3.38-3.52 (1H, m), 3.52-3.65 (3H, m), 4.00-4.14 (2H, m), 6.28-6.45 (1H, br).

Ejemplo de Referencia 5

(4aS,8aS)-3,3-dimetiloctahidroquinoxalin-2-ona

Configuración absoluta

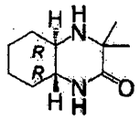


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.14-1.37 (6H, m), 1.38 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.69 (1H, brs), 1.74-1.84 (2H, m), 2.57-2.65 (1H, m), 2.96-3.04 (1H, m), 5.61 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 6

(4aR,8aR)-3,3-dimetiloctahidroquinoxalin-2-ona

Configuración absoluta

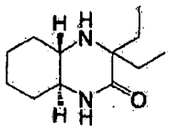


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.14-1.37 (6H, m), 1.38 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.63 (1H, brs), 1.73-1.83 (2H, m), 2.57-2.66 (1H, m), 2.95-3.04 (1H, m), 5.55 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 7

Trans-3,3-dietiloctahidroquinoxalin-2-ona

Configuración relativa

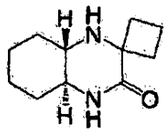


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.92 (3H, t, J = 7.5 Hz), 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.13-1.49 (7H, m), 1.60-1.99 (6H, m), 2.55-2.60 (1H, m), 2.91-3.00 (1H, m), 5.69 (1H, brs)

Ejemplo de Referencia 8

Trans-octahidro-1'H-espiro[ciclobutan-1,2'-quinoxalin]-3-ona

Configuración relativa



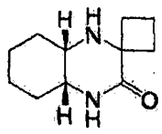
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.14-1.46 (4H, m), 1.70-2.17 (9H, m), 2.43-2.52 (1H, m), 2.55-2.66 (1H, m), 2.78-2.88 (1H, m),

2.97-3.06 (1H, m), 5.65 (1H, brs)

Ejemplo de Referencia 9

Cis-octahidro-1'H-espiro[ciclobutan-1,2'-quinoxalin]-3'-ona

Configuración relativa

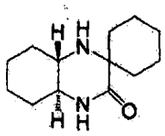


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.1-1.3 (1H, m), 1.35-2.15 (12H, m), 2.5-2.6 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.15-3.3 (2H, m), 5.65(1H, br).

Ejemplo de Referencia 10

Trans-octahidro-1'H-espiro[ciclohexan-1,2'-quinoxalin]-3'-ona

Configuración relativa

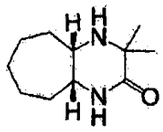


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.18-1.88 (18H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 2.47-2.58 (1H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 5.59 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 11

Cis-3,3-dimetildecahidrocicloheptapirazin-2-ona

Configuración relativa



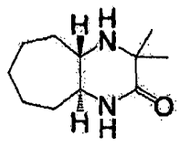
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.12-2.00 (16 H, m), 2.03-2.20

(1H, m), 3.35-3.55 (2H, m), 5.88 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 12

Trans-3,3-dimetildecahidrocicloheptapirazin-2-ona

Configuración relativa

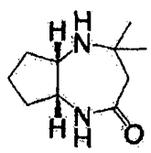


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.35 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.42-1.90 (11H, m), 2.73-2.85 (1H, 3.26 (1H, m), 5.51 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 13

Producción de cis-4,4-dimetiloctahidrociclopenta[b][1,4]diazepin-2-ona

Configuración relativa



Una suspensión de tolueno (200 ml) de cis-ciclopentan-1,2-diamina (19.7 g, 197 mmol) y ácido 3-metil-2-butenoico (19.7 g, 197 mmol) se agitó bajo reflujo por 24 horas bajo condiciones azeotrópicas usando un aparato Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después concentró bajo presión reducida, y el cristal depositado se recolectó por filtración. El cristal obtenido se lavó con éter y después se secó para obtener cis-4,4-dimetiloctahidrociclopenta[b][1,4]diazepin-2-ona (8.60 g,

24%) en una forma de polvo marrón ligero.

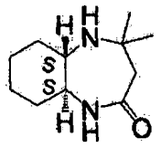
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.10-1.56 (10H, m), 1.65-1.80 (1H, m), 2.02-2.30 (3H, m), 2.60 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.18-3.37 (1H, m), 3.68-3.85 (1H, m), 5.73 (1H, brs).

Compuestos de los Ejemplos de Referencia 14 y 15 abajo se produjeron en la misma forma como en el Ejemplo de Referencia 13 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo de Referencia 14

(5aS,9aS)-4,4-dimetildecahidro[b][1,4]diazepin-2-ona

Configuración absoluta

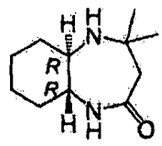


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.00-1.45 (11H, m), 1.63-1.83 (3H, m), 1.83-2.00 (1H, m), 2.31-2.43 (1H, m), 2.65-2.81 (2H, m), 3.00-3.16 (1H, m), 5.54-5.90 (1H, br).

Ejemplo de Referencia 15

(5aR,9aR)-4,4-dimetildecahidro[b][1,4]diazepin-2-ona

Configuración absoluta

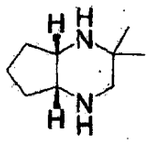


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.02-1.36 (11H, m), 1.64-1.83 (3H, m), 1.83-1.97 (1H, m), 2.37 (1H, dd, J = 2.4, 13.9 Hz), 2.66-2.81 (2H, m), 3.01-3.15 (1H, m), 5.75-5.92 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 16

Producción de cis-2,2-dimetiloctahidro-1H-ciclopenta[b]pirazina

Configuración relativa



Hidruro de aluminio y litio (541 mg, 14.3 mmol) se agregó a una solución de dioxano anhidro (40 mL) de cis-3,3-dimetiloctahidrociclopentapirazin-2-ona (2.00 g, 11.9 mmol) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla gradualmente se calentó y agitó por 10 minutos bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura helada. Después, decahidrato de sulfato de sodio se agregó a esto en porciones pequeñas hasta que no se generó gas de hidrógeno. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. L materia insoluble se filtró a través de celite, y lo filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1/10) para obtener cis-2,2-dimetiloctahidro-1H-ciclopenta[b]pirazina (1.67 g, 91%) en una forma de aceite amarillo pálido.

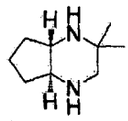
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.04 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.28-2.02 (8H, m), 2.37 (1H, d, J = 12.9 Hz), 2.70 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.00-3.15 (1H, m), 3.15-3.32 (1H, m).

Compuestos de los Ejemplos de Referencia 17 a 34 abajo se produjeron en la misma forma como en el Ejemplo de Referencia 16 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo de Referencia 17

Trans-2,2-dimetiloctahidro-1H-ciclopenta[b]pirazina

Configuración relativa

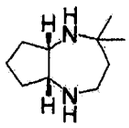


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.08 (3H, s), 1.19-1.92 (11H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.55-2.74 (2H, m), 2.77 (1H, d, J = 12.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 18

Cis-2,2-dimetildecahidrociclopenta[b][1,4]diazepina

Configuración relativa

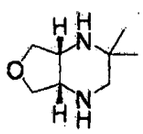


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.11 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.15-1.45 (6H, m), 1.55-1.67 (1H, m), 1.1.77 (1H, m), 1.97-2.12 (2H, m), 2.68-2.80 (1H, m), 2.98-3.11 (2H, m), 3.16-3.28 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 19

Cis-2,2-dimetiloctahidrofuro[3,4-b]pirazina

Configuración relativa



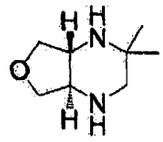
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.08 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.40-

1.80 (2H, br), 2.41 (1H, d, J = 13.2 Hz), 2.69 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.33-3.43 (1H, m), 3.43-3.55 (1H, m), 3.63-3.72 (1H, m), 3.75-3.96 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 20

Trans-2,2-dimetiloctahidrofliro[3,4-b]pirazina

Configuración relativa

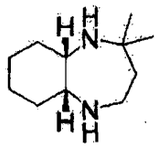


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.13 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.44-1.65 (2H, m), 2.64-2.78 (2H, m), 2.83 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.11-3.22 (1H, m), 3.46 (1H, dd, J = 7.3, 10.5 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 7.4, 10.5 Hz), 3.94 (1H, t, J = 7.1 Hz), 4.00 (1H, t, J = 7.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 21

Cis-2,2-dimetildecahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepina

Configuración relativa

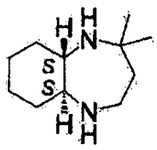


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.08 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.18-1.84 (12H, m), 2.65-2.93 (3H, m), 3.14- 3.22 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 22

(5aS,9aS)-2,2-dimetildecahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepina

Configuración absoluta

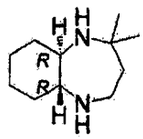


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.00-1.35 (11H, m), 1.50-1.85 (7H, m), 2.20-2.31 (1H, m), 2.31-2.43 (1H, m), 2.79-2.90 (1H, m), 2.90-3.04 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 23

(5aR,9aR)-2,2-dimetildecahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepina

Configuración absoluta

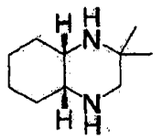


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.00-1.35 (11H, m), 1.50-1.85 (7H, m), 2.20-2.31 (1H, m), 2.31-2.43 (1H, m), 2.79-2.90 (1H, m), 2.90-3.04 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 24

Cis-2,2-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración relativa



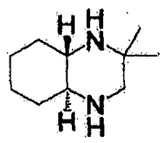
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.06 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.20-1.40 (5H, m), 1.53-1.60 (3H, m), 1.70-1.77 (1H, m), 1.92-2.15 (1H, m), 2.36 (1H, d, J = 12.7 Hz), 2.66-2.72 (1H, m), 2.72

(1H, d, J = 12.7 Hz), 3.16-3.28 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 25

Trans-2,2-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración relativa

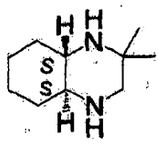


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.05 (3H, s), 1.08-1.74 (10H, m), 1.23 (3H, s), 2.02-2.12 (1H, m), 2.40- 2.50 (1H, m), 2.60 (1H, d, J = 12.1 Hz), 2.73 (1H, d, J = 12.1 Hz).

Ejemplo de Referencia 26

(4aS,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta

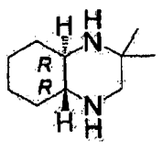


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.01-1.43 (6H, m), 1.05 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.58-1.63 (1H, m), 1.68-1.74 (3H, m), 2.03-2.19 (1H, m), 2.40-2.49 (1H, m), 2.60 (1H, d, J = 12.1 Hz), 2.73 (1H, d, J = 12.1 Hz).

Ejemplo de Referencia 27

(4aR,8aR)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta

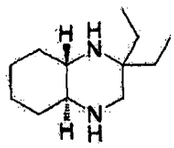


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.05 (3H, s), 1.09-1.56 (6H, m), 1.23 (3H, s), 1.58-1.63 (1H, m), 1.66-1.75 (3H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.4(1-2.50 (1H, m), 2.61 (1H, d, J = 12.1 Hz), 2.75 (1H, d, J = 12.1 Hz).

Ejemplo de Referencia 28

Trans-2,2-dietildecahidroquinoxalina

Configuración relativa

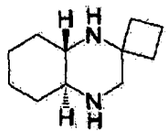


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.79 (3H, t, J = 7.5 Hz), 0.81 (3H, t, J = 7.5 Hz), 0.86-1.02 (1H, m), 1.08-1.40 (8H, m), 1.47-1.60 (2H, m), 1.67-1.87 (3H, m), 2.06-2.15 (1H, m), 2.33-2.42 (1H, m), 2.57 (1H, d, J = 12.1 Hz), 2.81 (1H, d, J = 12.1 Hz).

Ejemplo de Referencia 29

Trans-octahidro-1'H-espiro[ciclobutan-1,2-quinoxalina]

Configuración relativa

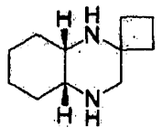


MS(M+1) 181

Ejemplo de Referencia 30

Cis-octahidro-1'H-espiro[ciclobutan-1,2'-quinoxalina]

Configuración relativa

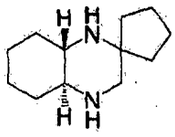


MS(M+1) 181

Ejemplo de Referencia 31

Trans-octahidro-1'H-espiro[ciclopentan-1,2'-quinoxalina]

Configuración relativa

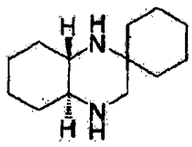


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.10-1.97 (18H, m), 2.10-2.21 (1H, m), 2.29-2.38 (1H, m), 2.71 (1H, d, J = 12.2 Hz), 2.76 (1H, d, J = 12.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 32

Trans-octahidro-1'H-espiro[ciclohexan-1,2'-quinoxalina]

Configuración relativa

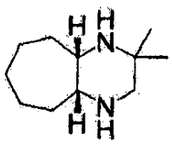


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.12-1.76 (20H, m), 2.12-2.20 (1H, m), 2.44-2.53 (1H, m), 2.55 (1H, d, J = 12.2 Hz), 2.98 (1H, d, J = 12.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 33

Cis-2,2-dimetildecahidro-1H-ciclohepta[b]pirazina

Configuración relativa



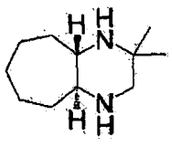
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.00-2.02 (18H, m), 2.42 (1H, d, J

= 12.4 Hz), 2.58 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.75-2.86 (1H, m), 3.13-3.25 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 34

Trans-2,2-dimetildecahidro-1H-ciclohepta[b]pirazina

Configuración relativa

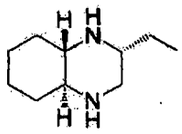


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.05 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.23-1.80 (12H, m), 2.09-2.20 (1H, m), 2.46- 2.60 (2H, m), 2.68 (1H, d, J = 11.8 Hz).

Ejemplo de Referencia 35

Producción de (2RS,4aSR,8aSR)-2-etildecahidroquinoxalina

Configuración relativa



Dímero de Dicloro(pentametilciclopentadienil)iridio (III) (70 mg, 0.090 mmol) y bicarbonato de sodio (73 mg, 0.87 mmol) se agregaron a una solución acuosa (20 ml) de trans-ciclohexano-1,2-diamina (2.00 g, 17.5 mmol) y (±)-1,2-butanediol (1.69 mL, 18.4 mmol) con agitación a temperatura ambiente. Se repitió la sustitución de argón y desgasificación 3 veces, y la mezcla después se agitó por 24 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se concentró bajo

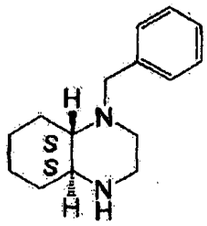
presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (cloruro de metileno/metanol) para obtener (2R*,4aS*,8aS*)-2-etildecahidroquinoxalina (2.03 g, rendimiento: 69%) en una forma de sólido amarillo.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.92 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.10-1.60 (7H, m), 1.64-1.83 (5H, m), 2.16-2.31 (2H, m), 2.44 (1H, dd, J = 11.5, 10.4 Hz), 2.58-2.67 (1H, m), 3.02 (1H, dd, J = 11.5, 2.7 Hz).

Ejemplo de Referencia 36

Producción de (4aS,8aS)-1-bencildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta



Benzaldehído (3.05 mL, 30.0 mmol) se agregó a una solución de metanol (300 mL) de (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (3.43 g, 30.0 mmol) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Borohidruro de sodio (2.27 g, 60.0 mmol) se agregó a esto, y la mezcla se agitó a 0°C por 2 horas. A la mezcla de reacción, se agregó agua (30 mL), y el producto se extrajo dos veces con cloruro de metileno (50 mL). Las capas

orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de magnesio, y el solvente entonces se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener (1S,2S)-N-bencilciclohexano-1,2-diamina (cas no. 207450-11-1) (2.95 g, rendimiento: 48%) en una forma de aceite amarillo pálido.

La (1S,2S)-N-bencilciclohexano-1,2-diamina obtenida (2.90 g, 14.2 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (284 nL). A la solución, se agregó 60% de hidruro de sodio (1.99 g, 49.7 mmol) con enfriamiento en hielo y agitación en una atmósfera de nitrógeno. Después de 5 minutos, trifluorometansulfonato de (2-bromoetil)difenilsulfonio (6.92 g, 15.6 mmol) se agregó a la mezcla de reacción con enfriamiento en hielo y agitación, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se agregó por goteo en porciones pequeñas, y el producto entonces se extrajo dos veces con cloruro de metileno (100 mL). Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de magnesio, y el solvente entonces se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener (4aS,8aS)-1-bencildecahidroquinoxalina (2.28 g, 70%) en una forma de

sólido ligeramente marrón.

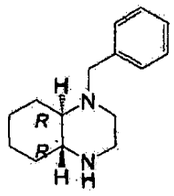
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.05-1.4 (4H, m), 1.50 (1H, br), 1.6-1.9 (4H, m), 2.05-2.2 (1H, m), 2.2-2.3 (1H, m), 2.4-2.5 (1H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 2.8-2.95 (2H, m), 3.14 (1H, d, J = 13.4Hz), 4.11 (1H, d, J = 13.4Hz), 7.15-7.4 (5H, m).

Compuestos de los Ejemplos de Referencia 37 a 39 abajo se produjeron en la misma forma como en el Ejemplo de Referencia 36 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo de Referencia 37

(4aS,8aS)-1-bencildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta

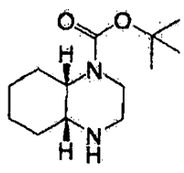


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.05-1.4 (4H, m), 1.50 (1H, br), 1.6-1.9 (4H, m), 2.05-2.2 (1H, m), 2.2-2.3 (1H, m), 2.4-2.5 (1H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 2.8-2.95 (2H, m), 3.13 (1H, d, J = 13.4Hz), 4.11 (1H, d, J = 13.4Hz), 7.15-7.4 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 38

Ester terc-butílico del ácido cis-decahidroquinoxalina-1-carboxílico

Configuración relativa

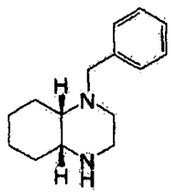


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.05-1.15 (1H, m), 1.2-1.75 (19H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 1.85-2.2 (1H, m), 3.70 (1H, br), 4.83(1H, br).

Ejemplo de Referencia 39

Cis-1-bencildecahidroquinoxalina

Configuración relativa

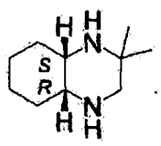


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.0-2.0 (10H, m), 2.2-2.4 (1H, m), 2.45-2.7 (2H, m), 2.75-3.1 (2H, m), 3.63 (2H, br), 7.05-7.45 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 40

Producción de (4aR,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina

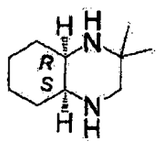
Configuración absoluta



Ejemplo de Referencia 41

(4aS,8aR)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta



Monohidrato de ácido (-)-dibenzoil-1-tartárico (13.8 g, 36.7 mmol) en etanol (140 mL) se agregó a una solución de etanol (140 mL) de cis-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (13.7 g, 81.4 mmol) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos bajo reflujo y enfrió a temperatura ambiente, y el cristal blanco depositado después se recolectó por filtración. El cristal obtenido se lavó con etanol (20 mL) y después se secó para obtener un sólido blanco <1> (13.1 g). Lo filtrado y lavados obtenidos en la obtención del sólido <1> se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etanol (100 mL). A la solución, una solución de etanol (130 mL) de ácido (+)-dibenzoil-D-tartárico (13.1 g, 36.6 mmol) se agregó con agitación a temperatura ambiente, y el cristal depositado se recolectó por filtración. El cristal obtenido se lavó con etanol (20 mL) y después se secó para obtener un sólido ligeramente marrón <2> (16.6 g).

Una suspensión de metanol (130 mL)/agua (10 mL) del sólido <1> se agitó por 30 minutos bajo reflujo. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el cristal depositado se recolectó por filtración. El cristal depositado se lavó con metanol (10 mL) y después se secó para obtener dibenzoil-1-tartrato de (4aR,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (11.4 g, 21.6 mmol) en una forma de blanco sólido (la configuración absoluta de cis-2.2-

dimetildecahidroquinoxalina se determinó por el análisis cristalográfico de rayos-X del sólido blanco). Este sólido se disolvió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (44 mL), y el producto se extrajo con éter (100 mL) tres veces y con cloruro de metileno (100 mL) tres veces. Las capas orgánicas extraídas se combinaron, secaron sobre sulfato de magnesio, y después concentraron bajo presión reducida para obtener (4aR,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (3.44 g, rendimiento: 25%) en una forma de blanco sólido.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.06 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.2-1.4 (4H, m), 1.45-1.95 (5H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 2.36 (1H, d, J = 12.7 Hz), 2.65-2.75 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m).

Una suspensión de metanol (130 mL)/agua (10 mL) del sólido <2> se agitó por 1 hora bajo reflujo. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el cristal depositado se recolectó por filtración. El cristal depositado se lavó con metanol (10 mL) y después se secó para obtener dibenzoil-D-tartrato de (4aS,8aR)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (16.0 g, 30.4 mmol) en una forma de blanco sólido. Este sólido se disolvió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (65 mL), y el producto se extrajo con cloruro de metileno (100 mL) tres veces. Las capas orgánicas extraídas se combinaron, secaron sobre sulfato de magnesio, y después concentraron bajo presión reducida para obtener (4aS,8aR)-2,2-

dimetildecahidroquinoxalina (4.63 g, rendimiento: 34%) en una forma de sólido ligeramente marrón.

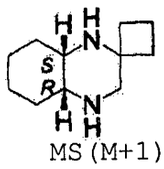
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.06 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.2-1.45 (5H, m), 1.45-1.65 (3H, m), 1.65-1.8 (1H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 2.36 (1H, d, J = 12.7Hz), 2.6-2.8 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m).

Compuestos de los Ejemplos de Referencia 42 a 45 abajo se produjeron en la misma forma como en el Ejemplo de Referencias 40 y 41 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo de Referencia 42

(4a'R,8a'S)-octahidro-1'H-espiro[ciclobutan-1,2'-quinoxalina]

Configuración absoluta



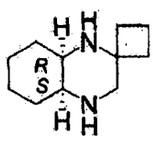
MS (M+1) 181

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.20-2.20 (16H, m), 2.69 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.72-2.82 (1H, m), 2.87-3.02 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 43

(4a'S,8a'R)-octahidro-1'-espiro[ciclobutan-1,2-quinoxalina]

Configuración absoluta



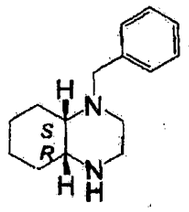
MS (M+1) 181

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.20-2.20 (16H, m), 2.68 (1H, d, J = 12.5 Hz), 2.72-2.82 (1H, m), 2.87-3.02 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 44

(4aR,8aS)-1-bencildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta

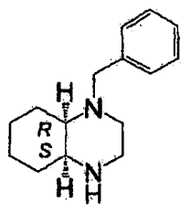


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.0-1.25 (1H, m), 1.25-1.65 (5H, m), 1.65-2.05 (3H, m), (1H, m), 2.45-2.7 (2H, m), 2.75-3.1 (3H, m), 3.63 (2H, br), 7.15-7.4 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 45

(4aS,8aR)-1-bencildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta

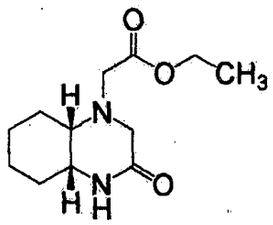


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.05-1.25 (1H, m), 1.25-1.65 (5H, m), 1.65-2.05 (3H, m), 2.2-2.4 (1H, m), 2.5-2.7 (2H, m), 2.75-3.1 (3H, m), 3.63 (2H, br), 7.15-7.4 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 46

Producción de Éster etílico del ácido (trans-3-oxodecahidroquinoxalin-1-il)acético

Configuración relativa



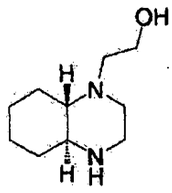
Trans-ciclohexano-1,2-diamina (3.00 g, 26.3 mmol) se diluye con etanol (15 ml). A la solución, bromoacetato de etilo (6.12 mL, 55.2 mmol) se agregó por goteo con enfriamiento en hielo, y la mezcla después se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

A la solución de reacción, se agregó agua, y la mezcla se agitó. El producto se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salina saturada y secó sobre sulfato de magnesio, seguido por filtración. Lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se separó y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno/metanol) para obtener éster etílico del ácido (trans-3-oxodecahidroquinoxalin-1-il)acético (2.35 g, rendimiento: 74.4%) en una forma particulada anaranjada.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.13-1.41 (4H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.72-1.97 (4H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 3.06-3.13 (1H, m), 3.35 (1H, d, J = 17.4 Hz), 3.48 (1H, d, J = 16.8 Hz), 3.52 (1H, d, J = 17.4 Hz), 3.60 (1H, d, J = 16.8 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.79 (1H, brs).

[Ejemplo de Referencia 47] Producción de 2-(trans-decahidroquinoxalin-1-il)etanol

Configuración relativa



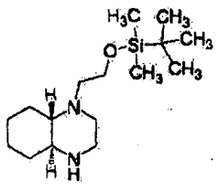
Hidruro de aluminio y litio (1.00 g, 26.4 mmol) se suspendió en dioxano anhidro (40 ml). A la suspensión, una solución de dioxano anhidro (10 ml) de éster etílico del ácido (trans-3-oxodecahidroquinoxalin-1-il)acético (2.35 g, 9.78 mmol) se agregó por goteo con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla después se agitó bajo reflujo por 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en hielo, y se agregó a esto decahidrato de sulfato de sodio en porciones pequeñas hasta que no se generó gas. Esta mezcla se filtró a través de celite y lavó con cloruro de metileno, y lo filtrado después se concentró bajo presión reducida para obtener 2-(trans-decahidroquinoxalin-1-il)etanol (1.74 g, rendimiento: 97%) en una forma de aceite marrón.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.95-1.11 (1H, m), 1.15-1.44 (3H, m), 1.68-1.80 (5H, m), 1.85-1.94 (1H, m), 2.05-2.44 (4H, m), 2.87-2.97 (3H, m), 3.04-3.16 (1H, m), 3.46-3.54 (1H, m), 3.60-3.69 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 48

Producción de trans-1-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etil]decahidroquinoxalina

Configuración relativa



Trietilamina (4.61 mL, 33.0 mmol) y subsecuentemente cloruro de terc-butildimetilsililo (4.27 g, 28.3 mmol) se agregaron a una solución de cloruro de metileno (40 mL) de 2-(trans-decahidroquinoxalin-1-il)etanol (1.74 g, 9.44 mmol) con enfriamiento en hielo y agitación, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se agregó agua (100 mL) para terminar la reacción. El producto se extrajo con cloruro de metileno (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua dos veces y con salina saturada una vez, después se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno/metanol) para obtener trans-(1-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etil]decahidroquinoxalina (2.00 g, rendimiento: 71%) en una forma de aceite ligeramente marrón.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s), 0.98-1.36 (4H, m), 1.65-1.79 (4H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.08-2.14

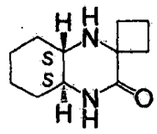
(1H, m), 2.24-2.39 (1H, m), 2.45-2.61 (2H, m), 2.79-3.03 (4H, m), 3.62-3.80 (2H, m).

Compuestos de los Ejemplos de Referencia 50 y 51 abajo se produjeron en la misma forma como en el Ejemplo de Referencia 1 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo de Referencia 50

(4a'S,8a'S)-octahidro-1'H-espiro[ciclobutan-1,2'-quinoxalin]-3'-ona

Configuración absoluta

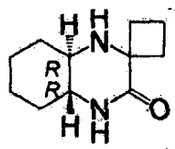


1H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.99-1.38 (4H, m), 1.55-1.78 (5H, m), 1.78-1.94 (3H, m), 2.21-2.33 (2H, m), 2.48-2.59 (1H, m), 2.63 (1H, brs), 2.76-2.87 (1H, m), 7.36 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 51

(4a'R,8a'R)-octahidro-1'H-espiro[ciclobutan-1,2'-quinoxalin]-3'-ona

Configuración absoluta



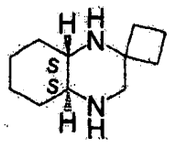
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.97-1.36 (4H, m), 1.55-1.77 (5H, m), 1.77-1.92 (3H, m), 2.20-2.32 (2H, m), 2.47-2.57 (1H, m), 2.63 (1H, brs), 2.76-2.86 (1H, m), 7.36 (1H, s).

Compuestos de los Ejemplos de Referencia 52 y 53 abajo se produjeron en la misma forma como en el Ejemplo de Referencia 16 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo de Referencia 52

(4a'S,8a'S)-octahidro-1'H-espiro[ciclobutan-1,2'-quinoxalina]

Configuración absoluta

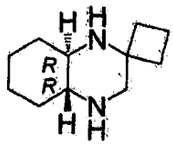


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.05-1.90 (15H, m), 2.15-2.30 (3H, m), 2.69 (1H, dd, J = 1.5, 12.2 Hz), 3.01 (1H, d, J = 12.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 53

(4a'R,8a'R)-octahidro-1'-espiro[ciclobutan-1,2'-quinoxalina]

Configuración absoluta

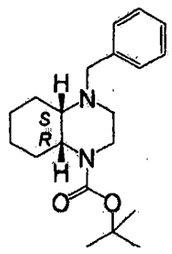


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.05-1.91 (15H, m), 2.15-2.30 (3H, m), 2.69 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.01 (1H, d, J = 12.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 54

Producción de 4-bencildecahidroquinoxalina-1-carboxilato de (4aS,8aR)-terc-butilo

Configuración absoluta

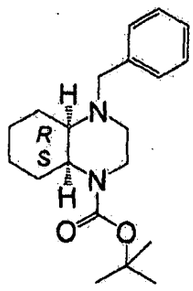


Dicarbonato de di-terc-butilo (1.70 g, 7.79 mmol) se agregó a una solución de MeOH (16 ml) de (4aR,8aS)-1-bencildecahidroquinoxalina (1.63 g, 7.08 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente se destiló, y el residuo entonces se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (Hex-AcOEt) para obtener 4-bencildecahidroquinoxalina-1-carboxilato de (4aS,8aR)-terc-butilo (2.38 g, rendimiento:cuantitativo) en una forma de aceite incoloro. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.26-1.66 (14H, m), 1.79-1.96 (2H, m), 2.14-2.33 (2H, m), 2.40-2.45 (1H, m), 2.66 (1H, brs), 2.86 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.03 (1H, brs), 3.50-4.10 (2H, br), 4.16 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.21-7.36 (5H, m).

Un compuesto del Ejemplo de Referencia 55 posterior se produjo en la misma forma como en el Ejemplo de Referencia 54 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo de Referencia 55

4-bencildecahidroquinoxalina-1-carboxilato de (4aR,8aS)-terc-butilo

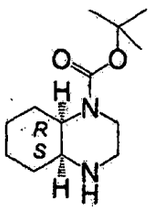


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.26-1.66 (14H, m), 1.79-1.96 (2H, m), 2.14-2.33 (2H, m), 2.40-2.45 (1H, m), 2.65 (1H, brs), 2.86 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.03 (1H, brs), 3.5(1-4.10 (2H, br), 4.16 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.21-7.36 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 56

Proceso de producción de decahidroquinoxalina-1-carboxilato de (4aS,8aR)-terc-butilo

Configuración absoluta



Se agregó catalizador Pearlman (0.24 g) a una solución de EtOH (25 ml) de 4-bencildecahidroquinoxalina-1-carboxilato de (4aS,8aR)-terc-butilo (2.4 g, 7.26 mmol).

Esta suspensión se agitó a temperatura ambiente por 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró a través de celite, y el residuo se lavó con EtOH. Después, lo filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener decahidroquinoxalina-1-carboxilato de (4aS,8aR)-terc-butilo (1.67 g, rendimiento: 96%) en una forma de aceite incoloro.

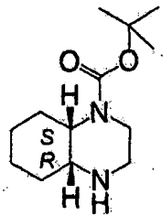
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.16-1.53 (14H, m), 1.53-1.82 (3H, m), 1.83-2.00 (1H, m), 2.68-2.83 (1H, m), 2.85- 3.10 (3H, m), 3.65-4.06 (2H, m).

Un compuesto del Ejemplo de Referencia 57 posterior se produjo en la misma forma como en el Ejemplo de Referencia 56 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo de Referencia 57

Decahidroquinoxalina-1-carboxilato de (4aR,8aS)-terc-butilo

Configuración absoluta

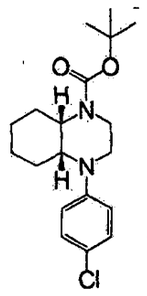


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.18-1.55 (14H, m), 1.55-1.82 (3H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.68-2.82 (1H, m), 2.3.10 (3H, m), 3.65-4.04 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 58

Proceso de producción de 4-(4-clorofenil)decahidroquinoxalina-1-carboxilato de cis terc-butilo

Configuración relativa



Una suspensión de tolueno (4 ml) de decahidroquinoxalina-1-carboxilato de cis terc-butilo (240 mg, 0.999 mmol), 1-bromo-4-clorobenceno (211 mg, 1.10 mmol), $Pd(OAc)_2$ (11.2 mg, 0.0499 mmol), $t\text{-}Bu_3PHBF_4$ (14.5 mg, 0.0500 mmol), y NaOt-Bu (135 mg, 1.40 mmol) se agitó por 5 horas bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, agua (0.5 mL) y AcOEt (10 mL) se agregaron a esto, y la mezcla se agitó. Se agregó además a esto $MgSO_4$, y la mezcla se agitó. La materia insoluble se filtró a través de celite, y la capa de celite se lavó con AcOEt (5 mlx2). Después, lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (Hex-

AcOEt) para obtener un sólido blanco (87 mg, rendimiento: 25%).

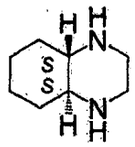
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.10-1.40 (4H, m), 1.40-1.52 (10H, m), 1.63-1.71 (1H, m), 1.73-1.82 (1H, m), 2.15-2.28 (1H, m), 2.74 (1H, dt, J = 3.6, 11.8 Hz), 2.90-2.97 (1H, m), 3.05-3.11 (1H, m), 3.27 (1H, dt, J = 3.4, 12.6 Hz), 3.77-3.86 (1H, m), 4.0(1-4.10 (1H, m), 7.08-7.13 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m).

Compuestos de los Ejemplos de Referencia 59 a 63 abajo se produjeron en la misma forma como en el Ejemplo de Referencia 35 usando materiales de partida apropiados.

Ejemplo de Referencia 59

(4aS,8aS)-decahidroquinoxalina

Configuración absoluta

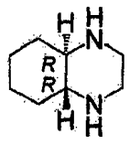


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.12-1.58 (6H, m), 1.62-1.78 (4H, m), 2.20-2.29 (2H, m), 2.82-3.02 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 60

(4aR,8aR)-decahidroquinoxalina

Configuración absoluta



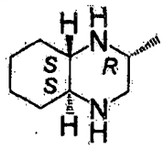
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.14-1.27 (2H, m), 1.27-1.57

(4H, m), 1.62-1.79 (4H, m), 2.19-2.30 (2H, m), 2.83-3.03 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 61

(2R,4aS,8aS)-2-metildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta

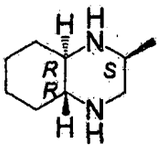


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.02 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.11-1.51 (6H, m), 1.62-1.79 (4H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 2.24-2.33 (1H, m), 2.44 (1H, dd, J = 10.2, 11.7 Hz), 2.8(1-2.91 (1H, m), 2.94 (1H, dd, J = 2.9, 11.7 Hz).

Ejemplo de Referencia 62

(2S,4aR,8aR)-2-metildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta

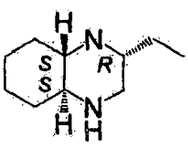


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.02 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.10-1.49 (6H, m), 1.62-1.80 (4H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 2.24-2.33 (1H, m), 2.44 (1H, dd, J = 10.3, 11.7 Hz), 2.80-2.91 (1H, m), 2.94 (1H, dd, J = 2.9, 11.7 Hz).

Ejemplo de Referencia 63

(2R,4aS,8aS)-2-etildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta

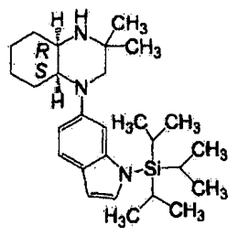


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.92 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.1-1.55 (8H, m), 1.6-1.8 (4H, m), 2.14-2.32 (2H, m), 2.39-2.5 (1H, m), 2.57-2.68 (1H, m), 3.01 (1H, dd, J = 2.6, 11.6 Hz).

Ejemplo 1

Producción de (4aR,8aS)-3,3-dimetil-1-(1-(triisopropilsilil)-1H-indol-6-il)decahidroquinoxalina

Configuración absoluta



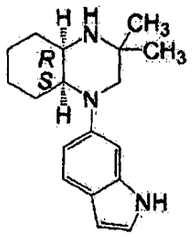
Una suspensión de tolueno (8 mL) de (4aS,8aR)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (337 mg, 2.00 mmol), 6-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-indol (846 mg, 2.40 mmol), terc-butóxido de sodio (269 mg, 2.80 mmol), acetato de paladio (II) (22.5 mg, 0.0902 mmol), y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina (29.1 mg, 0.101 mmol) se agitó por 5 horas bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, agua (0.5 mL) y acetato de etilo (10 mL) se agregaron a esto, y la mezcla se agitó, seguida por adición de sulfato de magnesio. La materia insoluble se filtró a través de celite, y lo filtrado después se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice-NH (n-hexano:acetato de etilo) para obtener (4aR,8aS)-3,3-dimetil-

1-(1-(triisopropilsilil)-1H-indol-6-il)decahidroquinoxalina incolora, amorfa (0.75 g, rendimiento: 85%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.1-1.2 (18H, m), 1.21 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.3-1.55 (5H, m), 1.55-1.8 (7H, m), 2.79 (1H, d, J = 11.6Hz), 2.91 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.45-3.6 (2H, m), 6.49 (1H, dd, J = 0.7, 3.2Hz), 6.82 (1H, dd, J = 2.0, 8.6Hz), 6.93 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 3.2Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.6Hz).

Ejemplo 2

Producción de (4aR,8aS)- 1-(1H-indol-6-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta



Fluoruro de tetra-n-butil amonio (1M en THF) (3.41 mL, 3.41 mol) se agregó a una solución de tetrahidrofurano (15 mL) de (4aR,8aS)-3,3-dimetil-1-(1-(triisopropilsilil)-1H-indol-6-il)decahidroquinoxalina (0.750 g, 1.71 mmol) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente se destiló de la mezcla de reacción bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice-NH (acetato de etilo hexano) para obtener un sólido blanco. El

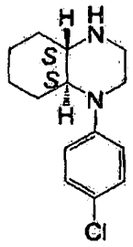
sólido obtenido se recristalizó de diisopropil éter/hexano para obtener (4aR,8aS)-1-(1H-indol-6-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina (305 mg, rendimiento: 63%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.0-1.55 (11H, m), 1.55-1.85 (4H, m), 2.79 (1H, d, J = 11.6Hz), 2.94 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.6-3.75 (1H, m), 6.35-6.5 (1H, m), 6.79(H, s), 6.86 (1H, dd, J = 2.1, 8.7Hz), 7.03 (1H, dd, J = 2.7, 2.7Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.92 (1H, br)

Ejemplo 3

Producción de (4aS,8aS)-1-(4-clorofenil)decahidroquinoxalina

Configuración absoluta



Cloroformiato de 1-cloroetilo (229 µL, 2.10 mmol) se agregó a una solución de cloruro de metileno (6.5 mL) de (4aS,8aS)-1-bencil-4-(4-clorofenil)decahidroquinoxalina (0.650 g, 1.91 mmol) con enfriamiento en hielo y agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 horas, y la mezcla de reacción después se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (6.5 mL), y esta solución se agitó por 1 hora bajo reflujo. El

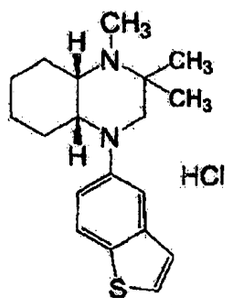
solvente se destiló de la mezcla de reacción. Al residuo obtenido, se agregó acetona (5 mL), y la mezcla se agitó. El cristal depositado se recolectó por filtración. El cristal obtenido se lavó con acetona (1 mL) y después se secó para obtener (4aS,8aS)-1-(4-clorofenil)decahidroquinoxalina (253 mg, rendimiento: 53%) en una forma de polvo blanco.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 0.85-1.05 (1H, m), 1.1-1.4 (2H, m), 1.4-1.65 (3H, m), 1.65-1.8 (1H, m), 1.9-2.05 (1H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 3.05-3.2 (3H, m), 3.2-3.5 (1H, m), 7.(1-7.2 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 9.2-9.65 (2H, m).

Ejemplo 4

Producción de clorhidrato de cis-4-(benzo[b]tiofen-5-il)-1,2,2-trimetildecahidroquinoxalina

Configuración relativa



Una solución acuosa de formaldehído al 37% (0.81 mL, 9.9 mmol) se agregó a una solución de metanol (10 mL) de cis-1-(benzo[b]tiofen-5-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina (298 mg, 0.992 mmol) con agitación a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, cianoborohidruro de sodio (311 mg, 4.96 mmol)

y ácido acético (0.30 mL) se agregaron a la solución de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. El solvente se destiló de la mezcla de reacción bajo presión reducida. Después, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) se agregó a esto, seguida por extracción con acetato de etilo (50 mL) dos veces. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y con salina saturada una vez, después se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol= 10:1) para obtener un aceite marrón. Ácido clorhídrico/acetato de etilo 4N (0.6 mL) se agregó a una solución de etanol del aceite obtenido con agitación a temperatura ambiente, y el cristal depositado se recolectó por filtración. El cristal obtenido se lavó con acetato de etilo y después se secó bajo presión reducida para obtener clorhidrato de cis-4-(benzo[b]tiofen-5-il)-1,2,2-trimetildecahidroquinoxalina (258 mg, rendimiento: 74%) en una forma de polvo blanco.

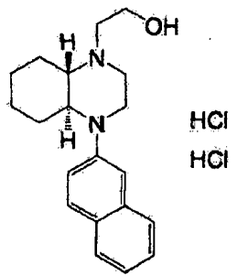
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.17-1.34 (1H, m), 1.37-1.74 (2H, m), 1.47 (3H, s), 1.87-2.04 (1H, m), 1.90 (3H, s), 2.20-2.30 (1H, m), 2.39-2.54 (1H, m), 2.64-2.88 (2H, m), 2.75 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.12 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.69-3.74 (1H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 3.87 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 7.2(1-7.32 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 5.4 Hz),

7.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.20 (1H, br).

Ejemplo 5

Producción de diclorhidrato de 2-(trans-4-(naftalen-2-il)decahidroquinoxalin-1-il)etanol

Configuración relativa



Fluoruro de tetra-n-butil amonio (1M en THF) (2.1 mL, 2.1 mmol) se agregó a una solución de THF (10 mL) de trans-1-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-4-(naftalen-2-il)decahidroquinoxalina (820 mg, 1.93 mmol) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción, se agregó acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó con agua dos veces y con salina saturada una vez, después se secó sobre sulfato de magnesio, y concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno:metanol=10:1) para obtener un sólido incoloro, amorfo (534 mg). Una alícuota de 319 mg del sólido obtenido se disolvió en etanol. A la solución, se agregó ácido clorhídrico/acetato de etilo 4N (1.0 mL) con agitación a temperatura ambiente, y el cristal depositado se recolectó

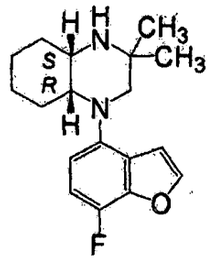
por filtración. El cristal obtenido se lavó con acetato de etilo y después se secó bajo presión reducida para obtener diclorhidrato de 2-(trans-4-(naftalen-2-il)decahidroquinoxalin-1-il)etanol (365 mg, rendimiento: 49%) en una forma de polvo blanco.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.23-1.76 (4H, m), 1.86-2.08 (3H, m), 2.43-2.48 (1H, m), 3.18-3.25 (1H, m), 3.72-3.77 (2H, m), 3.93-3.98 (1H, m), 3.93-4.78 (1H, br), 4.08-4.20 (2H, m), 4.39-4.55 (1H, m), 4.57-4.78 (2H, m), 4.97-5.06 (1H, m), 7.6(1-7.68 (3H, m), 7.8(1-8.07 (3H, m), 8.17-8.69 (1H, br), 12.73 (1H, brs), 14.91 (1H, brs).

Ejemplo 77

Producción de (4aS,8aR)-1-(7-fluorobenzofuran-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta



Una suspensión de tolueno (4 ml) de (4aR,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (168 mg, 0.998 mmol), 4-bromo-7-fluorobenzofurano (258 mg, 1.20 mmol), $Pd(OAc)_2$ (11.2 mg, 0.0499 mmol), t-$Bu_3P.HBF_4$ (14.5 mg, 0.0500 mmol), y NaOt-Bu (135 mg, 1.40 mmol) se agitó por 4 horas bajo reflujo en una

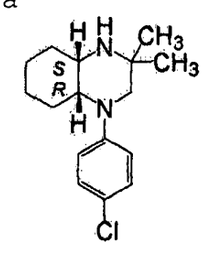
atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, agua (0.5 mL) y AcOEt (10 mL) se agregaron a esto, y la mezcla se agitó. Se agregó además a esto $MgSO_4$, y la mezcla se agitó. La materia insoluble se filtró, y el residuo se lavó con AcOEt (5 mlx2). Después, lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (Hex-AcOEt) para obtener un aceite incoloro (167 mg). Este aceite se cristalizó de hexano (1 mL) para obtener (4aS,8aR)-1-(7-fluorobenzofuran-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina (107 mg, rendimiento: 35%) en una forma de polvo blanco.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.0-1.45 (11H, m), 1.6-1.8 (3H, m), 1.8-1.95 (1H, m), 2.70 (1H, d, J = 11.3Hz), 3.04 (1H, d, J = 11.3Hz), 3.50 (1H, ddd, J = 3.8, 3.8, 12.1Hz), 3.55-3.65 (1H, m), 6.47 (1H, dd, J = 3.4, 8.6Hz), 6.84 (1H, dd, J = 2.5, 2.5Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.6, 10.4Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.2Hz).

Ejemplo 106

Producción de clorhidrato de (4aS,8aR)-1-(4-clorofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta



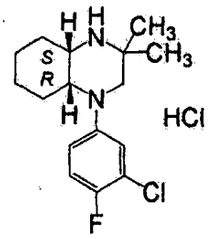
Una suspensión de tolueno (10 ml) de (4aR,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (252 mg, 1.50 mmol), 1-bromo-4-clorobenceno (345 mg, 1.80 mmol), $Pd(OAc)_2$ (16.8 mg, 0.0748 mmol), $t\text{-}Bu_3P.HBF_4$ (21.8 mg, 0.0751 mmol), y NaOt-Bu (202 mg, 2.10 mmol) se agitó por 5 horas bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, agua (0.5 mL) y AcOEt (10 mL) se agregaron a esto, y la mezcla se agitó. Se agregó además a esto $MgSO_4$, y la mezcla se agitó. Después, la materia insoluble se filtró a través de celite. Lo filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (Hex-AcOEt). El aceite obtenido se disolvió en HCl-EtOH 1 N (3 mL), y el solvente se destiló bajo presión reducida. El cristal depositado se recristalizó de etanol/acetona para obtener clorhidrato de (4aS,8aR)-1-(4-clorofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina (262 mg, rendimiento: 55%) en una forma de polvo blanco.

^1H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 1.2-1.45 (6H, m), 1.51 (3H, s), 1.6-2.1 (5H, m), 2.93 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.40 (1H, d, J = 13.8Hz), 3.65-3.85 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 6.8-7.05 (2H, m), 7.(1-7.35 (2H, m), 8.14 (1H, br), 9.77 (1H, br).

Ejemplo 112

Producción de clorhidrato de (4aS,8aR)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta



Una suspensión de tolueno (10 ml) de(4aR,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (168 mg, 0.998 mmol), 4-bromo-2-cloro-1-fluorobenceno (251 mg, 1.20 mmol), $Pd(OAc)_2$ (11.2 mg, 0.0500 mmol), $t\text{-}Bu_3P.HBF_4$ (14.5 mg, 0.0500 mmol), y NaOt-Bu (135 mg, 1.40 mmol) se agitó por 5 horas bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, agua (0.5 mL) y AcOEt (10 mL) se agregaron a esto, y la mezcla se agitó. Se agregó además a esto $MgSO_4$, y la mezcla se agitó. Después, la materia insoluble se filtró. Lo filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (Hex-AcOEt). El aceite obtenido se disolvió en HCl-EtOH 1N (3 mL), y se destiló etanol bajo presión reducida. El cristal depositado se recristalizó de etanol/acetona para obtener (4aS,8aR)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina clorhidrato de (153 mg, rendimiento: 46%) en una forma de

polvo blanco.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 1.15-1.45 (6H, m), 1.51 (3H, s), 1.6-1.9 (4H, m), 1.9-2.05 (1H, m), 2.94 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.3-3.45 (1H, m), 3.65-3.8 (1H, m), 3.95-4.1 (1H, m), 6.85-7.0 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 3.0, 6.2Hz), 7.25 (1H, dd, J = 9.1, 9. 1Hz), 8.13 (1H, br), 9.86 (1H, br).

Ejemplo 150

Producción de 5-((4aR,8aS)-3,3-dimetildecahidroquinoxalin-1-il)-1-metil-1H-indol-2-carbonitrilo

Configuración absoluta



Una suspensión de tolueno (4 ml) de (4aS,8aR)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (168 mg, 0.998 mmol), 5-bromo-1-metil-1H-indol-2-carbonitrilo (259 mg, 1.10 mmol), $Pd(OAc)_2$ (11.2 mg, 0.0499 mmol), t-Bu_3PHBF_4 (14.5 mg, 0.0500 mmol), y NaOt-Bu (135 mg, 1.40 mmol) se agitó por 4 horas bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, agua (0.5 mL) y AcOEt (10 mL) se agregaron a esto, y la mezcla se agitó. Se agregó además a esto $MgSO_4$, y la mezcla se agitó. La materia

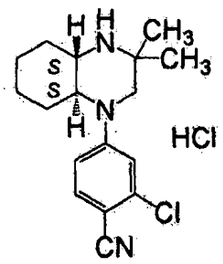
insoluble se filtró a través de celite, y el residuo se lavó con CH_2Cl_2:MeOH (3:1) (5 mLx2). Después, lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (Hex-AcOEt) para obtener un aceite incoloro. Este aceite se cristalizó de hexano (1 mL) para obtener (4aS,8aR)-1-(7-fluorobenzofiiran-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina (148 mg, rendimiento: 46%) en una forma en polvo amarilla.

1H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.7-2.3 (15H, m), 2.7-3.2 (2H, m), 3.5-3.8 (2H, m), 3.85 (3H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.15-7.3 (2H, m).

Ejemplo 237

Producción de clorhidrato de (4aS,8aS)-1-(3-cloro-4-cianofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta



Una suspensión de tolueno (10 ml) de (4aS,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (400 mg, 2.38 mmol), 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (669 mg, 3.09 mmol), $Pd(OAc)_2$ (53 mg, 0.24 mmol), t-$Bu_3P.HBF_4$ (70 mg, 0.24 mmol), y t-BuONa (320 mg, 3.33 mmol) se agitó por 5 horas bajo reflujo en una atmósfera de

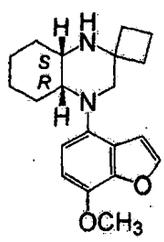
nitrógeno. La solución de reacción se enfrió. Después, la materia insoluble se filtró a través de celite, y lo filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH) para obtener un sólido amorfo anaranjado. Este sólido amorfo se disolvió en acetato de etilo (5 mL). Un cristal depositado por la adición de HCl/AcOEt 4N (0.6 mL) se recolectó por filtración y secó bajo presión reducida para obtener (4aS,8aS)-1-(3-cloro-4-cianofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxaline (304 mg, 48%) en una forma de polvo anaranjado pálido.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 1.05-1.20 (1H, m), 1.23-1.44 (2H, m), 1.54-2.10 (4H, m), 1.63 (3H, s), 1.68 (3H, s), 2.35-2.40 (1H, m), 2.89 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.19 (2H, br), 3.34 (1H, d, J = 12.7 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.62 (1H, brs), 9.90 (1H, br)

Ejemplo 579

Producción de (4a'R,8a'S)-4'-(7-metoxibenzofuran-4-il)octahidro-1'H-espiro[ciclobutan-1,2'-quinoxalina]

Configuración absoluta



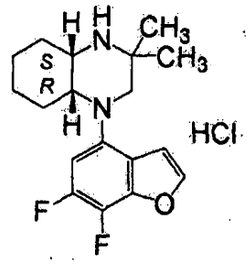
Una suspensión de tolueno (4 ml) de (4a'R,8a'S)-octahidro-1'H-espiro[ciclobutan-1,2'-quinoxalina] (180 mg, 0.998 mmol), 4-bromo-7-metoxibenzofurano (250 mg, 1.10 mmol), $Pd(OAc)_2$ (11.2 mg, 0.0499 mmol), t-$Bu_3P.HBF_4$ (14.5 mg, 0.0500 mmol), y NaOt-Bu (135 mg, 1.40 mmol) se agitó por 4 horas bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, agua (0.5 mL) y AcOEt (10 mL) se agregaron a esto, y la mezcla se agitó. Se agregó además a esto $MgSO_4$, y la mezcla se agitó. La materia insoluble se filtró, y el residuo se lavó con AcOEt (5 mLx2). Después, lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (Hex-AcOEt) para obtener un sólido amorfo incoloro. Este sólido se cristalizó de hexano (1 mL) para obtener (4a'R,8a'S)-4'-(7-metoxibenzofuran-4-il)octahidro-rH-espiro[ciclobutan-1,2'-quinoxalina] (107 mg, rendimiento: 35%) en una forma de polvo blanco.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.95-1.1 (2H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.4-2.1 (11H, m), 2.25-2.4 (1H, m), 3.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.17 (1H, d, J = 11. 1Hz), 3.40 (1H, br), 3.45-3.5 (1H, m), 3.97 (3H, s), 6.58 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.80 (1H, d, J = 2. 1Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.1Hz).

Ejemplo 580

Producción de clorhidrato de (4aS,8aR)-1-(6,7-difluorobenzofuran-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta



Una suspensión de tolueno (6 ml) de (4aR,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (252 mg, 1.50 mmol), 4-bromo-6,7-difluorobenzofurano (384 mg, 1.65 mmol), $Pd(OAc)_2$ (16.8 mg, 0.0748 mmol), $t\text{-}Bu_3P.HBF_4$ (21.8 mg, 0.0751 mmol), y NaOt-Bu (202 mg, 2.10 mmol) se agitó por 3 horas bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, agua (0.5 mL) y AcOEt (10 mL) se agregaron a esto, y la mezcla se agitó. Se agregó además a esto $MgSO_4$, y la mezcla se agitó. Después, la materia insoluble se filtró a través de celite. Lo filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (Hex-AcOEt) para obtener un aceite amarillo pálido (193 mg). Este aceite se disolvió en etanol (2 mL). A la solución, se agregó HCl-EtOH 1N (1.2 mL), y la mezcla se agitó. El cristal depositado se recolectó por filtración, lavó con acetato de

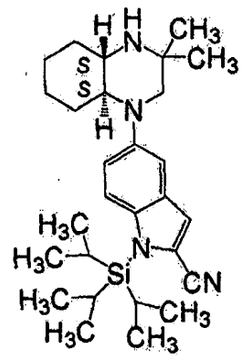
etilo, y después se secó bajo presión reducida para obtener clorhidrato de (4aS,8aR)-1-(6,7-difluorobenzofuran-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina (167 mg, rendimiento: 31%) en una forma de polvo blanco.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 1.01-1.17 (2H, m), 1.34-1.44 (1H, m), 1.48 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.59-2.07 (5H, m), 3.00 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.28 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.75-3.9 (1H, m), 4.0-4.15 (1H, m), 6.83 (1H, dd, J = 5.9, 13.5Hz), 7.36 (1H,dd, J = 2.6, 2.6Hz), 8.0-8.2 (2H, m), 9.7-9.9 (1H, m).

Ejemplo 581

Producción de (4aS,8aS)-1-(2-ciano-1-(triisopropilsilil)-1H-indol-5-il)3,3-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta



Una suspensión de tolueno (5 ml) de (4aS,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (200 mg, 1.19 mmol), 5-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-indol-2-carbonitrilo (493 mg, 1.31 mmol), $Pd(OAc)_2$ (13.3 mg, 0.0594 mmol), $tBu_3P.HBF_4$ (17.2 mg, 0.0594 mmol), y t-BuONa (137 mg, 1.43 mmol) se agitó a 100°C

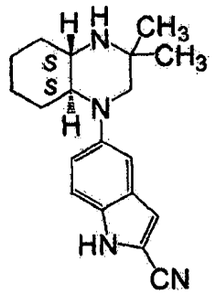
por 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. La materia insoluble se filtró a través de celite, y lo filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (AcOEt/hexano) para obtener (4aS,8aS)-1-(2-ciano-1-(triisopropilsilil)-1H-indol-5-il) 3,3-dimetildecahidroquinoxalina (430 mg, 78%) en una forma de sólido amorfo blanco.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.75-1.38 (26H, m), 1.41 (3H, s), 1.54-1.77 (4H, m), 2.01 (3H, quinteto, J = 7.5 Hz), 2.25-2.32 (1H, m), 2.65 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.75-2.85 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J = 2.0, 9.1 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.33 (1H, d, J = 0.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 9.1 Hz).

Ejemplo 582

Producción de (4aS,8aS)-1-(2-ciano-1H-indol-5-il) 3,3-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta



Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución de THF, 0.73 mL, 0.73 mmol) a una solución de tetrahidrofurano anhidro (5 mL) de (4aS,8aS)-1-(2-ciano-1-(triisopropilsilil)-1H-indol-5-il) 3,3-dimetildecahidroquinoxalina (170 mg, 0.366

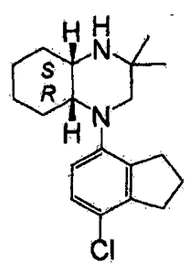
mmol) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (AcOEt/hexano=1/10→1/1). El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo obtenido se recristalizó de acetato de etilo/n-hexano para obtener (4aS,8aS)-1-(2-ciano-1H-indol-5-il)3,3-dimetildecahidroquinoxalina (30 mg, rendimiento: 27%) en una forma de polvo blanco.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 0.82-1.00 (4H, m), 1.08-1.34 (6H, m), 1.42-1.67 (5H, m), 2.19-2.27 (1H, m), 2.55 (1H, d, J = 10.9 Hz), 2.59-2.69 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.8 Hz) 12.25 (1H, brs).

Ejemplo 583

Producción de (4aS,8aR)-1-(7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta



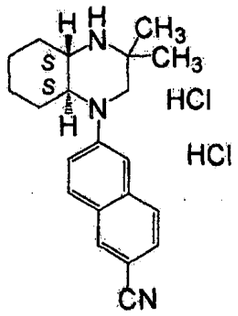
Una solución de tolueno (1 mL) de bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (25.6 mg, 0.0501 mmol) se agregó a una suspensión de tolueno (4 ml) de (4aR,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (168 mg, 0.998 mmol), 4-bromo-7-cloro-2,3-dihidro-1H-indeno (255 mg, 1.10 mmol), y NaOt-Bu (135 mg, 1.40 mmol), y la mezcla se agitó por 4 horas bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, agua (0.5 mL) y AcOEt (10 mL) se agregaron a esto, y la mezcla se agitó. Se agregó además a esto $MgSO_4$, y la mezcla se agitó. La materia insoluble se filtró a través de celite, y el residuo se lavó con AcOEt (5 mLx2). Después, lo filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (Hex-AcOEt) para obtener un sólido blanco (167 mg). Este sólido se recristalizó de etanol/agua para obtener (4aS,8aR)-1-(7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina (136 mg, rendimiento: 43%) en una forma de polvo blanco.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.97-1.12 (3H, m), 1.16 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.31-1.44 (2H, m), 1.45-1.76 (3H, m), 1.78-1.92 (1H, m), 1.94-2.06 (1H, m), 2.12-2.23 (1H, m), 2.51 (1H, d, J = 11.2Hz), 2.85-3.05 (5H, m), 3.(1-3.2 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 6.58 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.4Hz).

Ejemplo 584

Producción de diclorhidrato de (4aS,8aS)-1-(6-cianonaftalen-2-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta



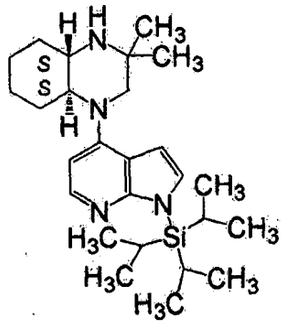
Una suspensión de tolueno (5 mL) de (4aR,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (200 mg, 1.19 mmol), 6-bromo-2-naftonitrilo (303 mg, 1.31 mmol), $Pd(OAc)_2$ (13.3 mg, 0.0594 mmol), tBu_3PHBF_4 (17.2 mg, 0.0594 mmol), y t-BuONa (137 mg, 1.43 mmol) se agitó a 100°C por 4 horas. La materia insoluble se filtró a través de celite, y lo filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (AcOEt/hexano). El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo. A esta solución, se agregó ácido clorhídrico-etanol 1N, y el cristal depositado se recolectó por filtración. El cristal obtenido se secó bajo presión reducida para obtener diclorhidrato de (4aS,8aS)-1-(6-cianonaftalen-2-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina (303 mg, rendimiento: 65%) en una forma de polvo blanco.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 1.10-1.50 (6H, m), 1.56-1.90 (7H, m), 2.00-2.14 (1H, m), 3.08-3.45 (4H, m), 4.68-5.32 (1H, br), 7.45 (1H, dd, J = 2.0, 8.9 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 1.6, 8.6 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.49 (1H, s), 9.10-9.28 (1H, br), 10.04-10.28 (1H, br).

Ejemplo 585

Producción de (4aS, 8aS)-3,3-dimetil-1-(1-(triisopropilsill)1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)decahidroquinoxalina

Configuración absoluta



Una suspensión de tolueno (5 mL) de (4aS,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (200 mg, 1.19 mmol), 4-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (462 mg, 1.31 mmol), $Pd(OAc)_2$ (13.3 mg, 0.0594 mmol), $tBu_3P.HBF_4$ (17.2 mg, 0.0594 mmol), y t-BuONa (137 mg, 1.43 mmol) se agitó a 100°C por 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. La materia insoluble se filtró a través de celite, y lo filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía

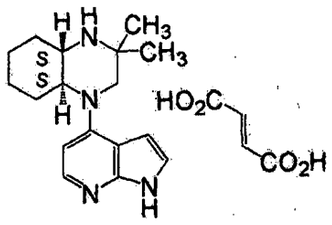
básica en columna de gel de sílice (AcOEt/hexano) para obtener (4aS,8aS)-3,3-dimetil-1-(1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)decahidroquinoxalina (439 mg, 84%) en una forma de sólido amorfo blanco.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δppm: 0.95-1.20 (22H, m), 1.36-1.45 (3H, m), 1.52 (3H, s), 1.65-1.92 (7H, m), 2.1(1-2.20 (1H, m), 2.57-2.67 (2H, m), 2.83-2.95 (1H, m), 3.26 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.55 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.63 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.18 (1H, d, J = 3.5 Hz), 8.12 (1H, d, J = 5.3 Hz).

Ejemplo 586

Producción de fumarato de (4aS,8aS)-3,3-dimetil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)decahidroquinoxalina

Configuración absoluta



Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (Solución de THF 1M, 1.95 mL, 1.95 mmol) a una solución de tetrahidrofurano anhidro (5 mL) de (4aS,8aS)-3,3-dimetil-1-(1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)decahidroquinoxalina (430 mg, 0.976 nmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna de

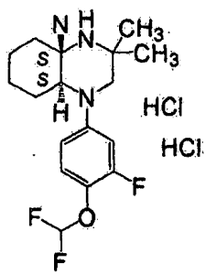
gel de sílice (AcOEt/hexano=1/10→1/1) para obtener un producto (370 mg, 1.30 mmol) en una forma de aceite. Este aceite se disolvió en etanol (5 mL). A esta solución, se agregó una solución de etanol (5 mL) de ácido fumárico (151 mg), y se removió etanol bajo presión reducida. El sólido obtenido se recristalizó de etanol/acetato de etilo para obtener 5-((4aS,8aS)-3,3-dimetildecahidroquinoxalin-1-il)-1H-indol-2-carbonitrilo (246 mg, rendimiento: 63%) en una forma de polvo blanco.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 0.94-1.09 (1H, m), 1.20 (3H, s), 1.26-1.55 (7H, m), 1.68-1.78 (1H, m), 1.85-2.04 (2H, m), 2.8(1-2.93 (1H, m), 2.95-3.23 (3H, m), 6.36-6.42 (1H, m), 6.49 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.32-7.38 (1H, m), 8.09 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.50-11.20 (1H, br), 11.59 (1H, s).

Ejemplo 587

Producción de diclorhidrato de (4aS, 8aS)-1-(4-(difluorometoxi)-3-fiuorofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta



Una suspensión de tolueno (5 mL) de (4aR,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (200 mg, 1.19 mmol), 4-bromo-1-difluorometoxi-2-fluorobenceno (315 mg, 1.31 mmol), $Pd(OAc)_2$ (13.3 mg, 0.0594 mmol), $tBu_3P.HBF_4$ (17.2 mg, 0.0594 mmol), y t-BuONa (137 mg, 1.43 mmol) se agitó a 100°C por 4 horas. La materia insoluble se filtró a través de celite, y lo filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía básica en columna de gel de sílice (AcOEt/hexano). El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo. A esta solución, se agregó ácido clorhídrico-etanol 1N, y el cristal depositado se recolectó por filtración. El cristal obtenido se secó bajo presión reducida para obtener diclorhidrato de (4aS,8aS)-1-(4-difluorometoxi-3-fluorofenil)-3,3- dimetildecahidroquinoxalina (193 mg, rendimiento: 40%) en una forma de polvo blanco.

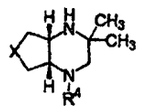
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δppm: 1.01-1.39 (6H, m), 1.49-1.67 (6H, m), 1.67-1.77 (1H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 2.81-2.95 (2H, m), 3.02 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.10-3.23 (1H, m), 4.30-4.80 (1H, br), 6.96-7.01 (1H, m), 7.02 (0.25H, s), 7.17 (1H, dd, J = 2.5, 12.1 Hz), 7.20 (0.5H, s), 7.33 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.39 (0.25H, s), 9.04-9.21 (1H, m), 9.70-9.85 (1H, m).

Los compuestos de los Ejemplos 6 a 76, 78 a 105, 107 a 111, 113 a 149, 151 a 236, 238 a 578, 588 a 1656

mostrados en las tablas siguientes se produjeron en la misma forma como en los Ejemplos usando materiales de partida apropiados correspondientes. En estas tablas, por ejemplo, los compuestos producidos tienen propiedades físicas tales como una forma cristalina, p.f. (punto de fusión), sal, ^{1}H-NMR y MS (espectro de masas).

Tabla 1

Configuración Relativa



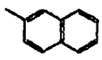
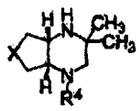
Ejemplo	X	R^4	1H-NMR	Sal
6	$-CH_2-$		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.39 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.56-2.20 (6 H, m), 3.04 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.81 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.75-3.90 (1H, m), 4.40-4.55 (1 H, m), 7.17-7.30 (2 H, m), 7.33-7.48 (2 H, m), 7.65-7.83 (3 H, m), 8.35-8.60 (1 H, brm), 9.70-9.85 (1 H, brm).	Clorhidrato
7	$-CH_2-$		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.39 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.55-2.19 (6H, m), 3.01 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.45 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.70-3.87 (1H, m), 4.28-4.45 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J = 2.2, 9.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.81 (1H, J = 8.9 Hz), 8.42-8.65 (1H, br), 9.80-10.05 (1H, br).	Clorhidrato
8	-O-		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.42 (3H, s), 1.48 (3H, s), 3.07 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.53 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.72 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.90-4.17 (4H, m), 4.79-4.94 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 0.5, 5.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.60-8.85 (1H, br), 10.41-10.65 (1H, br).	Clorhidrato
9	$-CH_2-$		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.33 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.55-2.19 (6H, m), 2.82 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.48 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.68-3.82 (1H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.40-8.68 (1H, br), 9.75-10.05 (1H, br).	Clorhidrato
10	$-CH_2-$		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.32 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.55-2.15 (6H, m), 2.83 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.58 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.65-3.82 (1H, m), 4.20-4.40 (1H, m), 6.87 (1H, dd, J = 2.9, 9.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.40-8.52 (1H, br), 9.70-9.95 (1H, br).	Clorhidrato
11	-O-		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.34 (3H, s), 1.44 (3H, s), 2.99 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.60-3.73 (2H, m), 3.85-4.11 (4H, m), 4.71-4.90 (1H, m), 6.85-7.08 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.42 (1H, d, J 9.0 Hz), 8.60-8.69 (1H, br), 10.20-10.61 (1H, br).	Clorhidrato

Tabla 2

Configuración Relativa



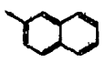
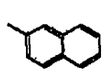
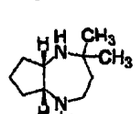
Ejemplo	X	R^4	NMR	Sal
12	$-CH_2-$		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.30-1.50 (4H, m), 1.50 (3H, s), 1.65-2.05 (6H, m), 2.05-2.23 (1H, m), 2.82-2.96 (1H, m), 3.06-3.25 (1H, m), 3.25-3.45 (2H, m), 4.00-8.25 (1H, br), 7.29 (1H, dd, J = 2.1, 8.8 Hz), 7.35-7.60 (3H, m), 7.78-7.94 (3H, m), 8.89-8.67 (1H, br), 9.73-10.08 (1H, br).	Diclorhidrato
13	$-CH_2-$		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.30-1.53 (4H, m), 1.50 (3H, s), 1.65-2.07 (5H, m), 2.94 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.06-3.45 (3H, m), 4.40-5.68 (1H, br), 7.18 (1H, dd, J = 1.7, 5.7 Hz), 7.42 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.93 (1H, d, J = 5.7 Hz), 9.40-9.70 (1H, br), 9.80-10.12 (1H, br).	Diclorhidrato
14	$-O-$		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.44 (3H, s), 1.62 (3H, s), 2.60 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.34 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.48-3.61 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.11-4.28 (1H, m), 4.75-5.61 (1H, br), 7.12 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.40 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.75 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.65-10.08 (1H, br), 10.08-10.30 (1H, br).	Diclorhidrato
15	$-CH_2-$		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.25-1.45 (4H, m), 1.52 (3H, s), 1.65-1.88 (3H, m), 1.88-2.10 (2H, m), 2.84 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.94-3.10 (1H, m), 3.18-3.39 (2H, m), 4.03-4.70 (1H, br), 7.09 (1H, dd, J = 2.8, 8.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.26-8.69 (1H, br), 9.72-10.04 (1H, br).	Diclorhidrato
16	$-CH_2-$		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.24-1.45 (4H, m), 1.53 (3H, s), 1.63-2.04 (5H, m), 2.82 (1H, d, J = 12.6 Hz), 2.90-3.08 (1H, m), 3.13 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.26-3.38 (1H, m), 4.35-5.05 (1H, br), 7.05-7.18 (2H, m), 7.50-7.40 (2H, m), 8.30-8.65 (1H, br), 9.75-10.02 (1H, br).	Diclorhidrato
17	$-O-$		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.46 (3H, s), 1.64 (3H, s), 2.69 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.47-3.66 (3H, m), 3.81-3.97 (2H, m), 4.01-4.15 (1H, m), 4.34-4.45 (1H, m), 7.26 (1H, dd, J = 2.3, 8.8 Hz), 7.38-7.44 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.60-7.87 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.64-10.04 (1H, br), 10.04-10.20 (1H, br).	Clorhidrato

Tabla 3

Configuración Relativa



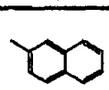
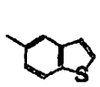
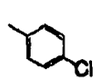
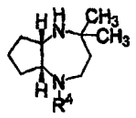
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
18		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm (80°C) : 1.40 (3 H, s), 1.43-1.70 (5 H, m), 1.72-1.92 (2 H, m), 1.95-2.23 (4 H, m), 3.39-3.52 (2 H, m), 3.85-4.02 (1 H, br), 4.02-4.14 (1 H, m), 5.84-6.00 (1 H, br), 7.31-7.38 (1 H, m), 7.38-7.47 (2 H, m), 7.50-7.57 (1 H, m), 7.72-7.85 (3 H, m),8.44-8.80 (1 H, br), 9.04-9.40 (1 H, br).	Diclorhidrato
19		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm (80°C) : 1.31-1.51 (5H, m), 1.54 (3H, s), 1.63-1.78 (2H, m), 1.87-2.12 (3H, m), 2.12-2.23 (1H, m), 3.22-3.44 (2H, m), 3.85-4.02 (2H, m), 6.00-5.90 (1H, br), 7.33 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.77 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.25-8.74 (1H, br), 9.00-9.64 (1H, br).	Diclorhidrato
20		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.34 (3H, s), 1.39-1.55 (5H, m), 1.67-1.80 (3H, m), 1.90-2.16 (3H, m), 3.17-3.38 (2H, m), 3.76-4.02 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.25-7.37 (2H, m), 7.37-7.90 (1H, br), 8.45-8.69 (1H, br), 8.69-9.19 (1H, br).	Diclorhidrato

Tabla 4

Configuración Relativa



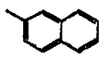
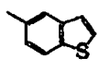
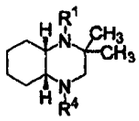
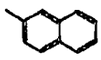
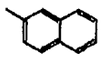
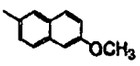
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
21		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm (80°C) : 1.43 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.51-1.65 (1H, m), 1.72-1.90 (3H, m), 1.93-2.09 (2H, m), 2.12-2.29 (2H, m), 3.69-3.80 (1H, m), 3.81-3.92 (1H, m), 3.95-4.11 (1H, m), 4.11-4.70 (2H, br), 7.22-7.45 (4H, m), 7.70-7.85 (3H, m), 9.15-9.49 (1H, br), 9.49-9.58 (1H, br).	Diclorhidrato
22		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm (80°C) : 1.48 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.85-1.94 (5H, m), 2.10-2.44 (3H, m), 3.69-3.80 (1H, m), 3.88-4.00 (1H, m), 4.00-4.20 (1H, m), 4.60-4.85 (1H, m), 4.85-6.06 (1H, br), 7.36-7.55 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.78 (1H, brs), 7.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.40-9.66 (1H, br), 9.68-10.11 (1H, br).	Diclorhidrato
23		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm (80°C) : 1.44 (3H, s), 1.47-1.64 (1H, m), 1.87-1.84 (3H, m), 1.88-2.13 (3H, m), 2.14-2.30 (1H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 3.82-4.07 (1H, m), 5.80-6.70 (1H, br), 7.04 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.40-9.75 (2H, br).	Diclorhidrato

Tabla 5

Configuración Relativa



Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
24	-H		1H-NMR (DMSO) δppm : 1.29-1.57 (3H, m), 1.46 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.69-1.91 (4H, m), 1.98-2.09 (1H, m), 3.07 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.51 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.73-3.92 (1H, m), 4.11-4.30 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.22-7.28 (1H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.68-7.80 (3H, m), 8.02-8.31 (1H, m), 9.62-9.91 (1H, br)	Clorhidrato
25	$-CH_3$		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.21-1.36 (1H, m), 1.40-1.53 (1H, m), 1.48 (3H, s), 1.58-1.77 (2H, m), 1.93 (3H, s), 1.98-2.05 (1H, m), 2.16-2.34 (1H, m), 2.37-2.58 (1H, m), 2.67-2.88 (1H, m), 2.82 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.26 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.64-3.77 (1H, m), 3.91 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.97-4.04 (1H, m), 7.07-7.09 (1H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.40-7.48 (1H, m), 7.68-7.83 (3H, m), 11.27 (1H, brs)	Clorhidrato
26	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.5 (6H, m), 1.57 (3H, s), 1.6-1.95 (4H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 3.05 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.40 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.75-3.9 (4H, m), 4.05-4.2 (1H, m), 4.93 (1H, br), 7.07 (1H, dd, J = 2.5, 8.9Hz), 7.1-7.2 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J = 2.3, 8.1Hz), 7.69 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.05-8.3 (1H, m), 9.75-10.05 (1H, m).	Diclorhidrato
27	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.9-1.1 (2H, m), 1.25-1.45 (1H, m), 1.45-1.7 (7H, m), 1.7-2.1 (4H, m), 2.85 (1H, d, J = 12.7Hz), 3.43 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.55-3.7 (1H, m), 4.1-4.3 (1H, m), 6.82 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.6, 7.6Hz), 7.6-7.7 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.9-8.2 (1H, m), 9.65-9.95 (1H, m).	Clorhidrato

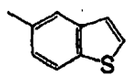
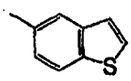
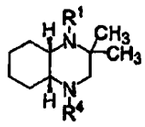
28	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.18-1.28 (1H, m), 1.38-1.50 (2H, m), 1.66 (3H, s), 1.72-2.00 (2H, m), 1.90 (3H, s), 2.07-2.22 (1H, m), 2.39-2.52 (2H, m), 3.05 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.43 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.77-3.90 (1H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.21-7.25 (2H ,m), 7.43 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.75 (1H, d, J =8.8 Hz), 8.55-8.97 (1H, br), 9.99-10.37 (1H, br)	Clorhidrato
29	-CH_3		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.17-1.34 (1H, m), 1.37-1.74 (2H, m), 1.47 (3H, s), 1.87-2.04 (1H, m), 1.90 (3H, s), 2.20-2.30 (1H, m), 2.39-2.54 (1H, m), 2.64-2.88 (2H, m), 2.75 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.12 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.69-3.74 (1H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 3.87 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 7.21-7.32 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.20 (1H, brs)	Clorhidrato
30	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.11-1.33 (1H, m), 1.38-1.54 (2H, m), 1.65 (3H, s), 1.72-2.00 (2H, m), 1.90 (3H, s), 2.07-2.29 (1H, m), 2.34-2.60 (2H, m), 3.08 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.42 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.76-4.02 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.17-7.31 (3H ,m), 7.70 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.64-9.00 (1H, br), 10.08-10.37 (1H, br)	Clorhidrato
31	-CH_3		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.20-1.33 (1H, m), 1.38-1.74 (3H, m), 1.46 (3H, s), 1.90 (3H, s), 1.97-2.11 (1H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.41-2.58 (1H, m), 2.66-2.89 (1H, m), 2.81 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.16 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.61-3.74 (1H, m), 3.68 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.89-3.99 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.20-7.31 (3H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.7 Hz), 11.04-11.44 (1H, br)	Clorhidrato
32	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.9-1.2 (2H, m), 1.25-1.45 (1H, m), 1.53 (6H, s), 1.6-1.7 (1H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 1.9-2.15 (2H, m), 2.82 (1H, d, J = 2.6Hz), 3.46 (1H, d, J = 12.7Hz), 3.75-4.0 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.34 (1H, dd, J = 7.7, 7.7Hz), 7.48 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.4Hz), 8.17 (1H, br), 9.78 (1H, br).	Clorhidrato
33	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.15 (2H, m), 1.3-1.45 (1H, m), 1.51 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.6-2.1 (5H, m), 3.04 (1H, d, J = 12.9Hz), 3.2-3.45 (1H, m), 3.75-3.95 (1H, m), 3.95-4.15 (1H, m), 6.6-6.8 (1H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.94 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.07 (1H, br), 9.77 (1H, br).	Clorhidrato

Tabla 6

Configuración relativa



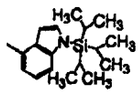
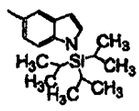
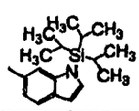
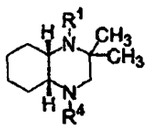
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
34	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.15 (18H, d, J = 7.5Hz), 1.20 (3H, s), 1.25-1.45 (6H, m), 1.45-1.8 (8H, m), 1.8-2.0 (1H, m), 2.83 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.11 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.6-3.65 (1H, m), 3.65-3.8 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 7.2Hz), 6.64 (1H, d, J = 2.7Hz), 7.00 (1H, dd, J = 7.9, 7.9Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.16 (1H, d, J = 3.2Hz).	-
35	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.13 (18H, d, J = 7.5Hz), 1.21 (3H, s), 1.25-1.3 (5H, m), 1.35-1.45 (2H, m), 1.53 (1H, br), 1.8-1.8 (7H, m), 2.80 (1H, d, J = 11.7Hz), 2.93 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 6.48 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.85 (1H, dd, J = 2.4, 9.0Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.16 (1H, d, J = 3.2Hz), 7.36 (1H, d, J = 9.1Hz).	-
36	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.1-1.2 (18H, m), 1.21 (3H, s), 1.25-1.3 (4H, m), 1.3-1.65 (11H, m), 2.79 (1H, d, J = 11.6Hz), 2.91 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.45-3.65 (2H, m), 6.45-6.5 (1H, m), 6.82 (1H, dd, J = 2.0, 6.6Hz), 6.93 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 3.2Hz), 7.45 (1H, d, J = 6.6Hz).	-

Tabla 7

Configuración Relativa



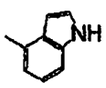
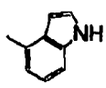
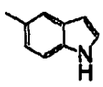
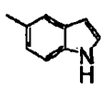
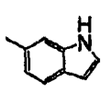
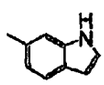
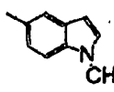
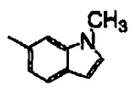
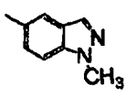
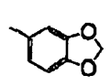
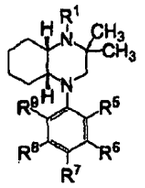
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
37	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.15 (3H, m), 1.21 (3H, s), 1.25-1.45 (6H, m), 1.45-1.8 (2H, m), 1.8-1.95 (1H, m), 2.83 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.11 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.6-3.7 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J = 0.9, 7.4Hz), 6.65-6.8 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.7, 7.7Hz), 7.14 (1H, dd, J = 2.8, 2.8Hz), 8.18 (1H, br).	–
38	-CH_3		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.0-1.15 (5H, m), 1.19 (3H, s), 1.2-1.5 (3H, m), 1.6-1.7 (1H, m), 2.0-2.3 (5H, m), 2.76 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.05-3.15 (1H, m), 3.38 (1H, d, J = 11.4Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 7.4Hz), 6.55-6.6 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.07 (1H, dd, J =7.8, 7.8Hz), 7.13 (1H, dd, J = 2.8, 2.8Hz), 8.11 (1H, br).	–
39	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.0-1.85 (15H, m), 2.82 (1H, d, J = 11.5Hz), 2.88 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 6.4-6.45 (1H, m), 6.95 (1H, dd, J = 2.3, 8.8Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.13 (1H, dd, J = 2.8, 2.8Hz), 7.25-7.3 (1H, m), 7.98 (1H, br).	–
40	-CH_3		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.08 (3H, s), 1.1-1.55 (8H, m), 1.6-1.75 (1H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.60 (1H, d, J = 11.4Hz), 2.95-3.0 (1H, m), 3.10 (1H, d, J = 11.4Hz), 3.55-3.7 (1H, m), 6.35-6.45 (1H, m), 6.94 (1H, dd, J = 2.3, 8.8Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.12 (1H, dd, J = 2.8, 2.8Hz), 7.2-7.3 (1H, m), 7.94 (1H, br).	–
41	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.4 (9H, m), 1.4-1.9 (5H, m), 2.82 (1H, d, J = 11.8Hz), 2.95 (1H, d, J = 12.0Hz), 3.0-4.5 (4H, m), 6.25 (1H, dd, J = 2.4, 2.4Hz), 6.47 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J = 2.7, 2.7Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.3Hz), 10.65 (1H, s).	Hemifumarato
42	-CH_3		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.5 (11H, m), 1.55-1.7 (1H, m), 1.85-2.1 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.65-4.2 (6H, m), 6.2-6.25 (1H, m), 6.60 (2H, s), 6.7-6.8 (2H, s), 7.09 (1H, dd, J = 2.4, 3.0Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.5Hz), 10.60 (1H, s).	Fumarato
43	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.4 (9H, m), 1.45-1.9 (5H, m), 2.88 (2H, dd, J = 12.3, 15.1Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.8-3.75 (4H, m), 6.24 (1H, dd, J = 0.6, 3.0Hz), 6.47 (1H, s), 6.85-7.0 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 3.0Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.5Hz).	Hemifumarato
44	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.4 (9H, m), 1.4-1.9 (6H, m), 2.85 (1H, d, J = 12.1Hz), 3.03 (1H, d, J = 12.1Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.75-3.85 (1H, m), 6.24 (1H, d, J = 3.1Hz), 6.49 (2H, s), 6.7-6.85 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 3.1Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.6Hz).	Fumarato
45	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.3 (2H, m), 1.3-1.45 (7H, m), 1.5-1.95 (5H, m), 2.8-3.1 (2H, m), 3.71 (1H, br), 3.8-3.95 (1H, m), 3.98 (3H, s), 6.54 (3H, s), 7.04 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J = 1.9, 9.2Hz), 7.51 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.83 (1H, s), 10.6 (4H, br).	3/2 Fumarato
46	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.35 (2H, m), 1.35-1.45 (4H, m), 1.50 (3H, s), 1.6-1.8 (4H, m), 1.9-2.1 (1H, m), 2.92 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.11 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.5-4.05 (3H, m), 5.91 (2H, d, J = 1.0Hz), 6.32 (1H, dd, J = 2.4, 8.5Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.06 (1H, br), 9.83 (1H, br).	Diclorhidrato

Tabla 8

Configuración Relativa

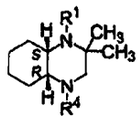


Ejemplo	R^1	R^0	R^8	R^7	R^6	R^5	NMR	Sal
47	-H	-H	-H	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.35 (2H, m), 1.35-1.5 (4H, m), 1.53 (3H, s), 1.6-1.95 (4H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 2.84 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.24 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.65-3.85 (1H, m), 3.85-4.0 (1H, m), 5.30 (1H, br), 6.9-7.0 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 8.0-8.35 (1H, m), 10.03 (1H, d, J = 10.5Hz).	Diclorhidrato
48	-H	-H	-H	-F	-F	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.35 (6H, m), 1.52 (3H, s), 1.6-1.95 (4H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 2.93 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.36 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.65-3.8 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 6.8-6.8 (1H, m), 6.9-7.1 (1H, m), 7.25 (1H, dd, J = 9.5, 19.7Hz), 8.0-8.4 (1H, m), 10.02 (1H, d, J = 11.3Hz).	Clorhidrato
49	-H	-H	-F	-H	-F	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.25-1.6 (9H, m), 1.6-2.05 (5H, m), 2.95 (1H, d, J = 14.0Hz), 3.58 (1H, d, J = 13.9Hz), 3.6-3.75 (1H, m), 4.0-4.15 (1H, m), 6.35-6.55 (1H, m), 6.5-6.75 (2H, m), 8.05-8.4 (1H, m), 9.85-10.2 (1H, m).	Clorhidrato
50	-H	-H	-F	$-OCH_3$	-F	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.45 (6H, m), 1.50 (3H, s), 1.6-1.9 (4H, m), 1.9-2.05 (1H, m), 2.80 (1H, d, J = 13.7Hz), 3.42 (1H, d, J = 13.7Hz), 3.6-3.75 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.9-4.05 (1H, m), 6.85-6.8 (2H, m), 8.17 (1H, br), 9.86 (1H, br).	Clorhidrato
51	$-CH_3$	-H	-F	$-OCH_3$	-F	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.86 (3H, s), 1.05-1.2 (4H, m), 1.2-1.5 (4H, m), 1.55-1.75 (1H, m), 1.85-2.1 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.75-2.9 (2H, m), 3.12 (1H, d, J = 12.4Hz), 3.65-3.85 (4H, m), 6.55-6.85 (5H, m).	3/2 Fumarato
52	-H	-H	-Cl	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.45 (6H, m), 1.51 (3H, s), 1.6-2.05 (5H, m), 2.94 (1H, d, J = 13.7Hz), 3.48 (1H, d, J = 14.0Hz), 3.65-3.8 (1H, m), 4.0-4.15 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J = 1.5, 7.8Hz), 6.90 (1H, dd, J = 2.3, 8.4Hz), 6.95-7.0 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J = 8.1, 8.1Hz), 8.14 (1H, br), 9.55-10.0 (1H, m).	Clorhidrato
53	$-CH_3$	-H	-Cl	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.97 (3H, s), 1.05-1.2 (4H, m), 1.2-1.5 (4H, m), 1.6-1.75 (1H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.65-5.05 (6H, m), 6.61 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J = 1.2, 7.8Hz), 6.75-6.9 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 8.1Hz).	Fumarato
54	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.15-1.45 (6H, m), 1.52 (3H, s), 1.6-2.1 (5H, m), 2.93 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.39 (1H, d, J = 13.9Hz), 3.65-3.8 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 6.9-7.0 (2H, m), 7.15-7.3 (2H, m), 7.95-8.4 (1H, m), 8.65-10.1 (1H, m).	Clorhidrato
55	$-CH_3$	-H	-H	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.99 (3H, s), 1.05-1.5 (8H, m), 1.55-1.75 (1H, m), 1.85-2.1 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.8-2.85 (2H, m), 3.12 (1H, d, J = 12.3Hz), 3.7-3.85 (1H, m), 6.61 (2H, s), 6.8-6.9 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m).	Fumarato
56	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO) δppm : 1.21-1.62 (2H, m), 1.38 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.67-2.09 (6H, m), 2.95 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.48 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.70-3.74 (1H, m), 4.04-4.10 (1H, m), 6.95 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.03-8.52 (1H, br), 9.77-10.21 (1H, br)	Clorhidrato

57	$-CH_3$	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.23-1.72 (4H, m), 1.42 (3H, s), 1.69 (3H, s), 2.01-2.11 (1H, m), 2.20-2.29 (1H, m), 2.37-2.55 (1H, m), 2.68-2.83 (1H, m), 2.79 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.09 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.54-3.65 (1H, m), 3.76-3.83 (1H, m), 3.78 (1H, d, J = 13.5 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 9.0, 2.9 Hz), 6.92 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.30 (1H, d, J = 9.0 Hz), 11.48 (1H, brs)	Clorhidrato
58	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO) δppm : 1.24-1.57 (3H, m), 1.37 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.84-1.81 (4H, m), 1.87-2.01 (1H, m), 2.92 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.45 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.65-3.79 (1H, m), 3.90-4.06 (1H, m), 6.89-6.94 (1H, m), 7.08-7.11 (1H, m), 7.20-7.27 (1H, m), 7.80-8.21 (1H, br), 9.55-9.81 (1H, br)	Clorhidrato

Tabla 9

Configuración Absoluta



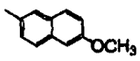
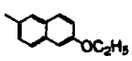
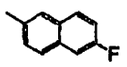
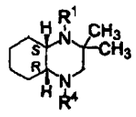
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
59	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.15-1.35 (6H, m), 1.35-1.85 (7H, m), 2.62 (1H, d, J = 11.7Hz), 3.05 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.88 (3H, s), 6.97 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.61 (1H, d, J = 9.0Hz).	-
60	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.15-1.3 (6H, m), 1.3-1.5 (6H, m), 1.65-1.85 (4H, m), 2.62 (1H, d, J = 11.7Hz), 3.04 (1H, d, J = 11.7Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.0Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.08 (1H, dd, J = 2.5, 8.8Hz), 7.2-7.3 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.0Hz).	-
61	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.25-1.5 (6H, m), 1.56 (3H, s), 1.85-2.1 (5H, m), 3.06 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.48 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.42 (1H, br), 7.24 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.31 (1H, ddd, J = 4.5, 12.8, 12.8Hz), 7.47 (1H, dd, J = 2.3, 9.2Hz), 7.54 (1H, dd, J = 2.8, 10.2Hz), 7.75-7.8 (2H, m), 8.1-8.25 (1H, m), 9.75-9.95 (1H, m).	Diclorhidrato
62	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.9-1.1 (2H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.5-1.65 (7H, m), 1.65-1.85 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.81 (1H, d, J = 1.26Hz), 3.4-3.6 (2H, m), 4.2-4.35 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 7.0Hz), 7.43 (1H, dd, J = 7.8, 7.8Hz), 7.5-7.6 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.85-7.95 (1H, m), 7.95-8.15 (1H, m), 8.2-8.3 (1H, m), 8.65-8.85 (1H, m).	Clorhidrato
63	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.9-1.15 (2H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.5-1.7 (7H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.77 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.3-3.45 (1H, m), 3.52 (1H, d, J = 12.6Hz), 4.2-4.3 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.25 (1H, dd, J = 8.2, 10.5Hz), 7.6-7.7 (2H, m), 8.0-8.15 (2H, m), 8.3-8.4 (1H, m), 9.7-9.95 (1H, m).	Clorhidrato

Tabla 10

Configuración Absoluta



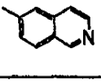
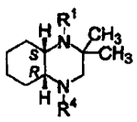
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
64	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.9-1.1 (2H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.5-1.7 (7H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.69 (1H, d, J = 12.7Hz), 3.0-4.2 (4H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 7.35-7.5 (1H, m), 7.8-8.05 (3H, m), 8.05-8.3 (1H, m), 9.1-9.4 (2H, m), 10.0-10.25 (1H, m).	Triclorhidrato
65	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.9-1.05 (3H, m), 1.24 (3H, s), 1.35-1.45 (5H, m), 1.55-1.6 (3H, m), 1.9-2.05 (1H, m), 2.71 (1H, d, J = 11.3Hz), 3.25 (1H, d, J = 11.3Hz), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 5.0Hz), 7.45-7.5 (1H, m), 7.6-7.7 (1H, m), 8.0-8.1 (2H, m), 8.68 (1H, d, J = 5.0Hz).	–
66	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.35-1.5 (6H, m), 1.62 (3H, s), 1.7-2.0 (3H, m), 2.0-2.15 (2H, m), 2.7-4.3 (4H, m), 4.25-4.4 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 2.6Hz), 7.90 (1H, d, J = 5.2, 8.5Hz), 8.04 (1H, dd, J = 2.7, 9.6Hz), 8.24 (1H, d, J = 9.5Hz), 8.5-8.6 (1H, m), 8.78 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.83 (1H, dd, J = 1.8, 5.2Hz), 10.22 (1H, d, J = 10.1Hz).	Diclorhidrato
67	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.41 (3H, s), 1.45-1.6 (3H, m), 1.62 (3H, s), 1.7-1.85 (2H, m), 1.85-2.0 (1H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 3.27 (1H, d, J = 14.5Hz), 3.37 (1H, br), 3.75-3.85 (1H, m), 4.09 (1H, d, J = 14.4Hz), 4.4-4.5 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.85 (1H, dd, J = 2.4, 9.5Hz), 7.93 (1H, d, J = 6.6Hz), 8.25-8.35 (2H, m), 8.6-8.75 (1H, m), 8.98 (1H, s), 10.2-10.4 (1H, m).	Diclorhidrato

Tabla 11

Configuración Absoluta



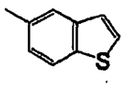
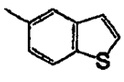
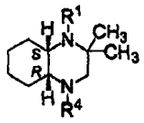
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
68	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.9-1.1 (2H, m), 1.22 (3H, s), 1.3-1.45 (8H, m), 1.45-1.6 (3H, m), 1.8-2.0 (1H, m), 2.65 (1H, d, J = 11.3Hz), 3.19 (1H, d, J = 11.3Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 6.79 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.15-7.3 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.44 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.0Hz).	–
69	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.35 (2H, m), 1.35-1.5 (4H, m), 1.55 (3H, s), 1.6-2.15 (5H, m), 3.03 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.35 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.71 (1H, br), 3.75-3.9 (1H, m), 3.95-4.15 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J = 2.1, 9.0Hz), 7.29 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.68 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.9Hz), 8.05-8.25 (1H, m), 9.75-10.0 (1H, m).	Diclorhidrato
70	-CH_3		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.5 (11H, m), 1.55-1.75 (1H, m), 1.85-2.1 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.65-5.05 (6H, m), 6.81 (2H, s), 7.10 (1H, dd, J = 2.4, 9.0Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.27 (1H, dd, J = 0.5, 5.4Hz), 7.62 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.9Hz).	Fumarato
71	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.5 (6H, m), 1.64 (3H, s), 1.8-2.1 (5H, m), 3.03 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.43 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.7-3.9 (1H, m), 4.0-4.2 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J = 2.2, 8.9Hz), 7.27 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.4-7.55 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.14 (1H, br), 9.84 (1H, br).	Clorhidrato
72	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-1.2 (2H, m), 1.3-1.45 (1H, m), 1.45-1.7 (7H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 1.9-2.2 (2H, m), 2.91 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.48 (1H, d, J = 12.9Hz), 3.75-4.0 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.34 (1H, dd, J = 7.7, 7.7Hz), 7.48 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.4Hz), 8.24 (1H, br), 9.94 (1H, br).	Clorhidrato

Tabla 12

Configuración Absoluta



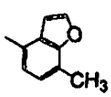
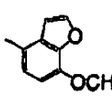
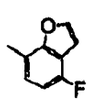
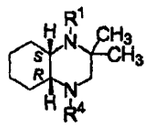
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
73	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-1.15 (2H, m), 1.3-1.45 (1H, m), 1.51 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.55-2.05 (5H, m), 3.04 (1H, d, J = 12.9Hz), 3.2-3.4 (1H, m), 3.75-3.9 (1H, m), 4.0-4.15 (1H, m), 6.71 (1H, dd, J = 3.0, 5.5Hz), 7.15-7.25 (3H, m), 7.94 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.08 (1H, br), 9.80 (1H, br).	Clorhidrato
74	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.35 (2H, m), 1.35-1.5 (4H, m), 1.64 (3H, s), 1.6-1.95 (4H, m), 1.95-2.1 (1H, m), 3.03 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.21 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.75-3.9 (1H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.83 (1H, br), 6.8-6.85 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J = 2.5, 9.0Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.46 (1H, d, J =9.0Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.11 (1H, br), 9.91 (1H, br).	Diclorhidrato
75	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.15-1.5 (8H, m), 1.55 (3H, s), 1.6-1.95 (4H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 3.01 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.36 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.7-3.85 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.60 (1H, br), 6.80 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.98 (1H, dd, J = 1.9, 8.7Hz), 7.13 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.79 (1H, d, J = 0.7H), 8.20 (1H, br), 9.85-10.2 (1H, m).	Diclorhidrato
76	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.3 (2H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.50 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.6-1.9 (3H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 6.80 (1H, d, J = 7.2Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.7, 7.7Hz), 7.21 (1H, dd, J = 0.8, 7.7Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.1-8.35 (1H, m), 9.7-9.9 (1H, m).	Clorhidrato
77	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.0-1.45 (11H, m), 1.6-1.8 (3H, m), 1.8-1.95 (1H, m), 2.70 (1H, d, J = 11.3Hz), 3.04 (1H, d, J = 11.3Hz), 3.50 (1H, ddd, J = 3.8, 3.8, 12.1Hz), 3.55-3.65 (1H, m), 6.47 (1H, dd, J = 3.4, 8.6Hz), 6.84 (1H, dd, J = 2.5, 2.5Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.6, 10.4Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.2Hz).	-
78	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.0-1.15 (2H, m), 1.20 (3H, s), 1.25-1.45 (6H, m), 1.6-1.8 (3H, m), 1.8-1.95 (1H, m), 2.79 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.05 (1H, d, J = 11.4Hz), 3.55-3.65 (2H, m), 6.53 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.2Hz).	-
79	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.1 (2H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.51 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.6-1.7 (1H, m), 1.7-1.95 (3H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.95 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.28 (1H, d, J = 12.9Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 4.0-4.15 (1H, m), 6.61 (1H, d, J = 7.9Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.95-8.15 (1H, m), 9.7-9.9 (1H, m).	Clorhidrato
80	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.1 (2H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.52 (6H, s), 1.55-1.65 (1H, m), 1.85-1.95 (3H, m), 1.95-2.1 (1H, m), 2.85 (1H, d, J = 12.7Hz), 3.27 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.6-3.7 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.0-4.15 (1H, m), 6.61 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.95-8.15 (1H, m), 9.75-10.0 (1H, m).	Clorhidrato
81	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.05-1.25 (2H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.50 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.6-1.9 (3H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 3.17 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.29 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.9-4.0 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 6.80 (1H, dd, J = 4.4, 8.7Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.9, 8.9Hz), 7.06 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.1-8.3 (1H, m), 9.7-9.9 (1H, m).	Clorhidrato

Tabla 13

Configuración Absoluta



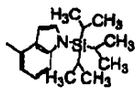
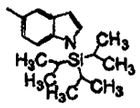
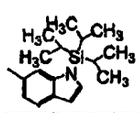
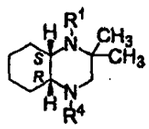
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
82	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.1-1.2 (20H, m), 1.20 (3H, s), 1.3-1.45 (6H, m), 1.55-1.8 (6H, m), 1.8-2.0 (1H, m), 2.83 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.11 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 7.4Hz), 6.64 (1H, d, J = 3.1Hz), 7.00 (1H, dd, J = 7.8, 7.8Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.16 (1H, d, J = 3.2Hz).	–
83	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.13 (18H, d, J = 7.5Hz), 1.21 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.3-1.6 (5H, m), 1.55-1.8 (7H, m), 2.80 (1H, d, J = 11.6Hz), 2.93 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 6.48 (1H, d, J = 3.1Hz), 6.85 (1H, dd, J = 2.4, 9.0Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.16 (1H, d, J = 3.1Hz), 7.35 (1H, d, J = 9.0Hz).	–
84	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.1-1.2 (18H, m), 1.21 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.3-1.5 (5H, m), 1.65-1.8 (7H, m), 2.78 (1H, d, J = 11.6Hz), 2.91 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.45-3.6 (2H, m), 6.48 (1H, d, J = 3.2Hz), 6.62 (1H, dd, J = 2.0, 8.6Hz), 6.93 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 3.2Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.6Hz).	–

Tabla 14

Configuración Absoluta



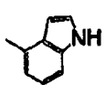
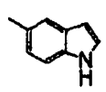
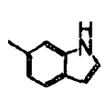
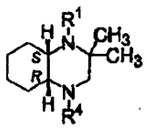
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
85	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.9-1.15 (2H, m), 1.21 (3H, s), 1.25-1.45 (5H, m), 1.5-1.8 (4H, m), 1.8-2.0 (1H, m), 2.83 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.11 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.6-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J = 0.9, 7.4Hz), 6.55-6.6 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J = 7.7, 7.7Hz), 7.14 (1H, dd, J = 2.8, 2.8Hz), 8.15 (1H, br).	–
86	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.25 (2H, m), 1.35 (7H, be), 1.45-1.9 (6H, m), 2.93 (2H, s), 3.6-3.8 (2H, m), 6.2-6.3 (1H, m), 6.50 (2H, s), 6.86 (1H, dd, J = 2.1, 8.8Hz), 6.95 (1H, d, J = 1.6Hz), 7.15-7.3 (2H, m), 10.60 (1H, s).	Fumarato
87	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.05-1.85 (15H, m), 2.79 (1H, d, J = 11.6Hz), 2.94 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.6-3.75 (1H, m), 6.35-6.45 (1H, m), 6.78 (1H, s), 6.86 (1H, dd, J = 2.1, 8.7Hz), 7.03 (1H, dd, J = 2.4, 3.2Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.89 (1H, br).	–

Tabla 15

Configuración Absoluta



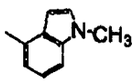
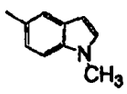
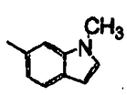
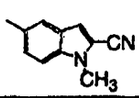
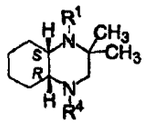
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
88	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-1.05 (2H, m), 1.25-1.4 (4H, m), 1.40 (3H, s), 1.5-2.0 (5H, m), 2.62 (1H, d, J = 8.2Hz), 3.21 (1H, d, J = 12.2Hz), 3.74 (3H, s), 3.6-3.9 (2H, m), 6.44 (1H, dd, J = 2.5, 5.8Hz), 6.5-6.55 (3H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 3.1Hz).	Fumarato
89	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.2 (2H, m), 1.32 (7H, bs), 1.45-1.85 (6H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.63 (1H, br), 3.65-3.8 (4H, m), 6.24 (1H, dd, J = 0.6, 3.0Hz), 6.50 (2H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 3.0Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.6Hz).	Fumarato
90	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.05-1.3 (2H, m), 1.3-1.45 (7H, m), 1.5-1.9 (5H, m), 2.90 (1H, d, J = 12.4Hz), 3.08 (1H, d, J = 12.3Hz), 3.62 (1H, br), 3.70 (3H, s), 3.8-3.9 (1H, m), 6.25 (1H, d, J = 3.0Hz), 6.52 (2H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 3.1Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.6Hz).	Fumarato
91	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.6-2.4 (15H, m), 2.7-3.3 (2H, m), 3.4-3.8 (2H, m), 3.85 (3H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.15-7.3 (2H, m).	-

Tabla 16

Configuración Absoluta



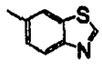
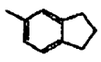
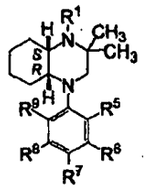
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
92	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.4 (9H, m), 1.45-1.75 (4H, m), 1.8-1.95 (1H, m), 2.80 (1H, d, J = 12.3Hz), 3.20 (1H, d, J = 12.3Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 6.51 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 2.5, 9.1Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.1Hz), 9.01 (1H, s).	Hemifumarato
93	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.2 (2H, m), 1.3-1.45 (1H, m), 1.48 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.55-1.7 (1H, m), 1.7-2.15 (6H, m), 2.7-2.95 (5H, m), 3.28 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.35-3.45 (1H, m), 3.75-3.95 (1H, m), 6.68 (1H, d, J = 7.8Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.2Hz), 7.05 (1H, dd, J = 7.6, 7.6Hz), 7.95-8.2 (1H, m), 9.75-10.0 (1H, m).	Clorhidrato
94	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.15-1.3 (2H, m), 1.3-1.6 (4H, m), 1.53 (3H, s), 1.6-1.9 (4H, m), 1.9-2.1 (3H, m), 2.74 (2H, t, J = 7.3Hz), 2.78 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.93 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.22 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.65-3.8 (1H, m), 3.85-4.0 (1H, m), 6.70 (1H, dd, J = 2.2, 8.2Hz), 6.8-6.85 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.6-8.4 (2H, m), 9.85-10.2 (1H, m).	Diclorhidrato
95	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.3 (2H, m), 1.35-1.5 (4H, m), 1.51 (3H, s), 1.6-1.9 (4H, m), 2.0-2.1 (1H, m), 2.95 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.02 (1H, d, J = , 13.0Hz), 3.11 (2H, t, J = 8.6Hz), 3.7-3.85 (2H, m), 4.44 (2H, t, J = 8.6Hz), 4.7-5.6 (1H, m), 6.6-6.7 (2H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 8.09 (1H, br), 9.94 (1H, br).	Diclorhidrato

Tabla 17

Configuración Absoluta

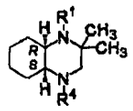


Ejemplo	R^1	R^4	R^5	R^7	R^8	R^9	NMR	Sal
96	-H	-F	-H	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.25 (2H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.6-1.85 (3H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.93 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.27 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.65-3.85 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.2 (3H, m), 8.0-8.2 (1H, m), 9.55-9.75 (1H, m).	Clorhidrato
97	-H	-H	-H	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.35 (2H, m), 1.35-1.45 (4H, m), 1.53 (3H, s), 1.6-1.95 (4H, m), 1.85-2.15 (1H, m), 2.94 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.24 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.65-3.85 (1H, m), 3.85-4.0 (1H, m), 4.2-5.8 (1H, m), 6.85-7.0 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 8.19 (1H, br), 10.05 (1H, br).	Diclorhidrato
98	-H	-H	-F	$-OCH_3$	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.35 (2H, m), 1.35-1.45 (4H, m), 1.52 (3H, s), 1.6-1.9 (4H, m), 2.0-2.1 (1H, m), 2.90 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.22 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.65-3.8 (4H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 6.6-6.7 (1H, m), 6.89 (1H, dd, J = 2.9, 14.7Hz), 7.02 (1H, dd, J = 9.5, 9.5Hz), 8.05-8.25 (1H, m), 9.94 (1H, br).	Diclorhidrato
99	-H	-H	$-OCH_3$	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.45 (6H, m), 1.55 (3H, s), 1.6-1.95 (4H, m), 2.0-2.15 (1H, m), 2.85 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.24 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.8-4.0 (1H, m), 6.4-6.5 (1H, m), 6.70 (1H, dd, J = 2.6, 7.6Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.9, 11.3Hz), 8.0 (1H, br), 8.15-8.35 (1H, m), 10.0-10.15 (1H, m).	Diclorhidrato
100	-H	-F	-F	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.15-1.3 (2H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.6-1.85 (3H, m), 1.9-2.05 (2H, m), 3.00 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.28 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.6-3.7 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 8.05-8.35 (1H, m), 9.7-9.9 (1H, m).	Clorhidrato
101	-H	-H	-H	-F	-F	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.05-1.4 (9H, m), 1.4-1.9 (5H, m), 2.72 (1H, d, J = 12.5Hz), 2.8-4.6 (6H, m), 6.54 (2H, s), 6.6-6.7 (1H, m), 6.85-7.0 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J = 9.5, 19.9Hz).	Fumarato
102	-H	-H	-F	-F	-F	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.25-1.5 (6H, m), 1.51 (3H, s), 1.65-2.1 (5H, m), 2.92 (1H, d, J = 13.8Hz), 3.46 (1H, d, J = 13.8Hz), 3.65-3.75 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 6.8-6.95 (2H, m), 8.15-8.35 (1H, m), 9.85-10.1 (1H, m).	Clorhidrato
103	-H	-H	-F	$-OCH_3$	-F	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.25-1.55 (9H, m), 1.6-1.85 (4H, m), 1.85-2.05 (1H, m), 2.90 (1H, d, J = 13.8Hz), 3.43 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.65-3.75 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.95-4.05 (1H, m), 6.6-6.8 (2H, m), 8.06 (1H, br), 9.57 (1H, br).	Clorhidrato
104	-H	-Cl	-H	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.2 (2H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.48 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.6-1.85 (3H, m), 1.85-2.1 (2H, m), 2.74 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.41 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.6-3.9 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J = 1.4, 8.0Hz), 7.25-7.35 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 1.5, 7.9Hz), 8.02 (1H, br), 9.63 (1H, br).	Clorhidrato

105	-H	-H	-Cl	$-OCH_3$	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.15-1.45 (6H, m), 1.51 (3H, s), 1.6-1.9 (4H, m), 1.95-2.1 (1H, m), 2.92 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.20 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.7-3.8 (4H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 5.9 (1H, br), 6.88 (1H, dd, J = 2.9, 9.1Hz), 7.0-7.05 (1H, m), 8.11 (1H, br), 9.90 (1H, br).	Diclorhidrato
106	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.45 (6H, m), 1.51 (3H, s), 1.6-2.1 (5H, m), 2.93 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.40 (1H, d, J = 13.8Hz), 3.65-3.85 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 6.8-7.05 (2H, m), 7.1-7.35 (2H, m), 8.14 (1H, br), 9.77 (1H, br).	Clorhidrato
107	$-CH_3$	-H	-H	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.98 (3H, s), 1.05-1.2 (4H, m), 1.2-1.45 (4H, m), 1.55-1.75 (1H, m), 1.85-2.1 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.65-4.2 (4H, m), 6.61 (2H, s), 6.8-6.9 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 12.8 (2H, br).	Fumarato
108	-H	-H	$-OCH_3$	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.5 (6H, m), 1.5-1.6 (3H, m), 1.6-1.95 (4H, m), 2.0-2.1 (1H, m), 2.95 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.3-3.5 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.0-4.1 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J = 2.6, 8.9Hz), 6.63 (1H, d, J = 2.6Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.19 (1H, br), 9.75-10.1 (1H, m).	Clorhidrato
109	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.05-1.25 (2H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.6-1.85 (3H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.76 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.42 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J = 1.6, 7.9Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.0, 8.0Hz), 7.37 (1H, dd, J = 1.5, 8.0Hz), 8.01 (1H, br), 9.5-9.7 (1H, m).	Clorhidrato
110	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.45 (6H, m), 1.52 (3H, s), 1.6-2.15 (5H, m), 2.95 (1H, d, J = 13.7Hz), 3.49 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.6-3.8 (1H, m), 3.95-4.15 (1H, m), 6.95 (1H, dd, J = 2.6, 9.1Hz), 7.05-7.25 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.95-8.4 (1H, m), 8.6-10.15 (1H, m).	Clorhidrato
111	$-CH_3$	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.98 (3H, s), 1.05-1.2 (4H, m), 1.2-1.5 (4H, m), 1.6-1.75 (1H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.75-2.95 (2H, m), 3.17 (1H, d, J = 12.4Hz), 3.7-3.9 (1H, m), 6.62 (3H, s), 6.87 (1H, dd, J = 2.9, 9.1Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.6Hz), 7.33 (1H, d, J = 9.0Hz), 11.0 (3H, br).	3/2 Fumarato
112	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.15-1.45 (6H, m), 1.51 (3H, s), 1.6-1.9 (4H, m), 1.9-2.05 (1H, s), 2.01 (1H, d, J = 8.2Hz), 3.3-3.45 (1H, m), 3.65-3.8 (1H, m), 3.95-4.1 (1H, m), 6.85-7.0 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 3.0, 6.2Hz), 7.25 (1H, dd, J = 9.1, 9.1Hz), 8.13 (1H, br), 9.86 (1H, br).	Clorhidrato
113	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.45 (6H, m), 1.51 (3H, s), 1.6-2.1 (5H, m), 2.94 (1H, d, J = 13.7Hz), 3.50 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.65-3.8 (1H, m), 3.95-4.15 (1H, m), 6.80 (1H, dd, J = 2.6, 9.1Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.7, 13.4Hz), 7.34 (1H, dd, J = 9.0, 9.0Hz), 8.22 (1H, br), 9.90 (1H, br).	Clorhidrato

Tabla 18

Configuración Absoluta



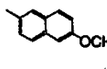
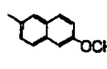
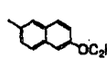
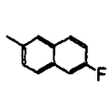
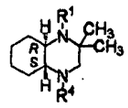
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
114	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.15-1.35 (6H, m), 1.35-1.55 (7H, m), 2.62 (1H, d, J = 11.7Hz), 3.05 (1H, d, J = 11.7Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.88 (3H, s), 6.97 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.08 (1H, dd, J = 2.6, 8.8Hz), 7.26 (1H, dd, J = 2.5, 9.0Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.0Hz).	-
115	$-CH_3$		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.05 (3H, s), 1.15-1.5 (6H, m), 1.65-1.8 (1H, m), 2.0-2.15 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.9-3.0 (2H, m), 3.09 (1H, d, J = 11.7Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 3.88 (3H, s), 6.95 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 7.15-7.3 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.1Hz).	-
116	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.15-1.3 (6H, m), 1.3-1.85 (10H, m), 2.62 (1H, d, J = 11.7Hz), 3.04 (1H, d, J = 11.7Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.0Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.08 (1H, dd, J = 2.5, 8.8Hz), 7.2-7.3 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.0Hz).	-
117	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.25-1.5 (6H, m), 1.57 (3H, s), 1.65-2.15 (5H, m), 3.06 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.47 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 5.02 (1H, br), 7.24 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.31 (1H, ddd, J = 4.5, 12.6, 12.8Hz), 7.47 (1H, dd, J = 2.2, 9.2Hz), 7.54 (1H, dd, J = 2.6, 10.2Hz), 7.75-7.8 (2H, m), 8.15-8.3 (1H, m), 8.9-10.0 (1H, m).	Diclorhidrato
118	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-1.1 (2H, m), 1.3-1.45 (1H, m), 1.45-1.7 (7H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.81 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.45-3.6 (2H, m), 4.15-4.3 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 7.1Hz), 7.43 (1H, dd, J = 7.8, 7.6Hz), 7.5-7.8 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.85-7.95 (1H, m), 8.0-8.2 (1H, m), 8.2-8.3 (1H, m), 8.7-8.95 (1H, m).	Clorhidrato
119	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.9-1.15 (2H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.5-1.7 (7H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.77 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.3-3.45 (1H, m), 3.52 (1H, d, J = 12.6Hz), 4.2-4.3 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.25 (1H, dd, J = 8.2, 10.5Hz), 7.6-7.7 (2H, m), 8.0-8.2 (2H, m), 8.3-8.4 (1H, m), 9.8-10.0 (1H, m).	Clorhidrato

Tabla 19

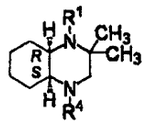
Configuración Absoluta



Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
120	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.9-1.1 (2H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.5-1.7 (7H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 1.95-2.1 (2H, m), 2.69 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.0-3.9 (4H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 7.0Hz), 7.6-7.9 (1H, m), 7.9-8.0 (2H, m), 8.1-8.2 (1H, m), 9.1-9.25 (2H, m), 9.98 (1H, br).	Triclorhidrato
121	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.9-1.05 (3H, m), 1.24 (3H, s), 1.35-1.45 (5H, m), 1.55-1.8 (3H, m), 1.9-2.05 (1H, m), 2.71 (1H, d, J = 11.3Hz), 3.25 (1H, d, J = 11.4Hz), 3.55-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 5.0Hz), 7.45-7.5 (1H, m), 7.6-7.7 (1H, m), 8.0-8.1 (2H, m), 8.68 (1H, d, J = 5.0Hz).	-
122	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.35-1.5 (6H, m), 1.61 (3H, s), 1.7-2.0 (3H, m), 2.0-2.15 (2H, m), 2.8-4.2 (4H, m), 4.25-4.4 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 2.6Hz), 7.69 (1H, d, J = 5.2, 8.5Hz), 8.04 (1H, dd, J = 2.7, 9.6Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.45-8.6 (1H, m), 8.78 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.92 (1H, dd, J = 1.3, 5.2Hz), 10.21 (1H, d, J = 10.6Hz).	Diclorhidrato
123	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.41 (3H, s), 1.45-1.6 (3H, m), 1.63 (3H, s), 1.7-1.85 (2H, m), 1.85-2.05 (1H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 3.28 (1H, d, J = 14.5Hz), 3.39 (1H, br), 3.75-3.85 (1H, m), 4.10 (1H, d, J = 14.4Hz), 4.4-4.5 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.86 (1H, dd, J = 2.4, 9.5Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.25-8.35 (2H, m), 8.65-8.85 (1H, m), 9.37 (1H, s), 10.3-10.45 (1H, m).	Diclorhidrato

Tabla 20

Configuración Absoluta



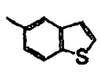
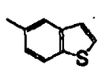
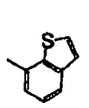
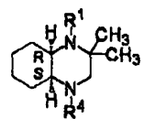
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
124	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.9-1.15 (2H, m), 1.21 (3H, s), 1.3-1.45 (5H, m), 1.45-1.6 (4H, m), 1.8-2.0 (1H, m), 2.64 (1H, d, J = 11.2Hz), 3.18 (1H, d, J = 11.2Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.15-7.3 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.45 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.0Hz).	—
125	$-CH_3$		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.8-1.05 (2H, m), 1.13 (3H, s), 1.15-1.45 (6H, m), 1.5-1.65 (1H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.61 (1H, d, J = 11.6Hz), 2.8-3.9 (3H, m), 6.61 (4H, s), 6.81 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.24 (1H, dd, J = 7.8, 7.8Hz), 7.46 (1H, d, J = 5.6Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.69 (1H, d, J = 5.5Hz), 13.0 (4H, br).	Difumarato
126	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.35 (2H, m), 1.35-1.5 (4H, m), 1.54 (3H, s), 1.6-2.1 (5H, m), 3.03 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.25-3.4 (1H, m), 3.75-3.9 (1H, m), 3.95-4.15 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J = 2.2, 8.8Hz), 7.29 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.66 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.95-8.3 (1H, m), 8.65-8.95 (1H, m).	Clorhidrato
127	$-CH_3$		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.5 (11H, m), 1.55-1.75 (1H, m), 1.85-2.1 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.6-4.75 (6H, m), 6.61 (2H, s), 7.10 (1H, dd, J = 2.4, 9.0Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.27 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.62 (1H, d, J = 5.3Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.9Hz).	Fumarato
128	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.5 (6H, m), 1.53 (3H, s), 1.6-2.05 (5H, m), 3.03 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.44 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.75-3.9 (1H, m), 4.0-4.15 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J = 2.2, 8.9Hz), 7.27 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.44 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.48 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.95-8.2 (1H, m), 8.55-8.8 (1H, m).	Clorhidrato
129	$-CH_3$		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.25-1.5 (6H, m), 1.61 (3H, s), 1.65-1.9 (3H, m), 2.05-2.3 (2H, m), 2.74 (3H, d, J = 4.7Hz), 3.27 (1H, d, J = 13.9Hz), 3.58 (1H, d, J = 13.8Hz), 3.7-3.85 (1H, m), 4.1-4.25 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 2.3, 8.9Hz), 7.28 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.44 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.49 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.42 (1H, br).	Clorhidrato
130	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.2 (2H, m), 1.3-1.45 (1H, m), 1.53 (6H, s), 1.55-1.7 (1H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 1.9-2.15 (2H, m), 2.92 (1H, d, J = 12.9Hz), 3.48 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.75-4.0 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.35 (1H, dd, J = 7.7, 7.7Hz), 7.48 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.76 (1H, d, J = 5.4Hz), 8.18 (1H, br), 9.61 (1H, br).	Clorhidrato

Tabla 21

Configuración Absoluta



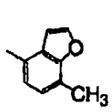
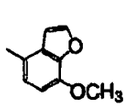
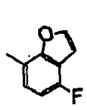
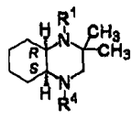
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
131	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.15 (2H, m), 1.3-1.45 (1H, m), 1.52 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.6-2.1 (5H, m), 3.03 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.30 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.75-3.9 (1H, m), 4.0-4.15 (1H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 7.1-7.25 (3H, m), 7.94 (1H d, J = 2.2Hz), 8.0-8.25 (1H, m), 9.7-10.05 (1H, m).	Clorhidrato
132	$-CH_3$		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.25 (2H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.43 (3H, s), 1.55-1.9 (6H, m), 2.1-2.35 (2H, m), 2.75 (3H, d, J = 4.7Hz), 3.21 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.55 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.85-4.1 (2H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 7.15-7.25 (3H, m), 7.95 (1H, d, J = 2.2Hz), 9.48 (1H, br).	Clorhidrato
133	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.35 (2H, m), 1.35-1.5 (4H, m), 1.55 (3H, s), 1.8-1.95 (4H, m), 1.95-2.1 (1H, m), 3.03 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.20 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.75-3.9 (1H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 5.23 (1H, br), 6.8-6.85 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J = 2.4, 9.0Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.45 (1H, d, J =9.0Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.15 (1H, br), 9.99 (1H, br).	Diclorhidrato
134	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.5 (6H, m), 1.56 (3H, s), 1.8-2.0 (4H, m), 2.0-2.15 (1H, m), 3.01 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.35 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.65-3.85 (1H, m), 3.95-4.15 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 2.1, 8.7Hz), 7.13 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.5-8.0 (2H, m), 8.15-8.35 (1H, m), 10.0-10.2 (1H, m).	Diclorhidrato
135	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.3 (2H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.50 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.6-1.9 (3H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 3.85-4.0 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 6.80 (1H, d, J = 7.0Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.7, 7.7Hz), 7.21 (1H, dd, J = 0.8, 7.7Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.1-8.35 (1H, m), 9.75-9.95 (1H, m).	Clorhidrato
136	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.0-1.45 (11H, m), 1.6-1.8 (3H, m), 1.8-1.95 (1H, m), 2.70 (1H, d, J = 11.3Hz), 3.04 (1H, d, J = 11.4Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 6.47 (1H, dd, J = 3.4, 8.6Hz), 6.84 (1H, dd, J = 2.5, 2.5Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.6, 10.4Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.1Hz).	–
137	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.0-1.15 (2H, m), 1.20 (3H, s), 1.25-1.45 (6H, m), 1.6-1.8 (3H, m), 1.8-1.95 (1H, m), 2.79 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.05 (1H, d, J = 11.4Hz), 3.55-3.65 (2H, m), 6.53 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.2Hz).	–
138	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.1 (2H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.51 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.6-1.7 (1H, m), 1.7-2.0 (3H, m), 2.0-2.05 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.95 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.28 (1H, d, J = 12.9Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 4.0-4.15 (1H, m), 6.61 (1H, d, J = 7.9Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.0-8.15 (1H, m), 9.57-9.95 (1H, m).	Clorhidrato
139	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.8-1.1 (2H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.52 (6H, s), 1.55-1.65 (1H, m), 1.65-1.85 (3H, m), 1.95-2.1 (1H, m), 2.86 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.27 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.6-3.7 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.0-4.15 (1H, m), 6.61 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.85-8.15 (1H, m), 8.7-9.9 (1H, m).	Clorhidrato
140	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.05-1.25 (2H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.50 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.8-1.9 (3H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 3.17 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.29 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.9-4.0 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 6.80 (1H, dd, J = 4.4, 8.7Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.9, 8.9Hz), 7.06 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.1-8.3 (1H, m), 9.75-9.95 (1H, m).	Clorhidrato

Tabla 22

Configuración Absoluta



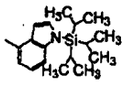
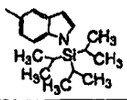
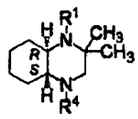
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
141	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.1-1.2 (20H, m), 1.20 (3H, s), 1.3-1.45 (6H, m), 1.55-1.8 (6H, m), 1.8-2.0 (1H, m), 2.63 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.11 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 7.5Hz), 6.64 (1H, d, J = 3.2Hz), 7.00 (1H, dd, J = 7.9, 7.9Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.18 (1H, d, J = 3.2Hz).	-
142	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.13 (18H, d, J = 7.6Hz), 1.21 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.3-1.6 (5H, m), 1.6-1.8 (7H, m), 2.80 (1H, d, J = 11.7Hz), 2.93 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 6.48 (1H, dd, J = 0.7, 3.1Hz), 6.85 (1H, dd, J = 2.4, 9.0Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.16 (1H, d, J = 3.1Hz), 7.36 (1H, d, J = 9.0Hz).	-

Tabla 23

Configuración Absoluta



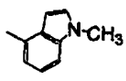
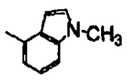
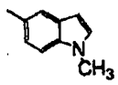
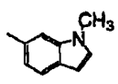
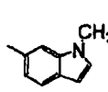
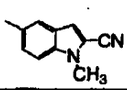
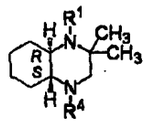
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
143	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.9-1.15 (2H, m), 1.21 (3H, s), 1.25-1.45 (5H, m), 1.45-1.8 (4H, m), 1.8-2.0 (1H, m), 2.63 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.11 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.6-3.75 (1H, m), 3.75-3.9 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 7.3Hz), 6.55-6.65 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.7, 7.7Hz), 7.14 (1H, dd, J = 2.8, 2.6Hz), 8.16 (1H, br).	-
144	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.25 (2H, m), 1.33 (7H, bs), 1.45-1.9 (5H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.0-4.05 (5H, m), 6.2-6.3 (1H, m), 6.50 (2H, s), 6.68 (1H, dd, J = 2.2, 8.8Hz), 6.95 (1H, d, J = 1.9Hz), 7.15-7.3 (2H, m), 10.79 (1H, s).	Fumarato
145	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-1.05 (2H, m), 1.25-1.4 (4H, m), 1.42 (3H, s), 1.5-2.0 (5H, m), 2.84 (1H, d, J = 12.3Hz), 3.24 (1H, d, J = 12.3Hz), 3.74 (3H, s), 3.8-3.95 (2H, m), 6.45 (1H, dd, J = 2.2, 8.2Hz), 6.5-6.55 (3H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 3.1Hz).	Fumarato
146	$-CH_3$		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.0-1.5 (11H, m), 1.6-1.7 (1H, m), 2.05-2.3 (5H, m), 2.75 (1H, d, J = 11.4Hz), 3.05-3.15 (1H, m), 3.38 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.75 (3H, s), 3.8-3.9 (1H, m), 6.45-6.55 (2H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.2Hz), 6.96 (1H, d, J = 3.1Hz), 7.10 (1H, dd, J = 0.7, 3.1Hz).	-
147	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.2 (2H, m), 1.33 (7H, bs), 1.45-1.85 (6H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.84 (1H, br), 3.7-3.8 (4H, m), 6.24 (1H, dd, J = 0.7, 3.0Hz), 6.51 (2H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 3.0Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.6Hz).	Fumarato
148	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.05-1.3 (2H, m), 1.3-1.45 (7H, m), 1.5-1.9 (5H, m), 2.83 (1H, d, J = 12.3Hz), 3.09 (1H, d, J = 12.4Hz), 3.65 (1H, br), 3.70 (3H, s), 3.8-3.85 (1H, m), 6.25 (1H, d, J = 3.0Hz), 6.51 (2H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 3.1Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.2Hz).	Fumarato
149	$-CH_3$		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.08 (3H, s), 1.1-1.5 (8H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 2.0-2.15 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.87 (1H, d, J = 11.4Hz), 2.95-3.0 (1H, m), 3.10 (1H, d, J = 11.4Hz), 3.65-3.75 (4H, m), 6.34 (1H, dd, J = 0.7, 3.1Hz), 6.62 (1H, d, J = 1.8Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.7Hz).	-
150	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.7-2.3 (15H, m), 2.7-3.2 (2H, m), 3.5-3.8 (2H, m), 3.85 (3H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.15-7.3 (2H, m).	-

Tabla 24

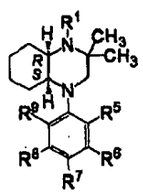
Configuración Absoluta



Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
151	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.4 (9H, m), 1.45-1.6 (4H, m), 1.8-1.95 (1H, m), 2.61 (1H, d, J = 12.3Hz), 3.22 (1H, d, J = 12.4Hz), 3.45-3.5 (1H, m), 3.65-3.95 (1H, m), 6.52 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 2.5, 9.1Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.1Hz), 9.02 (1H, s).	Hemifumarato
152	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.2 (2H, m), 1.3-1.45 (1H, m), 1.48 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.55-1.7 (1H, m), 1.7-2.15 (6H, m), 2.7-2.95 (5H, m), 3.28 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.35-3.45 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 6.68 (1H, d, J = 7.6Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.3Hz), 7.05 (1H, dd, J = 7.6, 7.6Hz), 7.95-8.2 (1H, m), 8.7-8.85 (1H, m).	Clorhidrato
153	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.15-1.3 (2H, m), 1.35-1.5 (4H, m), 1.53 (3H, s), 1.6-1.9 (4H, m), 1.9-2.1 (3H, m), 2.74 (2H, t, J = 7.3Hz), 2.79 (2H, t, J = 7.4Hz), 2.93 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.22 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.65-3.8 (1H, m), 3.85-4.0 (1H, m), 6.70 (1H, dd, J = 2.2, 8.2Hz), 6.8-6.85 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.33 (1H, br), 8.0-8.3 (1H, m), 8.8-10.1 (1H, m).	Diclorhidrato
154	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.3 (2H, m), 1.35-1.5 (4H, m), 1.52 (3H, s), 1.6-1.9 (4H, m), 2.0-2.1 (1H, m), 2.95 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.02 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.11 (2H, t, J = 8.6Hz), 3.7-3.85 (2H, m), 4.44 (2H, t, J = 8.6Hz), 5.96 (1H, br), 6.6-6.7 (2H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 8.0-8.25 (1H, m), 9.9-10.2 (1H, m).	Diclorhidrato

Tabla 25

Configuración Absoluta

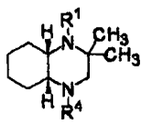


Ejemplo	R^1	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	NMR	Sal
155	-H	-F	-H	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.25 (2H, m), 1.3-1.45 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.65-1.85 (3H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.93 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.27 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.55-3.65 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.2 (3H, m), 8.08 (1H, br), 9.68 (1H, br).	Clorhidrato
156	-H	-H	-H	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.15-1.45 (6H, m), 1.52 (3H, s), 1.6-2.15 (5H, m), 2.94 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.25 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.35-3.4 (3H, m), 6.85-7.0 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 8.16 (1H, br), 9.84 (1H, br).	Diclorhidrato
157	$-CH_3$	-H	-H	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.98 (3H, s), 1.0-1.1 (1H, m), 1.16 (3H, s), 1.2-1.45 (4H, m), 1.55-1.7 (1H, m), 1.85-2.05 (2H, s), 2.15 (3H, s), 2.35-4.55 (4H, m), 6.59 (2H, s), 6.6-6.9 (2H, m), 6.9-7.05 (2H, m), 12.9 (2H, br).	Fumarato
158	-H	-H	-F	$-OCH_3$	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.35 (2H, m), 1.35-1.45 (4H, m), 1.51 (3H, s), 1.6-1.9 (4H, m), 1.95-2.1 (1H, m), 2.90 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.22 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.65-3.8 (4H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 6.6-6.7 (1H, m), 6.89 (1H, dd, J = 2.9, 14.7Hz), 7.02 (1H, dd, J = 9.5, 9.5Hz), 8.12 (1H, m), 9.80 (1H, br).	Clorhidrato
159	-H	-H	$-OCH_3$	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.5 (6H, m), 1.54 (3H, s), 1.6-1.95 (4H, m), 2.0-2.15 (1H, m), 2.95 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.24 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.9-4.05 (1H, m), 6.4-6.5 (1H, m), 6.70 (1H, dd, J = 2.8, 7.6Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.9, 11.3Hz), 7.75 (1H, br), 8.15-8.35 (1H, m), 10.0-10.15 (1H, m).	Clorhidrato
160	-H	-F	-F	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.15-1.3 (2H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.6-1.85 (4H, m), 1.9-2.05 (3H, m), 3.00 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.28 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.6-3.7 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 8.1-8.3 (1H, m), 9.7-9.9 (1H, m).	Clorhidrato
161	-H	-H	-F	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.5 (6H, m), 1.52 (3H, s), 1.6-2.15 (5H, m), 2.93 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.2-3.45 (1H, m), 3.65-3.8 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 6.85-6.8 (1H, m), 6.95-7.1 (1H, m), 7.25 (1H, dd, J = 9.4, 19.8Hz), 8.0-8.35 (1H, m), 9.75-10.1 (1H, m).	Clorhidrato
162	$-CH_3$	-H	-F	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.97 (3H, s), 1.05-1.2 (4H, m), 1.2-1.45 (4H, m), 1.6-1.75 (1H, m), 1.85-2.05 (2H, s), 2.14 (3H, s), 2.65-4.05 (4H, m), 6.55-6.7 (3H, m), 6.8-6.85 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J = 9.5, 20.0Hz), 13.0 (2H, br).	Fumarato

	163	-H	-H	-F	-F	-F	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.25-1.5 (6H, m), 1.50 (3H, s), 1.65-1.9 (4H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.92 (1H, d, J = 13.8Hz), 3.47 (1H, d, J = 13.8Hz), 3.65-3.8 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 6.8-6.95 (2H, m), 8.1-8.3 (1H, m), 8.75-9.95 (1H, m).	Clorhidrato
	164	-H	-H	-F	$-OCH_3$	-F	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.45 (6H, m), 1.50 (3H, s), 1.6-1.9 (4H, m), 1.9-2.1 (1H, m), 2.90 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.42 (1H, d, J = 13.8Hz), 3.6-3.75 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.95-4.05 (1H, m), 6.6-6.85 (2H, m), 8.16 (1H, br), 9.85 (1H, br).	Clorhidrato
	165	-H	-Cl	-H	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.2 (2H, m), 1.3-1.45 (1H, m), 1.49 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.6-1.85 (3H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.73 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.41 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.75-3.9 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J = 1.4, 8.0Hz), 7.25-7.35 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 1.5, 8.0Hz), 8.09 (1H, br), 9.7-9.9 (1H, m).	Clorhidrato
	166	-H	-H	-Cl	$-OCH_3$	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.15-1.45 (6H, m), 1.52 (3H, s), 1.6-1.9 (4H, m), 2.0-2.1 (1H, m), 2.92 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.19 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.7-3.8 (4H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 5.9 (1H, br), 6.88 (1H, dd, J = 2.9, 9.0Hz), 7.0-7.05 (1H, m), 8.15 (1H, br), 10.00 (1H, br).	Diclorhidrato
	167	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.45 (6H, m), 1.51 (3H, s), 1.6-2.1 (5H, m), 2.93 (1H, d, J = 13.7Hz), 3.2-3.5 (1H, m), 3.65-3.85 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 6.98 (2H, d, J = 9.0Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.8Hz), 8.14 (1H, br), 9.45-10.0 (1H, m).	Clorhidrato
	168	$-CH_3$	-H	-H	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.97 (3H, s), 1.05-1.2 (4H, m), 1.2-1.45 (4H, m), 1.6-1.75 (1H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.65-4.35 (4H, m), 6.61 (2H, s), 6.8-6.9 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 12.9 (2H, br).	Fumarato
	169	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.05-1.25 (2H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.6-1.85 (3H, m), 1.9-2.05 (2H, m), 2.76 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.42 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J = 1.5, 7.9Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.0, 8.0Hz), 7.37 (1H, dd, J = 1.5, 8.0Hz), 8.02 (1H, br), 9.61 (1H, br).	Clorhidrato
	170	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.45 (6H, m), 1.51 (3H, s), 1.6-2.1 (5H, m), 2.85 (1H, d, J = 13.7Hz), 3.49 (1H, d, J = 13.7Hz), 3.65-3.8 (1H, m), 4.0-4.15 (1H, m), 6.95 (1H, dd, J = 3.0, 9.1Hz), 7.18 (1H, d, J = 2.9Hz), 7.40 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.95-8.35 (1H, m), 9.6-10.05 (1H, m).	Clorhidrato
	171	$-CH_3$	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85 (3H, s), 1.05-1.2 (4H, m), 1.2-1.5 (4H, m), 1.55-1.75 (1H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.75-2.8 (2H, m), 3.17 (1H, d, J = 12.4Hz), 3.75-3.85 (1H, m), 6.62 (3H, s), 6.87 (1H, dd, J = 2.9, 9.1Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.9Hz), 7.33 (1H, d, J = 9.0Hz), 11.0 (3H, br).	3/2 Fumarato
	172	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.45 (6H, m), 1.50 (3H, s), 1.6-1.9 (4H, m), 1.9-2.1 (1H, s), 2.00 (1H, d, J = 8.2Hz), 3.25-3.45 (1H, m), 3.65-3.85 (1H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 6.85-7.0 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 3.0, 8.3Hz), 7.25 (1H, dd, J = 9.1, 9.1Hz), 8.12 (1H, br), 9.82 (1H, br).	Clorhidrato
	173	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.45 (6H, m), 1.50 (3H, s), 1.6-2.1 (5H, m), 2.94 (1H, d, J = 13.8Hz), 3.51 (1H, d, J = 13.9Hz), 3.65-3.85 (1H, m), 3.95-4.15 (1H, m), 6.80 (1H, dd, J = 2.5, 8.9Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.8, 13.4Hz), 7.34 (1H, dd, J = 9.0, 9.0Hz), 8.16 (1H, br), 9.77 (1H, br).	Clorhidrato
	174	-H	-H	$-OCH_3$	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.5 (6H, m), 1.53 (3H, s), 1.65-1.95 (4H, m), 1.95-2.1 (1H, m), 2.95 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.3-3.45 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.0-4.1 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J = 2.7, 8.9Hz), 6.63 (1H, d, J = 2.6Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.18 (1H, br), 9.88 (1H, br).	Clorhidrato

Tabla 26

Configuración Relativa



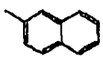
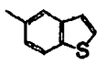
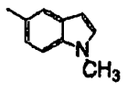
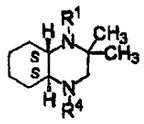
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
175	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.04-1.21 (1H, m), 1.25-1.46 (2H, m), 1.64-1.88 (3H, m), 1.67 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.00-2.12 (1H, m), 2.34-2.40 (1H, m), 2.68 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.13-3.29 (2H, m), 3.42 (1H, d, J = 12.5 Hz), 7.29-7.34 (1H, m), 7.41-7.51 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.77-7.82 (3H, m), 9.51 (1H, brs), 9.79 (1H, brs)	Clorhidrato
176	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.00-1.11 (1H, m), 1.25-1.39 (2H, m), 1.58-1.81 (3H, m), 1.65 (3H, s), 1.75 (3H, s), 1.98-2.10 (1H, m), 2.32-2.37 (1H, m), 2.82 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.08-3.15 (1H, m), 3.18-3.36 (2H, m), 3.39 (1H, d, J = 12.5 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.29(1H, d, J = 5.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.64 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.48 (1H, brs), 9.75 (1H, brs)	Clorhidrato
177	-H		1H-NMR (DMSO) δppm : 0.92-1.37 (3H, m), 1.27 (3H, s), 1.40-1.60 (3H, m), 1.52 (3H, s), 1.60-1.75 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.60-2.73 (1H, m), 2.78 (1H, d, J = 12.1 Hz), 2.97 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.00-3.12 (1H, m), 3.13-3.69 (3H, br), 3.76 (3H, s), 6.36 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.50 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J = 8.6, 1.6 Hz), 7.28 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.30 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.6 Hz)	Fumarato
178	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.87-1.09 (1H, m), 1.23-1.38 (2H, m), 1.62-1.68 (3H, m), 1.63 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.92-2.05 (1H, m), 2.29-2.36 (1H, m), 2.73 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.94-3.03 (1H, m), 3.11-3.22 (1H, m), 3.28 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.50 (1H, brs), 9.78 (1H, brs)	Clorhidrato

Tabla 27

Configuración Absoluta



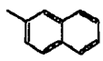
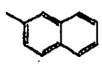
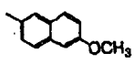
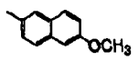
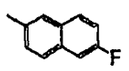
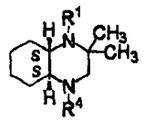
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
179	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.26-2.30 (8H, m), 1.79 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.51-2.57 (1H, m), 3.36 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.90-4.30 (2H, m), 4.08 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.56-7.69 (2H, m), 7.83-8.01 (4H, m), 8.50 (1H, brs), 10.07 (1H, brs), 10.26 (1H, brs)	Diclorhidrato
180	$-CH_3$		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.20-1.36 (1H, m), 1.42-1.76 (4H, m), 1.76 (3H, s), 1.91-1.83 (1H, m), 2.03-2.18 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.30-2.53 (2H, m), 2.85 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.49 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.06-4.21 (1H, m), 4.68 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 7.55-7.67 (2H, m), 7.89-8.05 (4H, m), 8.95 (1H, br), 13.17 (1H, brs)	Diclorhidrato
181	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm: 0.94-1.25 (2H, m), 1.25-1.45 (5H, m), 1.45-1.55 (1H, m), 1.55-1.80 (5H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.82 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.97-3.11 (2H, m), 3.36-3.51 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.50-7.59 (3H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.89-7.96 (1H, m), 8.42-8.48 (1H, m), 8.97-9.24 (1H, br), 9.50-9.80 (1H, br).	Clorhidrato
182	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.21-2.12 (8H, m), 1.77 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.49-2.55 (1H, m), 3.27 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.64-4.22 (3H, m), 3.94 (3H,s), 7.15-7.24 (2H, m), 7.68-7.85 (3H, m), 8.25 (1H, brs), 10.04 (2H, brs)	Diclorhidrato
183	$-CH_3$		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.20-1.50 (2H, m), 1.63-2.28 (7H, m), 1.70 (3H, s), 1.95 (3H, s), 2.81 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.27 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.49-3.85 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.22-4.70 (2H, br), 7.14-7.25 (2H, m), 7.68-7.82 (3H, m), 7.97-8.60 (1H, br), 12.21 (1H, brs)	Diclorhidrato
184	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.01-1.48 (6H, m), 1.48-1.85 (7H, m), 1.95-2.12 (1H, m), 2.88-3.33 (4H, m), 4.45-5.45 (1H, br), 7.30-7.48 (2H, m), 7.62-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 5.8, 9.1 Hz), 9.07-9.38 (1H, br), 9.60-9.88 (1H, br).	Diclorhidrato

Tabla 28

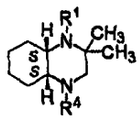
Configuración Absoluta



Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
185	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.98-1.07 (1H, m), 1.25-1.33 (2H, m), 1.48-1.86 (3H, m), 1.65 (3H, s), 1.85 (3H, s), 1.95-2.12 (1H, m), 2.37-2.42 (1H, m), 2.86 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.20-3.35 (2H, m), 3.32 (1H, d, J = 12.7 Hz), 7.26 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.53 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.7 Hz), 9.57 (1H, brs), 9.67 (1H, brs)	Clorhidrato
186	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.18-2.18 (8H, m), 1.78 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.47-2.54 (1H, m), 3.26 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.72-4.05 (2H, m), 3.92 (1H, d, J = 12.9 Hz), 7.41 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.59 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.65-7.80 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.34 (1H, brs), 10.15 (2H, brs)	Diclorhidrato
187	$-CH_3$		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.23-1.76 (5H, m), 1.75 (3H, s), 1.84-2.21 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.24-2.44 (2H, m), 2.88 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.49 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.06-4.20 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.90-5.01 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.65 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.74-8.30 (2H, br), 7.97-8.10 (1H, m), 13.12 (1H, brs)	Diclorhidrato
188	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.26-2.06 (8H, m), 1.75 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.46-2.52 (1H, m), 3.23 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.70-4.05 (2H, br), 3.86 (1H, d, J = 13.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.58 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.87 (1H, brs), 7.89 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.38 (1H, brs), 10.03 (2H, brs)	Diclorhidrato
189	$-CH_3$		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.18-1.35 (1H, m), 1.39-1.53 (1H, m), 1.55-1.75 (2H, m), 1.74 (3H, s), 1.84-1.96 (1H, m), 2.02-2.39 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.84 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.42 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.98-4.07 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.78-4.84 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.90-7.99 (2H, m), 8.780 (1H, br), 13.05 (1H, brs)	Diclorhidrato
190	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.48 (6H, m), 1.48-1.80 (7H, m), 1.80-2.07 (1H, m), 2.87-3.16 (3H, m), 3.16-3.32 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.40-7.52 (2H, m), 7.67-7.78 (2H, m), 8.92-9.22 (1H, br), 9.40-9.70 (1H, br).	Clorhidrato

Tabla 29

Configuración Absoluta



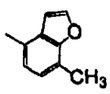
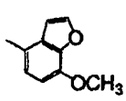
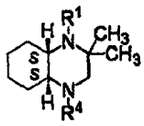
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
191	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.46 (6H, m), 1.46-1.85 (7H, m), 1.95-2.12 (1H, m), 2.80-3.40 (4H, m), 5.50-6.60 (1H, br), 6.75-7.20 (2H, m), 7.20-7.37 (1H, m), 7.37-1.53 (1H, m), 7.99 (1H, s), 9.00-9.50 (1H, br), 9.60-10.05 (1H, br).	Diclorhidrato
192	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 0.98-1.26 (2H, m), 1.26-1.61 (5H, m), 1.51-1.61 (1H, m), 1.61-1.78 (5H, m), 1.98-2.06 (1H, m), 2.80 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.05-3.32 (3H, m), 3.58-4.12 (1H, br), 7.01 (1H, dd, J = 3.8, 8.5 Hz), 7.08-7.18 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.10-9.35 (1H, br), 9.38-9.75 (1H, br).	Diclorhidrato
193	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 0.98-1.27 (2H, m), 1.27-1.48 (4H, m), 1.48-1.60 (2H, m), 1.60-1.80 (5H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.84 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.05-3.35 (3H, m), 3.45-3.90 (1H, br), 7.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.08-7.13 (1H, br), 7.38 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.98-9.35 (1H, br), 9.35-9.72 (1H, br).	Diclorhidrato
194	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm: 0.82-1.05 (2H, m), 1.07 (3H, s), 1.19-1.43 (3H, m), 1.49 (3H, s), 1.56-1.68 (1H, m), 1.68-1.90 (3H, m), 2.35-2.51 (4H, m), 2.51-2.70 (1H, m), 2.78-2.92 (2H, m), 6.83-6.89 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.1 Hz).	–
195	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 0.96-1.25 (2H, m), 1.25-1.60 (6H, m), 1.60-1.79 (5H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.76 (1H, d, J = 12.3 Hz), 2.93-3.37 (3H, m), 3.83 (3H, s), 4.52-4.85 (1H, br), 6.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.95 (1H, d = 8.4 Hz), 6.98-7.09 (1H, br), 7.87 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.02-9.40 (1H, br), 9.40-9.75 (1H, br).	Diclorhidrato
196	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.18-1.36 (1H, m), 1.41-1.63 (2H, m), 1.73-2.10 (5H, m), 1.78 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.36-2.69 (1H, m), 3.36 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.82-4.40 (2H, br), 4.09 (1H, d, J = 12.8 Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.70-8.76 (2H, br), 9.50-10.65 (2H, br)	Diclorhidrato
197	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 1.03-1.44 (6H, m), 1.51-1.79 (7H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.87 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.94-3.05 (1H, m), 3.10-3.23 (2H, m), 4.84-5.12 (1H, br), 6.68 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.33-7.38 (1H, br), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.69 (1H, J = 2.2 Hz), 8.87-9.26 (1H, br), 9.45-9.82 (1H, br).	Diclorhidrato

Tabla 30

Configuración Absoluta



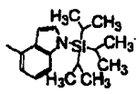
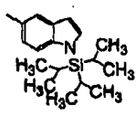
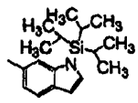
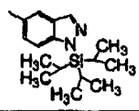
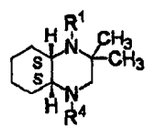
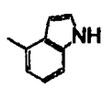
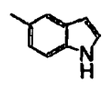
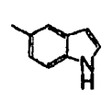
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
198	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.93-1.80 (35H, m), 1.80-2.05 (1H, br), 2.40-2.70 (2H, m), 2.81-2.95 (1H, m), 3.00-3.15 (1H, m), 6.72 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.80 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.00-7.13 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.23-7.34 (1H, m).	–
199	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.99-1.50 (5H, m), 1.07 (3H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.42 (3H, s), 1.58-1.73 (7H, m), 2.23-2.31 (1H, m), 2.68 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.73-2.79 (1H, m), 2.83 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 3.2, 0.7 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.8 Hz)	–
200	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.85-1.85 (36H, m), 2.25-2.39 (1H, m), 2.60 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.78-2.90 (2H, m), 6.54-6.60 (1H, m), 6.90 (1H, dd, J = 1.7, 8.3 Hz), 7.17-7.32 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.3 Hz).	–
201	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.01-1.44 (5H, m), 1.08 (3H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.42 (3H, s), 1.56-1.83 (7H, m), 2.25-2.33 (1H, m), 2.67 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.77-2.83 (1H, m), 2.82 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.9, 2.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.15 (1H, d, J = 0.8 Hz)	–

Tabla 31

Configuración Absoluta



Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Punto de fusión (°C)	Sal
202	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.80-1.18 (5H, m), 1.18-1.48 (3H, m), 1.46-1.66 (4H, m), 1.68-2.05 (3H, m), 2.40-2.70 (2H, m), 2.80-2.98 (1H, m), 3.03 (1H, d, J = 11.3 Hz), 6.64-6.72 (1H, m), 6.83 (1H, dd, J = 1.6, 6.6 Hz), 7.07-7.20 (3H, m), 8.16-8.35 (1H, br).		–
203	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.08 (1H, m), 1.07 (3H, s), 1.13-1.37 (4H, m), 1.43 (3H, s), 1.55-1.73 (4H, m), 2.25-2.33 (1H, m), 2.68 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.76-2.83 (1H, m), 2.81 (1H, d, J = 11.1 Hz), 6.48-6.50 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J = 8.6, 1.9 Hz), 7.17-7.20 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.38 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.11 (1H, brs)		–
204	-CH_3		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.01-1.30 (3H, m), 1.09 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.50-1.76 (4H, m), 1.99-2.15 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.27-2.36 (1H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.70 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.91 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.48-6.50 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 7.17-7.20 (1H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.39(1H, s), 8.10 (1H, brs)		–

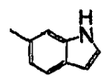
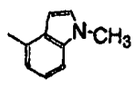
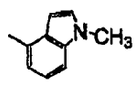
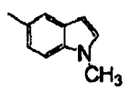
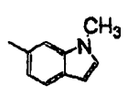
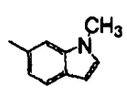
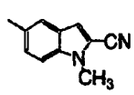
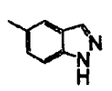
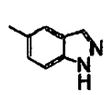
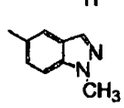
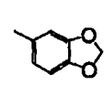
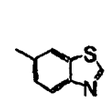
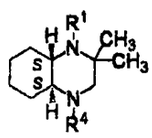
205	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.80-1.40 (8H, m), 1.43 (3H, s), 1.55-1.86 (4H, m), 2.27-2.40 (1H, m), 2.68 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.75-2.91 (2H, m), 6.48-6.56 (1H, m), 6.94 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.13-7.22 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.15-8.48 (1H, br).	–
206	-H		1H-NMR (MeOH-d4) δppm : 0.87-1.95 (14H, m), 2.68-3.02 (3H, m), 3.09-3.30 (3H, m), 3.69 (3H, s), 6.43 (1H, s), 6.58 (1H, s), 6.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.93-7.20 (3H, m).	Hemifumarato
207	$-CH_3$		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.65-1.55 (11H, m), 1.63-1.85 (2H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.41 (3H, brs), 2.60-3.00 (4H, m), 3.00-4.80 (5H, m), 6.35-6.52 (1H, br), 6.56 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.03-7.16 (1H, m), 7.15-7.30 (2H, m).	Fumarato
208	$-CH_3$		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.89-1.40 (10H, m), 10.40-10.58 (2H, m), 10.63-10.80 (1H, m), 2.01-2.27 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.55-2.78 (3H, m), 2.92-3.08 (1H,m), 4.65 (5H, m), 6.35 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.55 (2H, s), 6.90-7.00 (1H, m), 7.24-7.32 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.6 Hz).	Fumarato
209	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.63 (12H, m), 1.63-1.77 (1H, m), 1.82-1.99 (1H, m), 2.60-2.88 (2H, m), 2.91-3.14 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.80-5.30 (2H, br), 6.36 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.48 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.14 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.76-10.00 (1H, br).	Fumarato
210	$-CH_3$		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.35 (10H, m), 1.40-1.55 (2H, m), 1.55-1.80 (1H, m), 2.02-2.16 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.55-2.80 (3H,m), 2.80-3.08 (1H, m), 3.15-4.70 (5H,m), 6.32-6.40 (1H, m), 6.56 (2H, s), 6.85 (1H, dd, J = 1.5, 8.4 Hz), 7.14 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.4 Hz).	Fumarato
211	-H			209.6 - 214.2	Fumarato
212	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.96-1.16 (1H, m), 1.09 (3H, s), 1.19-1.39 (4H, m), 1.44 (3H, s), 1.52-1.62 (2H, m), 1.69-1.82 (2H, m), 2.27-2.35 (1H, m), 2.68 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.76-2.85 (1H, m), 2.81 (1H, d, J = 11.1 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.8, 1.9 Hz), 7.37-7.48 (2H, m), 8.01 (1H, s), 9.54-10.80 (1H, br)	–
213	$-CH_3$		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.99-1.30 (4H, m), 1.10 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.41-1.67 (2H, br), 1.70-1.80 (1H, m), 1.98-2.16 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.20-2.37 (1H, m), 2.57-2.64 (1H, m), 2.69 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.88 (1H, d, J = 11.1 Hz), 5.85 (1H, s), 7.21-7.28 (1H, m), 7.40-7.53 (2H, m), 8.01 (1H, s)	–
214	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.51 (7H, m), 1.51-1.65 (6H, m), 1.92-2.20 (1H, brs), 2.60-3.70 (4H, m), 4.04 (3H, s), 6.85-7.90 (3H, m), 7.90-8.16 (1H, brs), 8.75-10.40 (3H, brm).	Diclorhidrato
215	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.40 (8H, m), 1.40-1.65 (6H, m), 1.65-1.80 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 2.85-3.00 (1H, m), 3.00-3.21 (1H, m), 3.98-4.55 (1H, br), 6.00 (2H, s), 6.65-6.85(1H, m), 6.73 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.65-8.95 (1H, br), 9.22-9.52 (1H, br).	Diclorhidrato
216	-H		1H-NMR (DMSO) δppm : 1.04-1.48 (4H, m), 1.35 (3H, s), 1.50-1.75 (4H, m), 1.59 (3H, s), 1.94-1.99 (1H, m), 2.82-2.92 (1H, m), 2.97 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.07 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.13-3.28 (1H, m), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85-9.05 (1H, br), 9.41 (1H, s), 9.48-9.56 (1H, br)	Diclorhidrato

Tabla 32

Configuración Absoluta



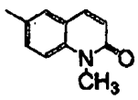
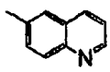
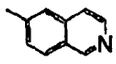
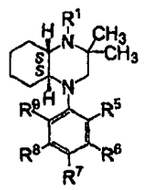
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Punto de fusión (°C)	Sal
217	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm: 1.00-1.44 (6H, m), 1.50-1.79 (7H, m), 1.96-2.08 (1H, m), 2.82-3.00 (2H, m), 3.00-3.25 (2H, m), 3.61 (3H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.38-7.48 (1H, m), 7.48-7.58 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.98-8.62 (1H, br), 9.14-9.37 (1H, br), 9.65-9.88 (1H, br).		Diclorhidrato
218	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm: 0.87-1.03 (1H, m), 1.09 (3H, m), 1.15-1.46 (4H, m), 1.46-1.65 (5H, m), 1.65-1.88 (2H, m), 2.47-2.60 (1H, m), 2.65 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.76 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.90-3.04 (1H, m), 7.25 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 4.2, 8.5 Hz), 7.65-7.72 (1H, m), 7.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.65 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.90 (1H, dd, J = 1.7, 4.2 Hz).		–
219	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm: 0.93-1.12 (5H, m), 1.22-1.48 (3H, m), 1.55-1.70 (4H, m), 1.73-1.90 (3H, m), 2.50 (1H, d, J = 11.5 Hz), 2.55-2.65 (1H, m), 2.92-3.05 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.49-7.56 (1H, m), 7.65-7.72 (1H, m), 8.05-8.10 (1H, m), 8.36 (1H, dd, J = 1.0, 8.4 Hz), 8.64 (1H, d, J = 4.8 Hz).		–
220	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm: 0.80-1.17 (5H, m), 1.21-1.50 (6H, m), 1.61-1.88 (4H, m), 2.42-2.50 (1H, m), 2.74 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.80-2.90 (1H, m), 2.96 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.31-7.39 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 8.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 1.1, 8.3 Hz), 8.81 (1H, dd, J = 1.7, 4.2 Hz).		–
221	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm: 1.04-1.20 (4H, m), 1.20-1.48 (7H, m), 1.67-1.86 (3H, m), 1.96 (1H, dd, J = 3.0, 13.0), 2.61-2.70 (1H, m), 2.82-2.95 (2H, m), 3.07 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.1, 8.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 5.8 Hz), 9.09 (1H, s).		–

Tabla 33

Configuración Absoluta



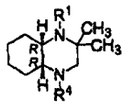
Ejemplo	R^1	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	NMR	Sal
222	-H	-H	-H	-F	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.21-1.38 (1H, m), 1.44-1.61 (2H, m), 1.68-2.00 (3H, m), 1.76 (3H, s), 2.09-2.33 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.51-2.55 (1H, m), 3.42 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.92-4.12 (1H, m), 4.15 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.37-4.44 (1H, m), 7.22-7.27 (4H, m), 7.90-8.46 (1H, br), 9.60-10.18 (1H, m), 10.32-10.60 (1H, brs)	Diclorhidrato
223	$-CH_3$	-H	-H	-F	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.90-1.10 (1H, m), 1.14-1.38 (2H, m), 1.40-1.75 (2H, m), 1.53 (3H, s), 1.69 (3H, s), 1.85-1.95 (1H, m), 2.01-2.23 (2H, m), 2.72 (3H, d, J = 5.0 Hz), 2.75 (1H, d, J = 12.9 Hz), 2.87-3.08 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.60 (1H, d, J = 12.9 Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.18-7.23 (2H, m), 12.10 (1H, brs)	Diclorhidrato
224	-H	-H	-F	-F	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.17-1.46 (3H, m), 1.53-1.74 (2H, m), 1.66 (3H, s), 1.79 (3H, s), 1.79 (1H, brs), 1.88-2.05 (1H, m), 2.24-2.46 (1H, m), 2.88 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.10-3.40 (2H, m), 3.43 (1H, d, J = 12.5 Hz), 7.13-7.18 (2H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 9.40-9.75 (1H, br), 9.76-10.08 (1H, br)	Clorhidrato
225	$-CH_3$	-H	-F	-F	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.19-1.41 (3H, m), 1.61 (6H, brs), 1.80-2.02 (1H, m), 2.04-2.24 (2H, m), 2.74 (3H, d, J = 5.0 Hz), 2.87 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.08-3.20 (1H, m), 3.62-3.78 (1H, m), 3.92 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.11-7.19 (2H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 12.08 (1H, brs)	Clorhidrato
226	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.13-1.42 (3H, m), 1.47-1.61 (3H, m), 1.65 (3H, s), 1.74 (3H, s), 1.88-2.05 (1H, m), 2.32-2.38 (1H, m), 2.60 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.07-3.18 (1H, m), 3.19-3.29 (1H, m), 3.36 (1H, d, J = 12.5 Hz), 7.07-7.21 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J = 6.5, 2.3 Hz), 9.56 (1H, brs), 9.82-9.86 (1H, br)	Clorhidrato
227	-H	-H	$-CH_3$	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.45 (6H, m), 1.45-1.81 (7H, m), 1.81-2.10 (1H, m), 2.22 (3H, d, J = 1.5 Hz), 2.76-3.00 (2H, m), 3.00-3.27 (2H, m), 4.10-4.88 (1H, br), 6.96-7.23 (3H, m), 9.00-9.40 (1H, br), 9.58-9.92 (1H, br).	Diclorhidrato
228	-H	-H	$-OCH_3$	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 1.00-1.43 (6H, m), 1.49-1.77 (7H, m), 1.97-2.08 (1H, m), 2.81 (1H, d, J = 12.3 Hz), 2.84-2.93 (1H, m), 3.04-3.16 (2H, m), 3.63 (3H, s), 4.30-4.57 (1H, br), 6.68-6.74 (1H, m), 6.86 (1H, dd, J = 2.6, 7.9 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.6, 11.4 Hz), 8.94-9.25 (1H, br), 9.49-9.80 (1H, br).	Diclorhidrato
229	-H	-H	-F	$-CH_3$	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.21-1.51 (2H, m), 1.62-1.97 (5H, m), 1.72 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.44-2.49 (1H, m), 3.21 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.66-3.87 (2H, m), 3.21 (1H, d, J = 12.9 Hz), 7.25-7.31 (1H, m), 7.47-7.62 (2H, m), 10.00 (2H, brs)	Clorhidrato

	230	$-CH_3$	-H	-F	$-CH_3$	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.20-1.40 (3H, m), 1.48-1.75 (2H, m), 1.61 (3H, s), 1.64 (3H, s), 1.84-1.93 (1H, m), 2.11-2.18 (2H, m), 2.26 (3H, d, J = 1.9 Hz), 2.73 (3H, d, J = 5.0 Hz), 2.90 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.12-3.24 (1H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 3.92 (1H, d, J = 12.9 Hz), 7.09-7.21 (3H, m), 12.33 (1H, brs)	Clorhidrato
	231	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.01-1.12 (1H, m), 1.20-1.39 (2H, m), 1.56-2.04 (4H, m), 1.63 (3H, s), 1.69 (3H, s), 2.31-2.38 (1H, m), 2.76 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.97-3.04 (1H, m), 3.13-3.24 (1H, m), 3.28 (1H, d, J = 12.4 Hz), 6.91-7.01 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J = 8.4, 8.3 Hz), 9.50 (1H, brs), 9.80 (1H, brs)	Clorhidrato
	232	$-CH_3$	-H	-F	-Cl	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.00-1.13 (1H, m), 1.17-1.40 (2H, m), 1.53 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.60-1.81 (3H, m), 1.90-1.94 (1H, m), 2.04-2.25 (1H, m), 2.72 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.78 (1H, d, J = 12.6 Hz), 2.92-3.04 (1H, m), 3.46-3.55 (1H, m), 3.81 (1H, d, J = 12.6 Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 12.26 (1H, brs)	Clorhidrato
	233	-H	-H	-F	$-OCH_3$	-F	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.02-1.34 (3H, m), 1.33 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.54-1.73 (4H, m), 1.96-2.01 (1H, m), 2.76-2.83 (1H, m), 2.89 (1H, d, J = 12.5 Hz), 2.98 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.08-3.18 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.76 (1H, s), 6.86-6.96 (2H, m), 9.01-9.09 (1H, m), 9.70-9.75 (1H, m)	Diclorhidrato
	234	-H	-H	-F	$-OCH_3$	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.05-1.45 (6H, m), 1.45-1.80 (7H, m), 1.95-2.08 (1H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 2.95-3.23 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.65-5.40 (1H, br), 6.88-7.08 (2H, m), 7.08-7.22 (1H, m), 8.90-9.25 (1H, br), 9.55-9.85 (1H, br).	Diclorhidrato
	235	-H	-H	-Cl	-H	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.05-1.13 (1H, m), 1.23-1.35 (2H, m), 1.50-1.78 (3H, m), 1.63 (3H, s), 1.71 (3H, s), 1.92-2.06 (1H, m), 2.31-2.36 (1H, m), 2.78 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.00-3.09 (1H, m), 3.15-3.26 (1H, m), 3.31 (1H, d, J = 12.7 Hz), 7.07-7.10 (1H, m), 7.15-7.18 (2H, m), 7.23-7.29 (1H, m), 9.50 (1H, brs), 9.79 (1H, brs)	Diclorhidrato
	236	$-CH_3$	-H	-Cl	-H	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.16-1.50 (2H, m), 1.60-1.81 (2H, m), 1.71 (3H, s), 1.91-2.30 (5H, m), 2.00 (3H, s), 2.60 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.32 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.81-3.84 (1H, m), 4.42 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.61-4.70 (1H, m), 7.42-7.50 (2H, m), 7.97 (1H, brs), 8.13 (1H, brs), 13.7 (1H, brs)	Diclorhidrato
	237	-H	-H	-Cl	-CN	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.05-1.20 (1H, m), 1.23-1.44 (2H, m), 1.54-2.10 (4H, m), 1.63 (3H, s), 1.68 (3H, s), 2.35-2.40 (1H, m), 2.89 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.19 (2H, br), 3.34 (1H, d, J = 12.7 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.62 (1H, brs), 8.90 (1H, br)	Clorhidrato
	238	$-CH_3$	-H	-Cl	-CN	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.01-1.15 (1H, m), 1.23-1.46 (2H, m), 1.50 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.61-1.98 (3H, m), 2.09-2.27 (2H, m), 2.72 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.87 (1H, d, J = 13.0 Hz), 2.91-3.03 (1H, m), 3.63-3.72 (1H, m), 3.84 (1H, d, J = 13.0 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 12.38 (1H, brs)	Clorhidrato
	239	-H	-H	-Cl	$-CH_3$	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.25-2.04 (7H, m), 1.75 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.48-2.53 (1H, m), 3.33 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.88-3.92 (1H, m), 3.97 (1H, d, J = 13.1 Hz), 4.10-4.17 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.00 (1H, s), 10.03-10.07 (1H, m), 10.20-10.30 (1H, m)	Clorhidrato

240	$-CH_3$	-H	-Cl	$-CH_3$	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.14-1.41 (3H, m), 1.47-1.74 (2H, m), 1.58 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.89-1.93 (1H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.72 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.83 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.00-3.15 (1H, m), 3.45-3.67 (1H, m), 3.85 (1H, d, J = 12.9 Hz), 7.11-7.22 (2H, m), 7.32 (1H, s), 12.24 (1H, brs)	Clorhidrato
241	-H	-H	-Cl	$-OCH_3$	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.41 (6H, m), 1.41-1.80 (7H,m), 1.88-2.05 (1H, m), 2.69-2.90 (2H, m), 2.93-3.05 (1H, m), 3.05-3.24 (1H,m), 3.83 (3H, s), 4.15-5.35 (1H, br), 7.02-7.25 (3H, m), 8.87-9.18 (1H, br), 9.40-9.72 (1H, br).	Diclorhidrato
242	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.13-1.24 (1H, m), 1.25-1.36 (2H, m), 1.60-1.83 (3H, m), 1.64 (3H, s), 1.74 (3H, s), 1.88-2.02 (1H, m), 2.32-2.37 (1H, m), 2.80 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.12-3.16 (1H, m), 3.22-3.29 (1H, m), 3.38 (1H, d, J = 12.5 Hz), 7.19-7.22 (2H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 9.52 (1H, brs), 9.81 (1H, brs)	Clorhidrato
243	$-CH_3$	-H	-H	-Cl	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.02-1.40 (3H, m), 1.48-1.75 (2H, m), 1.61 (3H, s), 1.63 (3H, s), 1.80-2.02 (1H, m), 2.11-2.16 (2H, m), 2.74 (3H, d, J = 5.0 Hz), 2.88 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.10-3.22 (1H, m), 3.66-3.78 (1H, m), 3.93 (1H, d, J = 12.9 Hz), 7.30-7.38 (4H, m), 12.28 (1H, brs)	Clorhidrato
244	-H	-H	$-CH_3$	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.79 (13H, m), 1.79-1.95 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.58-3.08 (4H, m), 3.10-4.90 (3H, br), 6.48 (2H, s), 6.89-7.00 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz).	Fumarato
245	-H	-H	$-OCH_3$	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.45 (6H ,m), 1.45-1.82 (7H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.78-3.10 (3H, m), 3.10-3.27 (1H, m), 3.65 (3H, s), 4.00-4.55 (1H, br), 6.73 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 6.80 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.80-9.19 (1H, br), 9.51-8.85 (1H, br).	Diclorhidrato
246	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.15-1.45 (3H, m), 1.58-1.81 (3H, m), 1.65 (3H, s), 1.75 (3H, s), 1.88-2.04 (1H, m), 2.32-2.38 (1H, m), 2.82 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.12-3.31 (2H, m), 3.38 (1H, d, J = 12.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.57 (1H, br), 9.82 (1H, br)	Clorhidrato
247	$-CH_3$	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.23-1.49 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 1.69 (3H, s), 1.91 (3H, s), 1.91-2.15 (3H, m), 2.22-2.28 (1H, m), 2.79 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.23 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.64-3.76 (1H, m), 4.33 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.43-4.52 (1H, m), 7.56(1H, d, J = 8.7 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.3 Hz), 12.88 (1H, brs)	Clorhidrato
248	-H	-H	-H	$-OCH_3$	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.02-1.50 (7H, m), 1.50-1.82 (6H, m), 1.96-2.18 (1H, m), 2.60-3.60 (4H, m), 3.76 (3H, s), 6.85-7.10 (2H, m), 7.10-7.68(2H, m), 8.60-10.90 (3H, m).	Diclorhidrato
249	-H	-H	$-OCH_3$	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) *δ* ppm at 80 °C: 1.00-1.43 (6H, m), 1.49-1.77 (7H, m), 1.97-2.08 (1H, m), 2.81 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.84-2.93 (1H, m), 3.04-3.18 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.30-4.57 (1H, br), 6.68-6.74 (1H, m), 6.86 (1H, dd, J = 2.5, 7.9 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.6, 11.4 Hz), 8.94-9.25 (1H, br), 9.49-9.80 (1H, br).	Diclorhidrato

Tabla 34

Configuración Absoluta



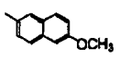
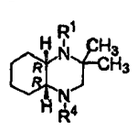
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
250	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.10-1.47 (3H, m), 1.48-2.16 (4H, m), 1.68 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.30-2.54 (1H, m), 2.95 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.20-3.50 (2H, br), 3.52 (1H, d, J = 12.6 Hz), 7.37-7.52 (2H, m), 7.60-8.00 (4H, m), 9.18-10.05 (2H, br)	Clorhidrato
251	$-CH_3$		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.20-1.35 (1H, m), 1.41-1.55 (1H, m), 1.59-1.82 (2H, m), 1.75 (3H, s), 1.91-2.01 (1H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.30-2.44 (2H, m), 2.85 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.49 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.07-4.19 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.82-5.01 (1H, m), 7.59-7.66 (2H, m), 7.89-8.04 (4H, m), 8.87 (1H, br), 13.11 (1H, brs)	Diclorhidrato
252	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm: 0.84-1.25 (2H, m), 1.25-1.45 (5H, m), 1.45-1.55 (1H, m), 1.55-1.80 (5H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.82 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.97-3.11 (2H, m), 3.36-3.51 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.50-7.59 (3H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.89-7.96 (1H, m), 8.42-8.48 (1H, m), 8.97-9.24 (1H, br), 9.50-9.80 (1H, br).	Clorhidrato
253	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.23-2.17 (8H, m), 1.76 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.48-2.53 (1H, m), 3.27 (1H, d, J = 1.23 Hz), 3.68-4.18 (3H, m), 3.94 (3H,s), 7.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.74 (1H, brs), 7.79-7.85 (2H, m), 8.24 (1H, brs), 8.87-10.19 (2H, br)	Diclorhidrato
254	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.20-2.05 (8H, m), 1.73 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.44-2.48 (1H, m), 3.15 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.55-3.88 (3H, br), 7.36 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.49-7.69 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.14 (1H, brs), 9.94 (2H, brs)	Diclorhidrato

Tabla 35

Configuración Absoluta



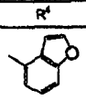
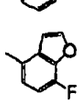
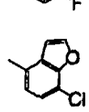
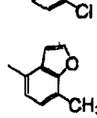
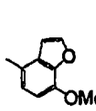
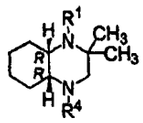
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Sal
255	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.82 (13H, m), 1.97-2.12 (1H, m), 2.80-3.35 (4H, m), 6.67-6.72 (1H, br), 6.72-7.20 (2H, m), 7.23-7.35 (1H, m), 7.35-7.53 (1H, m), 7.89 (1H, brs), 9.00-9.50 (1H, br), 9.55-10.10 (1H, br).	Diclorhidrato
256	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 0.96-1.26 (2H, m), 1.26-1.51 (5H, m), 1.51-1.61 (1H, m), 1.61-1.76 (5H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 2.80 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.05-3.32 (3H, m), 3.56-4.12 (1H, br), 7.01 (1H, dd, J = 3.8, 8.5 Hz), 7.08-7.16 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.10-9.35 (1H, br), 9.38-9.75 (1H, br).	Diclorhidrato
257	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 0.98-1.27 (2H, m), 1.27-1.48 (4H, m), 1.48-1.60 (2H, m), 1.60-1.80 (5H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.84 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.05-3.35 (3H, m), 3.45-3.80 (1H, br), 7.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.08-7.13 (1H, br), 7.36 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.98-9.35 (1H, br), 9.35-9.72 (1H, br).	Diclorhidrato
258	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm: 0.82-1.05 (2H, m), 1.07 (3H, s), 1.18-1.43 (3H, m), 1.49 (3H, s), 1.56-1.68 (1H, m), 1.68-1.90 (3H, m), 2.35-2.51 (4H, m), 2.51-2.70 (1H, m), 2.78-2.92 (2H, m), 6.83-6.89 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.1 Hz).	–
259	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 0.96-1.25 (2H, m), 1.25-1.60 (6H, m), 1.60-1.79 (5H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.76 (1H, d, J = 12.3 Hz), 2.89-3.37 (3H, m), 3.83 (3H, s), 4.52-4.66 (1H, br), 6.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.95 (1H, d, = 8.4 Hz), 6.98-7.09 (1H, br), 7.87 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.02-9.40 (1H, br), 9.40-9.75 (1H, br).	Diclorhidrato
260	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 1.03-1.44 (6H, m), 1.51-1.79 (7H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.87 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.94-3.05 (1H, m), 3.10-3.23 (2H, m), 4.64-5.12 (1H, br), 6.66 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.33-7.36 (1H, br), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.69 (1H, J = 2.2 Hz), 8.97-9.26 (1H, br), 9.45-9.82 (1H, br).	Diclorhidrato

Tabla 36

Configuración Absoluta



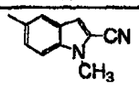
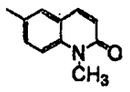
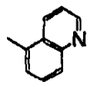
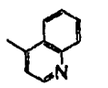
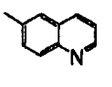
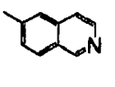
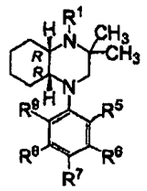
Ejemplo	R^1	R^4	NMR	Punto de fusión (°C)	Sal
261	-H			209.8 - 214.2	Fumarato
262	-H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm: 1.00-1.44 (6H, m), 1.50-1.79 (7H, m), 1.98-2.08 (1H, m), 2.82-3.00 (2H, m), 3.00-3.25 (2H, m), 3.61 (3H, s), 6.62 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.38-7.48 (1H, m), 7.48-7.58 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.98-8.62 (1H, br), 9.14-9.37 (1H, br), 9.65-9.88 (1H, br).		Diclorhidrato
263	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm: 0.87-1.03 (1H, m), 1.09 (3H, m), 1.16-1.48 (4H, m), 1.48-1.66 (5H, m), 1.65-1.88 (2H, m), 2.47-2.60 (1H, m), 2.65 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.76 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.80-3.04 (1H, m), 7.25 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 4.2, 8.5 Hz), 7.65-7.72 (1H, m), 7.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.85 (1H, d, J= 8.5 Hz), 8.90 (1H, dd, J = 1.7, 4.2 Hz).		–
264	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm: 0.93-1.12 (5H, m), 1.22-1.48 (3H, m), 1.55-1.70 (4H, m), 1.73-1.90 (3H, m), 2.50 (1H, d, J = 11.5 Hz), 2.55-2.65 (1H, m), 2.82-3.05 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.49-7.56 (1H, m), 7.65-7.72 (1H, m), 8.05-8.10 (1H, m), 8.38 (1H, dd, J = 1.0, 8.4 Hz), 8.84 (1H, d, J = 4.8 Hz).		–
265	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm: 0.80-1.17 (5H, m), 1.21-1.50 (6H, m), 1.61-1.88 (4H, m), 2.42-2.50 (1H, m), 2.74 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.80-2.90 (1H, m), 2.98 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.31-7.39 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 8.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 1.1, 8.3 Hz), 8.81 (1H, dd, J = 1.7, 4.2 Hz).		–
266	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm: 1.04-1.20 (4H, m), 1.20-1.48 (7H, m), 1.67-1.86 (3H, m), 1.96 (1H, dd, J = 3.0, 13.0), 2.61-2.70 (1H, m), 2.82-2.95 (2H, m), 3.07 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 2.1, 8.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 5.8 Hz), 9.09 (1H, s).		–

Tabla 37

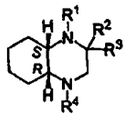
Configuración absolula



Ejemplo	R1	R5	R6	R7	R8	R9	NMR	Sal
267	-H	-H	-H	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.99-1.44 (6H, m), 1.44-1.80 (7H, m), 1.93-2.10 (1H, m), 2.75-2.88 (2H, m), 2.89-3.28 (2H,m), 5.08-6.60 (1H, br), 7.10-7.33 (4H, m), 8.86-9.42 (1H, br), 9.58-9.94 (1H, br).	Diclorhidrato
268	-H	-H	$-OCH_3$	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 1.00-1.43 (6H, m), 1.49-1.77 (7H, m), 1.97-2.08 (1H, m), 2.81 (1H, d, J = 12.3 Hz), 2.84-2.93 (1H, m), 3.04-3.18 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.30-4.57 (1H, br), 6.68-6.74 (1H, m), 6.86 (1H, dd, J = 2.5, 7.9 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.6, 11.4 Hz), 8.94-9.25 (1H, br), 9.49-9.80 (1H, br).	Diclorhidrato
269	-H	-H	-Cl	-CN	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.02-1.17 (1H, m), 1.25-1.44 (2H, m), 1.62-2.05 (4H, m), 1.63 (3H, s), 1.68 (3H, s), 2.35-2.41 (1H, m), 2.69 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.20 (2H, br), 3.35 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.61 (1H, brs), 9.89 (1H, br)	Clorhidrato
270	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.45 (6H, m), 1.45-1.80 (7H, m), 1.88-2.06 (1H, m), 2.70-3.05 (3H, m), 3.08-3.28 (1H, m), 3.50-3.94 (1H, br), 7.13 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.66-9.20 (1H, br), 9.20-9.80 (1H, br).	Diclorhidrato
271	-H	-H	$-OCH_3$	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.45 (6H, m), 1.45-1.83 (7H, m), 1.90-2.08 (1H, m), 2.70-2.87 (1H, m), 2.87-3.08 (2H, m), 3.08-3.28 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.72 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 6.79 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.73-9.10 (1H, br), 9.34-9.70 (1H, br).	Clorhidrato
272	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.98-1.14 (1H, m), 1.28-1.39 (2H, m), 1.55-1.78 (3H, m), 1.62 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.92-2.05 (1H, m), 2.30-2.35 (1H, m), 2.73 (1H, d, J = 12.5 Hz), 2.95-3.03 (1H, m), 3.11-3.23 (1H, m), 3.28 (1H, d, J = 12.5 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.49 (1H, br), 9.79 (1H, br)	Clorhidrato
273	$-CH_3$	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.23-1.49 (2H, m), 1.60-1.74 (2H, m), 1.69 (3H, s), 1.87-2.15 (3H, m), 1.91 (3H, s), 2.21-2.28 (1H, m), 2.78 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.22 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.63-3.75 (1H, m), 4.32 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.42-4.51 (1H, m), 7.56(1H, d, J = 8.7 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.7, 2.0 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.0 Hz), 12.71 (1H, brs)	Clorhidrato

Tabla 38

Configuración Absoluta



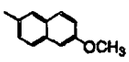
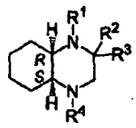
Ejemplo	R^1	R^2,R^3	R^4	NMR	Sal
274		-H, -H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.25-1.7 (5H, m), 1.75-1.9 (1H, m), 2.05-2.2 (2H, m), 2.3-2.4 (1H, m), 2.6-2.7 (1H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 2.92 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.0-3.15 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 4.20 (1H, d, J = 13.1Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.3-7.4 (4H, m).	–
275	-H	-H, -H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.4 (2H, m), 1.4-1.5 (1H, m), 1.5-1.95 (4H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.85-3.2 (2H, m), 3.25-3.4 (1H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 3.85-4.1 (1H, m), 6.48 (1H, br), 6.80 (1H, dd, J = 7.2, 7.2Hz), 6.9-7.0 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 9.22 (1H, br), 9.67 (1H, br).	Diclorhidrato
276	-H	-$(CH_2)_3$-		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.25-1.4 (2H, m), 1.4-2.35 (10H, m), 2.3-2.6 (2H, m), 3.04 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.35-3.5 (1H, m), 3.67 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.7-4.3 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 8.95-9.2 (1H, m), 10.1-10.3 (1H, m).	Diclorhidrato
277	-H	-$(CH_2)_3$-		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.05-1.35 (3H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.45-1.65 (3H, m), 1.65-1.9 (5H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.0-2.1 (1H, m), 2.2-2.3 (1H, m), 2.93 (1H, d, J = 11.4Hz), 3.25-3.35 (1H, m), 3.39 (1H, d, J = 11.4Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 3.89 (3H, s), 7.01 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.5Hz), 7.07 (1H, dd, J = 2.6, 8.8Hz), 7.25-7.3 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.61 (1H, d, J = 9.1Hz).	–
278	-H	-$(CH_2)_3$-		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.35 (2H, m), 1.4-2.15 (10H, m), 2.35-2.6 (2H, m), 3.14 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.4-3.55 (1H, m), 3.64 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.95-4.05 (1H, m), 4.05-4.4 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J = 2.4, 8.9Hz), 7.31 (1H, d, J = 5.3Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.69 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.9Hz), 8.9-9.1 (1H, m), 11-12.5 (1H, m).	Diclorhidrato

Tabla 39

Configuración Absoluta



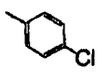
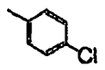
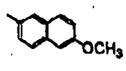
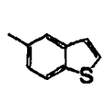
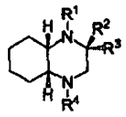
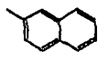
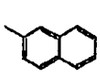
Ejemplo	R^1	R^2, R^3	R^4	NMR	Punto de fusión (°C)	Sal
279		-H, -H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.25-1.5 (4H, m), 1.55-1.7 (1H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 2.05-2.2 (2H, m), 2.3-2.4 (1H, m), 2.6-2.7 (1H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 2.92 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.0-3.15 (2H, m), 3.65-3.8 (1H, m), 4.20 (1H, d, J = 13.1Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.3-7.4 (4H, m).		—
280	-H	-H, -H		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.4 (2H, m), 1.4-1.5 (1H, m), 1.5-1.95 (4H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.25-3.4 (1H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 3.95-4.1 (1H, m), 5.65 (1H, br), 6.79 (1H, dd, J = 7.2, 7.2Hz), 6.9-7.0 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 9.16 (1H, br), 9.81 (1H, br).		Diclorhidrato
281	-H	$-(CH_2)_3-$		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.25-1.4 (2H, m), 1.4-2.15 (10H, m), 2.3-2.6 (2H, m), 3.03 (1H, d, J = 12.5Hz), 3.35-3.5 (1H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 8.9-9.15 (1H, m), 10.05-12.5 (1H, m).		Diclorhidrato
282	-H	$-(CH_2)_3-$		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.05-1.35 (3H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.45-1.65 (3H, m), 1.65-1.9 (5H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.0-2.1 (1H, m), 2.2-2.3 (1H, m), 2.93 (1H, d, J = 11.4Hz), 3.25-3.35 (1H, m), 3.39 (1H, d, J = 11.4Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 3.89 (3H, s), 7.01 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.6Hz), 7.07 (1H, dd, J = 2.6, 8.8Hz), 7.25-7.3 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.0Hz).		—
283	-H	$-(CH_2)_3-$		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.35 (2H, m), 1.4-2.15 (10H, m), 2.4-2.6 (2H, m), 3.15 (1H, d, J = 12.1Hz), 3.4-3.55 (1H, m), 3.64 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.95-4.1 (1H, m), 4.2-4.6 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J = 2.4, 8.9Hz), 7.31 (1H, d, J = 5.2Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.69 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.9Hz), 8.9-9.1 (1H, m), 10.1-10.3 (1H, m).		Diclorhidrato

Tabla 40

Configuración Relativa



Ejemplo	R^1	R^2	R^3	R^4	NMR	Sal
284	-H	-H	$-CH_3$		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.18-1.48 (2H, m), 1.62-2.08 (8H, m), 2.56-2.61 (1H, m), 3.63-3.86 (1H, m), 4.23 (1H, brs), 4.87 (3H, brs), 7.81-8.26 (7H, m), 9.60-9.81 (1H, m), 11.36 (1H, br), 14.02 (1H, brs)	Diclorhidrato
285	-H	-H	$-CH_3$		1H-NMR (DMSO) δppm : 1.02-1.43 (3H, m), 1.30 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.44-1.68 (4H, m), 1.95-2.20 (1H, m), 2.97-3.53 (6H, m), 7.26-7.48 (1H, br), 7.50 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.88-8.00 (1H, br), 7.88 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 9.28-10.12 (2H, br)	Diclorhidrato
286	-H	-H	$-CH_3$		1H-NMR (DMSO) δppm : 0.87-1.06 (1H, m), 1.17-1.35 (2H, m), 1.24 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.41-1.84 (4H, m), 1.92-2.07 (1H, m), 2.88-3.06 (3H, m), 3.24 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.31-3.52 (1H, br), 7.16 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.02-9.33 (1H, br), 9.50-9.85 (1H, br)	Diclorhidrato
287	-H	-H	$-C_2H_5$		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.05 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24-1.48 (2H, m), 1.51-2.14 (6H, br), 2.18-2.41 (1H, br), 2.43-2.76 (1H, m), 2.83-5.31 (5H, br), 7.33-8.24 (6H, br), 9.15-10.20 (1.3H, br), 11.04-11.76 (0.3H, br), 13.30-13.79 (0.4H, br)	Diclorhidrato
288	$-CH_3$	-H	$-C_2H_5$		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.06 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.22-2.25 (10H, m), 2.26-2.45 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.31-4.97 (4H, br), 7.36-8.02 (7H, m), 12.47-13.27 (1H, br)	Diclorhidrato
289	-H	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.80-2.47 (11H, m), 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.17 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.66-2.76 (1H, m), 2.85-3.18 (1H, br), 3.38-3.43 (1H, m), 3.65-4.01 (2H, m), 4.02-4.36 (1H, m), 7.54-7.81 (2H, m), 7.80-7.96 (5H, m), 9.37 (1H, brs), 9.80-10.49 (1H, br)	Diclorhidrato
290	-H	-H	$-C_2H_5$		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.07 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.25-1.42 (2H, m), 1.48-1.85 (7H, m), 1.93-2.10 (2H, m), 2.16-2.40 (1H, m), 2.50-2.69 (1H, m), 2.81-5.05 (4H, br), 7.33-8.76 (4H, br & m), 9.19-9.85 (1H, br), 11.09-11.67 (0.4H, br), 13.40-13.82 (0.6H, br)	Diclorhidrato
291	-H	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.80-2.44 (11H, m), 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.15 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.60-2.65 (1H, m), 2.78-3.09 (1H, m), 3.20-3.37 (1H, m), 3.45-4.16 (3H, m), 7.37 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.49-7.71 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.86-7.96 (1H, m), 8.01-8.47 (1H, br), 9.02-9.48 (1H, br), 9.69-10.18 (1H, br)	Diclorhidrato
292	-H	-H	$-C_2H_5$		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.07 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.23-1.50 (3H, m), 1.51-2.13 (6H, m), 2.16-2.39 (1H, m), 2.50-2.71 (1H, m), 2.90-6.09 (4H, br), 7.30-7.46 (1H, m), 7.48-8.33 (3H, br), 9.10-9.91 (1H, br), 10.85-11.65 (0.4H, br), 13.37-13.92 (0.6H, br)	Diclorhidrato
293	-H	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.80-2.45 (10H, m), 0.97 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.45 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.60-2.66 (1H, m), 2.74-3.05 (1H, m), 3.11-3.42 (1H, m), 3.51-3.97 (3H, m), 7.37 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.50-7.68 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.83-7.88 (1H, m), 8.02-8.53 (1H, br), 9.12-9.48 (1H, br), 9.66-10.18 (1H, br)	Diclorhidrato

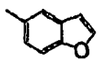
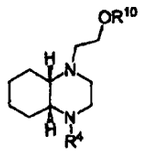
294	-H	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.87-2.38 (11H, m), 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.49-2.73 (1H, m), 2.73-3.11 (1H, m), 3.31-3.42 (1H, m), 3.52-4.26 (3H, m), 6.62 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.54-7.68 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.78-8.30 (1H, br), 8.94-9.51 (1H, br), 9.75-10.34 (1H, br)	Diclorhidrato
295	-H	-H	$-C_2H_5$		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.08 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.25-1.43 (2H, m), 1.54-2.05 (6H, m), 2.15-2.34 (1H, m), 2.50-2.64 (1H, m), 3.56 (1H, d, J = 11.1 Hz), 3.84-4.04 (1H, m), 4.10-4.46 (3H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.97 (1H, s), 9.25-9.53 (1H, br), 10.75-11.16 (1H, br)	Clorhidrato
296	-H	-H	$-C_2H_7$		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.93 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.2-1.4 (2H, m), 1.4-1.6 (3H, m), 1.6-1.9 (6H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 3.25 (1H, br), 3.5-3.6 (2H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.2-7.3 (2H m), 8.35-8.6 (1H, m), 9.3-9.5 (1H, m).	Clorhidrato

Tabla 41

Configuración Relativa



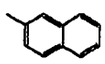
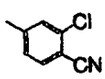
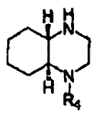
Ejemplo	R^{10}	R^4	NMR	Sal
297			1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.08 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.04-1.35 (4H, m), 1.53-1.80 (3H, m), 2.18-2.33 (2H, m), 2.60-2.76 (2H, m), 2.80-3.01 (3H, m), 3.09-3.13 (2H, m), 3.69-3.85 (2H, m), 7.29-7.48 (3H, m), 7.52-7.53 (1H, m), 7.73-7.80 (3H, m)	–
298			1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.08 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.04-1.37 (5H, m), 1.61-1.75 (2H, m), 1.79-1.84 (2H, m), 2.15-2.20 (1H, m), 2.32-2.40 (1H, m), 2.58-2.68 (1H, m), 2.71-2.80 (3H, m), 2.97-3.14 (2H, m), 3.18-3.28 (1H, m), 3.64-3.79 (2H, m), 6.93 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.5 Hz)	–
299			1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.07 (6H, s), 0.81-1.90 (3H, m), 0.90 (9H, s), 1.55-1.78 (4H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.48-2.54 (1H, m), 2.57-2.67 (1H, m), 2.72-2.82 (1H, m), 2.85-2.97 (4H, m), 3.68-3.81 (2H, m), 6.87 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.6 Hz)	–
300	-H		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.25-1.53 (2H, m), 1.61-1.70 (1H, m), 1.74-1.80 (2H, m), 1.89-2.04 (2H, m), 2.38-2.43 (1H, m), 3.08-3.16 (1H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 3.66-3.73 (1H, m), 3.88-3.94 (1H, m), 4.06-4.14 (3H, m), 4.35-4.43 (2H, m), 4.61-4.76 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.00 (1H, brs), 12.52 (1H, brs)	Clorhidrato

Tabla 42

Configuración Relativa



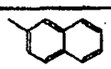
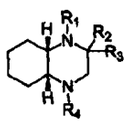
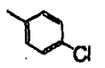
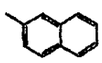
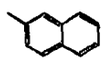
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
301		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.25-1.50 (2H, m), 1.60-2.05 (5H, m), 2.35-2.70 (1H, m), 2.81-5.38 (6H, br), 7.32-8.69 (7H, br), 9.47-10.31 (1H, br), 10.55-11.77 (0.45H, br), 13.51-14.36 (0.55H, br)	Clorhidrato
302		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.25-1.51 (2H, m), 1.63-2.09 (5H, m), 2.50-2.56 (1H, m), 3.56-3.91 (2H, m), 3.91-5.16 (4H, br), 7.46 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.55-8.76 (3H, br), 7.66 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.48-10.11 (1H, br), 10.94-11.83 (1H, br), 13.61-14.25 (1H, br)	Diclorhidrato
303		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.24-1.49 (2H, br), 1.51-2.00 (5H, m), 2.33-2.54 (1H, m), 3.30-3.79 (5H, m), 3.81-4.15 (1H, br),7.34 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.59 (1H, s), 10.01 (1H, brs), 10.14-10.56 (1H, br)	Clorhidrato

Tabla 43

Configuración Relativa



Ejemplo	R^1	R^2, R^3	R^4	NMR	Sal
304	-H	-$(CH_2)_5$-		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.2-1.35 (2H, m), 1.4-2.1 (10H, m), 2.3-2.5 (2H, m), 3.03 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.35-3.45 (1H, m), 3.68 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.9-4.0 (1H, m), 4.35 (1H, br), 6.95-7.05 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 8.9-9.1 (1H, m), 10.0-10.15 (1H, m).	Diclorhidrato
305	-H	-$(CH_2)_4$-		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.20-1.58 (2H, m), 1.60-2.17 (10H, m), 2.29-2.37 (1H, m), 2.48-2.67 (2H, m), 2.96-3.29 (1H, br), 3.33 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.60-3.98 (1H, br), 3.98-4.41 (2H, br), 7.56-7.60 (2H, m), 7.80-7.98 (4H, m), 8.11-8.71 (1H, br), 9.63-10.08 (1H, br), 10.13-10.67 (1H, br)	Clorhidrato
306	$-CH_3$	-$(CH_2)_4$-		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.20-1.33 (1H, m), 1.40-2.09 (12H, m), 2.24-2.44 (2H, m), 2.58-2.69 (1H, m), 2.83 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.45 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.58-3.83 (1H, m), 3.87-4.14 (1H, m), 4.08 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.74-4.98 (1H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 7.88-8.03 (4H, m), 8.42-8.20 (1H, br), 13.33 (1H, brs)	Diclorhidrato
307	H	-$(CH_2)_4$-		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.18-1.35 (1H, m), 1.41-2.17 (12H, m), 2.30-2.38 (1H, m), 2.51-2.67 (2H, m), 3.00-3.32 (1H, br), 3.36 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.65-4.47 (3H, br), 7.43 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.66-7.96 (1H, br), 7.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.12-8.19 (1H, br), 9.65-10.02 (1H, br), 10.29-10.63 (1H, br)	Diclorhidrato

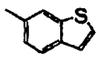
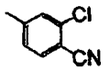
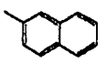
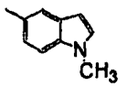
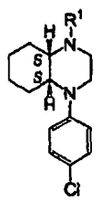
308	H	-$(CH_2)_4$-		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.20-1.36 (1H, m), 1.41-2.21 (12H, m), 2.29-2.37 (1H, m), 2.49-2.56 (1H, m), 2.61-2.67 (1H, m), 3.07-3.30 (1H, br), 3.36 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.66-3.97 (1H, br), 3.98-4.32 (2H, br), 7.38 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.59 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.67-7.90 (1H, br), 7.93 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.11-8.93 (1H, br), 9.56-10.03 (1H, br), 10.20-10.81 (1H, br)	Diclorhidrato
309	H	-$(CH_2)_4$-		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.91-1.13 (1H, m), 1.23-1.38 (2H, m), 1.46-2.12 (10H, m), 2.33-2.46 (3H, m), 2.76 (1H, d, J = 12.5 Hz), 2.94-3.12 (2H, m), 3.32 (1H, d, J = 12.5 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.5,2.4 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.75 (2H, brs)	Clorhidrato
310	H	-$(CH_2)_4$-		1H-NMR (DMSO) δppm : 0.96-2.27 (16H, m), 2.97-3.59 (4H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.31 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.93-9.28 (1H, br), 9.32-9.67 (1H, br)	Clorhidrato
311	H	-$(CH_2)_5$-		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.18-2.18 (16H, m), 2.30-2.35 (1H, m), 2.47-2.52 (1H, m), 3.04 (1H, br), 3.44-3.67 (3H, m), 7.47-7.61 (3H, m), 7.83-7.89 (4H, m), 9.64 (2H, br)	Clorhidrato
312	H	-$(CH_2)_5$-		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.89-1.01 (1H, m), 1.08-1.70 (15H, m), 1.86-1.90 (1H, m), 2.42-2.47 (1H, m), 2.64-2.73 (1H, m), 2.79 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.00-3.08 (1H, m), 3.15 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.76 (3H, s), 3.47-4.70 (3H, br), 6.36 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.49 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J = 8.6, 1.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.29 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.6 Hz)	Fumarato
313	H	-$(CH_2)_5$-		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.96-1.08 (1H, m), 1.23-1.45 (6H, m), 1.06-2.13 (8H, m), 2.20-2.25 (1H, m), 2.35-2.40 (1H, m), 2.62-2.67 (1H, m), 3.03-3.31 (4H, m), 7.03 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.49 (2H, brs)	Clorhidrato

Tabla 44

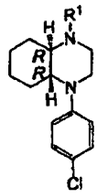
Configuración Absoluta



Ejemplo	R^1	NMR	Sal
314		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.9-1.1 (1H, m), 1.15-1.4 (3H, m), 1.55-1.7 (2H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 2.1-2.2 (1H, m), 2.25-2.45 (2H, m), 2.55-2.7 (1H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.21 (1H, d, J = 13.4Hz), 4.18 (1H, d, J = 13.4Hz), 7.05-7.1 (2H, m), 7.2-7.35 (7H, m).	–
315	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.9-1.4 (4H, m), 1.5-1.65 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.05-2.2 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.45-2.6 (2H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m).	–

Tabla 45

Configuración Absoluta



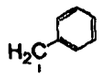
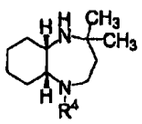
Ejemplo	R^1	NMR	Sal
316		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.1 (1H, m), 1.15-1.45 (3H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 2.1-2.25 (1H, m), 2.25-2.45 (2H, m), 2.55-2.7 (1H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 2.85-3.0 (2H, m), 3.21 (1H, d, J = 13.3Hz), 4.18 (1H, d, J = 13.4Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 7.2-7.35 (7H, m).	--
317	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-1.05 (1H, m), 1.1-1.4 (2H, m), 1.4-1.65 (3H, m), 1.65-1.8 (1H, m), 1.9-2.05 (1H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 3.0-3.2 (3H, m), 3.2-3.5 (1H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 9.2-9.7 (2H, m).	Clorhidrato
318	$-CH_3$	1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.9-1.4 (4H, m), 1.5-1.65 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.05-2.2 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.45-2.6 (2H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 7.0-7.15 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m).	--

Tabla 46

Configuración Relativa



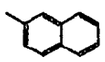
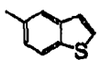
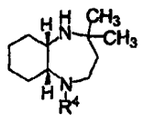
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
319		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.35 (3H, s), 1.45-1.67 (6H, m), 1.67-2.00 (4H, m), 2.16-2.30 (2H, m), 2.30-2.43 (1H, m), 3.39-3.48 (1H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.88-3.96 (1H, m), 3.99-4.08 (1H, m), 6.05-6.75 (1H, br), 7.10 (1H, s), 7.20-7.25 (1H, m), 7.25-7.34 (1H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.66-7.80 (3H, m), 8.22-8.35 (1H, br), 9.30-9.45 (1H, br).	Diclorhidrato
320		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 1.37-1.55 (5H, m), 1.55-1.70 (4H, m), 1.71-2.00 (4H, m), 2.19-2.40 (3H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.52-3.66 (1H, m), 3.84-3.97 (2H, m), 6.53-6.66 (1H, br), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.07-8.40 (1H, br), 9.20-9.57 (1H, br).	Diclorhidrato
321		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.32 (3H, s), 1.43-1.61 (6H, m), 1.65-1.89 (4H, m), 2.07-2.17 (1H, m), 2.17-2.27 (1H, m), 2.27-2.40 (1H, m), 3.27-3.36 (1H, m), 3.40-3.55 (1H, m), 3.79-3.90 (2H, m), 5.00-6.60 (1H, br), 6.84 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.19-8.35 (1H, br), 9.25-9.44 (1H, br).	Diclorhidrato
322		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.32 (3H, s), 1.40-1.63 (6H, m), 1.63-1.80 (4H, m), 2.07-2.25 (2H, m), 2.30-2.33 (1H, m), 3.27-3.38 (1H, m), 3.48-3.59 (1H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 3.86-3.95 (1H, m), 5.30-6.75 (1H, br), 6.83 (1H, d, J = 3.0, 9.1 Hz), 7.02 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.23-8.40 (1H, br), 9.22-9.45 (1H, br).	Diclorhidrato

Tabla 47

Configuración Relativa



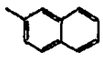
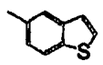
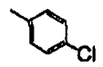
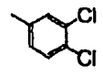
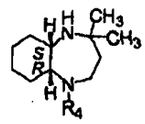
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
323		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.39 (3H, s), 1.43-1.65 (7H, m), 1.71-1.90 (4H, m), 1.93-2.06 (1H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 3.60-3.79 (4H, m), 5.40-6.15 (1H, br), 6.90 (1H, s), 7.09-7.20 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.65-7.72 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.60-8.80 (1H, br), 8.80-9.00 (1H, br).	Diclorhidrato
324		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 1.38-1.54 (10H, m), 1.69-2.02 (5H, m), 2.41-2.50 (1H, m), 3.65-3.85 (4H, m), 4.97-5.80 (1H, br), 6.94-7.10 (1H, br), 7.16-7.40 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.75-8.92 (1H, br), 8.92-9.30 (1H, br).	Diclorhidrato
325		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.33-1.52 (10H, m), 1.64-1.82 (4H, m), 1.82-1.93 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 3.40-3.54 (2H, m), 3.54-3.70 (2H, m), 4.45-5.20 (1H, br), 6.68 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.55-8.70 (1H, br), 8.75-8.92 (1H, br).	Diclorhidrato
326		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.33-1.59 (10H, m), 1.61-1.80 (5H, m), 2.33-2.45 (1H, m), 3.45-3.56 (2H, m), 3.56-3.71 (2H, m), 5.05-6.00 (1H, br), 6.65 (1H, dd, J = 2.8, 9.1 Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.70-8.89 (1H, br), 9.00-9.15 (1H, br).	Diclorhidrato

Tabla 48

Configuración Absoluta



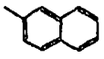
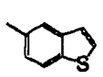
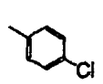
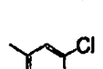
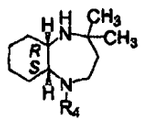
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
327		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.35 (3H, s), 1.45-1.67 (6H, m), 1.67-2.00 (4H, m), 2.16-2.30 (2H, m), 2.30-2.43 (1H, m), 3.39-3.48 (1H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.88-3.96 (1H, m), 3.09-4.08 (1H, m), 6.05-6.75 (1H, br), 7.10 (1H, s), 7.20-7.25 (1H, m), 7.25-7.34 (1H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.66-7.80 (3H, m), 8.22-8.35 (1H, br), 9.30-9.45 (1H, br).	Diclorhidrato
328		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 1.37-1.55 (5H, m), 1.55-1.70 (4H, m), 1.71-2.00 (4H, m), 2.18-2.40 (3H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.52-3.66 (1H, m), 3.84-3.97 (2H, m), 5.53-5.85 (1H, br), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.07-8.40 (1H, br), 9.20-9.57 (1H, br).	Diclorhidrato
329		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.33-1.52 (10H, m), 1.64-1.82 (4H, m), 1.82-1.93 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 3.40-3.54 (2H, m), 3.54-3.70 (2H, m), 4.45-5.20 (1H, br), 6.68 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.55-8.70 (1H, br), 8.75-8.92 (1H, br).	Diclorhidrato
330		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.32 (3H, s), 1.40-1.63 (6H, m), 1.63-1.80 (4H, m), 2.07-2.25 (2H, m), 2.30-2.33 (1H, m), 3.27-3.38 (1H, m), 3.48-3.59 (1H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 3.88-3.95 (1H, m), 5.30-6.75 (1H, br), 6.63 (1H, d, J = 3.0, 9.1 Hz), 7.02 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.23-8.40 (1H, br), 9.22-9.45 (1H, br).	Diclorhidrato

Tabla 49

Configuración Absoluta



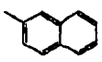
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
331		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.35 (3H, s), 1.45-1.67 (6H, m), 1.67-2.00 (4H, m), 2.16-2.30 (2H, m), 2.30-2.43 (1H, m), 3.39-3.48 (1H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.88-3.96 (1H, m), 3.99-4.08 (1H, m), 6.05-6.75 (1H, br), 7.10 (1H, s), 7.20-7.25 (1H, m), 7.25-7.34 (1H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.66-7.80 (3H, m), 8.22-8.35 (1H, br), 9.30-9.45 (1H, br).	Diclorhidrato
332		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 1.37-1.55 (5H, m), 1.65-1.70 (4H, m), 1.71-2.00 (4H, m), 2.19-2.40 (3H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.52-3.68 (1H, m), 3.84-3.97 (2H, m), 5.53-5.66 (1H, br), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.07-8.40 (1H, br), 9.20-9.57 (1H, br).	Diclorhidrato
333		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.33-1.52 (10H, m), 1.64-1.82 (4H, m), 1.82-1.93 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 3.40-3.54 (2H, m), 3.54-3.70 (2H, m), 4.45-5.20 (1H, br), 6.66 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.55-8.70 (1H, br), 8.75-8.92 (1H, br).	Diclorhidrato
334		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.32 (3H, s), 1.40-1.63 (6H, m), 1.63-1.90 (4H, m), 2.07-2.25 (2H, m), 2.30-2.33 (1H, m), 3.27-3.38 (1H, m), 3.48-3.59 (1H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 3.86-3.95 (1H, m), 5.30-6.75 (1H, br), 6.63 (1H, d, J = 3.0, 9.1 Hz), 7.02 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.23-8.40 (1H, br), 9.22-9.45 (1H, br).	Diclorhidrato

Tabla 50

Configuración Absoluta



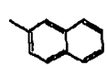
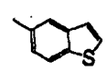
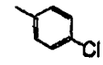
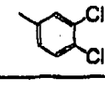
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
335		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.39 (3H, s), 1.43-1.65 (7H, m), 1.71-1.90 (4H, m), 1.93-2.06 (1H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 3.60-3.78 (4H, m), 5.40-6.15 (1H, br), 6.90 (1H, s), 7.09-7.20 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.65-7.72 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.60-8.80 (1H, br), 8.80-9.00 (1H, br).	Diclorhidrato
336		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 1.38-1.54 (10H, m), 1.69-2.02 (5H, m), 2.41-2.50 (1H, m), 3.55-3.85 (4H, m), 4.97-5.80 (1H, br), 6.94-7.10 (1H, br), 7.18-7.40 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.75-8.92 (1H, br), 8.92-9.30 (1H, br).	Diclorhidrato
337		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.33-1.52 (10H, m), 1.64-1.82 (4H, m), 1.82-1.93 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 3.40-3.54 (2H, m), 3.54-3.70 (2H, m), 4.45-5.20 (1H, br), 6.66 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.55-8.70 (1H, br), 8.75-8.92 (1H, br).	Diclorhidrato
338		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.33-1.58 (10H, m), 1.61-1.80 (5H, m), 2.33-2.45 (1H, m), 3.45-3.56 (2H, m), 3.56-3.71 (2H, m), 5.05-6.00 (1H, br), 6.65 (1H, dd, J = 2.8, 9.1 Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.70-8.89 (1H, br), 9.00-9.15 (1H, br).	Diclorhidrato

Tabla 51

Configuración Absoluta



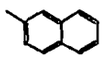
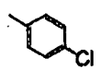
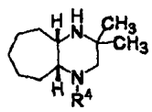
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
339		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.39 (3H, s), 1.43-1.65 (7H, m), 1.71-1.90 (4H, m), 1.93-2.06 (1H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 3.60-3.79 (4H, m), 5.40-6.15 (1H, br), 6.80 (1H, s), 7.09-7.20 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.65-7.72 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.60-8.80 (1H, br), 8.80-9.00 (1H, br).	Diclorhidrato
340		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 1.38-1.54 (10H, m), 1.69-2.02 (5H, m), 2.41-2.50 (1H, m), 3.55-3.85 (4H, m), 4.97-5.80 (1H, br), 6.94-7.10 (1H, br), 7.18-7.40 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.75-8.92 (1H, br), 8.92-9.30 (1H, br).	Diclorhidrato
341		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.33-1.52 (10H, m), 1.64-1.82 (4H, m), 1.82-1.93 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 3.40-3.54 (2H, m), 3.54-3.70 (2H, m), 4.45-5.20 (1H, br), 6.88 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.18 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.55-8.70 (1H, br), 8.75-8.92 (1H, br).	Diclorhidrato
342		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.33-1.59 (10H, m), 1.61-1.90 (5H, m), 2.33-2.45 (1H, m), 3.45-3.56 (2H, m), 3.56-3.71 (2H, m), 5.05-6.00 (1H, br), 6.65 (1H, dd, J = 2.8, 9.1 Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.70-8.88 (1H, br), 9.00-9.15 (1H, br).	Diclorhidrato

Tabla 52

Configuración Relativa



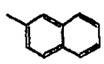
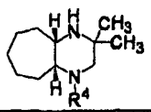
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
343		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.10-1.82 (14H, m), 2.23-2.44 (2H, m), 2.94 (1H, d, J = 13.3), 3.51 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.76-3.94 (1H, m), 4.10-4.22 (1H, m), 5.80-6.30 (1H, br), 7.11 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.22-7.31 (1H, m), 7.36-7.50 (2H, m), 7.66-7.85 (3H, m), 8.66-8.82 (1H, br), 9.60-9.08 (1H, br).	Diclorhidrato
344		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.10-1.38 (3H, m), 1.38-1.65 (6H, m), 1.65-1.92 (3H, m), 2.15-2.40 (2H, m), 2.89 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.37 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.77-3.95 (1H, m), 4.00-4.14 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Hz), 7.28-7.38 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.44-8.74 (1H, br), 9.65-9.90 (1H, br).	Clorhidrato
345		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.10-1.95 (14H, m), 2.16-2.45 (2H, m), 2.82 (1H, d, J = 13.5), 3.40 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.70-3.89 (1H, m), 3.89-4.07 (1H, m), 6.93 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.54-8.88 (1H, br), 9.66-9.89 (1H, br).	Clorhidrato
346		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.10-1.90 (14H, m), 2.18-2.45 (2H, m), 2.83 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.50 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.68-3.86 (1H, br), 3.94-4.07 (1H, br), 6.82 (1H, dd, J = 2.9, 9.0 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.42 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.55-8.88 (1H, br), 9.62-9.86 (1H, br).	Clorhidrato

Tabla 53

Configuración Relativa



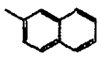
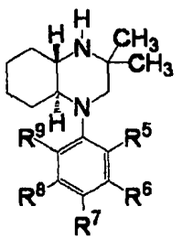
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
347		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.37 (3H, s), 1.42-1.88 (12H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 3.13 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.28-3.63 (3H, m), 3.92-4.48 (1H, br), 7.26-7.51 (4H, m), 7.78-7.92 (3H, m), 8.85-9.15 (1H, br), 9.50-9.70 (1H, br).	Diclorhidrato
348		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00 (3H, s), 1.20-1.70 (13H, m), 1.70-1.85 (1H, m), 2.70-2.95 (4H, m), 7.05 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.34 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.67 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.7 Hz).	–
349		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.33 (3H, s), 1.37-1.81 (12H, m), 2.07-2.22 (1H, m), 3.00 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.21-3.50 (3H, m), 3.88-4.20 (1H, br), 6.97 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.66-9.00 (1H, br), 9.33-9.65 (1H, m).	Diclorhidrato
350		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.33 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.50-1.80 (8H, m), 2.07-2.26 (1H, m), 3.07 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.32-3.65 (3H, m), 6.68 (1H, dd, J = 2.8, 8.9 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.70-8.92 (1H, br), 9.35-9.58 (1H, br).	Clorhidrato

Tabla 54

Configuración Relativa



Ejemplo	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	MS(M+1)
351	-H	-H	-H	-H	-H	**245**
352	-H	-H	$-CH_3$	-H	-H	**259**
353	-H	$-CH_3$	-H	-H	-H	**259**
354	-H	-F	-H	-H	-H	**263**
355	-H	-H	-CN	-H	-H	**270**
356	-H	$-CH_3$	$-CH_3$	-H	-H	**273**
357	-H	$-C_2H_6$	-H	-H	-H	**273**
358	-H	$-CH_3$	-H	$-CH_3$	-H	**273**
359	-H	-H	$-C_2H_6$	-H	-H	**273**
360	-H	$-OCH_3$	-H	-H	-H	**275**
361	-H	-F	-H	-F	-H	**281**
362	-H	$-CH_3$	-CN	-H	-H	**284**
363	-H	-H	$-(CH_2)_2CH_3$	-H	-H	**287**
364	-H	$-CH(CH_3)_2$	-H	-H	-H	**287**
365	-H	-H	$-CH(CH_3)_2$	-H	-H	**287**
366	-H	-F	-CN	-H	-H	**288**

367	-H	-CN	-H	-F	-H	**288**
368	-H	$-N(CH_3)_2$	-H	-H	-H	**288**
369	-H	-H	$-N(CH_3)_2$	-H	-H	**288**
370	-H	$-OC_2H_5$	-H	-H	-H	**289**
371	-H	$-CH_3$	$-OCH_3$	-H	-H	**289**
372	-H	-H	$-OCH_2CH_3$	-H	-H	**289**
373	-H	$-CH_3$	-F	$-CH_3$	-H	**291**
374	-H	-H	$-SCH_3$	-H	-H	**291**
375	-H	$-SCH_3$	-H	-H	-H	**291**
376	$-OCH_3$	-H	-H	-F	-H	**293**
377	-H	-F	-H	-Cl	-H	**297**
378	-H	-F	-F	-F	-H	**299**
379	-H	-H	$-C(CH_3)_3$	-H	-H	**301**
380	-H	$-CH_3$	$-OCH_3$	$-CH_3$	-H	**303**
381	-H	$-OCH(CH_3)_2$	-H	-H	-H	**303**
382	-H	$-OCH_3$	$-OCH_3$	-H	-H	**305**
383	-H	-H	$-SCH_2CH_3$	-H	-H	**305**
384	$-OCH_3$	-H	-H	-Cl	-H	**309**
385	-H	$-OCH_3$	-F	-F	-H	**311**
386	-H	-H		-H	-H	**311**

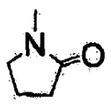
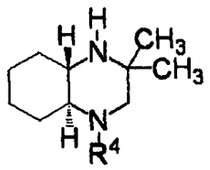
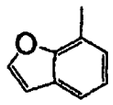
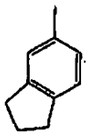
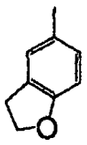
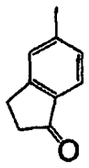
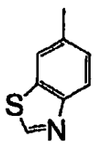
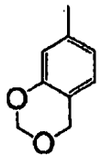
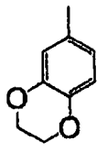
387	-H	$-CF_3$	-H	-H	-H	**313**
388	-H	-H	$-CF_3$	-H	-H	**313**
389	-Cl	-H	-Cl	-H	-H	**313**
390	-H	-Cl	-H	-Cl	-H	**313**
391	-H	$-CF_3$	$-CH_3$	-H	-H	**327**
392	-H	-H		-H	-H	**328**
393	-H	-H	$-OCF_3$	-H	-H	**329**
394	-H	$-CF_3$	-H	-F	-H	**331**
395	-F	-H	$-CF_3$	-H	-H	**331**
396	-H	-F	$-CF_3$	-H	-H	**331**
397	-F	$-CF_3$	-H	-H	-H	**331**
398	-H	$-CF_3$	-F	-H	-H	**331**
399	-H	$-CF_3$	$-OCH_3$	-H	-H	**343**
400	-H	$-CF_3$	-Cl	-H	-H	**347**

Tabla 55

Configuración Relativa



Ejemplo	R^4	MS(M+1)
401		285
402		285
403		287
404		299
405		302
406		303
407		303

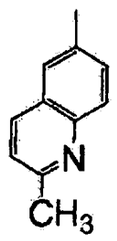
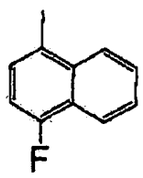
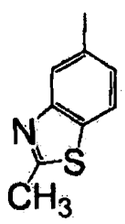
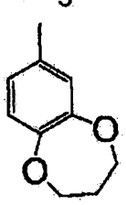
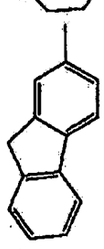
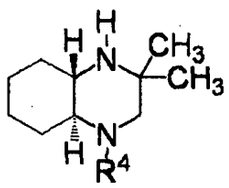
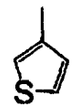
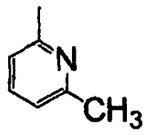
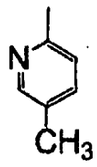
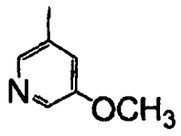
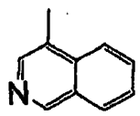
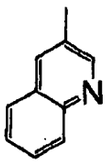
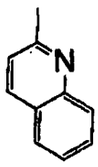
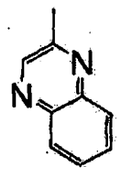
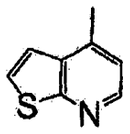
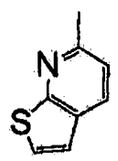
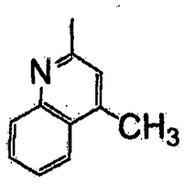
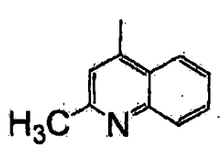
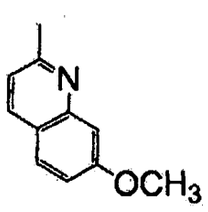
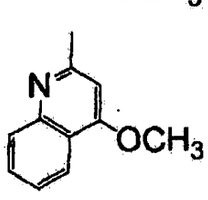
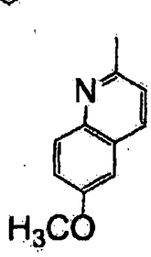
408		310
409		313
410		316
411		317
412		333

Tabla 56

Configuración Relativa



Ejemplo	R^4	MS(M+1)
413		251
414		260
415		260
416		276
417		296
418		296
419		296

420		297
421		302
422		302
423		310
424		310
425		326
426		326
427		326

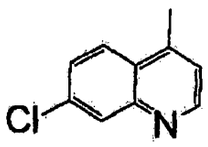
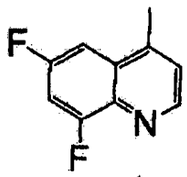
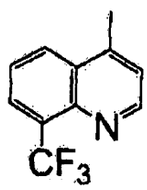
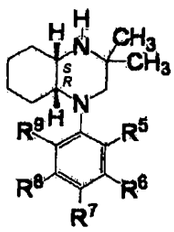
428		330
429		332
430		364

Tabla 57

Configuración Absoluta

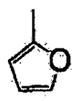
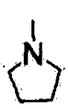
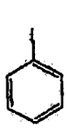
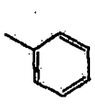


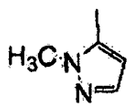
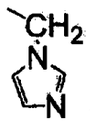
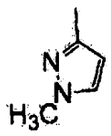
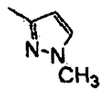
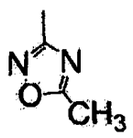
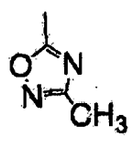
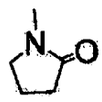
Ejemplo	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	MS(M+1)
431	-H	-H	-H	-H	-H	245
432	-H	-H	$-CH_3$	-H	-H	259
433	-H	$-CH_3$	-H	-H	-H	259
434	$-CH_3$	-H	-H	-H	-H	259
435	-H	-CN	-H	-H	-H	270
436	-CN	-H	-H	-H	-H	270
437	-H	-H	-CN	-H	-H	270
438	-H	$-CH_3$	$-CH_3$	-H	-H	273
439	-H	$-CH_3$	-H	$-CH_3$	-H	273
440	$-CH_3$	$-CH_3$	-H	-H	-H	273
441	-H	-H	$-C_2H_5$	-H	-H	273

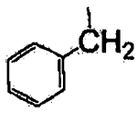
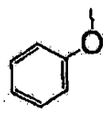
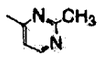
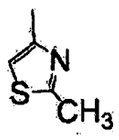
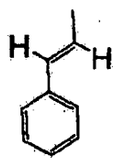
442	-H	$-OCH_3$	-H	-H	-H	**275**
443	$-OCH_3$	-H	-H	-H	-H	**275**
444	$-CH_3$	-F	-H	-H	-H	**277**
445	-H	$-CH_3$	-F	-H	-H	**277**
446	-F	-H	-H	$-CH_3$	-H	**277**
447	-H	-F	$-CH_3$	-H	-H	**277**
448	$-CH_3$	-H	-F	-H	-H	**277**
449	-F	-H	-H	-F	-H	**281**
450	-F	-H	-F	-H	-H	**281**
451	-H	$-CH_3$	-CN	-H	-H	**284**
452	-H	$-C(O)CH_3$	-H	-H	-H	**287**
453	-H	-H	$-C(O)CH_3$	-H	-H	**287**
454	$-CH_3$	-H	$-CH_3$	$-CH_3$	-H	**287**
455	-H	-H	$-CH(CH_3)_2$	-H	-H	**287**
456	-F	-H	-CN	-H	-H	**288**
457	-H	-F	-CN	-H	-H	**288**

458	-H	-CN	-F	-H	-H	**288**
459	-H	$-N(CH_3)_2$	-H	-H	-H	**288**
460	-H	-H	$-N(CH_3)_2$	-H	-H	**288**
461	$-CH_3$	-H	$-OCH_3$	-H	-H	**289**
462	-H	$-CH_3$	$-OCH_3$	-H	-H	**289**
463	-H	$-CH_3$	-F	$-CH_3$	-H	**291**
464	$-CH_3$	-F	$-CH_3$	-H	-H	**291**
465	-H	-H	$-SCH_3$	-H	-H	**291**
466	-H	$-SCH_3$	-H	-H	-H	**291**
467	$-OCH_3$	-H	-H	-F	-H	**293**
468	$-CH_3$	-Cl	-H	-H	-H	**293**
469	-H	$-CH_3$	-Cl	-H	-H	**293**
470	-H	-Cl	$-CH_3$	-H	-H	**293**
471	$-CH_3$	-H	-Cl	-H	-H	**293**
472	-F	-H	-H	-Cl	-H	**297**
473	-H	-F	-H	-Cl	-H	**297**

474	-F	-H	-Cl	-H	-H	297
475	-F	-F	-H	-F	-H	299
476	-H	-H	$-(CH_2)_3CH_3$	-H	-H	301
477	-H	-H	$-C(CH_3)_3$	-H	-H	301
478	-H	-H	$-CH_2N(CH_3)_2$	-H	-H	302
479	-H	$-CH_2N(CH_3)_2$	-H	-H	-H	302
480	$-OCH(CH_3)_2$	-H	-H	-H	-H	303
481	-H	$-CH_3$	$-OCH_3$	$-CH_3$	-H	303
482	-H	-Cl	-CN	-H	-H	304
483	-H	$-OCH_3$	-H	$-OCH_3$	-H	305
484	-H	$-OCH_3$	$-OCH_3$	-H	-H	305
485	$-OCH_3$	-H	-H	$-OCH_3$	-H	305
486	$-OCH_3$	-F	-H	-F	-H	311
487	-H	$-OCH_3$	-F	-F	-H	311
488	$-OCH_3$	-H	-F	-F	-H	311
489	-H	-H	$-OCHF_2$	-H	-H	311

490		-H	-H	-H	-H	**311**
491	-H	-H		-H	-H	**311**
492	-H		-H	-H	-H	**311**
493	-H		-H	-H	-H	**311**
494	$-CF_3$	-H	-H	-H	-H	**313**
495	-H	$-CF_3$	-H	-H	-H	**313**
496	-H	-H	$-CF_3$	-H	-H	**313**
497	-Cl	-H	-Cl	-H	-H	**313**
498	-H	-Cl	-H	-Cl	-H	**313**
499	-H	-H		-H	-H	**314**
500	-H	$-CH_3$	$-N(CH_3)_2$	$-CH_3$	-H	**316**
501		-H	-H	-H	-H	**321**
502	-H	-H		-H	-H	**321**
503	-H		-H	-H	-H	**321**
504	-H	-Cl	$-OC_2H_5$	-H	-H	**323**

505	-H	-H		-H	-H	325
506	-H		-H	-H	-H	325
507	-H	-H		-H	-H	325
508	-H		-H	-H	-H	325
509	-H	$-CF_3$	$-CH_3$	-H	-H	327
510	-H	-H		-H	-H	327
511	-H	-H		-H	-H	327
512	-H	-H		-H	-H	327
513	-H	-H		-H	-H	328
514	-H	$-OCF_3$	-H	-H	-H	329
515	$-OCF_3$	-H	-H	-H	-H	329
516	-H	-H	$-OCF_3$	-H	-H	329

517	-H	-F	$-CF_3$	-H	-H	**331**
518	-H	$-CF_3$	-F	-H	-H	**331**
519	-H	-H	$-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$	-H	-H	**332**
520	-H	$-OCH_3$	$-OCH_3$	$-OCH_3$	-H	**335**
521		-H	-H	-H	-H	**335**
522	-H	-H		-H	-H	**335**
523	-H	-H		-H	-H	**337**
524	-H		-H	-H	-H	**337**
525	-H	-H		-H	-H	**342**
526	-H	$-CF_3$	$-OCH_3$	-H	-H	**343**
527	-H	-H	$-O(CH_2)_5CH_3$	-H	-H	**345**
528	-H	-H	$-O(CH_2)_3N(CH_3)_2$	-H	-H	**346**
529	-H	-H		-H	-H	**347**
530	-H	-Cl	$-CF_3$	-H	-H	**347**

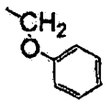
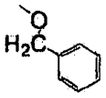
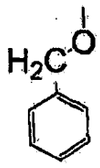
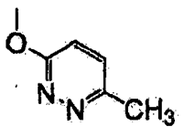
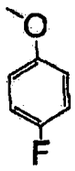
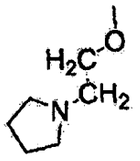
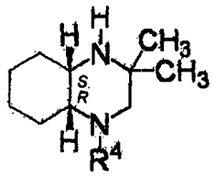
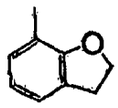
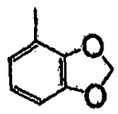
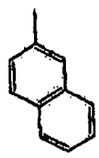
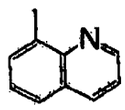
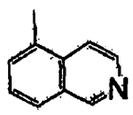
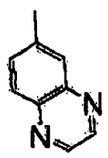
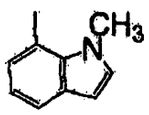
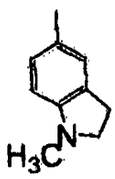
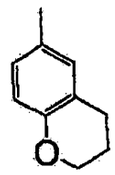
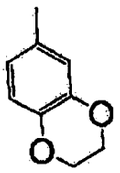
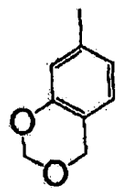
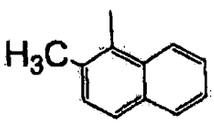
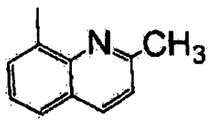
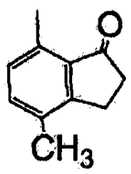
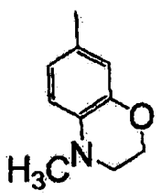
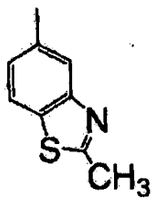
531	-H	$-CF_3$	-Cl	-H	-H	**347**
532	-Cl	-Cl	-H	-Cl	-H	**347**
533	-H		-H	-H	-H	**351**
534		-H	-H	-H	-H	**351**
535	-H		-H	-H	-H	**351**
536	-H	-H		-H	-H	**351**
537	-H	-H	$-SO_2N(CH_3)_2$	-H	-H	**352**
538	-H	-H		-H	-H	**353**
539	-H		-H	-H	-H	**355**
540	-H	-H		-H	-H	**358**
541	-H	-H	$-CH_2N(i\text{-}Pr)_2$	-H	-H	**358**
542	-H	$-CF_3$	-H	$-CF_3$	-H	**381**

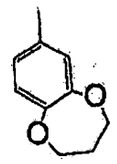
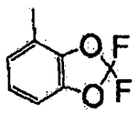
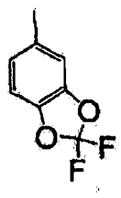
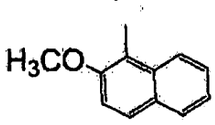
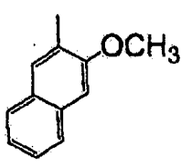
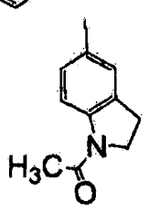
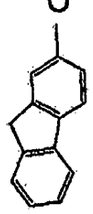
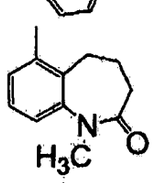
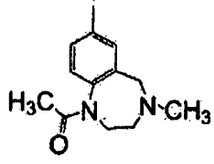
Tabla 58

Configuración Absoluta



Ejemplo	R^4	MS(M+1)
543		287
544		289
545		295
546		296
547		296
548		297
549		298
550		300

551		301
552		303
553		303
554		309
555		310
556		313
557		316
558		316

559		317
560		325
561		325
562		325
563		325
564		328
565		333
566		342
567		371

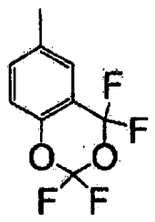
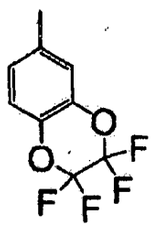
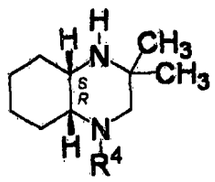
568		**375**
569		**375**

Tabla 59

Configuración Absoluta



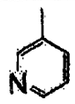
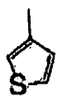
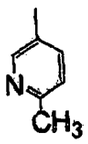
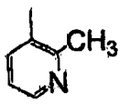
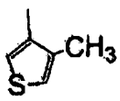
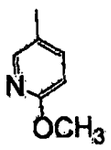
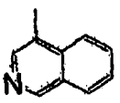
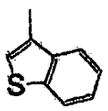
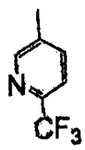
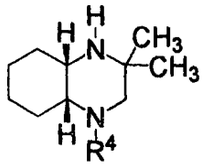
Ejemplo	R^4	MS(M+1)
570		246
571		251
572		260
573		260
574		265
575		276
576		286
577		301
578		314

Tabla 63

configuración relativa



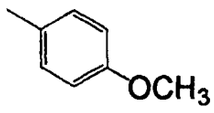
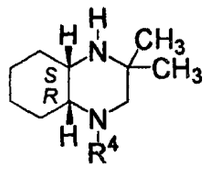
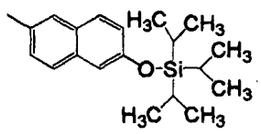
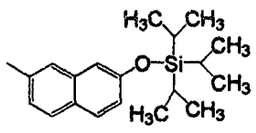
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
588		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.3 (2H, m), 1.3-1.45 (4H, m), 1.52 (3H, s), 1.6-1.9 (4H, m), 1.95-2.1 (1H, m), 2.93 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.11 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.68 (3H, d, J = 0.6Hz), 3.7-4.4 (3H, m), 6.82 (2H, d, J = 9.0Hz), 6.89 (2H, d, J = 9.1Hz), 8.09 (1H, br), 9.83 (1H, br)	2 clorhidrato

Tabla 64

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
589		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.07-1.15 (18H, m), 1.17-1.34 (12H, m), 1.35-1.50 (2H, m), 1.64-1.86 (4H, m), 2.82 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.04 (1H, d, J = 11.7Hz), 3.47-3.53 (1H, m), 3.69-3.78 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.03 (1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.23 (1H, d, J = 2.4, 9.1Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.55 (1H, d, J = 9.1Hz).	-
590		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.13 (18H, d, J = 7.3Hz), 1.20-1.36 (12H, m), 1.36-1.64 (2H, m), 1.68-1.86 (4H, m), 2.83 (1H, d, J = 12.0Hz), 3.12 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 6.82 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.86 (1H, dd, J = 2.4, 8.7Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.10 (1H, dd, J = 2.4, 9.0Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.0Hz).	-

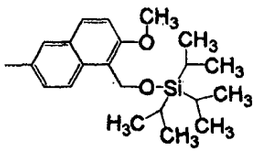
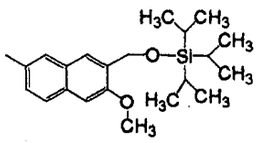
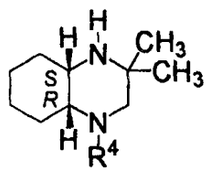
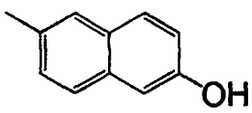
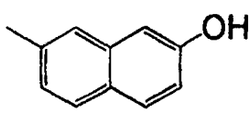
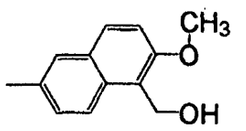
591		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.03-1.12 (18H, m), 1.12-1.32 (12H, m), 1.32-1.65 (2H, m), 1.66-1.84 (4H, m), 2.82 (1H, d, J = 11.7Hz), 3.08 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.47-3.53 (1H, m), 3.73-3.81 (1H, m), 3.88 (3H, s), 5.17 (1H, d, J = 11.0Hz), 5.24 (1H, d, J = 11.0Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.5Hz), 7.16 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.31 (1H, dd, J = 2.5, 9.4Hz), 7.58 (1H, d, J = 9.0Hz), 8.12 (1H, d, J = 9.4Hz).	-
592		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.14 (18H, d, J = 6.6Hz), 1.19-1.35 (13H, m), 1.35-1.65 (1H, m), 1.65-1.84 (4H, m), 2.83 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.04 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.93 (2H, d, J = 1.0Hz), 6.96 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.21 (1H, dd, J =2.4, 9.0Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.77 (1H, s).	-

Tabla 65

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
593		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.15-1.33 (9H, m), 1.33-1.50 (2H, m), 1.64-1.84 (4H, m), 2.82 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.04 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.49-3.56 (1H, m), 3.69-3.78 (1H, m), 6.96 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.99-7.06 (2H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.52-7.58 (2H, m).	-
594		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.17-1.36 (9H, m), 1.36-1.52 (2H, m), 1.65-1.86 (4H, m), 2.83 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.13 (1H, d, J = 12.0Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 6.8-6.85 (2H, m), 6.94 (1H, d, J =2.4Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.4, 9.1Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.60 (1H, d, J = 9.1Hz).	-
595		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.2 (1H, m), 1.2-1.4 (8H, m), 1.5-1.9 (5H, m), 2.69 (1H, d, J = 12.4Hz), 3.22 (1H, d, J = 12.5Hz), 3.62 (1H, br), 3.85 (3H, s), 3.95-4.05 (1H, m), 4.85 (2H, s), 6.53 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.28 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.39 (1H, dd, J = 2.5, 9.5Hz), 7.67 (1H, d, J = 9.0H), 7.98 (1H, d, J = 9.4Hz).	Fumarato

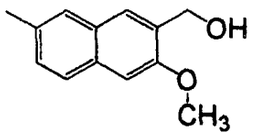
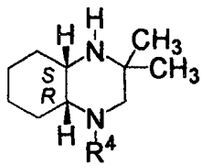
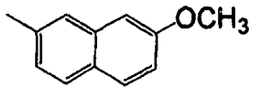
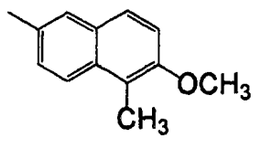
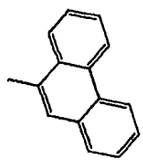
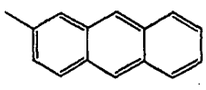
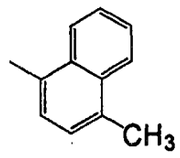
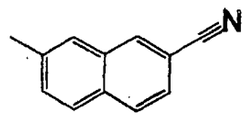
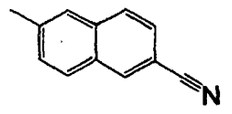
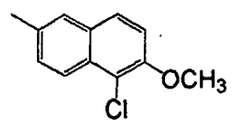
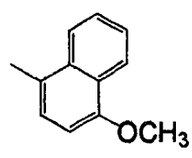
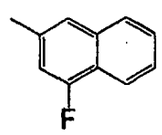
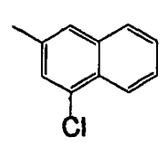
596		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.99 (1H, br), 1.15-1.35 (8H, m), 1.35-1.5 (2H, m), 1.5-1.85 (4H, m), 2.44 (1H, br), 2.81 (1H, d, J = 11.7Hz), 3.05 (1H, d, J = 11.8H), 3.45-3.55 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.79 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.02 (1H, s), 7.21-7.28 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 9.0Hz).

Tabla 66

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
597		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.15-1.65 (11H, m), 1.65-1.9 (4H, m), 2.84 (1H, d, J = 12.0Hz), 3.13 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.50 (1H, bs), 3.75-3.85 (1H, m), 3.89 (3H, s), 6.89 (1H, dd, J = 2.5, 8.8Hz), 6.92 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.11 (1H, dd, J = 2.4, 9.0Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.60 (1H, d, J = 9.0Hz).	-
598		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.08 (1H, br), 1.15-1.35 (8H, m), 1.35-1.5 (2H, m), 1.65-1.85 (4H, m), 2.50 (3H ,s), 2.82 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.07 (1H, d, J = 11.7Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 2.6Hz), 7.18 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.30 (1H, dd, J = 2.6, 9.4Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.4Hz).	-
599		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.81-1.00 (1H, m), 1.03-1.13 (1H, m), 1.27 (3H, s), 1.33-1.43 (2H, m), 1.46 (3H, s), 1.54-1.72 (2H, m), 1.72-1.82 (1H, m), 1.85-2.0 (1H, m), 2.69 (1H, d, J = 11.1Hz), 3.3-3.4 (2H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.5-7.55 (2H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.3-8.4 (1H, m), 8.55-8.65 (1H, m), 8.65-8.75 (1H, m).	-
600		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.00 (1H, br), 1.19-1.37 (8H, m), 1.39-1.51 (2H, m), 1.68-1.79 (3H, m), 1.79-1.93 (1H, m), 2.90 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.18 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.3-7.45 (3H, m), 7.8-7.95 (3H, m), 8.15 (1H, s), 8.25 (1H, s).	-

601		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-1.0 (1H, m), 1.0-1.1 (1H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.5-1.65 (7H, m), 1.65-1.85 (2H, m), 1.85-2.1 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.76 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.3-3.5 (1H, m), 3.51 (1H, d, J = 13.1Hz), 4.15-4.3 (1H, m), 7.02 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.5-7.65 (2H, m), 7.95-8.15 (2H, m), 8.25-8.35 (1H, m), 9.6-9.8 (1H, m).	Clorhidrato
602		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.29-1.51 (6H, m), 1.56 (3H, s), 1.65-2.1 (5H, m), 3.09 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.62 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.2-4.3 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.50 (1H, dd, J = 1.6, 8.4Hz), 7.63 (1H, dd, J = 2.5, 9.2Hz), 7.87-7.98 (2H, m), 8.11-8.29 (2H, m), 9.74 (1H, br).	Clorhidrato
603		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.32-1.54 (6H, m), 1.58 (3H, s), 1.67-1.90 (3H, m), 1.90-2.14 (2H, m), 3.11 (1H, d, J = 13.8Hz), 3.71 (1H, d, J = 13.8Hz), 3.75-3.9 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 7.29 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.5-7.65 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.91 (1H, d, J = 9.2Hz), 8.25-8.45 (2H, m), 9.9-10.1 (1H, m).	Clorhidrato
604		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.96 (1H, br), 1.15-1.35 (8H, m), 1.35-1.5 (2H, m), 1.65-1.9 (4H, m), 2.83 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.09 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.99 (3H, s), 6.95 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.20 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.37 (1H, dd, J = 2.5, 9.4Hz), 7.56 (1H, d, J = 9.0Hz), 8.06 (1H, d, J = 9.3Hz).	
605		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.9-1.0 (1H, m), 1.1-1.2 (1H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.52 (3H, s), 1.55-1.7 (4H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.73 (1H, d, J = 12.5Hz), 3.3-3.6 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.15-4.3 (1H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.5-7.55 (1H, m), 7.55-7.6 (1H, m), 7.95 (1H, br), 8.16 (1H, dd, J = 1.0, 8.3Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.1Hz), 9.45-9.6 (1H, m).	Clorhidrato
606		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.26-1.51 (6H, m), 1.57 (3H, s), 1.66-2.12 (5H, m), 3.06 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.57 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.74-3.86 (1H, m), 4.15-4.26 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.28-7.37 (2H, m), 7.43-7.52 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.2Hz), 8.23 (1H, br), 9.90 (1H, br).	Clorhidrato
607		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.28-1.52 (6H, m), 1.57 (3H, s), 1.64-1.97 (4H, m), 2.02-2.16 (1H, m), 3.08 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.56 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.95-4.1 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.36-7.45 (1H, m), 7.45-7.54 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.1-8.35 (1H, m), 9.90 (1H, br).	Clorhidrato

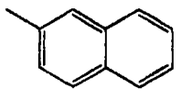
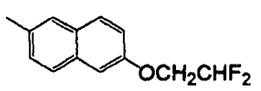
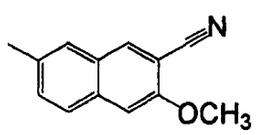
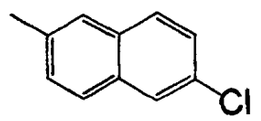
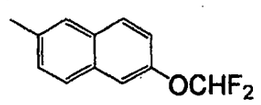
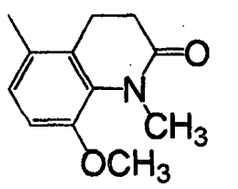
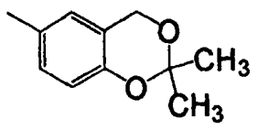
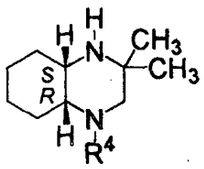
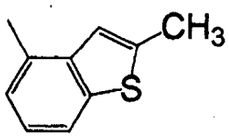
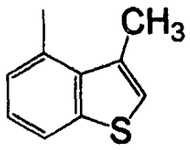
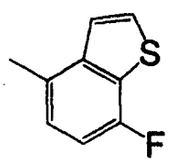
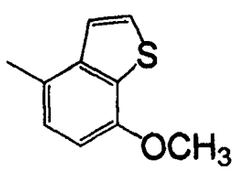
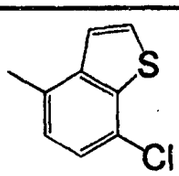
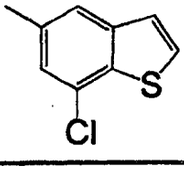
608		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.26-1.52 (6H, m), 1.57 (3H, s), 1.66-2.02 (4H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 3.07 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.51 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.65-3.9 (2H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.22-7.3 (1H, m), 7.35-7.47 (2H, m), 7.65-7.85 (3H, m), 8.1-8.3 (1H, m), 9.8-10.0 (1H, m).	2 Clorhidrato
609		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.06-1.16 (1H, m), 1.16-1.39 (8H, m), 1.46-1.78 (4H, m), 1.78-1.93 (1H, m), 2.81 (1H, d, J = 12.2Hz), 2.9-4.0 (5H, m), 4.30-4.42 (2H, m), 6.27-6.58 (2H, m), 7.06 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.10 (1H, dd, J = 2.6, 8.9Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.5Hz), 7.35 (1H, dd, J = 2.6, 9.4Hz), 7.61-7.68 (2H, m).	1/2 Fumarato
610		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.23-1.52 (6H, m), 1.59 (3H, s), 1.64-2.03 (4H, m), 2.03-2.16 (1H, m), 3.07 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.45 (1H, d, J = 14.0Hz), 3.75-3.85 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.1-4.2 (1H, m), 4.77 (1H, br), 7.25 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.46 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J =2.4, 9.2Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.2Hz), 8.23 (1H, s), 8.25-8.4 (1H, m), 10.13 (1H, br).	2 Clorhidrato
611		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.12-1.20 (1H, m), 1.21-1.39 (8H, m), 1.47-1.79 (4H, m), 1.79-1.95 (1H, m), 2.84 (1H, d, J = 12.3Hz), 2.85-3.75 (5H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 6.54 (2H, s), 7.12 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.34 (1H, dd, J = 2.2, 8.7Hz), 7.43 (1H, dd, J = 2.4, 9.2Hz), 7.65-7.75 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 2.1Hz).	Fumarato
612		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.05-1.19 (1H, m), 1.19-1.40 (8H, m), 1.46-1.80 (4H, m), 1.80-1.96 (1H, m), 2.83 (1H, d, J = 12.3Hz), 2.9-4.3 (5H, m), 6.51 (1H, s), 7.05-7.45 (4H, m), 7.49 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.7-7.8 (2H, m).	1/2 Fumarato
613		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.15 (2H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.48 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.55-1.65 (1H, m), 1.7-1.8 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.4-2.5 (1H, m), 2.6-2.75 (2H, m), 2.95-3.1 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.3-3.5 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.85-3.95 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 8.9Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.99 (1H, br), 9.64 (1H, br).	Clorhidrato
614		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.08-1.37 (9H, m), 1.42 (6H, s), 1.47-1.85 (5H, m), 2.76 (1H, d, J = 12.4Hz), 2.95 (1H, d, J = 12.3Hz), 3.53 (1H, br), 3.63-3.73 (1H, m), 4.74 (2H, s), 6.52 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 2.7Hz), 6.65 (1H, d, J = 8.9Hz), 6.76 (1H, dd, J = 2.8, 9.0Hz).	Fumarato

Tabla 67

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
615		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.91-1.09 (3H, m), 1.20 (3H, s), 1.31-1.43 (5H, m), 1.54-1.78 (3H, m), 1.81-1.95 (1H, m), 2.55-2.65 (4H, m), 3.15 (1H, d, J = 11.2Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.65-3.7 (1H, m), 6.72-6.77 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J = 7.8, 7.8Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.0Hz).	-
616		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.85-1.08 (3H, m), 1.21 (3H, s), 1.29-1.42 (5H, m), 1.52-1.68 (2H, m), 1.68-1.88 (2H, m), 2.58 (1H, d, J = 11.0Hz), 2.77 (3H, d, J = 0.9Hz), 3.02-3.12 (1H, m), 3.20 (1H, d, J = 11.0Hz), 3.66 (1H, br), 6.91 (1H, d, J = 7.5Hz), 6.98 (1H, d, J = 0.8Hz), 7.19 (1H, dd, J = 7.8, 7.8Hz), 7.52 (1H, dd, J = 0.7, 8.0Hz).	-
617		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.90-1.08 (3H, m), 1.20 (3H, s), 1.32-1.43 (5H, m), 1.45-1.78 (3H, m), 1.81-1.95 (1H, m), 2.57 (1H, d, J = 11.1Hz), 3.14 (1H, d, J = 11.1Hz), 3.33-3.42 (1H, m), 3.62-3.71 (1H, m), 6.71 (1H, dd, J = 4.1, 8.4Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.9, 8.9Hz), 7.41 (1H, d, J = 5.4hz), 7.46 (1H, dd, J = 3.7, 5.4Hz).	-
618		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.9-1.1 (2H, m), 1.20 (3H, s), 1.3-1.45 (5H, m), 1.45-1.8 (4H, m), 1.8-1.95 (1H, m), 2.56 (1H, d, J = 11.1Hz), 3.14 (1H, d, J = 11.1Hz), 3.3-3.4 (1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.96 (3H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.2Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.39 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.45 (1H, d, J = 5.4Hz).	-
619		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.92-1.08 (3H, m), 1.20 (3H, s), 1.30-1.43 (5H, m), 1.47-1.78 (3H, m), 1.82-1.96 (1H, m), 2.61 (1H, d, J = 11.2Hz), 3.13 (1H, d, J = 11.2Hz), 3.42-3.52 (1H, m), 3.63-3.71 (1H, m), 6.74 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.43 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.47 (1H, d, J = 5.5Hz).	-
620		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.94 (1H, br), 1.14-1.33 (8H, m), 1.33-1.49 (2H, m), 1.65-1.85 (4H, m), 2.80 (1H, d, J = 11.7Hz), 2.97 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 7.04 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.20 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.41 (1H, d, J = 5.5Hz).	-

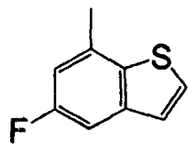
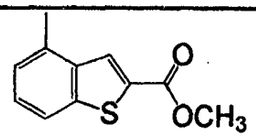
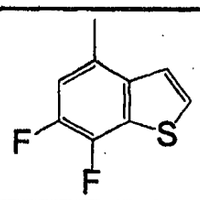
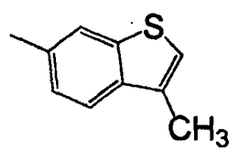
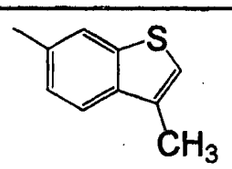
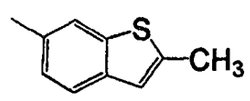
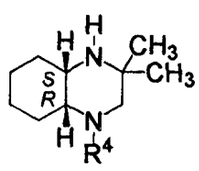
621		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.02-1.19 (2H, m), 1.32-1.44 (1H, m), 1.51 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.58-1.88 (3H, m), 1.92-2.09 (2H, m), 3.00 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.46 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.9-4.0 (1H, m), 3.95-4.08 (1H, m), 6.96 (1H, dd, J = 2.0, 11.0Hz), 7.41 (1H, dd, J = 2.2, 9.1Hz), 7.46 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.86 (1H, d, J = 5.4Hz), 8.14 (1H, br), 9.76 (1H, br).	Clorhidrato
622		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.92-1.12 (2H, m), 1.13-2.02 (13H, m), 2.66 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.22 (1H, br), 3.45-3.6 (1H, m), 3.77 (1H, br), 3.96 (3H, s), 6.81 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.33 (1H, dd, J = 7.8, 7.8Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.8Hz), 8.13 (1H, s).	
623		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.94-1.12 (2H, m), 1.28-1.43 (1H, m), 1.51 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.58-2.07 (5H, m), 2.84 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.41(1H, d, J = 13.0Hz), 3.6-3.7 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 6.5, 12.6Hz), 7.77 (1H, dd, J = 3.8, 5.4Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.4Hz), 8.05 (1H, br), 9.85 (1H, br).	Clorhidrato
624		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.17-1.52 (6H, m), 1.52-1.63 (3H, m), 1.63-1.74 (1H, m), 1.74-1.98 (3H, m), 1.98-2.16 (1H, m), 2.33 (3H, d, J = 1.0Hz), 3.03 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.33-3.5 (1H, m), 3.53-3.97 (2H, m), 4.03-4.18 (1H, m), 7.03-7.12 (1H, m), 7.15 (1H, dd, J = 2.1, 8.9Hz), 7.4-7.5 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.1-8.35 (1H, m), 9.8-10.1 (1H, m).	2 Clorhidrato
625		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.4 (9H, m), 1.49-1.93 (6H, m), 2.31 (3H, d, J = 1.2Hz), 2.83 (1H, d, J = 12.4Hz), 3.19 (1H, d, J = 12.4Hz), 3.25-3.85 (3H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 6.52 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 1.2Hz), 7.10 (1H, dd, J = 2.3, 9.0Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.8Hz).	Fumarato
626		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.09-1.17 (1H, m), 1.17-1.41 (8H, m), 1.45-1.76 (4H, m), 1.76-1.89 (1H, m), 2.47 (3H, d, J = 1.1Hz), 2.78 (1H, d, J = 12.2Hz), 3.11 (1H, d, J = 12.2Hz), 3.47 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 6.50 (1H, s), 6.90 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J = 2.3, 8.9Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.8Hz).	1/2 Fumarato

Tabla 68

configuración absoluta



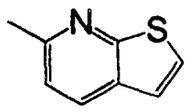
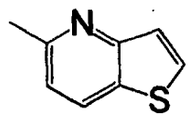
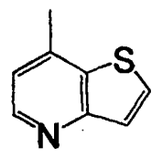
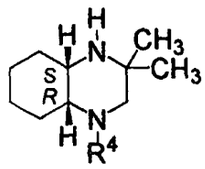
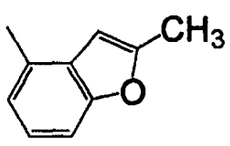
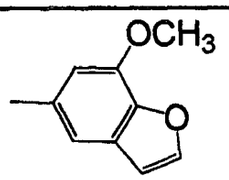
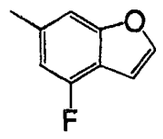
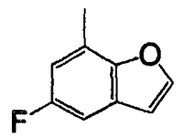
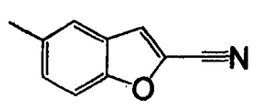
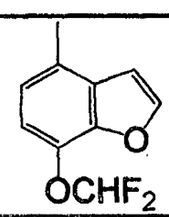
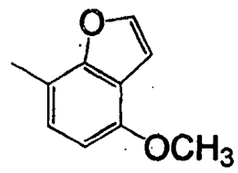
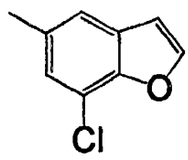
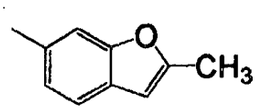
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
627		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.99 (1H, br), 1.20 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.29-1.51 (4H, m), 1.68-1.82 (3H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 2.79 (1H, d, J =12.8Hz), 3.35-3.45 (1H, m), 3.91 (1H, d, J = 12.8Hz), 4.2-4.3 (1H, m), 6.66 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.03 (2H, s), 7.77 (1H, d, J = 8.9Hz).	-
628		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.35-1.63 (9H, m), 1.69-1.97 (3H, m), 1.97-2.16 (2H, m), 3.05-3.35 (1H, m), 3.35-4.3 (2H, m), 4.3-4.8 (2H, m), 7.1-7.35 (1H, m), 7.4-7.75 (1H, m), 8.0-8.2 (1H, m), 8.25-8.7 (2H, m), 9.85-10.35 (1H, m).	2 Clorhidrato
629		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.43-1.54 (5H, m), 1.64 (3H, s), 1.71-1.83 (2H, m), 1.83-2.06 (2H, m), 2.06-2.17 (1H, m), 2.4-2.6 (1H, m), 3.56 (1H, d, J = 15.1Hz), 3.85-4.0 (1H, m), 4.25 (1H, d, J = 15.0Hz), 4.65-4.75 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 7.2Hz), 7.69 (1H, d, J = 5.7Hz), 8.5-8.6 (2H, m), 8.9-9.1 (1H, m), 10.35-10.65 (1H, m), 15.15 (1H, br).	2 Clorhidrato

Tabla 69

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
630		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.85-1.17 (3H, m), 1.20 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.33-1.45 (2H, m), 1.5-1.78 (3H, m), 1.81-1.95 (1H, m), 2.45 (3H, d, J = 1.0Hz), 2.80 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.05 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.55-3.64 (2H, m), 6.39 (1H, s), 6.56 (1H, dd, J =0.5, 7.7Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.06 (1H, dd, J = 7.9, 7.9Hz).	-
631		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.10-1.27 (5H, m), 1.29 (3H, s), 1.35-1.48 (2H, m), 1.48-1.83 (5H, m), 2.77-2.89 (2H, m), 3.49-3.55 (1H, m), 3.55-3.63 (1H, m), 4.01 (3H, s), 6.50 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.58 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.63 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.53 (1H, d, J =2.0Hz).	-

632		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.05-1.22 (2H, m), 1.34-1.45 (1H, m), 1.48 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.60-2.07 (5H, m), 3.13 (1H ,d, J = 13.2Hz), 3.28 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.88-3.89 (1H, m), 3.89-4.02 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J = 2.1, 12.3Hz), 7.09 (1H, dd, J = 1.3, 8.7Hz), 7.22 (1H, dd, J = 0.7, 2.2Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.3Hz), 8.05-8.2 (1H, m), 9.7-9.95 (1H, m).	Clorhidrato
633		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.16-1.35 (2H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.66-1.92 (3H, m), 1.92-2.14 (2H, m), 3.25 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.45 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.85-4.0 (1H, m), 4.2-4.35 (1H, m), 6.68 (1H, dd, J = 2.4, 12.1Hz), 6.89-7.04 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.26 (1H, br), 9.89 (1H, br).	Clorhidrato
634		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.18-1.36 (2H, m), 1.36-1.49 (4H, m), 1.49-1.57 (3H, m), 1.62-1.94 (4H, m), 1.94-2.12 (1H, m), 3.03 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.25-3.4 (1H, m), 3.75-3.9 (1H, m), 3.95-4.15 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J = 2.5, 9.3Hz), 7.62 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.95 (1H, s), 8.18 (1H, br), 9.6-10.1 (1H, m).	Clorhidrato
635		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-1.1 (2H, m), 1.2-1.35 (7H, m), 1.45-1.85 (4H, m), 1.85-2.05 (1H, m), 2.81 (1H, d, J = 12.0Hz), 2.9-4.4 (5.5H, m), 6.52 (1.5H, s), 6.60 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.0-7.4 (3H, m), 8.00 (1H, d, J = 2.2Hz).	3/4 Fumarato
636		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.2 (2H, m), 1.35-1.44 (1H, m), 1.50 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.59-2.07 (5H, m), 3.05 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.27 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.84 (3H, s), 3.89-4.02 (2H, m), 6.66 (1H, d, J = 8.5Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.93 (1H, J = 2.2Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.0-8.2 (1H, m), 9.55-9.8 (1H, m).	Clorhidrato
637		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.21-1.37 (2H, m), 1.37-1.49 (4H, m), 1.52 (3H ,s), 1.63-1.92 (4H, m), 1.92-2.10 (1H, m), 3.02 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.29 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.75-3.9 (1H, m), 3.95-4.1 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.06 (1H, br), 9.72 (1H, br)	Clorhidrato
638		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.18-1.37 (2H, m), 1.37-1.48 (4H, m), 1.55 (3H, s), 1.61-1.98 (4H, m), 1.99-2.15 (1H, m), 2.38 (3H, s), 3.00 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.28 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.7-3.85 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.34 (1H, br), 6.40 (1H, s), 6.89 (1H, dd, J = 2.1, 8.6Hz), 7.05 (1H, d, J = 1.4Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.22 (1H, br), 10.07 (1H, br).	2 Clorhidrato

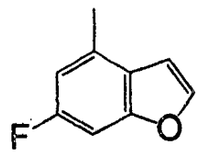
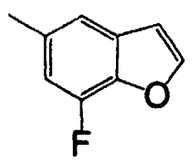
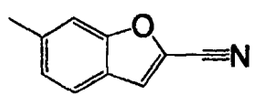
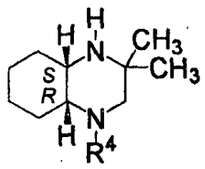
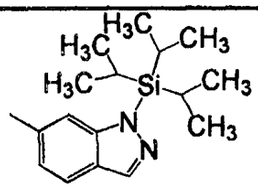
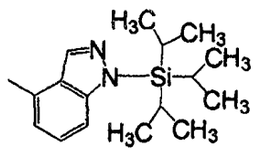
639		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.28-1.48 (6H, m), 1.52 (3H, s), 1.64-1.93 (4H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 2.99 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.46 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.5-3.95 (2H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 6.83-6.92 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.14 (1H, br), 9.82 (1H, br).	2 Clorhidrato
640		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.18-1.49 (6H, m), 1.53 (3H, s), 1.62-1.93 (4H, m), 1.95-2.12 (1H, m), 3.00 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.30 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.7-3.85 (1H, m), 3.95-4.1 (1H, m), 4.95 (1H, br), 6.91 (1H, dd, J = 2.1, 3.0Hz), 6.94 (1H, d, J 2.1Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.1, 14.3Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.14 (1H, br), 9.89 (1H, br).	2 Clorhidrato
641		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.12-1.29 (8H, m), 1.29-1.40 (2H, m), 1.45-1.76 (4H, m), 1.82-1.96 (1H, m), 2.80 (1H, d, J = 12.6Hz), 2.85-3.85 (4H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 6.55 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J = 2.1, 9.0Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.88 (1H, d, J = 0.6Hz).	Fumarato

Tabla 70

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
642		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.10-1.20 (20H, m), 1.22 (3H, s), 1.25-1.36 (4H, m), 1.37-1.50 (2H, m), 1.64-1.88 (7H, m), 2.82 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.02 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 6.82 (1H, s), 6.86 (1H, dd, J = 2.0, 8.9Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.04 (1H, d, J = 0.9Hz).	-
643		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.11-1.19 (19H, m), 1.21 (3H, s), 1.23-1.32 (2H, m), 1.35 (3H, s), 1.37-1.47 (2H, m), 1.63-1.86 (6H, m), 1.90-2.04 (1H, m), 3.04 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.09 (1H, d, J = 12.0Hz), 3.55-3.65 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 6.41 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.6, 8.3Hz), 8.26 (1H, d, J = 0.8Hz).	-

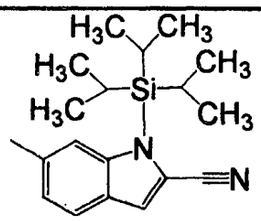
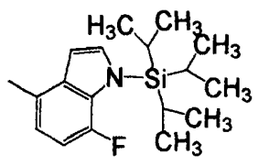
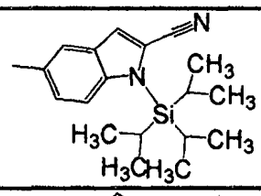
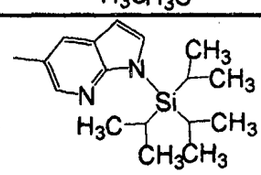
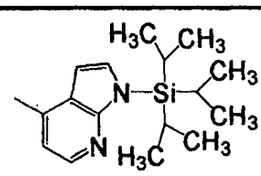
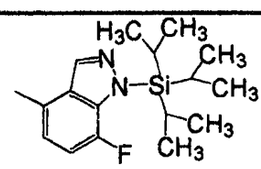
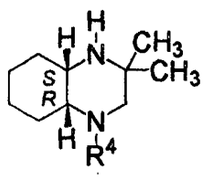
644		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.14-1.23 (21H, m), 1.23-1.33 (6H, m), 1.38-1.50 (2H, m), 1.63-1.88 (4H, m), 1.93-2.06 (3H, m), 2.82 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.00 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.44-3.50 (1H, m), 3.56-3.65 (1H, m), 6.88-6.94 (2H, m), 7.28 (1H, d, J = 0.4Hz), 7.42-7.47 (1H, m).
645		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.02-1.17 (21H, m), 1.19 (3H, s), 1.31-1.42 (5H, m), 1.59-1.77 (6H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.67 (1H, d, J = 11.3Hz), 3.09 (1H, d, J = 11.3Hz), 3.45-3.6 (1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 6.39 (1H, dd, J = 3.4, 8.3Hz), 6.65 (1H, dd, J = 3.2, 3.2Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.2, 12.7Hz), 7.25 (1H, d, J = 3.2Hz).
646		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95 (1H, br), 1.15-1.30 (26H, m), 1.32-1.49 (2H, m), 1.63-1.82 (4H, m), 1.93-2.08 (3H, m), 2.78 (1H, d, J = 11.6Hz), 2.93 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.07 (1H, dd, J = 2.6, 9.4Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 9.4Hz).
647		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.07-1.16 (19H, m), 1.17-1.32 (8H, m), 1.32-1.48 (2H, m), 1.61-1.89 (7H, m), 2.8-2.9 (2H, m), 3.5-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 3.4Hz), 7.21 (1H, d, J = 3.4Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.7Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.7Hz).
648		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.03-1.17 (19H, m), 1.19-1.36 (8H, m), 1.36-1.49 (2H, m), 1.63-1.90 (6H, m), 1.95-2.11 (1H, m), 3.05 (1H, d, J = 12.5Hz), 3.38 (1H, d, J = 12.5Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 6.33 (1H, d, J = 5.6Hz), 6.54 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.10 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.98 (1H, d, J = 5.6Hz).
649		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.1-1.18 (19H, m), 1.18-1.22 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.36-1.44 (2H, m), 1.61-1.83 (7H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 2.81 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.07 (1H, d, J = 11.4Hz), 3.6-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 6.30 (1H, dd, J = 3.0, 8.2Hz), 6.86 (1H, dd, J = 8.2, 12.0Hz), 8.24 (1H, d, J = 3.1Hz).

Tabla 71

configuración absoluta



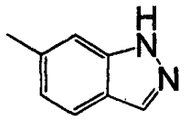
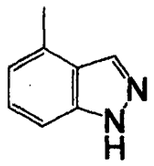
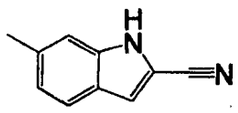
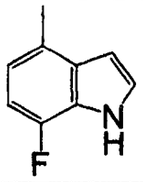
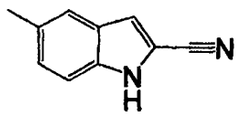
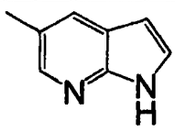
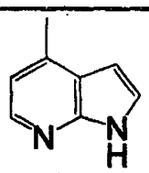
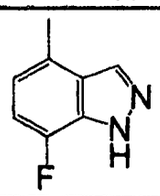
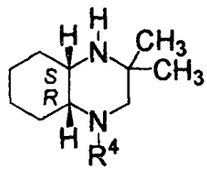
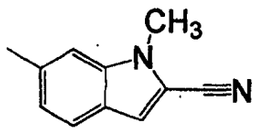
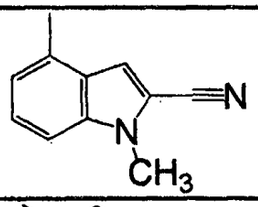
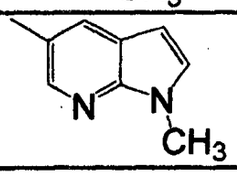
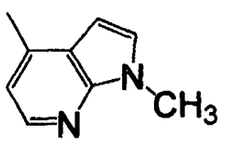
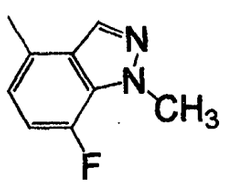
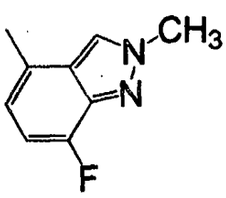
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
650		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.03 (1H, br), 1.15-1.34 (8H, m), 1.34-1.52 (2H, m), 1.62-1.90 (4H, m), 2.81 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.05 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.43-3.55 (1H, m), 3.69-3.81 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 2.0, 9.0Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.89 (1H, d, J = 0.9Hz), 9.76 (1H, br).	-
651		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.25 (6H, m), 1.33 (3H, s), 1.37-1.47 (2H, m), 1.64-1.80 (3H, m), 1.88-2.00 (1H, m), 3.02 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.09 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.62-3.68 (1H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 6.4-6.45 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.23 (1H, dd, J = 7.7, 8.1Hz), 8.11 (1H, d, J = 1.0Hz), 10.05 (1H, br).	-
652		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95 (1H, br), 1.15-1.33 (8H, m), 1.33-1.50 (2H, m), 1.64-1.88 (4H, m), 2.80 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.03 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 6.66 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J = 2.1, 9.0Hz), 7.06 (1H, dd, J = 0.8, 2.0Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.0Hz), 8.22 (1H, bs).	-
653		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.93-1.13 (3H, m), 1.20 (3H, s), 1.27-1.45 (5H, m), 1.58-1.79 (3H, m), 1.79-1.94 (1H, m), 2.70 (1H, d, J = 11.3Hz), 3.08 (1H, d, J = 11.3Hz), 3.6-3.7 (2H, m), 6.35 (1H, dd, J = 3.8, 8.3Hz), 6.61 (1H, dd, J = 3.3, 5.5Hz), 6.76 (1H, dd, J = 8.3, 10.7Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.8, 2.8Hz), 8.33 (1H, br).	-
654		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.80-1.25 (6H, m), 1.28 (3H, s), 1.31-1.48 (2H, m), 1.63-1.82 (4H, m), 2.81 (1H, d, J = 11.6Hz), 2.89 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.03 (1H, dd, J = 0.7, 2.0Hz), 7.17 (1H, dd, J = 2.3, 9.1Hz), 7.28 (1H, d, J = 9.0Hz), 8.64 (1H, br).	-
655		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.25 (2H, m), 1.25-1.35 (7H, m), 1.45-1.9 (5H, m), 2.55-4.35 (6H, m), 6.27 (1H, dd, J = 1.9, 3.3Hz), 6.49 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J = 2.9, 2.9Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.5Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.6Hz), 11.30 (1H, s).	1/2 Fumarato
656		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.00 (1H, br), 1.18-1.36 (7H, m), 1.36-1.52 (3H, m), 1.64-1.83 (3H, m), 1.98-2.13 (1H, m), 3.09 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.43 (1H, d, J = 12.5Hz), 3.52 (1H, br), 4.0-4.1 (1H, m), 6.36 (1H, d, J = 5.7Hz), 6.51 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.13 (1H, d, J = 3.6Hz), 8.03 (1H, d = 5.7Hz), 9.99 (1H, br).	-
657		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.03-1.17 (2H, m), 1.22 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.36-1.45 (2H, m), 1.62-1.79 (3H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.83 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.05 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.65-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 6.28 (1H, dd, J = 3.3, 8.3Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.3, 10.3Hz), 8.12 (1H, d, J = 3.3Hz), 10.26 (1H, br).	-

Tabla 72

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
658		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.75-1.65 (11H, m), 1.65-1.9 (4H, m), 2.82 (1H, d, J = 11.7Hz), 3.03 (1H, d, J = 11.7Hz), 3.46-3.54 (1H, m), 3.71-3.79 (1H, m), 3.80 (3H, s), 6.51 (1H, d, J = 1.6Hz), 6.96 (1H, dd, J = 2.1, 9.0Hz), 7.02 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 9.0Hz).	-
659		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.85-1.15 (3H, m), 1.20 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.35-1.45 (1H, m), 1.6-1.8 (4H, m), 1.85-2.0 (1H, m), 2.80 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.10 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.52 (1H, d, J = 7.6Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.4Hz)7.20 (1H, s), 7.25-7.3 (1H, m).	-
660		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.25 (2H, m), 1.25-1.4 (7H, m), 1.45-1.9 (5H, m), 2.93 (2H, s), 3.38 (3H, br), 3.63 (1H, br), 3.70-3.83 (4H, m), 6.28 (1H, d, J = 3.4Hz), 6.53 (2H, s), 7.39 (1H, d, J = 3.3Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.6Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.6Hz).	Fumarato
661		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.15-1.4 (9H, m), 1.5-1.8 (4H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 3.09 (1H, d, J = 12.9Hz), 3.43 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.55-3.65 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.05-4.15 (1H, m), 6.41 (1H, d, J = 5.6Hz), 6.49 (1H, d, J = 3.6Hz), 6.55 (2H, s), 7.26 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.93 (1H, d, J = 5.6Hz).	Fumarato
662		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.15 (2H, m), 1.30-1.42 (1H, m), 1.51 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.57-1.66 (1H, m), 1.69-1.98 (3H, m), 1.98-2.09 (1H, m), 2.99 (1H, d, J = 12.9Hz), 3.26 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.9-4.0 (1H, m), 4.05-4.2 (4H, s), 6.39 (1H, dd, J = 3.0, 8.3Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.2, 11.8Hz), 8.14 (1H, br), 8.38 (1H ,d, J = 2.3Hz), 9.95 (1H, br).	Clorhidrato
663		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.16 (2H, m), 1.34-1.44 (1H, m), 1.50 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.58-1.95 (4H, m), 1.98-2.09 (1H, m), 2.98 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.24 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 3.95-4.1 (1H, m), 4.17 (3H, s), 6.24 (1H, dd, J = 3.2, 8.0Hz), 6.85 (1H, dd, J = 8.0, 11.5Hz), 7.95-8.2 (1H, m), 8.74 (1H, d, J = 2.7Hz), 9.75-9.95 (1H, m).	Clorhidrato

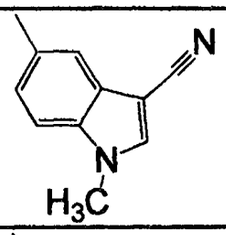
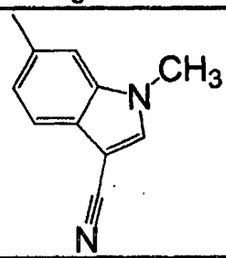
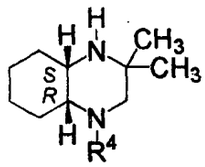
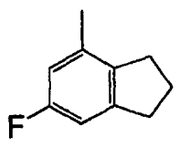
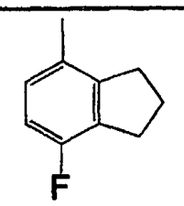
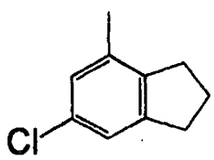
664		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.05-1.3 (2H, m), 1.3-1.45 (7H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 1.7-1.9 (3H, m), 2.97 (1H ,d, J = 12.4Hz), 3.17 (1H ,d, J = 12.7Hz), 3.72 (1H, br), 3.81 (3H, s), 3.9-4.0 (1H, m), 6.58 (6H, s), 6.98 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.14 (1H, dd, J = 2.2, 9.1Hz), 7.49 (1H, d, J = 9.0Hz), 8.10 (1H, s).	3 Fumarato
665		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.05-1.15 (1H, m), 1.15-1.35 (9H, m), 1.45-1.75 (3H, m), 1.75-1.9 (1H, m), 2.80 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.0-3.6 (4H, m), 3.77 (3H, s), 3.8-3.9 (1H, m), 6.51 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.03 (1H, dd, J = 2.0, 8.9Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.99 (1H, s).	1/2 Fumarato

Tabla 73

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
666		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.25 (2H, m), 1.31-1.42 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.58-1.69 (1H, m), 1.69-1.84 (2H, m), 1.84-2.05 (3H, m), 2.05-2.2 (1H, m), 2.70-2.92 (5H, m), 3.24 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.45-3.57 (1H, m), 3.80-3.93 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J = 2.0, 11.6Hz), 6.66-6.76 (1H, m), 7.9-8.2 (1H, m), 9.7-10.0 (1H, m).	Clorhidrato
667		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.21 (2H, m), 1.29-1.41 (1H, m), 1.48 (6H, s), 1.55-1.67 (1H, m), 1.67-2.06 (5H, m), 2.07-2.21 (1H, m), 2.70 (1H, d, J = 12.7Hz), 2.78-3.00 (4H, m), 3.21-3.39 (2H, m), 3.78-3.89 (1H, m), 6.74 (1H, dd, J = 4.4, 8.6Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.6, 8.6Hz), 8.01 (1H, br), 9.74 (1H, br).	Clorhidrato
668		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.10-1.24 (1H, m), 1.34-1.42 (1H, m), 1.45 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.58-2.03 (6H, m), 2.03-2.19 (1H, m), 2.72-2.95 (5H, m), 3.27 (1H, d, J = 12.9Hz), 3.38-3.55 (1H, m), 3.79-3.95 (1H, m), 4.28-4.11 (1H, m), 6.72 (1H, d, J = 1.5Hz), 6.94 (1H, s), 7.9-8.1 (1H, m), 9.6-9.8 (1H, m).	Clorhidrato

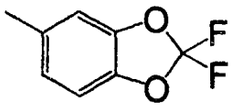
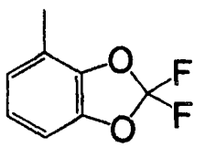
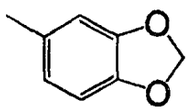
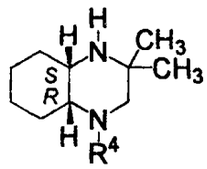
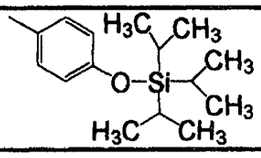
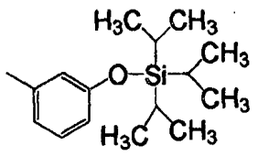
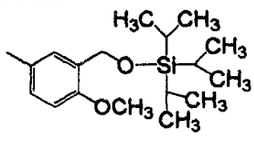
669		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.20-1.48 (6H, m), 1.51 (3H, s), 1.63-1.93 (4H, m), 1.93-2.10 (1H, m), 2.96 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.29 (1H, d, J = 14.0Hz), 3.7-3.85 (1H, m), 3.9-4.05 (1H, m), 6.70 (1H, dd, J = 2.5, 8.9Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.9Hz), 8.15 (1H, br), 9.86 (1H, br).	Clorhidrato
670		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.25 (9H, m), 1.25-1.4 (1H, m), 1.45-1.75 (4H, m), 1.9-2.05 (1H, m), 2.92 (1H, d, J = 12.2Hz), 3.06 (1H, d, J = 12.3Hz), 3.1-3.63 (3H, m), 3.63-3.70 (1H, m), 6.57 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.75-6.81 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J = 8.3, 8.3Hz).	Fumarato
671		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.15-1.31 (2H, m), 1.35-1.46 (4H, m), 1.50 (3H, s), 1.61-1.87 (4H, m), 1.93-2.07 (1H, m), 2.92 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.11 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.88-5.95 (2H, m), 6.32 (1H, d, J = 2.4, 8.5Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.9-8.15 (1H, m), 9.7-9.9 (1H, m).	Clorhidrato

Tabla 74

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
672		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.02-1.15 (19H, m), 1.15-1.28 (11H, m), 1.29-1.46 (2H, m), 1.60-1.76 (4H, m), 2.67 (1H, d, J = 11.6Hz), 2.83 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.4-3.55 (2H, m), 6.69-6.74 (2H, m), 6.74-6.79 (2H, m).	-
673		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.11 (18H, d, J = 7.0Hz), 1.16-1.33 (11H, m), 1.33-1.59 (3H, m), 1.65-1.78 (4H, m), 2.68 (1H, d, J = 11.8Hz), 2.97 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.4-3.45 (1H, m), 3.55-3.6 (1H, m), 6.28 (1H, dd, J = 1.9, 7.6Hz), 6.37 (1H, dd, J = 2.3, 2.3Hz), 6.43 (1H, dd, J = 2.4, 7.8Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.1, 8.1Hz).	-
674		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.04-1.15 (19H, m), 1.15-1.30 (11H, m), 1.32-1.47 (2H, m), 1.47-1.77 (4H, m), 2.70 (1H, d, J = 11.7Hz), 2.92 (1H, d, J = 11.7Hz), 3.41-3.48 (1H, m), 3.54-3.63 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.78-4.88 (2H, m), 6.65 (1H, dd, J = 3.0, 8.7Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.9Hz).	-

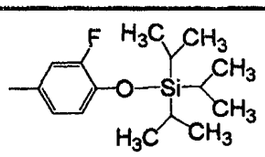
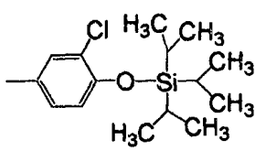
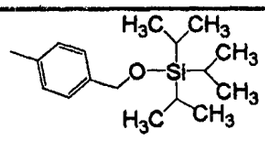
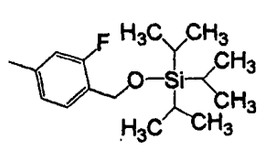
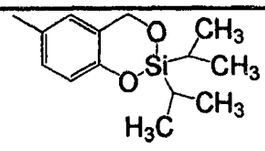
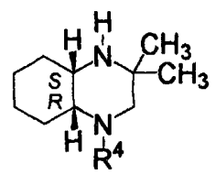
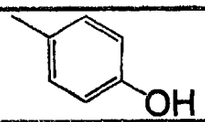
675		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.06-1.14 (18H, m), 1.15-1.29 (12H, m), 1.29-1.48 (2H, m), 1.58-1.76 (4H, m), 2.65 (1H, d, J = 11.8Hz), 2.83 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 6.40-6.48 (1H, m), 6.55 (1H, dd, J = 2.9, 14.1Hz), 6.79 (1H, dd, J = 9.4, 9.4Hz).	-
676		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.11 (18H, d, J = 7.3Hz), 1.16-1.21 (4H, m), 1.21-1.33 (7H, m), 1.34-1.47 (2H, m), 1.47-1.78 (5H, m), 2.66 (1H, d, J = 11.6Hz), 2.81 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.4-3.55 (2H, m), 6.61 (1H, d, J = 3.0, 8.9Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.9Hz), 6.81 (1H, d, J = 3.0Hz).	-
677		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.06-1.11 (18H, m), 1.11-1.22 (7H, m), 1.23 (3H, s), 1.25-1.80 (8H, m), 2.71 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.01 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 4.73 (2H, s), 6.79-6.85 (2H, m), 7.18-7.23 (2H, m),	-
678		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.05-1.12 (18H, m), 1.12-1.48 (13H, m), 1.48-1.82 (5H, m), 2.70 (1H, d, J = 11.9Hz), 2.99 (1H, d, J = 12.0Hz), 3.35-3.45 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 4.77 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J = 2.4, 13.9Hz), 6.61 (1H, dd, J = 2.4, 8.6Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.8, 8.8Hz).	-
679		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.03 (18H, d, J = 2.4Hz), 1.13-1.27 (9H, m), 1.27-1.77 (6H, m), 2.67 (1H, d, J = 11.5Hz), 2.80 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.4-3.55 (2H, m), 4.96 (2H, s), 6.42 (1H, d, J = 2.8Hz), 6.70 (1H, dd, J = 2.9, 8.8Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.8Hz).	-

Tabla 75

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
680		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.02-1.30 (9H, m), 1.30-1.49 (2H, m), 1.50-1.83 (4H, m), 2.70 (1H, d, J = 10.4Hz), 2.81 (1H, d, J = 11.4Hz), 3.4-3.6 (2H, m), 6.75 (4H, bs).	-

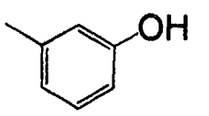
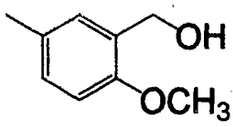
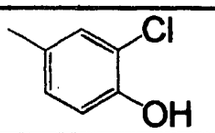
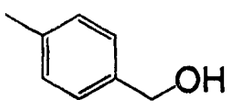
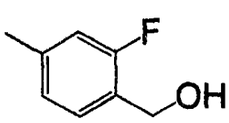
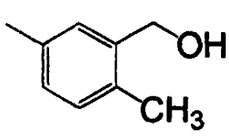
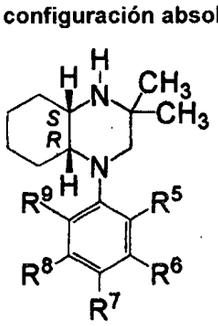
681		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.16-1.30 (8H, m), 1.30-1.49 (3H, m), 1.60-1.83 (4H, m), 2.71 (1H, d, J = 12.0Hz), 3.03 (1H, d, J = 12.0Hz), 3.38-3.45 (1H, m), 3.56-3.68 (1H, m), 6.17-6.23 (1H, m), 6.33 (1H, dd, J = 2.3, 2.3Hz), 6.43 (1H, dd, J = 2.2, 8.3Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.1, 8.1Hz).	-
682		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.25 (2H, m), 1.3-1.4 (7H, m), 1.5-1.9 (5H, m), 2.87 (1H, d, J = 12.4Hz), 2.97 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.63-3.78 (5H, m), 4.44 (2H, s), 6.54 (3H, s), 6.73 (1H, dd, J = 2.9, 8.8Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.8Hz).	3/2 Fumarato
683		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.09-2.34 (16H, m), 2.81 (1H, d, J = 12.1Hz), 2.85-3.1 (1H, m), 3.5-3.6 (1H, m), 3.6-3.75 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J = 2.8, 8.9Hz), 6.81 (1H, d, J = 2.8Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.8Hz).	-
684		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.15-1.60 (12H, m), 1.61-1.83 (4H, m), 2.72 (1H, d, J = 12.0Hz), 3.03 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.4-3.45 (1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 4.56 (2H, s), 6.80-6.86 (2H, m), 7.20-7.25 (2H, m).	-
685		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.92 (1H, br), 1.16-1.36 (8H, m), 1.37-1.48 (2H, m), 1.57 (1H, br), 1.62-1.84 (4H, m), 2.71 (1H, d, J = 12.0Hz), 3.02 (1H, d, J = 12.0H), 3.35-3.45 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 4.62 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J = 2.5, 14.0Hz), 6.59 (1H, dd, J = 2.5, 8.5Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.8, 8.8Hz).	-
686		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.92-1.02 (1H, m), 1.02-1.18 (7H, m), 1.19-1.32 (1H, m), 1.35-1.66 (5H, m), 1.69-1.83 (1H, m), 2.60 (1H, d, J =11.3Hz), 2.69 (1H, d, J = 11.3Hz), 3.32 (1H, br), 3.41-3.50 (1H, m), 4.43 (2H, d, J = 4.6Hz), 4.88 (1H, t, J = 5.4Hz), 6.55 (1H, dd, J = 2.9, 8.7Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.83 (1H, d, J = 2.7Hz), 8.55 (1H, s).	-

Tabla 76

configuración absoluta



Ejemplo	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	NMR	Sal

687	-H	-H	-OCH3	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.3 (2H, m), 1.35-1.45 (4H, m), 1.52 (3H, s), 1.6-1.9 (4H, m), 1.95-2.1 (1H, m), 2.93 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.10 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.68 (3H, s), 3.7-3.9 (2H, m), 4.35-5.75 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 8.11 (1H, br), 9.92 (1H, br).	2 Clorhidrato
688	-CH3	-Cl	-H	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.93-1.1 (2H, m), 1.17 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.35-1.43 (2H, m), 1.55-1.75 (3H, m), 1.78-1.93 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.42 (1H, d, J = 11.0Hz), 2.83-2.91 (1H, m), 3.10 (1H, d, J = 11.0Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 6.79 (1H, dd, J = 2.1, 7.1Hz), 6.99-7.09 (2H, m).	-
689	-CH3	-H	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.17 (2H, m), 1.3-1.43 (1H, m), 1.49 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.56-1.68 (1H, m), 1.68-1.87 (2H, m), 1.87-2.1 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.62 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.11-3.23 (1H, m), 3.25-3.45 (1H, m), 3.78-3.92 (1H, m), 6.92-7.04 (2H, m), 7.08-7.22 (2H, m), 8.03 (1H, br), 9.65-9.95 (1H, m).	Clorhidrato

690	-H	-H	-CH3	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.18-1.35 (2H, m), 1.35-1.48 (4H, m), 1.52 (3H, s), 1.62-1.9 (4H, m), 1.98-2.04 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.91 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.25 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.1-4.45 (1H, m), 6.8-6.87 (2H, m), 6.98-7.07 (2H, m), 8.05-8.25 (1H, m), 9.8-10.05 (1H, m).	2 Clorhidrato
691	-CH3	-CH3	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.98-1.15 (2H, m), 1.3-1.42 (1H, m), 1.49 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.55-1.67 (1H, m), 1.67-1.83 (2H, m), 1.83-2.008 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.59 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.05-3.15 (1H, m), 3.25-3.4 (1H, m), 3.82-3.96 (1H, m), 6.82 (1H, d, J = 7.8Hz), 6.91 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.03 (1H, dd, J = 7.7, 7.7Hz), 7.98 (1H, br), 9.65-9.8 (1H, m).	Clorhidrato
692	-H	-CH3	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.22-1.47 (6H, m), 1.53 (3H, s), 1.63-1.93 (4H, m), 1.97-2.08 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.93 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.36 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 3.8-4.1 (2H, m), 6.79 (1H, dd, J = 3.0, 8.9Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.9Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.1-8.3 (1H, m), 9.85-10.05 (1H, m).	2 Clorhidrato

693	-H	-CH3	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.16-1.33 (2H, m), 1.36-1.45 (4H, m), 1.52 (3H, s), 1.62-1.9 (4H, m), 2.0-2.08 (1H, m), 2.18 (3H, d, J = 1.7Hz), 2.93 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.21 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.15-4.55 (1H, m), 6.72-6.8 (1H, m), 6.81-6.89 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J = 9.1, 9.1Hz), 8.05-8.25 (1H, m), 9.85-10.1 (1H, m).	2 Clorhidrato
694	-CH3	-F	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.2 (2H, m), 1.3-1.45 (1H, m), 1.49 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.56-1.84 (3H, m), 1.84-2.06 (2H, m), 2.20 (3H, d, J = 2.2Hz), 2.67 (1H, d, J = 12.7Hz), 3.15-3.25 (1H, m), 3.29-3.42 (1H, m), 3.85-4.0 (1H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.8, 8.8Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 15.3Hz), 8.02 (1H, br), 9.72 (1H, br).	Clorhidrato
695	-H	-Cl	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.25-1.46 (6H, m), 1.52 (3H, s), 1.63-1.95 (4H, m), 1.95-2.1 (1H, m), 2.95 (1H, d, J = 13.7Hz), 3.47 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J = 1.4, 7.8Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.2, 8.4Hz), 6.96-7.01 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J = 8.1, 8.1Hz), 8.17 (1H, br), 9.85 (1H, br).	Clorhidrato

696	-CH3	-OCH3	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.2 (2H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.48 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.55-1.65 (1H, m), 1.65-1.85 (2H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.62 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.1-3.2 (1H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.8-3.9 (1H, m), 6.61 (1H, d, J = 7.9Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.1, 8.1Hz), 8.01 (1H, br), 9.71 (1H, br).	Clorhidrato
697	-H	-Cl	-CH3	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.24-1.47 (6H, m), 1.51 (3H, s), 1.63-1.91 (4H, m), 1.91-2.08 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.91 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.23-3.42 (1H, m), 3.66-3.80 (1H, m), 3.94-4.08 (1H, m), 6.84 (1H, dd, J = 2.6, 8.5Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.6Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.6Hz), 8.12 (1H, br), 9.82 (1H, br).	Clorhidrato
698	-H	-F	-CH3	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.25-1.45 (6H, m), 1.51 (3H, s), 1.65-1.9 (4H, m), 2.0-2.05 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.91 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.3-3.45 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 6.67 (1H, dd, J = 2.5, 8.5Hz), 6.74 (1H, dd, J = 2.4, 13.5Hz), 7.08 (1H, dd, J = 8.9, 8.9Hz), 8.0-8.3 (1H, m), 9.75-10.0 (1H, m).	Clorhidrato

699	-H	-H	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.21-1.35 (2H, m), 1.35-1.48 (4H, m), 1.53 (3H, s), 1.63-1.95 (4H, m), 1.98-2.12 (1H, m), 2.94 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.32 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 3.9-4.05 (1H, m), 6.85-7.26 (5H, m), 8.20 (1H, br), 9.99 (1H, br).	Clorhidrato
700	-H	-H	-OCF3	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.25-1.49 (6H, m), 1.49-1.57 (3H, m), 1.65-1.95 (4H, m), 1.95-2.09 (1H, m), 2.96 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.39-3.48 (1H, m), 3.71-3.83 (1H, m), 3.98-4.09 (1H, m), 6.98-7.05 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 8.16 (1H, br), 9.65-10.1 (1H, m).	Clorhidrato
701	-H	-Cl	-CN	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.10 (3H, s), 1.15-1.25 (4H, m), 1.25-1.45 (2H, m), 1.45-1.7 (4H, m), 1.85-2.0 (1H, m), 2.76 (1H, d, J = 12.8Hz), 2.85-3.85 (4H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 6.56 (1H, s), 6.94 (1H, dd, J = 2.5, 9.1Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.0Hz).	1/2 Fumarato
702	-H	-F	-OCF3	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.25-1.5 (6H, m), 1.52 (3H ,s), 1.65-2.1 (5H, m), 2.97 (1H, d, J = 13.8Hz), 3.54 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.65-3.8 (1H, m), 4.0-4.15 (1H, m), 6.81 (1H, dd, J = 2.2, 9.3Hz), 7.05 (1H, dd, J = 2.9, 14.4Hz), 7.34 (1H, dd, J = 9.0, 9.0Hz), 8.24 (1H, br), 9.92 (1H, br).	Clorhidrato

703	-H	-F	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.10-1.37 (9H, m), 1.44-1.75 (4H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 2.68 (1H, d, J = 12.4Hz), 3.15 (1H, d, J = 12.4Hz), 3.25-3.45 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 6.51 (1H, m), 6.67 (1H, d, J = 2.1, 9.1Hz), 6.81-7.24 (3H, m)	1/2 Fumarato
704	-H	-Cl	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.07-1.36 (9H, m), 1.43-1.58 (1H, m), 1.58-1.72 (3H, m), 1.73-1.89 (1H, m), 2.67 (1H, d, J = 12.2Hz), 3.0-3.7 (4H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 6.52 (1H, s), 6.82-7.24 (4H, m).	1/2 Fumarato
705	-H	-CHF2	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.15-1.41 (9H, m), 1.48-1.92 (5H, m), 2.75 (1H, d, J = 12.7Hz), 2.8-4.4 (6H, m), 6.46 (1H, d, J = 7.8Hz), 6.54 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.76 (1H, dd, J = 2.1, 8.5Hz), 7.0-7.4 (2H, m).	Fumarato
706	-H	-OCHF2	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.97-1.36 (9H, m), 1.43-1.73 (4H, m), 1.73-1.87 (1H, m), 2.67 (1H, d, J = 12.1Hz), 2.95-3.8 (5H, m), 6.52 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.0-7.4 (2H, m).	1/2 Fumarato
707	-H	-OCHF2	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.11-1.37 (9H, m), 1.45-1.74 (4H, m), 1.77-1.91 (1H, m), 2.69 (1H, d, J = 12.3Hz), 2.75-4.2 (5H, m), 6.52 (1H, s), 6.73-6.83 (2H, m), 7.03-7.43 (2H, m).	1/2 Fumarato

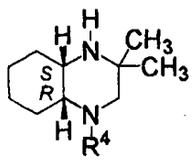
708	-H	-CN	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.06-1.21 (7H, m), 1.21-1.36 (2H, m), 1.41-1.70 (4H, m), 1.74-1.89 (1H, m), 2.68 (1H, d, J = 12.3Hz), 2.9-3.75 (4H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 6.54 (1H, s), 6.99-7.14 (4H, m).	1/2 Fumarato
709	-H	-OCHF2	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.4 (9H, m), 1.45-1.75 (4H, m), 1.75-1.9 (1H, m), 2.69 (1H, d, J = 12.2Hz), 2.8-4.3 (5H, m), 6.52 (1H, s), 6.71-7.38 (5H, m).	1/2 Fumarato
710	-H	-F	-OCHF2	-F	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.08-1.22 (7H, m), 1.25-1.40 (2H, m), 1.42-1.72 (4H, m), 1.76-1.92 (1H, m), 2.66 (1H, d, J = 12.5Hz), 2.8-4.35 (5H, m), 6.53 (1H, s), 6.66-6.76 (2H, m), 7.05 (1H, t, J = 72.9Hz).	1/2 Fumarato
711	-H	-H	-OCH2CHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.15-1.31 (2H, m), 1.32-1.49 (4H, m), 1.52 (3H, s), 1.62-1.89 (4H, m), 1.98-2.08 (1H, m), 2.93 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.16 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 3.80-4.27 (4H, m), 6.18-6.50 (1H, m), 6.90 (4H, s), 8.0-8.25 (1H, m), 9.8-10.1 (1H, m).	2 Clorhidrato

	712	-H	-F	-OCH2CF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.20-1.46 (6H, m), 1.51 (3H, s), 1.63-1.89 (4H m), 1.92-2.08 (1H, m), 2.91 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.29 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.67-3.79 (1H, m), 3.88-4.01 (1H, m), 4.20-4.33 (2H, m), 6.18-6.52 (1H, m), 6.68 (1H, dd, J = 1.8, 9.1Hz), 6.91 (1H, dd, J = 2.9, 14.7Hz), 7.10 (1H, dd, J = 9.5, 9.5Hz), 8.0-8.2 (1H, m), 9.75-9.95 (1H, m).	Clorhidrato
	713	-H	-CH3	-OCHCF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.08-1.16 (1H, m), 1.16-1.37 (8H, m), 1.45-1.88 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.69 (1H, d, J = 12.0Hz), 3.04 (1H, d, J = 12.0Hz), 3.1-3.9 (4H, m), 6.50 (1H, s), 6.71 (1H, dd, J = 3.0, 8.9Hz), 6.75-7.16 (3H, m).	1/2 Fumarato
	714	-H	-OCH3	-OCHCF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.08-1.18 (1H, m), 1.18-1.27 (7H, m), 1.27-1.38 (1H, m), 1.44-1.60 (1H, m), 1.60-1.74 (3H, m), 1.74-1.88 (1H, m), 2.71 (1H, d, J = 12.1Hz), 3.08 (1H, d, J = 12.2Hz), 3.15-3.85 (7H, m), 6.40 (1H, dd, J = 2.7, 8.9Hz), 6.50 (1H, s), 6.57 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.62-7.02 (2H, m).	1/2 Fumarato

715	-OCHCF2	-H	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.94-1.14 (1H, m), 1.14-1.15 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.28-1.43 (2H, m), 1.48 (1H, br), 1.61-1.73 (3H, m), 1.76-1.90 (1H, m), 2.49 (1H, d, J = 11.2Hz), 3.05 (1H, d, J = 11.2Hz), 3.45-3.6 (2H, m), 6.55 (1H, dd, J = 70.2, 81.4Hz), 6.91 (1H, dd, J = 1.4, 8.0Hz), 6.93-6.99 (1H, m), 7.07-7.18 (2H, m)	-

Tabla 77

configuración absoluta



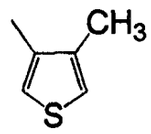
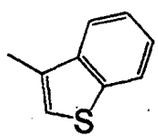
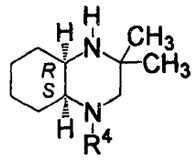
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
716		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.05-1.25 (2H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.6-2.05 (5H, m), 2.15 (3H, d, J = 0.7Hz), 2.70 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.20 (1H, d, J = 12.9Hz), 3.25-3.4 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 6.77 (1H, d, J = 3.2Hz), 7.09 (1H, dd, J = 1.0, 3.3Hz), 7.9-8.1 (1H, m), 9.6-9.75 (1H, m).	-
717		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.15 (2H, m), 1.3-1.45 (1H, m), 1.52 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.6-1.7 (1H, m), 1.7-2.1 (4H, m), 2.87 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.36 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.65-3.75 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.35-7.45 (2H, m), 7.9-8.0 (2H, m), 8.0-8.15 (1H, m), 9.6-9.8 (1H, m).	Clorhidrato

Tabla 78

configuración absoluta



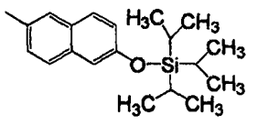
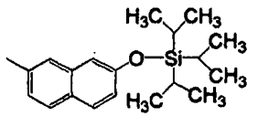
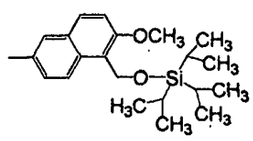
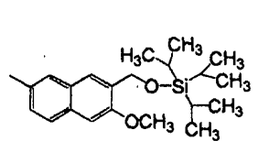
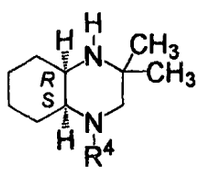
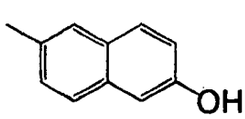
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
718		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.08-1.15 (18H, m), 1.19-1.34 (12H, m), 1.35-1.48 (2H, m), 1.64-1.85 (4H, m), 2.82 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.04 (1H, d, J = 11.7Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.03 (1H, dd, J = 2.5, 8.8Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.23 (1H, d, J = 2.5, 9.1Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.55 (1H, d, J = 9.1Hz).	-
719		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.13 (18H, d, J = 7.3Hz), 1.18-1.36 (12H, m), 1.36-1.65 (2H, m), 1.65-1.87 (4H, m), 2.83 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.12 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 6.82 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.86 (1H, dd, J = 2.4, 8.7Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.10 (1H, dd, J = 2.4, 9.0Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.0Hz).	-
720		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.04-1.12 (18H, m), 1.12-1.32 (12H, m), 1.32-1.64 (2H, m), 1.65-1.86 (4H, m), 2.82 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.08 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.47-3.53 (1H, m), 3.73-3.81 (1H, m), 3.88 (3H, s), 5.17 (1H, d, J = 11.0Hz), 5.24 (1H, d, J = 11.0Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.5Hz), 7.16 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.31 (1H, dd, J = 2.5, 9.4Hz), 7.58 (1H, d, J = 9.0Hz), 8.12 (1H, d, J = 9.4Hz).	-
721		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.14 (18H, d, J = 6.7Hz), 1.19-1.33 (13H, m), 1.33-1.65 (1H, m), 1.65-1.84 (4H, m), 2.83 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.04 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.93 (2H, d, J = 0.9Hz), 6.96 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.21 (1H, dd, J =2.4, 9.0Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.77 (1H, s).	-

Tabla 79

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
722		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.14-1.51 (11H, m), 1.65-1.85 (4H, m), 2.83 (1H, d, J = 11.7Hz), 3.05 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.52-3.57 (1H, m), 3.69-3.79 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 2.3Hz), 6.99-7.06 (2H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.52-7.58 (2H, m).	-

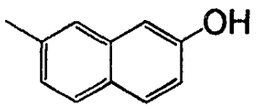
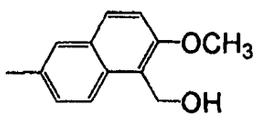
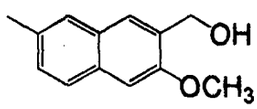
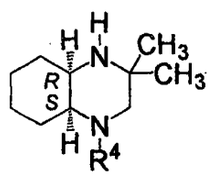
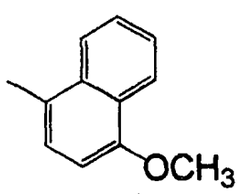
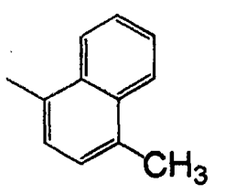
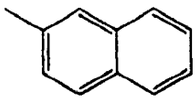
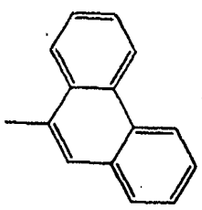
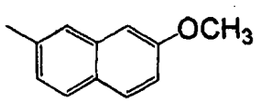
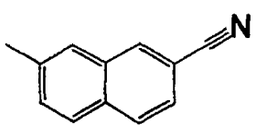
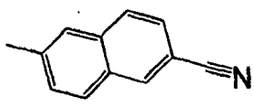
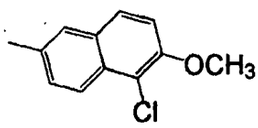
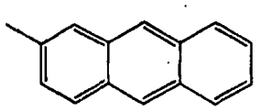
723		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.18-1.36 (9H, m), 1.35-1.51 (2H, m), 1.66-1.86 (4H, m), 2.84 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.13 (1H, d, J = 12.0Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 6.8-6.85 (2H, m), 6.94 (1H, d, J =2.4Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.4, 9.1Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.60 (1H, d, J = 9.0Hz).	-
724		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.2 (1H, m), 1.2-1.4 (8H, m), 1.5-1.9 (5H, m), 2.86 (1H, d, J = 12.2Hz), 3.20 (1H, d, J = 12.5Hz), 3.58 (1H, br), 3.85 (3H, s), 3.9-4.0 (1H, m), 4.85 (2H, s), 6.54 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.28 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.39 (1H, dd, J = 2.5, 9.5Hz), 7.66 (1H, d, J = 9.0H), 7.97 (1H, d, J = 9.4Hz).	Fumarato
725		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.97 (1H, br), 1.15-1.35 (8H, m), 1.35-1.5 (2H, m), 1.65-1.85 (4H, m), 2.42 (1H, t, J = 6.5Hz), 2.82 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.05 (1H, d, J = 11.7H), 3.45-3.55 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.79 (2H, d, J = 5.9Hz), 6.98 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.02 (1H, s), 7.21-7.28 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 9.0Hz).	-

Tabla 80

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
726		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.9-1.05 (1H, m), 1.05-1.2 (1H, m), 1.3-1.45 (1H, m), 1.52 (3H, s), 1.55-1.65 (4H, m), 1.65-1.85 (2H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.73 (1H, d, J = 12.5Hz), 3.25-3.6 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.15-4.3 (1H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.5-7.55 (1H, m), 7.55-7.6 (1H, m), 7.96 (1H, br), 8.16 (1H, dd, J = 1.0, 8.3Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.1Hz), 9.4-9.6 (1H, m).	Clorhidrato
727		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-1.0 (1H, m), 1.0-1.15 (1H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.5-1.65 (7H, m), 1.65-1.85 (2H, m), 1.85-2.1 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.76 (1H, d, J = 12.5Hz), 3.3-3.45 (1H, m), 3.51 (1H, d, J = 12.5Hz), 4.15-4.3 (1H, m), 7.02 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.5-7.65 (2H, m), 7.95-8.15 (2H, m), 8.25-8.35 (1H, m), 9.6-9.8 (1H, m).	Clorhidrato

728		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.23-1.54 (6H, m), 1.58 (3H, s), 1.64-2.02 (4H, m), 2.02-2.15 (1H, m), 3.07 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.50 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.75-3.9 (1H, m), 3.9-4.53 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.22-7.32 (1H, m), 7.32-7.46 (2H, m), 7.65-7.82 (3H, m), 8.26 (1H, br), 10.02 (1H, br).	2 Clorhidrato
729		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.83-0.99 (1H, m), 1.021.13 (1H, m), 1.27 (3H, s), 1.32-1.42 (2H, m), 1.46 (3H, s), 1.54-1.71 (2H, m), 1.71-1.81 (1H, m), 1.85-1.99 (1H, m), 2.69 (1H, d, J = 11.1Hz), 3.3-3.45 (2H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.5-7.55 (2H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.3-8.4 (1H, m), 8.55-8.65 (1H, m), 8.65-8.75 (1H, m).	
730		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.9-1.65 (11H, m), 1.65-1.9 (4H, m), 2.84 (1H, d, J = 12.0Hz), 3.13 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.50 (1H, bs), 3.75-3.85 (1H, m), 3.89 (3H, s), 6.89 (1H, dd, J = 2.5, 8.8Hz), 6.92 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.11 (1H, dd, J = 2.5, 9.0Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.60 (1H, d, J = 9.0Hz).	
731		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.3-1.5 (6H, m), 1.55 (3H, s), 1.65-2.05 (5H, m), 3.08 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.62 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.2-4.3 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.50 (1H, dd, J = 1.6, 8.4Hz), 7.63 (1H, dd, J = 2.5, 9.2Hz), 7.85-8.0 (2H, m), 8.11-8.2 (1H, m), 8.26 (1H, s), 9.6-9.75 (1H, m).	Clorhidrato
732		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.32-1.54 (6H, m), 1.57 (3H, s), 1.66-2.13 (5H, m), 3.10 (1H, d, J = 13.9Hz), 3.72 (1H, d, J = 13.7Hz), 3.75-3.9 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 7.29 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.5-7.65 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.91 (1H, d, J = 9.2Hz), 8.15-8.45 (2H, m), 9.92 (1H, br).	Clorhidrato
733		1H-NMR (DMSO) δppm : 1.0-1.35 (9H, m), 1.4-1.6 (2H, m), 1.6-1.7 (3H, m), 1.8-1.95 (1H, m), 2.72 (1H, d, J = 12.3Hz), 3.12 (1H, d, J = 11.1Hz), 3.3-3.4 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.92 (3H, s), 7.09 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.39 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.49 (1H, dd, J = 2.4, 9.5Hz), 7.71 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.89 (1H, d, J = 9.4Hz).	
734		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.00 (1H, br), 1.19-1.37 (8H, m), 1.38-1.51 (2H, m), 1.67-1.79 (3H, m), 1.79-1.93 (1H, m), 2.90 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.18 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.53 (1H, br), 3.8-3.9 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.3-7.45 (3H, m), 7.8-7.95 (3H, m), 8.15 (1H, s), 8.25 (1H, s).	

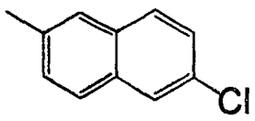
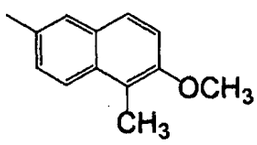
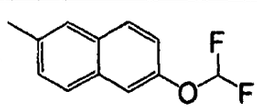
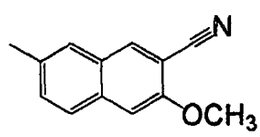
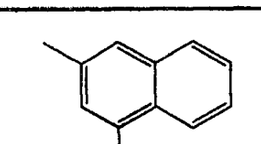
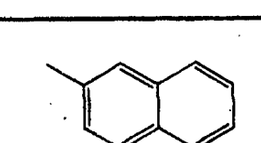
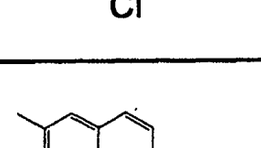
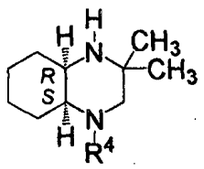
735		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.15-1.25 (1H, m), 1.25-1.4 (8H, m), 1.5-1.95 (5H, m), 2.88 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.31 (1H, d, J = 12.4Hz), 3.54 (1H, br), 3.95-4.05 (1H, m), 6.54 (2H, s), 7.13 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.34 (1H, dd, J = 2.2, 8.7Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.4, 9.2Hz), 7.67-7.76 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 2.1Hz).	Fumarato
736		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.09 (1H, br), 1.15-1.35 (8H, m), 1.35-1.5 (2H, m), 1.65-1.85 (4H, m), 2.50 (3H ,s), 2.82 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.07 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 2.5Hz), 7.18 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.30 (1H, dd, J = 2.6, 9.4Hz), 7.51 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.3Hz).	
737		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.06-1.19 (1H, m), 1.19-1.39 (8H, m), 1.47-1.80 (4H, m), 1.80-1.96 (1H, m), 2.83 (1H, d, J = 12.2Hz), 2.9-4.4 (5H, m), 6.51 (1H, s), 7.05-7.45 (4H, m), 7.49 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.7-7.8 (2H, m).	1/2 Fumarato
738		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.23-1.54 (6H, m), 1.60 (3H, s), 1.66-2.06 (4H, m), 2.06-2.20 (1H, m), 3.07 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.45 (1H, d, J = 13.9Hz), 3.75-3.9 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.1-4.2 (1H, m), 4.77 (1H, br), 7.25 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.46 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J =2.4, 9.2Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.2Hz), 8.23 (1H, s), 8.25-8.4 (1H, m), 10.18 (1H, br).	2 Clorhidrato
739		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.27-1.50 (6H, m), 1.58 (3H, s), 1.65-2.13 (5H, m), 3.06 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.56 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.73-3.87 (1H, m), 4.14-4.26 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.28-7.38 (2H, m), 7.43-7.52 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.2Hz), 8.15-8.4 (1H, m), 9.9-10.1 (1H, m).	Clorhidrato
740		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.28-1.50 (6H, m), 1.57 (3H, s), 1.66-2.00 (4H, m), 2.00-2.18 (1H, m), 3.08 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.56 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.75-3.9 (1H, m), 3.95-4.1 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.36-7.45 (1H, m), 7.45-7.54 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.1-8.35 (1H, m), 9.8-10.1 (1H, m).	Clorhidrato
741		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.06-1.17 (1H, m), 1.17-1.39 (8H, m), 1.46-1.79 (4H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.82 (1H, d, J = 12.1Hz), 2.9-4.2 (5H, m), 4.30-4.41 (2H, m), 6.27-6.59 (2H, m), 7.06 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.10 (1H, dd, J = 2.6, 8.9Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.5Hz), 7.36 (1H, dd, J = 2.4, 9.2Hz), 7.60-7.68 (2H, m).	1/2 Fumarato

Tabla 81

configuración absoluta



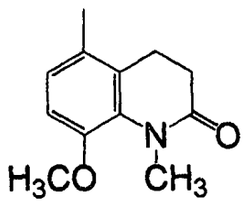
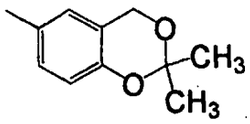
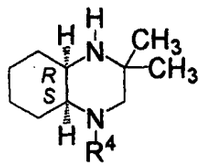
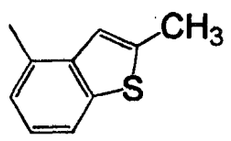
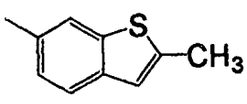
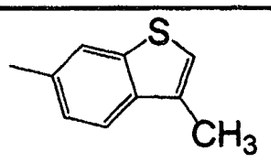
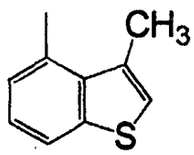
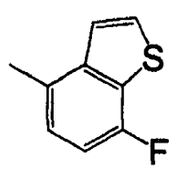
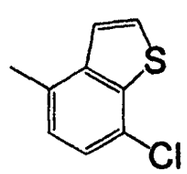
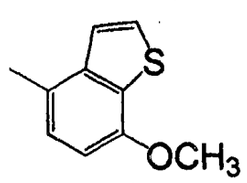
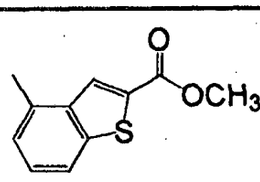
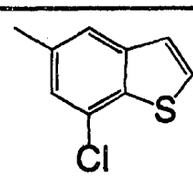
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
742		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.15 (2H, m), 1.3-1.45 (1H, m), 1.48 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.55-1.65 (1H, m), 1.65-1.8 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.4-2.5 (1H, m), 2.6-2.75 (2H, m), 2.95-3.1 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.3-3.5 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.85-3.95 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 8.9Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.97 (1H, br), 9.59 (1H, br).	Clorhidrato
743		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.08-1.37 (9H, m), 1.42 (6H, s), 1.48-1.83 (5H, m), 2.74 (1H, d, J = 12.2Hz), 2.94 (1H, d, J = 12.3Hz), 3.51 (1H, br), 3.6-3.75 (1H, m), 4.73 (2H, s), 6.53 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.65 (1H, d, J = 8.9Hz), 6.75 (1H, dd, J = 2.8, 8.0Hz).	Fumarato

Tabla 82

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
744		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.94-1.09 (3H, m), 1.20 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.36-1.44 (2H, m), 1.45-1.79 (3H, m), 1.81-1.94 (1H, m), 2.55-2.65 (4H, m), 3.15 (1H, d, J = 11.2Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.65-3.7 (1H, m), 6.74 (1H, dd, J = 0.6, 7.6Hz), 7.05 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J = 7.8, 7.8Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.0Hz).	-
745		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.2 (1H, m), 1.2-1.4 (8H, m), 1.45-1.75 (4H, m), 1.75-1.9 (1H, m), 2.47 (3H, d, J = 1.2Hz), 2.6-2.7 (6H, m), 6.49 (1H, s), 6.90 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J = 2.3, 8.8Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.8Hz).	1/2 Fumarato

746		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.4 (9H, m), 1.5-1.95 (5H, m), 2.31 (3H, d, J = 1.2Hz), 2.6-5.0 (7H, m), 6.52 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 1.2Hz), 7.11 (1H, dd, J = 2.3, 8.9Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.8Hz).	1/2 Fumarato
747		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.93-1.10 (2H, m), 1.28-1.42 (1H, m), 1.51-1.66 (7H, m), 1.70-2.00 (3H, m), 2.00-2.18 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.80 (1H, d, J = 12.5Hz), 3.2-3.3 (1H, m), 3.48 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 7.02 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.26 (1H, d, J = 7.8, 7.8Hz), 7.36 (1H, d, J = 0.6Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.95-8.15 (1H, m), 9.95-10.1 (1H, m).	Clorhidrato
748		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.92-1.08 (3H, m), 1.20 (3H, s), 1.32-1.43 (5H, m), 1.45-1.78 (3H, m), 1.81-1.94 (1H, m), 2.57 (1H, d, J = 11.1Hz), 3.14 (1H, d, J = 11.1Hz), 3.33-3.41 (1H, m), 3.63-3.70 (1H, m), 6.71 (1H, dd, J = 4.1, 8.4Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.9, 8.9Hz), 7.41 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.46 (1H, dd, J = 3.7, 5.4Hz).	
749		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.92-1.08 (3H, m), 1.20 (3H, s), 1.29-1.42 (5H, m), 1.45-1.78 (3H, m), 1.82-1.96 (1H, m), 2.61 (1H, d, J = 11.2Hz), 3.15 (1H, d, J = 11.1Hz), 3.42-3.50 (1H, m), 3.64-3.71 (1H, m), 6.74 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.43 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.47 (1H, d, J = 5.5Hz).	
750		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.9-1.1 (2H, m), 1.20 (3H, s), 1.3-1.45 (5H, m), 1.45-1.8 (4H, m), 1.8-1.95 (1H, m), 2.56 (1H, d, J = 11.1Hz), 3.14 (1H, d, J = 11.1Hz), 3.3-3.4 (1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.96 (3H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.2Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.39 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.45 (1H, d, J = 5.4Hz).	
751		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.1 (2H, m), 1.22 (3H, s), 1.3-1.45 (5H, m), 1.45-1.85 (4H, m), 1.85-2.0 (1H, m), 2.65 (1H, d, J = 11.2Hz), 3.17 (1H, d, J = 11.2Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.96 (3H, s), 6.77-6.82 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J = 7.9, 7.9Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.14 (1H, d, J = 0.5Hz).	
752		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.93 (1H, br), 1.16-1.33 (8H, m), 1.33-1.49 (2H, m), 1.64-1.85 (4H, m), 2.80 (1H, d, J = 11.6Hz), 2.97 (1H, d, J = 11.7Hz), 3.48 (1H, br), 3.6-3.7 (1H, m), 7.04 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.20 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.41 (1H, d, J = 5.5Hz).	

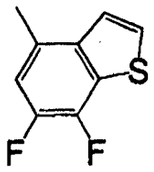
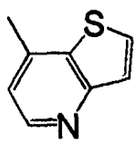
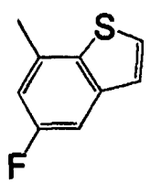
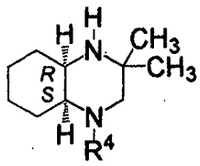
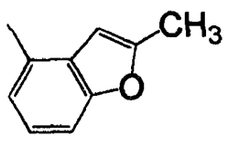
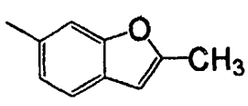
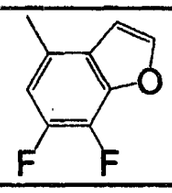
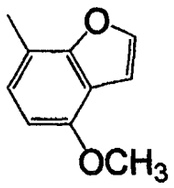
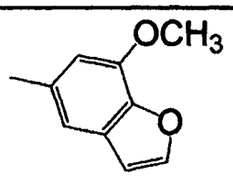
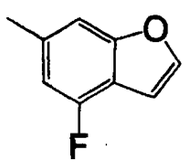
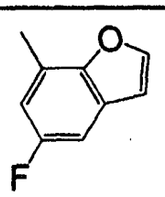
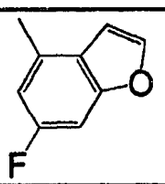
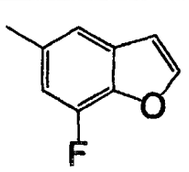
753		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.94-1.14 (2H, m), 1.29-1.44 (1H, m), 1.51 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.58-2.07 (5H, m), 2.84 (1H, d, J = 12.9Hz), 3.41(1H, d, J = 13.0Hz), 3.6-3.7 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 6.5, 12.6Hz), 7.77 (1H, dd, J = 3.8, 5.4Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.4Hz), 8.04 (1H, br), 9.81 (1H, br).	Clorhidrato
754		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.38-1.57 (5H, m), 1.64 (3H, s), 1.70-2.02 (4H, m), 2.03-2.14 (1H, m), 2.37-2.54 (1H, m), 3.55 (1H, d, J = 15.0Hz), 3.9-4.0 (1H, m), 4.23 (1H, d, J = 15.3Hz), 4.6-4.75 (1H, m), 7.27 (1H, d, J = 7.2Hz), 7.67 (1H, d, J = 5.7Hz), 8.45-8.6 (2H, m), 8.88 (1H, br), 10.33 (1H, m), 14.95 (1H, br).	2 Clorhidrato
755		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.19 (2H, m), 1.31-1.46 (1H, m), 1.51 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.60-1.89 (3H, m), 1.93-2.08 (2H, m), 3.00 (1H, d, J = 12.9Hz), 3.46 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.90-4.01 (1H, m), 3.95-4.08 (1H, m), 6.96 (1H, dd, J = 2.1, 11.0Hz), 7.41 (1H, dd, J = 2.2, 9.1Hz), 7.46 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.86 (1H, d, J = 5.4Hz), 8.16 (1H, br), 9.78 (1H, br).	Clorhidrato

Tabla 83

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
756		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.02-1.17 (3H, m), 1.20 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.34-1.46 (2H, m), 1.47-1.79 (3H, m), 1.81-1.95 (1H, m), 2.45 (3H, d, J = 1.0Hz), 2.80 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.05 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.55-3.65 (2H, m), 6.39 (1H, dd, J = 1.0, 1.0Hz), 6.56 (1H, dd, J = 0.8, 7.7Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J = 7.9, 7.9Hz).	-
757		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.17-1.37 (2H, m), 1.37-1.52 (4H, m), 1.56 (3H, s), 1.61-1.73 (1H, m), 1.73-1.99 (3H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.37 (3H, d, J = 0.9Hz), 3.00 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.28 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.7-3.85 (1H, m), 3.95-4.1 (1H, m), 4.92 (1H, br), 6.40 (1H, d, J = 0.8Hz), 6.89 (1H, dd, J = 2.1, 8.6Hz), 7.05 (1H, d, J = 1.5Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.15-8.35 (1H, m), 10.0-10.2 (1H, m).	2 Clorhidrato

758		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.01-1.19 (2H, m), 1.33-1.44 (1H, m), 1.48 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.59-2.07 (5H, m), 3.01 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.28 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.75-3.9 (1H, m), 4.0-4.15 (1H, m), 6.83 (1H, dd, J = 5.9, 13.5Hz), 7.36 (1H ,dd, J = 2.6, 2.6Hz), 8.0-8.2 (2H, m), 9.7-9.9 (1H, m).	Clorhidrato
759		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.2 (2H, m), 1.34-1.44 (1H, m), 1.50 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.60-2.06 (5H, m), 3.05 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.27 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.84 (3H, s), 3.88-4.00 (2H, m), 6.66 (1H, d, J = 8.5Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.5Hz), 6.93 (1H, J = 2.2Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.0-8.25 (1H, m), 9.55-9.8 (1H, m).	Clorhidrato
760		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.99-1.27 (5H, m), 1.28 (3H, s), 1.33-1.47 (2H, m), 1.48-1.84 (5H, m), 2.77-2.90 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d, J = 2.0Hz), 6.58 (1H, d, J = 2.1Hz), 6.63 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.53 (1H, d, J =2.0Hz).	
761		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.05-1.25 (2H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.48 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.6-2.05 (5H, m), 3.13 (1H ,d, J = 13.2Hz), 3.28 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.9-4.0 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J = 2.1, 12.3Hz), 7.09 (1H, dd, J = 1.3, 8.7Hz), 7.22 (1H, dd, J = 0.7, 2.2Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.3Hz), 8.0-8.2 (1H, m), 9.6-9.9 (1H, m).	Clorhidrato
762		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.16-1.34 (2H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.66-1.89 (3H, m), 1.92-2.11 (2H, m), 3.25 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.45 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.83-4.02 (1H, m), 4.20-4.38 (1H, m), 6.68 (1H, dd, J = 2.0, 12.2Hz), 6.87-7.05 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.24 (1H, br), 9.7-10.0 (1H, m).	Clorhidrato
763		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.27-1.47 (6H, m), 1.53 (3H, s), 1.61-1.96 (4H, m), 1.97-2.09 (1H, m), 3.00 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.45 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.71-3.81 (1H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 6.81-6.93 (2H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.1-8.3 (1H, m), 9.8-10.0 (1H, m).	Clorhidrato
764		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.18-1.48 (6H, m), 1.53 (3H, s), 1.62-1.93 (4H, m), 1.95-2.13 (1H, m), 3.00 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.30 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.7-3.85 (1H, m), 3.95-4.1 (1H, m), 4.83 (1H, br), 6.91 (1H, dd, J = 2.2, 3.0Hz), 6.94 (1H, d, J 2.1Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.1, 14.2Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.12 (1H, br), 9.86 (1H, br).	2 Clorhidrato

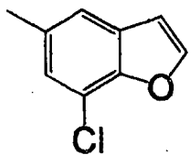
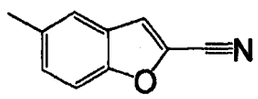
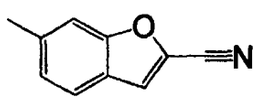
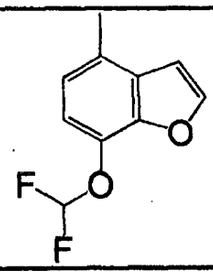
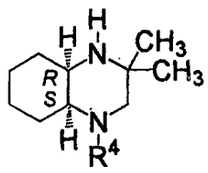
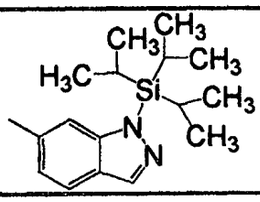
765		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.21-1.37 (2H, m), 1.37-1.47 (4H, m), 1.52 (3H ,s), 1.62-1.90 (4H, m), 1.95-2.08 (1H, m), 3.02 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.29 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.75-3.9 (1H, m), 3.95-4.1 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.06 (1H, br), 9.74 (1H, br)	Clorhidrato
766		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.19-1.36 (2H, m), 1.38-1.48 (4H, m), 1.52 (3H, s), 1.62-1.89 (4H, m), 1.93-2.06 (1H, m), 3.03 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.25-3.4 (1H, m), 3.75-3.9 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.37 (1H, dd, J = 2.5, 9.3Hz), 7.62 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.95 (1H, d, J =0.7Hz), 8.06 (1H, br), 9.64 (1H, br).	Clorhidrato
767		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.15-1.29 (8H, m), 1.29-1.40 (2H, m), 1.48-1.80 (4H, m), 1.80-1.96 (1H, m), 2.83 (1H, d, J = 12.8Hz), 2.9-3.85 (4H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 6.55 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J = 2.1, 8.9Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.89 (1H, d, J = 0.6Hz).	Fumarato
768		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-1.1 (2H, m), 1.2-1.35 (7H, m), 1.4-1.8 (4H, m), 1.85-2.05 (1H, m), 2.78 (1H, d, J = 11.8Hz), 2.85-4.5 (5H, m), 6.5 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.0-7.4 (3H, m), 7.99 (1H, d, J = 2.2Hz).	1/2 Fumarato

Tabla 84

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
769		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.11-1.18 (20H, m), 1.22 (3H, s), 1.26-1.36 (4H, m), 1.37-1.49 (2H, m), 1.64-1.87 (7H, m), 2.82 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.02 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 6.82 (1H, s), 6.86 (1H, dd, J = 2.0, 8.9Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.04 (1H, d, J = 0.8Hz).	

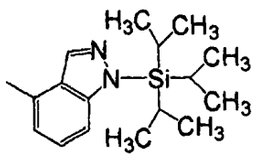
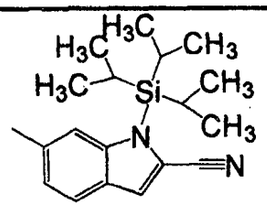
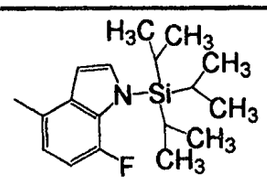
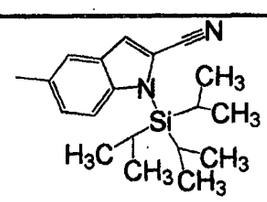
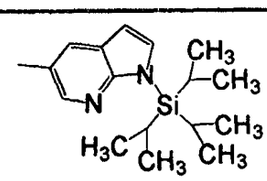
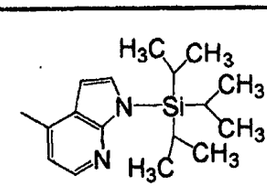
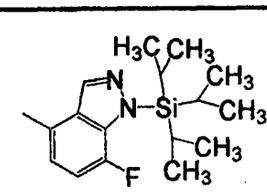
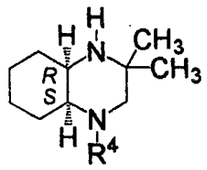
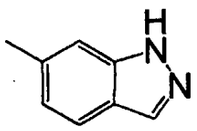
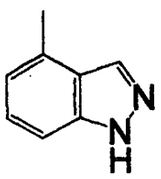
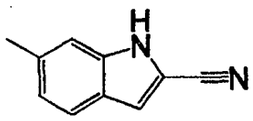
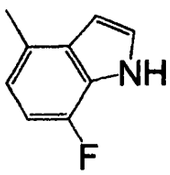
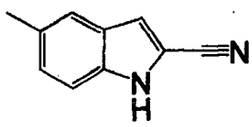
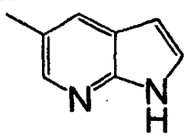
770		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.11-1.19 (19H, m), 1.21 (3H, s), 1.23-1.31 (2H, m), 1.35 (3H, s), 1.37-1.46 (2H, m), 1.62-1.85 (6H, m), 1.95-2.04 (1H, m), 3.03 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.09 (1H, d, J = 12.0Hz), 3.55-3.65 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 6.41 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.6, 8.3Hz), 8.26 (1H, d, J = 0.8Hz).
771		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.17-1.23 (21H, m), 1.25-1.33 (5H, m), 1.33-1.50 (3H, m), 1.62-1.90 (4H, m), 1.93-2.05 (3H, m), 2.82 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.00 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.45-3.50 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 6.88-6.95 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.41-7.48 (1H, m).
772		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.93-1.17 (21H, m), 1.19 (3H, s), 1.23-1.44 (5H, m), 1.58-1.78 (6H, m), 1.78-1.93 (1H, m), 2.67 (1H, d, J = 11.2Hz), 3.09 (1H, d, J = 11.2Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 6.39 (1H, dd, J = 3.4, 8.3Hz), 6.65 (1H, dd, J = 3.2, 3.2Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.2, 12.7Hz), 7.25 (1H, d, J = 3.2Hz).
773		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.12-1.29 (27H, m), 1.30-1.48 (2H, m), 1.62-1.82 (4H, m), 1.93-2.07 (3H, m), 2.78 (1H, d, J = 11.6Hz), 2.93 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.07 (1H, dd, J = 2.5, 9.4Hz), 7.24 (1H, s), 7.46 (1H ,d, J = 9.4Hz).
774		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.09-1.16 (19H, m), 1.20 (3H, s), 1.23-1.32 (5H, m), 1.33-1.48 (2H, m), 1.61-1.90 (7H, m), 2.81-2.91 (2H, m), 3.49-3.55 (1H, m), 3.55-3.63 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 3.4Hz), 7.21 (1H, d, J = 3.4Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.8Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.7Hz).
775		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.07-1.17 (19H, m), 1.21 (3H, s), 1.23-1.35 (5H, m), 1.37-1.49 (2H, m), 1.63-1.90 (6H, m), 1.96-2.09 (1H, m), 3.05 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.38 (1H, d, J = 12.5Hz), 3.48-3.54 (1H, m), 3.94-4.02 (1H, m), 6.33 (1H, d, J = 5.6Hz), 6.54 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.10 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.98 (1H, d, J = 5.5Hz).
776		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.1-1.18 (19H, m), 1.18-1.22 (4H, m), 1.34 (3H, s), 1.36-1.44 (2H, m), 1.61-1.84 (7H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.81 (1H, d, J = 11.4Hz), 3.07 (1H, d, J = 11.4Hz), 3.6-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 6.30 (1H, dd, J = 3.0, 8.2Hz), 6.86 (1H, dd, J = 8.2, 12.0Hz), 8.24 (1H, d, J = 3.1Hz).

Tabla 85

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
777		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.07 (1H, br), 1.16-1.33 (8H, m), 1.35-1.50 (2H, m), 1.64-1.88 (4H, m), 2.81 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.05 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.46-3.53 (1H, m), 3.68-3.79 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 2.0, 9.0Hz), 7.5-7.6 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 0.9Hz), 9.7 (1H, br).	-
778		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.94-1.24 (6H, m), 1.33 (3H, s), 1.37-1.47 (2H, m), 1.63-1.80 (3H, m), 1.88-2.02 (1H, m), 3.02 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.09 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.62-3.68 (1H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 6.43 (1H, d, J = 7.6Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.23 (1H, dd, J = 7.7, 8.1Hz), 8.10 (1H, d, J = 0.9Hz), 9.96 (1H, br).	-
779		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95 (1H, br), 1.15-1.35 (8H, m), 1.35-1.52 (2H, m), 1.52-1.90 (4H, m), 2.81 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.03 (1H, d, J = 11.8Hz), 3.45-3.55 (1H, m), 3.65-3.8 (1H, m), 6.66 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J = 2.1, 9.0Hz), 7.06 (1H, dd, J = 0.8, 2.0Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.0Hz), 8.23 (1H, bs).	-
780		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.11 (3H, m), 1.20 (3H, s), 1.28-1.44 (5H, m), 1.59-1.79 (3H, m), 1.79-1.93 (1H, m), 2.70 (1H, d, J = 11.3Hz), 3.08 (1H, d, J = 11.3Hz), 3.6-3.7 (2H, m), 6.35 (1H, dd, J = 3.8, 8.3Hz), 6.61 (1H, dd, J = 3.2, 5.6Hz), 6.76 (1H, dd, J = 8.3, 10.7Hz), 7.17 (1H, dd, J = 2.8, 2.8Hz), 8.39 (1H, br).	-
781		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.01 (1H, br), 1.10-1.26 (5H, m), 1.28 (3H, s), 1.31-1.48 (2H, m), 1.61-1.83 (4H, m), 2.81 (1H, d, J = 11.5Hz), 2.89 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.04 (1H, dd, J = 0.8, 2.0Hz), 7.17 (1H, dd, J = 2.3, 9.1Hz), 7.28 (1H, d, J = 9.1Hz), 8.68 (1H, br).	-
782		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.37 (9H, m), 1.47-1.9 (5H, m), 2.90 (2H, s), 2.95-4.35 (4H, m), 6.27 (1H, dd, J = 1.9, 3.3Hz), 6.49 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J = 2.9, 2.9Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.5Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.6Hz), 11.30 (1H, s).	1/2 Fumarato

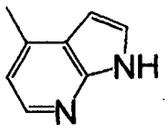
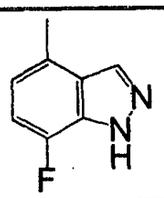
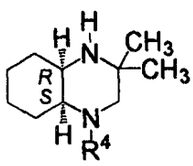
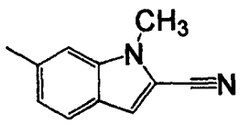
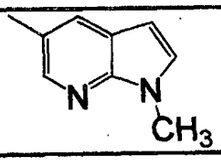
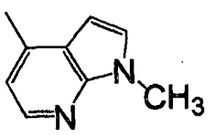
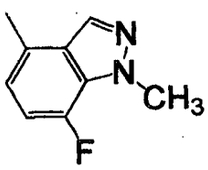
783		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.81-1.37 (8H, m), 1.37-1.51 (3H, m), 1.65-1.83 (3H, m), 1.98-2.13 (1H, m), 3.09 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.5-3.55 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 6.36 (1H, d, J = 5.7Hz), 6.50 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.1-7.2 (1H, m), 8.0-8.1 (1H, m), 9.7-10.6 (1H, m).	-
784		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.02-1.17 (2H, m), 1.22 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.36-1.45 (2H, m), 1.62-1.80 (3H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.84 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.05 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.65-3.7 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 6.28 (1H, dd, J = 3.3, 8.3Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.2, 10.4Hz), 8.12 (1H, d, J = 3.4Hz), 10.38 (1H, br).	-

Tabla 86

Configuración absoluta



Ej. No.	R^4	NMR	Sal
785		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.15-1.32 (9H, m), 1.33-1.50 (2H, m), 1.64-1.88 (4H, m), 2.82 (1H, d, J = 11.7Hz), 3.03 (1H, d, J = 11.7Hz), 3.46-3.54 (1H, m), 3.71-3.79 (1H, m), 3.80 (3H, s), 6.51 (1H, d, J = 1.7Hz), 6.96 (1H, dd, J = 2.1, 9.0Hz), 7.02 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 9.0Hz).	-
786		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.25 (2H, m), 1.25-1.4 (7H, m), 1.45-1.9 (5H, m), 2.94 (2H, s), 3.36 (3H, br), 3.66 (1H, br), 3.7-3.8 (4H, m), 6.29 (1H, d, J = 3.3Hz), 6.54 (2H, s), 7.39 (1H, d, J = 3.3Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.5Hz).	Fumarato
787		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.15-1.4 (9H, m), 1.5-1.8 (4H, m), 2.0-2.15 (1H, m), 3.09 (1H, d, J = 12.9Hz), 3.43 (1H, d, J = 12.4Hz), 3.55-3.65 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.05-4.15 (1H, m), 6.41 (1H, d, J = 5.6Hz), 6.49 (1H, d, J = 3.6Hz), 6.55 (2H, s), 7.26 (1H, d, J = 3.6Hz), 7.93 (1H, d, J = 5.6Hz).	Fumarato
788		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.97-1.13 (2H, m), 1.33-1.44 (1H, m), 1.51 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.58-1.67 (1H, m), 1.67-1.96 (3H, m), 1.96-2.07 (1H, m), 3.00 (1H, d, J = 12.9Hz), 3.26 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.85-4.0 (1H, m), 4.05-4.2 (4H, m), 6.40 (1H, dd, J = 3.0, 8.3Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.2, 11.8Hz), 8.0-8.2 (1H, m), 8.38 (1H ,d, J = 2.3Hz), 9.65-9.9 (1H, m).	Clorhidrato

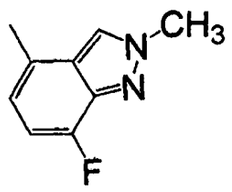
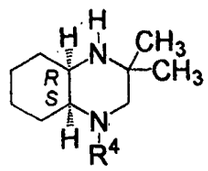
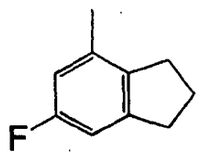
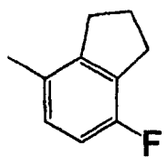
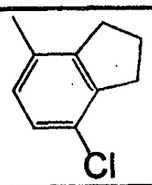
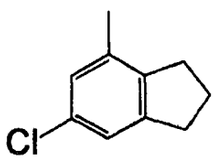
789		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.16 (2H, m), 1.34-1.44 (1H, m), 1.50 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.58-1.96 (4H, m), 1.98-2.09 (1H, m), 2.98 (1H, d, J = 12.9Hz), 3.24 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 3.95-4.08 (1H, m), 4.17 (3H, s), 6.24 (1H, dd, J = 3.2, 8.0Hz), 6.85 (1H, dd, J = 8.0, 11.5Hz), 7.95-8.2 (1H, m), 8.74 (1H, d, J = 2.8Hz), 9.7-10.0 (1H, m).	Clorhidrato

Tabla 87

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
790		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.01-1.25 (2H, m), 1.32-1.42 (1H, m), 1.46 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.58-2.03 (6H, m), 2.05-2.18 (1H, m), 2.70-2.93 (5H, m), 3.24 (1H, d, J = 12.9Hz), 3.45-3.57 (1H, m), 3.81-3.93 (1H, m), 6.53 (1H, d, J = 11.4Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.02 (1H, br), 9.72 (1H, br).	Clorhidrato
791		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.21 (2H, m), 1.28-1.41 (1H, m), 1.48 (6H, s), 1.57-1.67 (1H, m), 1.67-2.06 (5H, m), 2.08-2.21 (1H, m), 2.70 (1H, d, J = 12.4Hz), 2.78-3.00 (4H, m), 3.22-3.42 (2H, m), 3.77-3.92 (1H, m), 6.74 (1H, dd, J = 4.3, 8.6Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.6, 8.6Hz), 8.01 (1H, br), 9.73 (1H, br).	Clorhidrato
792		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.75-1.15 (3H, m), 1.17 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.3-1.45 (2H, m), 1.45-1.75 (3H, m), 1.75-1.95 (1H, m), 1.95-2.1 (1H, m), 2.1-2.25 (1H, m), 2.52 (1H, d, J = 11.2Hz), 2.85-3.05 (5H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 6.58 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.4Hz).	
793		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.11-1.24 (1H, m), 1.34-1.42 (1H, m), 1.45 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.59-2.03 (6H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 2.7-2.95 (5H, m), 3.27 (1H, d, J = 12.9Hz), 3.38-3.55 (1H, m), 3.79-3.95 (1H, m), 4.28-4.11 (1H, m), 6.72 (1H, d, J = 1.5Hz), 6.94 (1H, s), 7.9-8.1 (1H, m), 9.6-9.8 (1H, m).	Clorhidrato

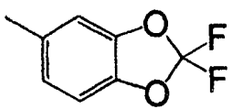
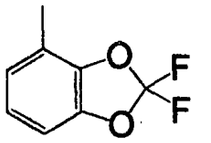
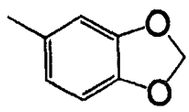
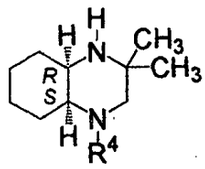
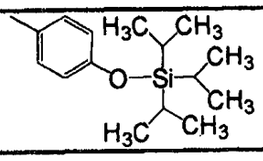
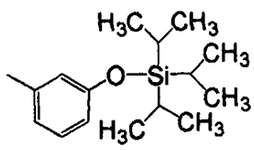
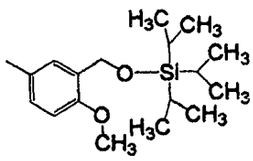
794		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.20-1.48 (6H, m), 1.52 (3H, s), 1.62-1.93 (4H, m), 1.96-2.12 (1H, m), 2.97 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.29 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.7-3.85 (1H, m), 3.9-4.05 (1H, m), 6.70 (1H, dd, J = 2.4, 8.9Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.9Hz), 8.18 (1H, br), 9.94 (1H, br).	Clorhidrato
795		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.25 (9H, m), 1.25-1.35 (1H, m), 1.45-1.75 (4H, m), 1.9-2.05 (1H, m), 2.94 (1H, d, J = 12.2Hz), 3.07 (1H, d, J = 12.3Hz), 3.11-3.62 (3H, m), 3.63-3.71 (1H, m), 6.57 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.75-6.81 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J = 8.3, 8.3Hz).	Fumarato
796		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.65-1.3 (9H, m), 1.3-1.95 (6H, m), 2.69 (1H, d, J = 11.5Hz), 2.79 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.4-3.55 (2H, m), 5.84-5.90 (2H, m), 6.25 (1H, dd, J = 11.6Hz), 6.51 (1H, d, J = 2.4Hz), 6.69 (1H, d, J = 8.5Hz).	-

Tabla 88 **configuración absoluta**



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
797		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.01-1.13 (19H, m), 1.14-1.28 (11H, m), 1.31-1.46 (2H, m), 1.60-1.76 (4H, m), 2.67 (1H, d, J = 11.6Hz), 2.83 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.4-3.55 (2H, m), 6.69-6.74 (2H, m), 6.74-6.80 (2H, m).	-
798		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.07-1.16 (19H, m), 1.16-1.33 (11H, m), 1.33-1.47 (2H, m), 1.62-1.80 (4H, m), 2.68 (1H, d, J = 12.0Hz), 2.97 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.4-3.45 (1H, m), 3.55-3.6 (1H, m), 6.25-6.35 (1H, m), 6.37 (1H ,dd, J = 2.4, 7.8Hz), 6.43 (1H, dd, J = 1.9, 8.3Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.1, 8.1Hz).	-
799		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.07-1.14 (19H, m), 1.14-1.29 (11H, m), 1.29-1.47 (2H, m), 1.59-1.77 (4H, m), 2.70 (1H, d, J = 11.7Hz), 2.92 (1H, d, J = 11.7Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.78-4.89 (2H, m), 6.65 (1H, dd, J = 3.1, 8.8Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.22 (1H, d, J = 3.0Hz).	-

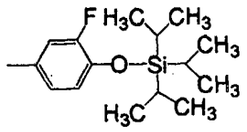
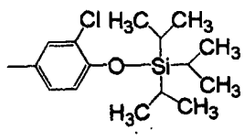
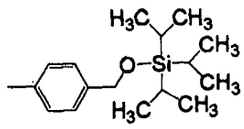
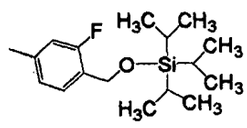
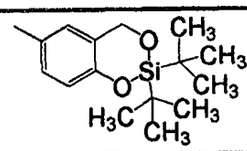
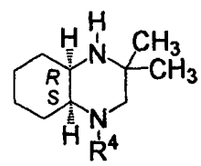
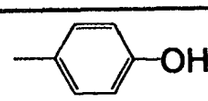
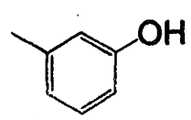
800		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.06-1.13 (18H, m), 1.14-1.29 (12H, m), 1.32-1.48 (2H, m), 1.48-1.76 (4H, m), 2.65 (1H, d, J = 11.8Hz), 2.83 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 6.39-6.48 (1H, m), 6.55 (1H, dd, J = 2.9, 14.1Hz), 6.79 (1H, dd, J = 9.4, 9.4Hz).	-
801		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.11 (18H, d, J = 7.2Hz), 1.15-1.21 (4H, m), 1.21-1.33 (7H, m), 1.34-1.47 (2H, m), 1.47-1.77 (5H, m), 2.66 (1H, d, J = 11.5Hz), 2.81 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.4-3.55 (2H, m), 6.61 (1H, d, J = 3.0, 8.9Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.9Hz), 6.81 (1H, d, J = 3.0Hz).	-
802		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.04-1.11 (18H, m), 1.11-1.22 (7H, m), 1.23 (3H, s), 1.26-1.49 (4H, m), 1.64-1.79 (4H, m), 2.71 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.01 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.4-3.5 (1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 4.73 (2H, s), 6.79-6.86 (2H, m), 7.18-7.23 (2H, m),	-
803		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.03-1.12 (18H, m), 1.12-1.48 (13H, m), 1.50-1.82 (5H, m), 2.70 (1H, d, J = 12.0Hz), 2.99 (1H, d, J = 12.0Hz), 3.35-3.45 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 4.77 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J = 2.4, 14.0Hz), 6.61 (1H, dd, J = 2.4, 8.6Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.8, 8.8Hz).	-
804		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.03 (18H, d, J = 2.4Hz), 1.13-1.27 (9H, m), 1.27-1.77 (6H, m), 2.67 (1H, d, J = 11.6Hz), 2.80 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.4-3.55 (2H, m), 4.96 (2H, s), 6.42 (1H, d, J = 2.9Hz), 6.70 (1H, dd, J = 2.9, 8.8Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.8Hz).	-

Tabla 89

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
805		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.00-1.48 (11H, m), 1.54-1.87 (4H, m), 2.70 (1H, d, J = 10.4Hz), 2.81 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.3-3.65 (2H, m), 6.75 (4H, bs).	-
806		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.14-1.49 (11H, m), 1.60-1.83 (4H, m), 2.71 (1H, d, J = 12.1Hz), 3.03 (1H, d, J = 12.0Hz), 3.37-3.44 (1H, m), 3.56-3.67 (1H, m), 6.16-6.23 (1H, m), 6.33 (1H, dd, J = 2.3, 2.3Hz), 6.43 (1H, dd, J = 2.1, 8.4Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.1, 8.1Hz).	-

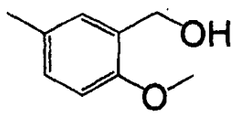
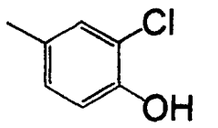
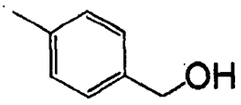
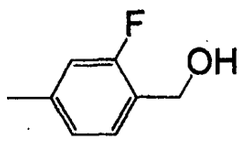
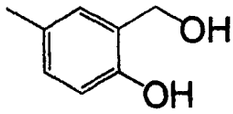
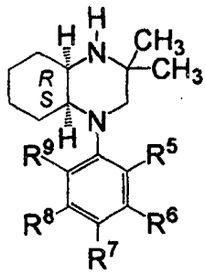
807		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.25 (2H, m), 1.25-1.4 (7H, m), 1.4-1.85 (5H, m), 2.78 (1H, d, J = 12.3Hz), 2.90 (1H, d, J = 12.1Hz), 2.95-4.1 (9H, m), 4.44 (2H, s), 6.50 (2H, s), 6.71 (1H, dd, J = 2.8, 8.8Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.9Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.7Hz).	Fumarato
808		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.10-1.27 (9H, m), 1.31-1.48 (1H, m), 1.49-2.01 (6H, m), 2.68 (1H, d, J = 11.5Hz), 2.78 (1H, d, J = 11.5Hz), 3.4-3.55 (2H, m), 6.73 (1H, dd, J = 2.8, 8.9Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.8Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.9Hz).	-
809		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.17-1.61 (12H, m), 1.62-1.83 (4H, m), 2.72 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.03 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.4-3.45 (1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 4.56 (2H, s), 6.80-6.86 (2H, m), 7.20-7.25 (2H, m).	-
810		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.91 (1H, br), 1.17-1.48 (10H, m), 1.56 (1H, br), 1.62-1.84 (4H, m), 2.71 (1H, d, J = 12.1Hz), 3.02 (1H, d, J = 12.0H), 3.35-3.45 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 4.62 (2H, d, J = 3.2Hz), 6.51 (1H, dd, J = 2.5, 14.0Hz), 6.59 (1H, dd, J = 2.5, 8.5Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.8, 8.8Hz).	-
811		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.92-1.02 (1H, m), 1.02-1.13 (4H, m), 1.15 (3H, s), 1.21-1.30 (1H, m), 1.35-1.65 (5H, m), 1.69-1.83 (1H, m), 2.60 (1H, d, J =11.3Hz), 2.69 (1H, d, J = 11.3Hz), 3.32 (1H, br), 3.41-3.49 (1H, m), 4.43 (2H, d, J = 4.6Hz), 4.88 (1H, t, J = 5.4Hz), 6.55 (1H, dd, J = 2.8, 8.7Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.83 (1H, d, J = 2.7Hz), 8.55 (1H, s).	-

Tabla 90

configuración absoluta



Ejemplo	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	NMR	Sal

812	-H	-H	-OCH3	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.3 (2H, m), 1.35-1.45 (4H, m), 1.52 (3H, s), 1.6-1.9 (4H, m), 1.95-2.1 (1H, m), 2.93 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.11 (1H, d, J = 13.0Hz), 3.68 (3H, s), 3.7-3.9 (2H, m), 4.35-5.35 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 8.09 (1H, br), 9.90 (1H, br).	2 Clorhidrato
813	-CH3	-Cl	-H	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.93-1.09 (3H, m), 1.16 (3H, s), 1.23-1.34 (4H, m), 1.34-1.44 (2H, m), 1.44-1.75 (2H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.41 (1H, d, J = 11.0Hz), 2.83-2.91 (1H, m), 3.10 (1H, d, J = 11.1Hz), 3.51-3.57 (1H, m), 6.79 (1H, dd, J = 2.1, 7.1Hz), 6.99-7.08 (2H, m).	-
814	-CH3	-H	-H	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.78-1.13 (3H, m), 1.16 (3H, s), 1.28-1.42 (5H, m), 1.54-1.76 (4H, m), 1.81-1.95 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.43 (1H, d, J = 11.1Hz), 2.87-2.96 (1H, m), 3.13 (1H, d, J = 11.1Hz), 3.47-3.58 (1H, m), 6.88 (1H, dd, J = 1.0, 7.9Hz), 6.91-6.97 (1H, m), 7.07-7.15 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J = 0.7, 7.5Hz).	Clorhidrato
815	-H	-H	-CH3	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.16-1.33 (2H, m), 1.34-1.48 (4H, m), 1.49-1.56 (3H, m), 1.61-1.93 (4H, m), 1.97-2.11 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.91 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.19-3.32 (1H, m), 3.68-3.80 (1H, m), 3.87-3.99 (1H, m), 4.35-6.4 (1H, m), 6.83 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.1Hz), 8.0-8.35 (1H, m), 9.8-10.2 (1H, m).	2 Clorhidrato

816	-CH3	-CH3	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.96-1.18 (2H, m), 1.28-1.45 (1H, m), 1.49 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.56-1.67 (1H, m), 1.67-1.83 (2H, m), 1.83-2.10 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.59 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.0-3.15 (1H, m), 3.25-3.4 (1H, m), 3.8-3.95 (1H, m), 6.82 (1H, d, J = 7.8Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.03 (1H, dd, J = 7.7, 7.7Hz), 8.02 (1H, br), 9.65-9.9 (1H, m).	Clorhidrato
817	-H	-CH3	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.21-1.49 (6H, m), 1.53 (3H, s), 1.63-1.96 (4H, m), 1.96-2.16 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.93 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.36 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.65-3.8 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.43 (1H, br), 6.79 (1H, dd, J = 2.9, 8.8Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.8Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.1-8.4 (1H, m), 9.8-10.2 (1H, m).	Clorhidrato
818	-H	-CH3	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.16-1.35 (2H, m), 1.35-1.48 (4H, m), 1.52 (3H, s), 1.62-1.95 (4H, m), 1.95-2.14 (1H, m), 2.18 (3H, d, J = 1.6Hz), 2.93 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.21 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.7-3.8 (1H, m), 3.85-4.0 (1H, m), 4.05-5.8 (1H, m), 6.71-6.81 (1H, m), 6.85 (1H, dd, J = 2.9, 6.6Hz), 6.97 (1H, dd, J = 9.1, 9.1Hz), 8.05-8.3 (1H, m), 9.85-10.2 (1H, m).	Clorhidrato

819	-CH3	-F	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.98-1.20 (2H, m), 1.3-1.43 (1H, m), 1.50 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.56-1.69 (1H, m), 1.69-1.87 (2H, m), 1.87-2.08 (2H, m), 2.20 (3H, d, J = 2.3Hz), 2.67 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.15-3.25 (1H, m), 3.36 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.8-4.0 (1H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.8, 8.8Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 15.2Hz), 8.08 (1H, br), 9.7-10.0 (1H, m).	Clorhidrato
820	-H	-F	-CH3	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.14-1.41 (9H, m), 1.50-1.90 (5H, m), 2.09 (3H, d, J =0.8Hz), 2.78 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.19 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 6.52 (2H, s), 6.60-6.71 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J = 8.9, 8.9Hz).	Fumarato
821	-H	-Cl	-CH3	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.15-1.40 (9H, m), 1.5-1.9 (5H, m), 2.19 (3H, d, J =0.8Hz), 2.78 (1H, d, J = 12.7Hz), 3.18 (1H, d, J = 12.7Hz), 3.5-3.6 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 6.54 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J = 2.6, 8.5Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.6Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.5Hz).	Fumarato
822	-H	-Cl	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.12-1.21 (4H, m), 1.22 (3H, s), 1.24-1.37 (2H, m), 1.45-1.77 (4H, m), 1.77-1.92 (1H, m), 2.72 (1H, d, J = 12.5Hz), 3.18 (1H, d, J = 12.4Hz), 3.40 (1H, brs), 3.75-3.85 (1H, m), 6.50 (1H, s), 6.67 (1H, dd, J = 1.6, 7.7Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 8.1, 8.1Hz).	1/2 Fumarato

823	-CH3	-OCH3	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.17 (2H, m), 1.29-1.43 (1H, m), 1.48 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.56-2.05 (5H, m), 2.12 (3H, s), 2.62 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.05-3.2 (1H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.85-3.95 (1H, m), 6.61 (1H, d, J = 7.9Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.1, 8.1Hz), 7.99 (1H, br), 9.5-9.8 (1H, m).	Clorhidrato
824	-H	-H	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.21-1.36 (2H, m), 1.36-1.46 (4H, m), 1.52 (3H, s), 1.63-1.92 (4H, m), 1.93-2.09 (1H, m), 2.94 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.33 (1H, d, J = 13.3Hz), 3.5-4.4 (2H, m), 6.84-7.26 (5H, m), 8.13 (1H, br), 9.84 (1H, br).	2 Clorhidrato
825	-H	-H	-OCF3	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.26-1.48 (6H, m), 1.50 (3H, s), 1.63-1.92 (4H, m), 1.92-2.06 (1H, m), 2.96 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.44 (1H, d, J = 13.5Hz), 3.72-3.83 (1H, m), 3.98-4.09 (1H, m), 6.96-7.07 (2H, m), 7.15-7.27 (2H, m), 8.08 (1H, br), 9.67 (1H, br).	Clorhidrato
826	-H	-Cl	-CN	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.10 (3H, s), 1.15-1.25 (4H, m), 1.25-1.45 (2H, m), 1.45-1.75 (4H, m), 1.85-2.0 (1H, m), 2.75 (1H, d, J = 13.0Hz), 2.9-3.85 (4H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 6.56 (1H, s), 6.94 (1H, dd, J = 2.5, 9.1Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.59 (1H, d, J = 9.0Hz).	1/2 Fumarato
827	-H	-F	-OCF3	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.28-1.46 (6H, m), 1.51 (3H ,s), 1.63-2.10 (5H, m), 2.97 (1H, d, J = 13.8Hz), 3.54 (1H, d, J = 13.8Hz), 3.65-3.8 (1H, m), 4.0-4.15 (1H, m), 6.81 (1H, dd, J = 2.2, 9.2Hz), 7.05 (1H, dd, J = 2.9, 14.4Hz), 7.34 (1H, dd, J = 9.2, 9.2Hz), 8.22 (1H, br), 9.89 (1H, br).	Clorhidrato

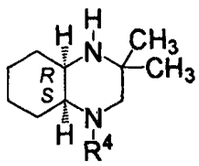
828	-H	-F	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.09-1.37 (9H, m), 1.44-1.73 (4H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 2.66 (1H, d, J = 12.1Hz), 3.0-3.7 (4H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 6.52 (1H, m), 6.67 (1H, d, J = 2.1, 9.3Hz), 6.80-7.22 (3H, m)	1/2 Fumarato
829	-H	-Cl	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.08-1.37 (9H, m), 1.43-1.59 (1H, m), 1.59-1.74 (3H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 2.69 (1H, d, J = 12.3Hz), 2.8-4.2 (5H, m), 6.52 (1H, s), 6.82-7.25 (4H, m).	1/2 Fumarato
830	-H	-OCHF2	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.13-1.41 (9H, m), 1.46-1.93 (5H, m), 2.75 (1H, d, J = 12.5Hz), 2.8-4.4 (6H, m), 6.46 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.54 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.76 (1H, dd, J = 8.4Hz), 7.0-7.4 (2H, m).	1/2 Fumarato
831	-H	-OCHF2	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.02-1.36 (9H, m), 1.44-1.59 (1H, m), 1.59-1.74 (3H, m), 1.74-1.87 (1H, m), 2.65-4.5 (6H, m), 6.52 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.0-7.4 (2H, m).	1/2 Fumarato
832	-H	-OCHF2	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.10-1.38 (9H, m), 1.44-1.74 (4H, m), 1.76-1.91 (1H, m), 2.69 (1H, d, J = 12.3Hz), 2.75-4.2 (5H, m), 6.53 (1H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.45 (2H, m).	1/2 Fumarato
833	-H	-CN	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.06-1.23 (7H, m), 1.23-1.37 (2H, m), 1.43-1.74 (4H, m), 1.75-1.89 (1H, m), 2.69 (1H, d, J = 12.4Hz), 2.9-3.75 (4H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 6.53 (1H, s), 7.00-7.41 (4H, m).	1/2 Fumarato
834	-H	-OCHF2	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.4 (9H, m), 1.44-1.76 (4H, m), 1.76-1.90 (1H, m), 2.69 (1H, d, J = 12.2Hz), 2.8-4.25 (5H, m), 6.52 (1H, s), 6.71-7.36 (5H, m).	1/2 Fumarato

835	-H	-F	-OCHF2	-F	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.08-1.23 (7H, m), 1.24-1.40 (2H, m), 1.43-1.73 (4H, m), 1.76-1.91 (1H, m), 2.67 (1H, d, J = 12.5Hz), 2.8-4.2 (5H, m), 6.53 (1H, s), 6.67-6.77 (2H, m), 7.05 (1H, t, J = 72.9Hz).	1/2 Fumarato
836	-H	-H	-OCH2CHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.13-1.31 (2H, m), 1.32-1.47 (4H, m), 1.53 (3H, s), 1.61-1.90 (4H m), 1.97-2.12 (1H, m), 2.93 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.15 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.69-3.81 (1H, m), 3.83-3.93 (1H, m), 4.10-4.46 (3H, m), 6.12-6.53 (1H, m), 6.90 (4H, s), 8.0-8.25 (1H, m), 9.9-10.1 (1H, m).	2 Clorhidrato
837	-H	-F	-OCH2CHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.20-1.46 (6H, m), 1.51 (3H, s), 1.63-1.91 (4H m), 1.93-2.10 (1H, m), 2.91 (1H, d, J = 13.4Hz), 3.29 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.67-3.80 (1H, m), 3.89-4.01 (1H, m), 4.20-4.35 (2H, m), 6.18-6.51 (1H, m), 6.68 (1H, dd, J = 1.8, 9.1Hz), 6.91 (1H, dd, J = 2.9, 14.7Hz), 7.10 (1H, dd, J = 9.5, 9.5Hz), 8.05-8.2 (1H, m), 9.75-9.95 (1H, m).	Clorhidrato
838	-H	-CH3	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.06-1.15 (1H, m), 1.15-1.38 (8H, m), 1.42-1.88 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.68 (1H, d, J = 11.9Hz), 3.04 (1H, d, J = 12.1Hz), 3.1-3.9 (4H, m), 6.50 (1H, s), 6.71 (1H, dd, J = 2.9, 8.9Hz), 6.75-7.16 (3H, m).	1/2 Fumarato
839	-H	-OCH3	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.10-1.39 (9H, m), 1.45-1.90 (5H, m), 2.72 (1H, d, J = 12.2Hz), 2.95-4.1 (8H, m), 6.40 (1H, dd, J = 2.8, 8.9Hz), 6.50 (1H, s), 6.57 (1H, d, J = 2.7Hz), 6.63-7.03 (2H, m).	1/2 Fumarato

840	-OCHF2	-H	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.94-1.14 (1H, m), 1.14-1.17 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.29-1.55 (3H, m), 1.59-1.73 (3H, m), 1.76-1.90 (1H, m), 2.49 (1H, d, J = 11.2Hz), 3.04 (1H, d, J = 11.2Hz), 3.5-3.6 (2H, m), 6.55 (1H, dd, J = 70.2, 81.4Hz), 6.91 (1H, dd, J = 1.4, 8.0Hz), 6.93-6.99 (1H, m), 7.07-7.18 (2H, m)	-

Tabla 91

configuración absoluta



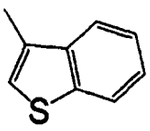
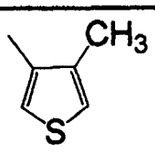
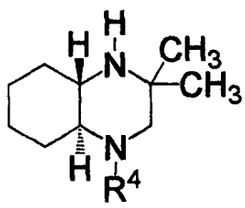
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
841		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.15 (2H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.51 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.6-2.05 (5H, m), 2.87 (1H, d, J = 12.8Hz), 3.3-3.4 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.35-7.45 (2H, m), 7.9-8.1 (3H, m), 9.5-9.7 (1H, m).	Clorhidrato
842		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.89-1.18 (5H, m), 1.25-1.74 (9H, m), 1.74-1.86 (1H, m), 2.19 (3H, d, J = 0.9Hz), 2.52 (1H, d, J = 11.2Hz), 2.93 (1H, d, J = 11.2Hz), 3.03-3.10 (1H, m), 3.47-3.52 (1H, m), 6.35 (1H, d, J = 3.3Hz), 6.84-6.88 (1H, m).	-

Tabla 92

configuración relativa



Ejemplo	R^4	NMR	Sal

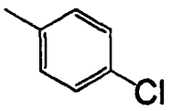
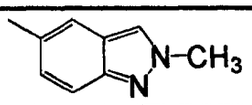
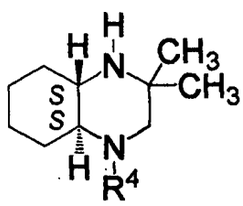
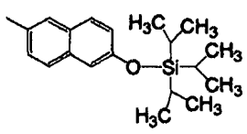
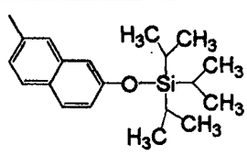
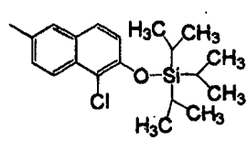
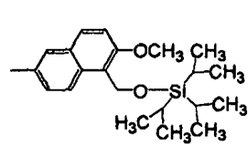
843		1H-NMR (CDCl3)δppm 1.13-1.24 (1H, m), 1.25-1.36 (2H, m), 1.60-1.83 (3H, m), 1.64 (3H, s), 1.74 (3H, s), 1.89-2.02 (1H, m), 2.32-2.37 (1H, m), 2.80 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.12-3.16 (1H, m), 3.22-3.29 (1H, m), 3.36 (1H, d, J = 12.5 Hz), 7.19-7.22 (2H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 9.52 (1H, brs), 9.81 (1H, brs)	Clorhidrato
844		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.98 (13H, m), 1.98-2.28 (1H, br), 2.65-3.90 (4H, br), 4.18 (3H, s), 6.70-7.95 (3H, m), 8.22-8.60 (1H, br), 8.80-11.33 (3H, brm).	2 Clorhidrato

Tabla 93

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
845		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.03-1.17 (23H, m), 1.17-1.41 (6H, m), 1.43 (3H, s), 1.59-1.68 (1H, m), 1.68-1.80 (3H, m), 2.32-2.40 (1H, m), 2.68 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.78-2.85 (1H, m), 2.88 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.37 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.57-7.64 (2H, m).	-
846		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.82-1.17 (23H, m), 1.20-1.46 (9H, m), 1.60-1.70 (1H, m), 1.70-1.85 (3H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 2.69 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.77-2.86 (1H, m), 2.91 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.09-7.15 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.60-7.68 (2H, m).	-
847		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.97-1.41 (29H, m), 1.43 (3H, s), 1.60-1.70 (1H, m), 1.70-1.80 (3H, m), 2.35-2.43 (1H, m), 2.69 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.78-2.87 (1H, m), 2.89 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 2.1, 9.0 Hz), 7.37 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.9 Hz).	-
848		1H-NMR (CDCl3) δppm :0.74-1.42 (29H, m), 1.44 (3H, s), 1.58-1.83 (4H, m), 2.35-2.43 (1H, m), 2.68 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.78-2.87 (1H, m), 2.91 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.91 (3H, s), 5.19-5.27 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.2, 9.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.16 (1H, d, J = 9.1 Hz).	-

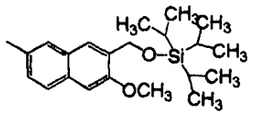
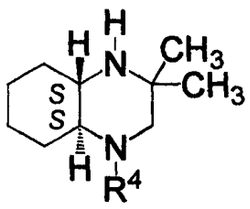
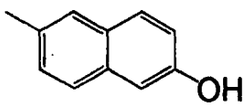
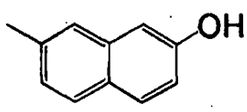
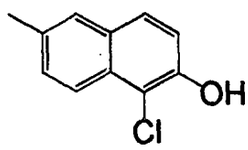
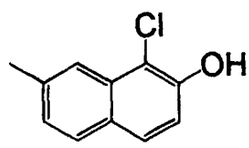
849		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.96-1.19 (23H, m), 1.19-1.42 (6H, m), 1.44 (3H, s), 1.57-1.78 (4H, m), 2.32-2.41 (1H, m), 2.71 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.77-2.86 (1H, m), 2.87 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.89 (3H, s), 4.94 (2H, d, J = 1.1 Hz), 7.02 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.44 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.88 (1H, s).

Tabla 94

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
850		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.88-1.03 (4H, m), 1.11-1.37 (6H, m), 1.45-1.68 (5H, m), 2.26-2.35 (1H, m), 2.58 (1H, d, J = 10.9 Hz), 2.62-2.70 (1H, m), 2.73 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.05 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.37 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.9 Hz), 9.57 (1H, brs).	-
851		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.88-1.02 (4H, m), 1.10-1.37 (6H, m), 1.44-1.74 (5H, m), 2.32-2.41 (1H, m), 2.60 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.63-2.72 (1H, m), 2.80 (1H, d, J = 11.1 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.7 Hz), 9.63 (1H, s).	-
852		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.08 (4H, m), 1.15-1.40 (6H, m), 1.51-1.73 (4H, m), 2.35-2.47 (1H, m), 2.65 (1H, d, J = 11.2 H), 2.70-2.85 (2H, m), 2.90-3.75 (1H, br), 7.23 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 2.1, 9.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.92 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.05-11.25 (1H, br).	-
853		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.10 (4H, m), 1.17-1.40 (6H, m), 1.56-1.80 (4H, m), 2.49-2.60 (1H, m), 2.73-2.87 (2H, m), 2.92 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.18-3.46 (1H, br), 7.10-7.18 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.95-10.75 (1H, br).	-

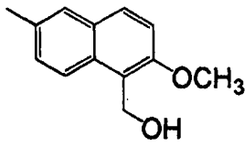
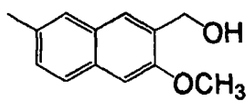
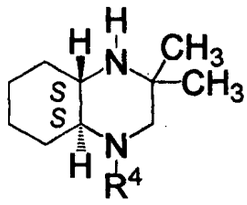
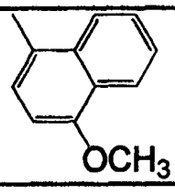
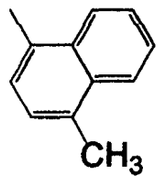
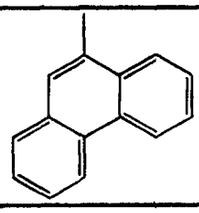
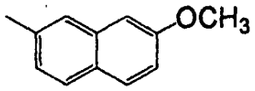
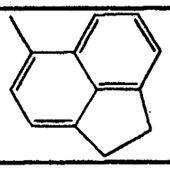
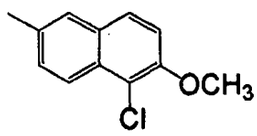
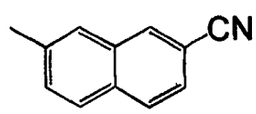
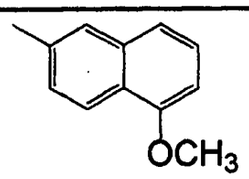
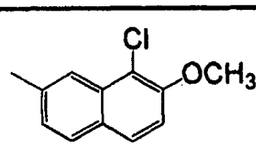
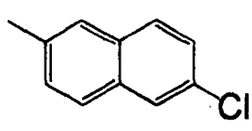
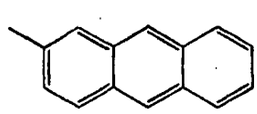
854		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.07 (4H, m), 1.13-1.37 (6H, m), 1.47-1.70 (5H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.61 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.65-2.74 (1H, m), 2.77 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.88 (3H, s), 4.82 (1H, t, J = 5.1 Hz), 4.89 (2H, d, J = 5.1 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.1, 9.1 Hz), 7.35 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.03 (1H, d, J = 9.1 Hz).	-
855		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.10 (1H, m), 1.10-1.50 (9H, m), 1.53-1.73 (3H, m), 1.77-1.87 (1H, m), 2.58-2.70 (1H, m), 2.85 (2H, s), 2.89-3.00 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4,61 (2H, s), 6.46 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 2.0, 8.7 Hz), 7.22 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.79 (1H, s). (3H no encontrado)	1/2 Fumarato

Tabla 95

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
856		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.91-1.05 (1H, m), 1.08 (3H, s), 1.12-1.62 (9H, m), 1.68-1.78 (2H, m), 2.42-2.50 (1H, m), 2.62 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.75 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.91-3.00 (1H,m), 3.98 (3H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.43-7.54 (2H, m), 8.21-8.26 (1H, m), 8.50-8.54 (1H, m).	-
857		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.93-1.22 (2H, m), 1.26-1.44 (5H, m), 1.44-1.54 (1H,m), 1.56-1.77 (5H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.76 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.98-3.08 (2H, m), 3.33-3.50 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.54-7.61 (2H, m), 7.97-8.03 (1H, m), 8.43-8.52 (1H, m), 9.10-9.25 (1H, br), 9.62-9.77 (1H, br).	Clorhidrato
858		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.30 (2H, m), 1.30-1.45 (4H, m), 1.45-1.62 (2H, m), 1.62-1.81 (5H, m), 2.00-2.13 (1H, m), 2.91 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.05-3.20 (2H, m), 3.41-3.57 (1H, m), 3.75-4.30 (1H, br), 7.61-7.77 (5H, m), 7.98-8.05 (1H, m), 8.54-8.61 (1H, m), 8.77-8.88 (2H, m), 9.19-9.35 (1H, m), 9.669.81 (1H, m).	2 Clorhidrato

859		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.45 (6H, m), 1.53-1.80 (7H, m), 1.97-2.12 (1H, m), 2.83-3.40 (4H, m), 3.86 (3H, s), 7.05-7.25 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.42-7.68 (1H, br), 7.75-7.87 (2H, m), 8.25-9.55 (2H, br), 9.55-10.02 (1H, br).	2 Clorhidrato
860		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-1.00 (1H, m), 1.10-1.70 (12H, m), 1.75-1.86 (1H, m), 2.65-2.80 (3H, m), 2.99-3.10 (1H, m), 3.25-3.43 (4H, m), 6.46 (1H, s), 7.20-7.34 (3H, m), 7.45 (1H, dd, J = 7.0, 8.2 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.07-9.40 (1H, br).	1/2 Fumarato
861		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.04-1.43 (6H, m), 1.54-1.80 (7H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 2.86-3.07 (2H, m), 3.07-3.30 (2H, m), 3.98 (3H, s), 7.43 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.66 (1H, brs), 7.95 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.04 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.11-8.95 (1H, br), 9.08-9.35 (1H, m), 9.60-9.86 (1H, m).	2 Clorhidrato
862		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.84-0.97 (1H, br), 1.03-1.17 (4H, m), 1.22-1.46 (6H, m), 1.61-1.74 (1H, m), 1.74-1.88 (3H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.76 (1H, d, J = 11.5 Hz), 2.82-2.90 (1H, m), 2.98 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.38-7.43 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 1.6, 8.4 Hz), 7.77-7.86 (2H, m), 8.12 (1H, s).	
863		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.05-1.43 (6H, m), 1.54-1.80 (7H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.90-3.32 (4H, m), 3.95 (3H, s), 6.91 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.24-7.36 (1H, br), 7.38-7.49 (2H, m), 7.50-7.68 (1H, br), 8.11 (1H, d, J = 8.9 Hz), 9.00-9.45 (1H, br), 9.55-9.98 (1H, br), 10.50-12.10 (1H, br).	2 Clorhidrato
864		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.10-1.47 (6H, m), 1.54-1.80 (7H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 2.95-3.37 (4H,m), 4.00 (3H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.73 (1H, brs), 7.95 (2H, d, J = 9.1 Hz), 9.39 (1H, brs), 9.90 (1H, brs), 11.80 (1H, brs),	2 Clorhidrato
865		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.03-1.44 (6H, m), 1.53-1.79 (7H, m), 1.97-2.09 (1H, m), 2,92-3.06 (2H, m), 3.06-3.16 (1H, m), 3.16-3.30 (1H, m), 6.24-7.14 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J = 2.1, 8.8 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 2.1, 8.8 Hz), 7.64 (1H, brs), 7.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.10-9.39 (1H, brs), 9.63-9.87 (1H, brs).	2 Clorhidrato
866		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.75-1.19 (5H, m), 1.24-1.43 (3H, m), 1.45 (3H, s), 1.64-1.73 (1H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.45-2.54 (1H, m), 2.72 (1H, d, J = 11.5 Hz), 2.83-2.92 (1H, m), 3.02 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 2.1, 9.0 Hz), 7.37-7.47 (2H, m), 7.50 (1H, brs), 7.91 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.94-7.99 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.34 (1H, s).	

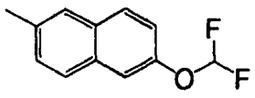
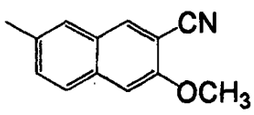
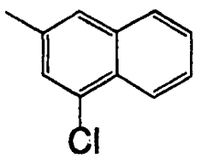
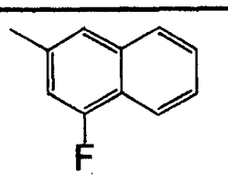
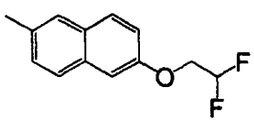
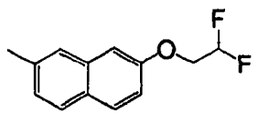
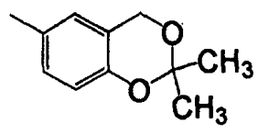
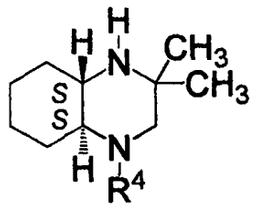
867		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.15-1.45 (6H, m), 1.53-1.80 (7H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 2.94-3.09 (2H, m), 3.09-3.18 (1H, m), 3.18-3.31 (1H, m), 4.00-4.62 (1H, br), 7.16 (0.25H, s), 7.32-7.40 (2.5H, m), 7.53 (0.25H, s), 7.61-7.72 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 9.0 Hz).9.10-9.45 (1H, br), 9.61-9.90 (1H, br).	2 Clorhidrato
868		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.05-1.47 (6H, m), 1.55-1.80 (7H, m), 1.99-2.10 (1H, m), 2.41-3.05 (2H, m), 3.05-3.16 (1H, m), 3.16-3.30 (1H, m), 3.75-4.60 (4H, m), 7.45 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.57 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.48 (1H, s), 9.10-9.40 (1H, br), 9.61-9.90 (1H, br).	3 Clorhidrato
869		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.05-1.45 (6H, m), 1.54-1.80 (7H, m), 1.96-2.07 (1H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 3.04-3.16 (2H, m), 3.18-3.32 1H, m), 4.23-4.51 (1H, br), 7.46-7.50 (1H, m), 7.58-7.67 (3H, m), 7.97-8.04 (1H, m), 8.08-8.14 (1H, m), 9.03-9.25 (1H, br), 9.51-9.75 (1H, br).	2 Clorhidrato
870		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.08-1.45 (6H, m), 1.52-1.80 (7H, m), 1.99-2.10 (1H, m), 2.96-3.17 (3H, m), 3.17-3.30 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, br), 7.16 (1H, dd, J = 1.7, 12.3 Hz), 7.48 (1H, s), 7.51-7.64 (2H, m), 7.98 (2H, d, J = 8.2 Hz), 9.15-9.36 (1H, br), 9.70-9.90 (1H, br).	2 Clorhidrato
871		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.00-1.15 (4H, m), 1.15-1.52 (7H, m), 1.57-1.68 (1H, m), 1.68-1.79 (3H, m), 2.34-2.42 (1H, m), 2.69 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.77-2.86 (1H, m), 2.88 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.28 (2H, dt, J = 4.1, 13.1 Hz), 6.15 (1H, tt, J = 4.1, 55.2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 2.6, 8.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.63-7.72 (2H, m).	-
872		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.00-1.15 (4H, m), 1.20-1.70 (8H, m), 1.70-1.88 (3H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.70 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.80-2.89 (1H, m), 2.93 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.29 (2H, dt, J = 4.2, 13.1 Hz), 6.15 (1H, tt, J = 4.1, 55.2 Hz), 7.03-7.11 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.65-7.74 (2H, m).	-
873		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.06 (1H, m), 1.06-1.64 (17H, m), 1.64-1.74 (1H, m), 1.80-1.83 (1H, m), 2.50-2.62 (1H, m), 2.71 (1H, d, J = 11.9 Hz), 2.86 (1H, d, J = 11.9 Hz), 2.92-3.02 (1H, m), 4.78 (2H, s), 6.48 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 2.3, 8.6 Hz). 9.37-11.61 (1H, br).	Fumarato

Tabla 96

configuración absoluta



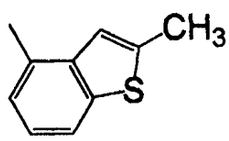
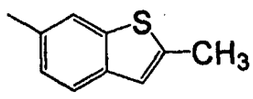
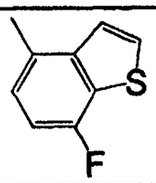
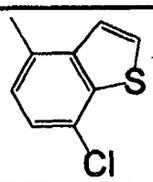
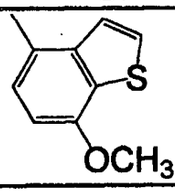
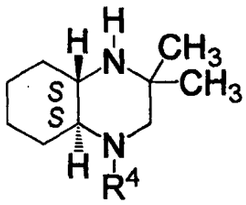
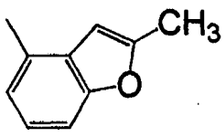
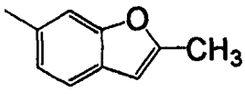
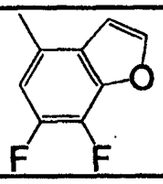
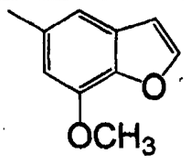
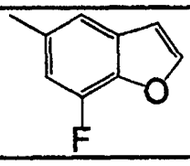
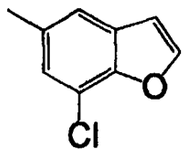
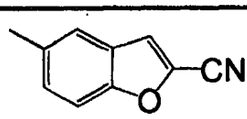
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
874		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.96-1.10 (1H, m), 1.10-1.25 (1H, m), 1.26-1.41 (4H, m), 1.47-1.78 (7H, m), 1.94-2.05 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.84 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.90-3.02 (2H, m), 3.23-3.35 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.22-7.33 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.91-9.09 (1H, brm), 9.54-9.70 (1H, brm).	Clorhidrato
875		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm (80°C): 1.03-1.46 (6H, m), 1.51-1.78 (7H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.88 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.97-3.08 (1H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60-7.68 (2H, m), 9.20 (1H, brs), 9.70 (1H, brs).	Clorhidrato
876		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.40 (6H, m), 1.40-1.78 (7H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.85 (1H, d, J = 12.5 Hz), 2.90-3.00 (1H, m), 3.03 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.28-3.44 (1H, m), 7.26 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 4.0, 5.2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.07 (1H, brs), 9.64 (1H, brs).	Clorhidrato
877		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.97-1.45 (6H, m), 1.45-1.80 (7H, m), 1.94-2.09 (1H, m), 2.88 (1H, d, J = 12.5 Hz), 2.93-3.05 (2H, m), 3.26-3.45 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.06 (1H, brs), 9.59 (1H, brs).	Clorhidrato
878		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.79 (13H, m), 1.35-2.06 (1H, m), 2.75-3.05 (4H, m), 3.94 (3H, s), 6.94 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.80 (1H, brs), 9.31 (1H, brs).	Clorhidrato

Tabla 97

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
879		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.97-1.10 (1H, m), 1.10-1.41 (5H, m), 1.50-1.78 (7H, m), 1.94-2.05 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.75-3.09 (3H, m), 3.09-3.30 (1H, m), 6.58 (1H, brs), 6.98 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.00 (1H, brs), 9.59 (1H, brs).	Clorhidrato
880		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.43 (6H, m), 1.44-1.78 (7H, m), 1.90-2.07 (1H, m), 2.42 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.75-3.30 (4H, m), 3.48-4.50 (1H, br), 6.54 (1H, s), 7.04 (1H, brs), 7.30 (1H, brs), 7.48 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.11 (1H, brs), 9.70 (1H, brs).	2 Clorhidrato
881		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.99-1.15 (1H, m), 1.15-1.42 (5H, m), 1.47-1.77 (7H, m), 1.93-2.05 (1H, m), 2.75-3.18 (3H, m), 3.27 (1H, brs), 7.08 (1H, brs), 7.22 (1H, brs), 8.14 (1H, s), 9.00 (1H, brs), 9.67 (1H, brs).	Clorhidrato
882		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.75-1.14 (5H, m), 1.14-1.40 (3H, m), 1.42 (3H, s), 1.56-1.68 (2H, m), 1.68-1.79 (2H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.65 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.74-2.85 (2H, m), 3.99 (3H, s), 6.61 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.70 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.95 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.1 Hz).	-
883		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.01-1.42 (6H, m), 1.49-1.68 (6H, m), 1.68-1.78 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.01-3.10 (1H, m), 3.10-3.24 (1H, m), 6.50-7.80 (4H, m), 8.10 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.13 (1H, brs), 9.71 (1H, brs).	2 Clorhidrato
884		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.41 (6H, m), 1.45-1.67 (6H, m), 1.67-1.77 (1H,m), 1.92-2.03 (1H, m), 2.80-2.94 (2H, m), 3.01-3.10 (1H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 3.65-4.00 (1H, br), 7.05 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.18 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.10 (1H, brs), 9.60 (1H, brs).	2 Clorhidrato
885		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.92-1.07 (1H, m), 1.07-1.88 (13H, m), 2.60-3.01 (4H, m), 3.10-4.92 (2H, br), 6.45 (3H, s), 7.35 (1H, dd, J = 2.1, 8.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.04 (1H, d, J = 0.8 Hz).	Fumarato

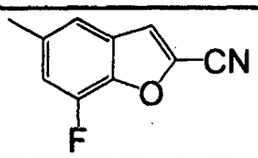
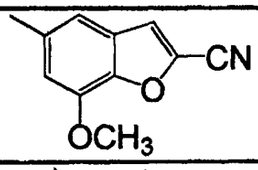
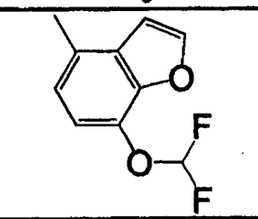
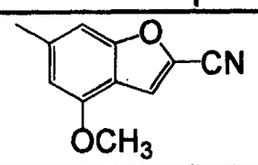
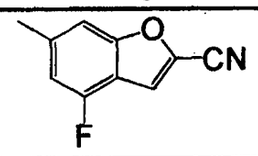
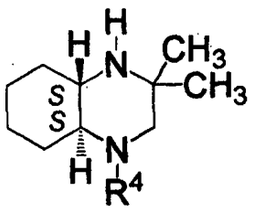
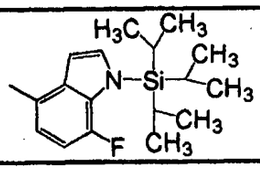
886		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.96-1.12 (4H, m), 1.16-1.44 (6H, m), 1.55-1.80 (5H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.62 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.75-2.85 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J = 1.8, 11.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.5 Hz).	-
887		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.96-1.15 (4H, m), 1.15-1.39 (3H, m), 1.42 (3H, s), 1.55-1.69 (3H, m), 1.69-1.80 (2H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 2.65 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.75-2.85 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.76 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.97 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.38 (1H, s).	-
888		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.99-1.42 (6H, m), 1.50-1.78 (7H, m), 1.72-2.05 (1H, m), 2.75-3.11 (3H, m), 3.16-3.40 (1H, br), 4.95-6.80 (1H, br), 6.95-7.11 (2H, m), 7.12-7.21 (1.25H, m), 7.33 (0.5H, s), 7.51 (0.25H, s), 8.08 (1H, brs), 9.05 (1H, brs), 9.64 (1H, brs).	2 Clorhidrato
889		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.99-1.12 (4H, m), 1.20-1.43 (7H, m), 1.62-1.83 (4H, m), 2.34-2.42 (1H, m), 2.70 (1H, d, J = 11.5 Hz), 2.76-2.85 (1H, m), 2.91 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.92 (3H, s), 6.45 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.80-6.83 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 0.9 Hz).	-
890		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.01-1.15 (4H, m), 1.20-1.45 (7H, m), 1.67-1.90 (4H, m), 2.44-2.53 (1H, m), 2.77-2.87 (2H, m), 2.98 (1H, d, J = 11.9 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 1.6, 11.5 Hz), 6.90-6.94 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 0.9 Hz).	-

Tabla 98

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
891		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.83-1.43 (26H, m), 1.52 (3H, s), 1.55-1.91 (7H, m), 2.34-2.61 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 6.69-6.84 (3H, m), 7.24 (1H, d, J = 3.2 Hz).	-

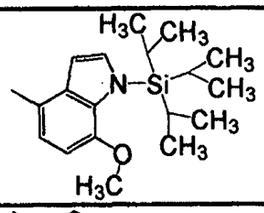
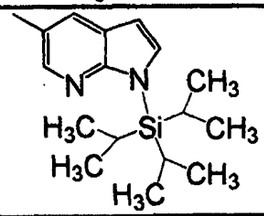
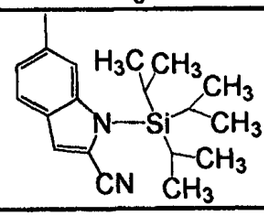
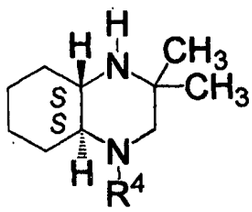
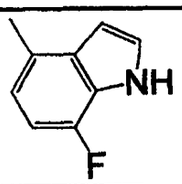
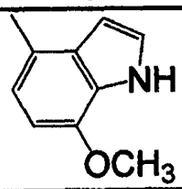
892		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.76-1.40 (26H, m), 1.52 (3H, s), 1.56-1.95 (7H, m), 2.36-2.64 (2H, m), 2.80-3.01 (2H, m), 3.88 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (1H, d, J = 3.1 Hz).	-
893		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.98-1.17 (23H, m), 1.17-1.40 (3H, m), 1.42 (3H, s), 1.55-1.66 (2H, m), 1.66-1.76 (2H, m), 1.84 (3H, quint, J = 7.5 Hz), 2.27-2.38 (1H, m), 2.72(1H, d, J = 11.2 Hz), 2.77-2.85 (2H, m), 6.47 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz).	-
894		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.90-1.40 (26H, m), 1.43 (3H, s), 1.59-1.80 (4H, m), 1.95-2.06 (3H, m), 2.30-2.39 (1H, m), 2.58 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.79-2.89 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 1.5, 8.5 Hz), 7.31 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.5 Hz).	-

Tabla 99

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
895		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.77-0.92 (1H, m), 0.95 (3H, s), 1.08-1.35 (3H, m), 1.40 (3H, s), 1.47-1.58 (2H, m), 1.58-1.82 (3H, m), 2.27-2.48 (2H, m), 2.60-2.85 (2H, m), 6.47 (1H, brs), 6.58-6.65 (1H, m), 6.81 (1H, dd, J = 8.3, 10.9 Hz), 7.30 (1H, t, J = 2.6 Hz), 11.47 (1H, s).	-
896		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.77-0.99 (4H, m), 1.08-1.90 (11H, m), 2.21-2.46 (2H, m), 2.58-2.85 (2H, m), 3.86 (3H, s), 6.38 (1H, brs), 6.47-6.63 (2H, m), 7.13 (1H, t, J = 2.6 Hz), 11.07 (1H, s).	-

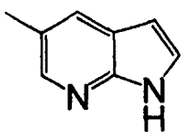
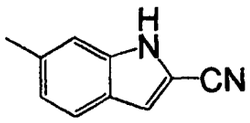
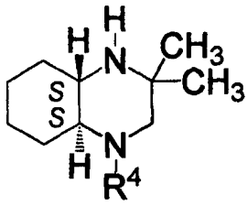
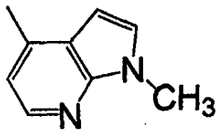
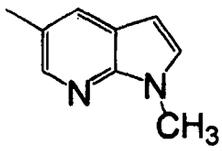
897		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.91-1.08 (1H,m), 1.08-1.60 (11H, m), 1.61-1.72(1H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 2.60-2.71 (1H, m), 2.75 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.90-3.05 (2H, m), 6.39 (1H, dd, J = 1.8, 3.4 Hz), 6.47 (1H, s), 7.42-7.49 (1H,m), 7.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.18-10.97 (2H, br), 11.59 (1H, s).	1/2 Fumarato
898		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.81-1.02 (4H, m), 1.10-1.36 (6H, n), 1.36-2.05 (5H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.57 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.62-2.70 (1H, m), 2.75 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 1.7, 8.6 Hz), 7.03 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.6 Hz) 11.93-12.33 (1H, br).	-

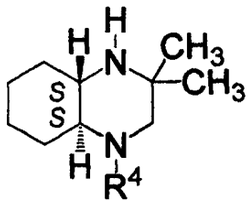
Tabla 100

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
899		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.75-1.13 (5H, m), 1.25-1.45 (3H, m), 1.48 (3H, s), 1.62-1.85 (3H, m), 2.08-2.19 (1H, m), 2.66-2.78 (2H, m), 2.85-2.94 (1H, m), 3.27 (1H, d, J = 11.9 Hz), 3.85 (3H, s), 6.46 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.83 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.06 (1H, d, J = 3.5 Hz), 8.20 (1H, d, J = 5.4 Hz).	-
900		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.91-1.62 (11H, m), 1.62-1.84 (2H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 2.65-2.83 (2H, m), 2.99-3.10 (2H,m), 3.79 (3H, s), 6.41 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.48 (2H, s), 7.50 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.35-11.00 (2H, br)	Fumarato

configuración absoluta



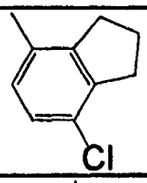
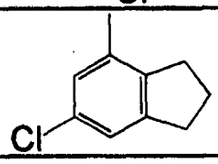
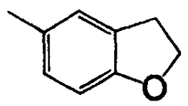
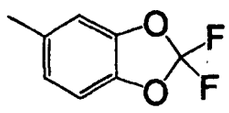
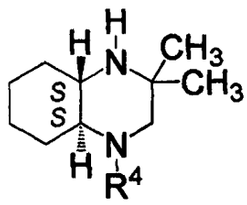
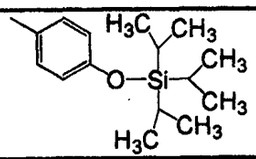
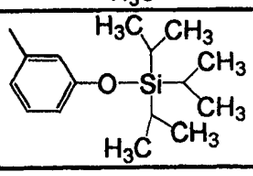
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
901		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.86-1.01 (1H, m), 1.12-1.40 (5H, m), 1.51-1.76 (7H,m), 1.72-2.10 (3H, m), 2.67-2.81 (2H, m), 2.81-3.00 (5H, m), 3.05-3.20 (1H, m), 6.65-7.10 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.03-9.20 (1H, m), 9.59-9.77 (1H, m).	2 Clorhidrato
902		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.88-1.04 (1H, m), 1.15-1.41 (5H, m), 1.48-1.80 (7H,m), 1.90-2.10 (3H, m), 2.65-3.05 (7H, m), 3.05-3.22 (1H, m), 4.90-6.25 (1H, br), 6.94 (1H, s), 7.11 (1H, s), 9.21 (1H, brs), 9.70 (1H, brs).	2 Clorhidrato
903		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.93-1.22 (2H, m), 1.22-1.43 (4H, m), 1.43-1.79 (7H, m), 1.90-2.10 (1H, m), 2.58-3.40 (6H, m), 4.52 (2H, t, J = 8.6 Hz), 5.30-6.20 (1H, br), 6.50-7.45 (3H, m), 8.65-9.38 (1H, br), 9.38-9.92 (1H, br).	2 Clorhidrato
904		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.96-1.13 (1H, m), 1.13-1.42 (5H, m), 1.49-1.66 (6H, m), 1.66-1.77 (1H, m), 1.93-2.05 (1H, m), 2.74-2.90 (2H, m), 2.98 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.08-3.20 (1H, m), 4.35-4.68 (1H, br), 6.95 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.98-9.20 (1H, br), 9.60-9.85 (1H, br).	2 Clorhidrato

Tabla 102

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
905		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.75-1.04 (2H, m), 1.04-1.13 (21H, m), 1.15-1.37 (6H, m), 1.38 (3H, s), 1.52-1.75 (4H, m), 2.12-2.20 (1H, m), 2.58 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.69-2.78 (2H, m), 6.76-6.81 (2H, m), 6.92-6.97 (2H, m).	
906		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.88-1.14 (23H, m), 1.16-1.37 (6H, m), 1.38 (3H, s), 1.60-1.77 (4H, m), 2.20-2.29 (1H, m), 2.57 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.72-2.82 (2H, m), 6.60-6.65 (2H, m), 6.65-6.70 (1H, m), 7.07-7.14 (1H, m).	

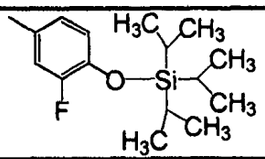
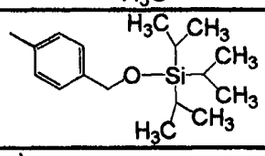
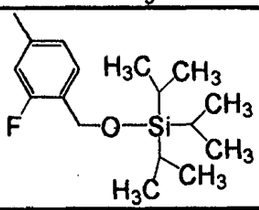
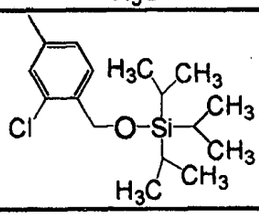
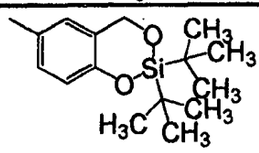
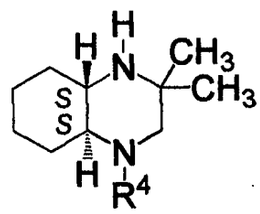
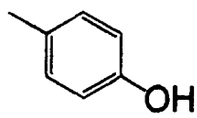
907		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.75-1.15 (23H, m), 1.17-1.40 (9H, m), 1.52-1.75 (4H, m), 2.10-2.17 (1H, m), 2.55 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.70-2.77 (2H, m), 6.69-6.74 (1H, m), 6.78-6.87 (2H, m).
908		1H-NMR (CDCl3) δppm :0.81-1.38 (29H, m), 1.39 (3H, s), 1.58-1.76 (4H, m), 2.23-2.32 (1H, m), 2.61 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.72-2.82 (2H, m), 4.79 (2H, s), 7.02-7.08 (2H, m), 7.24-7.30 (2H, m).
909		1H-NMR (CDCl3) δppm :0.75-1.35 (29H, m), 1.37 (3H, s), 1.62-1.78 (4H, m), 2.22-2.30 (1H, m), 2.60 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.71-2.85 (2H, m), 5.30 (2H, s), 6.72 (1H, dd, J = 2.0, 12.0 Hz), 6.86 (1H, J = 2.0, 8.2 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.4 Hz).
910		1H-NMR (CDCl3) δppm :0.75-1.39 (32H, m), 1.53-1.75 (4H, m), 2.10-2.17 (1H, m), 2.56 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.68-2.77 (2H, m), 6.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.08 (1H, d, J = 2.4 Hz).
911		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.85-1.09 (23H, m), 1.09-1.36 (3H, m), 1.37 (3H, s), 1.50-1.75 (4H, m), 2.11-2.19 (1H, m), 2.57 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.67-2.77 (2H, m), 4.95 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 2.5, 8.5 Hz).

Tabla 103

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
912		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.92-1.06 (1H, m), 1.09 (3H, s), 1.12-1.37 (3H, m), 1.40 (3H, s), 1.55-1.66 (2H, m), 1.66-1.78 (2H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 2.57-2.65 (1H, m), 2.69-2.83 (2H, m), 3.15-4.30 (2H, br), 6.72-6.79 (2H, m), 6.95-7.01 (2H, m).	-

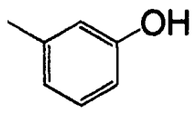
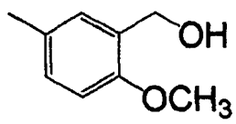
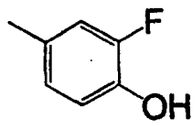
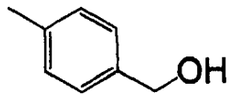
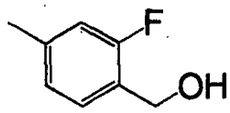
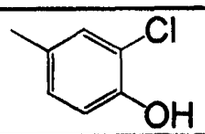
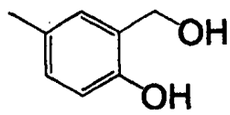
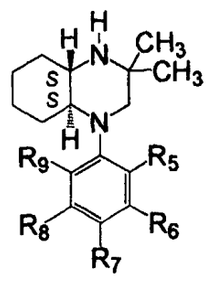
913		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.82-1.00 (4H, m), 1.09-1.35 (6H, m), 1.40-1.52 (1H, m), 1.52-1.70 (4H, m), 2.12-2.25 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.66 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.40-6.51 (3H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 9.21 (1H, s).	-
914		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.05 (1H, m), 1.05-1.38 (5H, m), 1.38-1.62 (6H, m), 1.64-1.74 (1H,m), 1.82-1.94 (1H, m), 2.53-2.62 (1H, m), 2.70 (1H, d, J = 12.0 Hz), 2.86 (1H, d, J = 12.0 Hz), 2.95-3.06 (1H, m), 3.74 (3H, s), 4.45 (2H, s), 4.65-5.60 (1H, br), 6.46 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 2.5, 8.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.59-10.40 (1H, br).	1/2 Fumarato
915		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.82-0.99 (4H, m), 1.05-1.32 (6H, m), 1.41-1.50 (1H, m), 1.50-1.65 (3H, m), 2.05-2.14 (1H, m), 2.47 (1H, d, J = 10.8 Hz), 2.53-2.62 (2H, m), 2.95-3.65 (1H, br), 6.67-6.72 (1H, m), 6.79-6.87 (2H, m), 8.65-10.50 (1H, m).	-
916		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.85-1.10 (5H, m), 1.15-1.42 (6H, m), 1.56-2.05 (5H, m), 2.25-2.15 (1H, m), 2.56-2.65 (1H, m), 2.72-2.84 (2H, m), 4.64 (2H, s), 7.04-7.10 (2H, m), 7.25-7.32 (2H, m).	-
917		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.44 (11H, m), 1.44-2.20 (5H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.61 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.72-2.86 (2H, m), 4.69 (2H, s), 6.75 (1H, dd, J = 2.0, 12.1 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 2.0, 8.1 Hz), 7.29 (1H, t, J = 8.4 Hz).	-
918		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.90-1.11 (4H, m), 1.14-1.42 (6H, m), 1.53-1.77 (4H, m), 2.12-2.21 (1H, m), 2.57 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.67-2.80 (2H, m), 2.81-3.38 (2H, br), 6.89-6.97 (2H, m), 7.07 (1H, dd, J = 0.5, 1.9 Hz).	-
919		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.78-0.93 (1H, m), 0.95 (3H, s), 1.04-1.32 (6H, m), 1.37-1.66 (5H, m), 2.05-2.14 (1H, m), 2.45-2.62 (3H, m), 4.43 (2H, s), 4.65-5.20 (1H, br), 6.65 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 2.5, 8.4 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.81-9.28 (1H, br).	-

Tabla 104

configuración absoluta



Ejemplo	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	NMR	Sal
920	-CH3	-H	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.88-1.03 (1H, m), 1.10-1.25 (1H, m), 1.25-1.40 (4H, m), 1.45-1.66 (6H, m), 1.67-1.89 (1H, m), 1.92-2.03 (1H, m), 2.26 (3H, m), 2.65 (1H, d, J = 12.5 Hz), 2.80 (1H, d, J = 12.5 Hz), 2.88-3.00 (1H, m), 3.15-3.28 (1H, m), 7.06-7.17 (2H, m), 7.19-7.26 (2H, m), 9.04 (1H, brs), 9.58 (1H, brs).	Clorhidrato
921	-CH3	-CH3	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.87-1.02 (1H, m), 1.10-1.24 (1H, m), 1.24-1.40 (4H, m), 1.40-1.64 (6H, m), 1.67-1.77 (1H, m), 1.95-2.04 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.59 (1H, d, J = 12.5 Hz), 2.82 (1H, d, J = 12.5 Hz), 2.86-2.95 (1H, m), 3.15-3.37 (1H, m), 6.97-7.03 (2H, m), 7.07-1.15 (1H, m), 9.11 (1H, brs), 9.65 (1H, brs).	Clorhidrato
922	-H	-F	-CN	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.22-1.65 (10H, m), 1.65-1.84 (2H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 3.38-3.61 (4H, m), 3.78 (1H, d, J = 14.5 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 2.0, 13.7 Hz), 7.65 (1H, t, J = 8.5 Hz), 8.93-9.15 (1H, m), 9.51-9.71 (1H, m).	2 Clorhidrato
923	-H	-H	-OCF3	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.15 (1H, m), 1.15-1.41 (5H, m), 1.50-1.67 (6H,m), 1.67-1.77 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.81-2.95 (2H, m), 3.01 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.11-3.25 (1H, m), 5.42-6.30 (1H, br), 7.20-7.27 (2H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 9.02-9.20 (1H, bm), 9.60-9.80 (1H, bm).	2 Clorhidrato

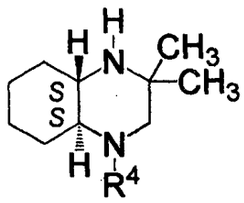
924	-H	-F	-OCF3	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.04-1.20 (1H, m), 1.20-1.41 (5H, m), 1.49-1.78 (7H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 2.85-3.11 (3H, m), 3.15-3.28 (1H, m), 5.10-6.60 (1H, br), 7.00-7.15 (1H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.47-7.54 (1H, m), 9.09 (1H, brs), 9.71 (1H, brs).	2 Clorhidrato
925	-H	-H	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.98-1.11 (1H, m), 1.11-1.25 (1H, m), 1.25-1.40 (4H, m), 1.48-1.65 (6H, m), 1.65-1.76 (1H, m), 1.92-2.03 (1H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 2.99 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.10-3.23 (1H, m), 4.85-5.90 (1H, br), 7.01 (0.25H, s), 7.13-7.22 (4.5H, m), 7.38 (0.25H, s), 9.06 (1H, brs), 9.63 (1H, brs).	2 Clorhidrato
926	-H	-Cl	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.02-1.42 (6H, m), 1.50-1.66 (6H, m), 1.66-1.77 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.81-2.94 (2H, m), 3.02 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.10-3.23 (1H, m), 3.88-4.25 (1H, br), 7.15 (1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz), 7.24 (1H, t, J = 73.3 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.05-9.22 (1H, m), 9.62-9.80 (1H, m).	2 Clorhidrato
927	-H	-OCHF2	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.02-1.16 (1H, m), 1.16-1.41 (5H, m), 1.50-1.67 (6H, m), 1.67-1.78 (1H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 2.84-2.97 (2H, m), 3.04 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.11-3.25 (1H, m), 6.89 (1H, s), 6.96 (1H, dd, J = 2.1, 8.1 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (1H, t, J = 74.1 Hz), 7.39 (1H, t, J = 8.1 Hz), 8.30-9.30 (2H, br), 9.69-9.89 (1H, br).	2 Clorhidrato

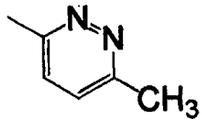
928	-H	-OCHF2	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.04-1.40 (6H, m), 1.50-1.69 (6H, m), 1.69-1.79 (1H, m), 1.92-2.04 (1H,m), 2.78-2.89 (1H, m), 2.89-3.06 (2H, m), 3.15-3.27 (1H, m), 7.01-7.08 (2H, m), 7.32 (1H, t, J = 73,3 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.81-9.11 (1H, m), 9.40-9.69 (1H, m).	Clorhidrato
929	-H	-OCHF2	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.40 (6H, m), 1.47-1.65 (6H, m), 1.67-1.77 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.87 (1H, d, J = 12.5 Hz), 2.96 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.10-3.24 (1H, m), 7.02-7.11 (2.25H, m), 7.27 (0.5H, s), 7.37 (1H, dd, J = 8.8, 10.5 Hz), 7.46 (0.25H, s), 8.80-9.00 (1H, br), 9.39-9.58 (1H, br).	Clorhidrato
930	-H	-CN	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.03-1.15 (1H, m), 1.17-1.41 (5H, m), 1.48-1.82 (7H, m), 1.93-2.05 (1H, m), 2.82-2.91 (1H, m), 2.94 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.01 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.08-3.25 (1H, m), 4.00-4.60 (1H, br), 7.39 (1H, t, J= 72.6 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 2.7, 9.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.90-9.10 (1H, br), 9.40-9.65 (1H, br).	2 Clorhidrato
931	-H	-F	-OCHF2	-F	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.08-1.42 (6H, m), 1.42-1.80 (7H, m), 1.96-2.07 (1H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.05 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.10 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.17-3.29 (1H, m), 3.55-3.85 (1H, br), 6.97-7.06 (2.25H, m), 7.19 (0.5H, s), 7.37 (0.25H, s), 8.90-9.07 (1H, br), 9.51-9.70 (1H, br).	2 Clorhidrato

932	-H	-H	-OCH2CHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.98-1.80 (13H, m), 1.91-2.14 (1H, m), 2.61-3.50 (4H, m), 4.20-4.40 (2H, m), 4.61-6.20 (1H, br), 6.39 (1H, tt, J = 3.4, 54.5 Hz), 6.85-7.65 (4H, brm), 8.84-10.20 (2H, br).	2 Clorhidrato
933	-H	-F	-OCH2CHF2	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.09 (4H, m), 1.15-1.44 (7H, m), 1.57-1.78 (4H, m), 2.13-2.22 (1H, m), 2.56 (1H, d, J =11.1 Hz), 2.70-2.79 (2H, m), 4.21 (2H, dt, J = 4.2, 13.1 Hz), 6.08 (1H, tt, J = 4.2, 55.1 Hz), 6.77-6.83 (1H, m), 6.84-6.95 (2H, m).	-
934	-H	-Cl	-OCH2CHF2	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.93-1.10 (4H, m), 1.15-1.41 (7H, m), 1.53-1.77 (4H, m), 2.14-2.23 (1H, m), 2.57 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.68-2.79 (2H, m), 4.20 (2H, dt, J = 4.2, 13.0 Hz), 6.12 (1H, tt, J = 4.2, 55.1 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 2.5, 8.7 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.5 Hz).	-
935	-H	-CH3	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.96-1.10 (1H, m), 1.12-1.40 (5H, m), 1.47-1.63 (6H, m), 1.67-1.76 (1H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.21 (3H, m), 2.70-2.87 (2H, m), 2.96 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.07-3.22 (1H, m), 4.40-6.50 (1H, br), 6.94 (0.25H, s), 6.97-7.03 (1H, m), 7.03-7.08 (1H, m), 7.09-7.15 (1.5H, m), 7.31 (0.25H, s), 9.01 (1H, brs), 9.56 (1H, brs).	2 Clorhidrato
936	-H	-OCH3	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.02-1.40 (6H, m), 1.50-1.79 (7H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 2.78-2.95 (2H, m), 2.98-3.22 (2H,m), 3.82 (3H, s), 6.75 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.80-6.93 (1.25H, m), 7.01 (0.5H, s), 7.11-7.21 (1.25H, m), 7.21-7.75 (1H, br), 9.14 (1H, brs), 9.77 (1H, brs).	2 Clorhidrato

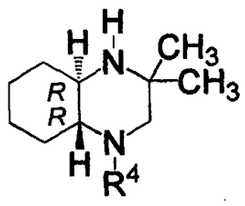
Tabla 106

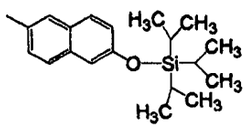
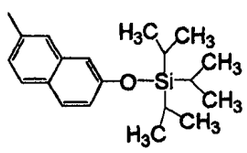
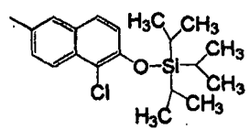
configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
937		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.15-1.60 (10H, m), 1.60-1.86 (2H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.47 (3H, s), 3.37 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.41-3.66 (2H, m), 3.88 (1H, d, J = 14.2 Hz), 5.32-7.05 (1.5H, br), 7.18 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.45-9.40 (1.5 H, br).	Oxalato

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
938		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.98-1.17 (23H, m), 1.17-1.40 (6H, m), 1.43 (3H, s), 1.59-1.68 (1H, m), 1.68-1.80 (3H, m), 2.32-2.41 (1H, m), 2.68 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.77-2.85 (1H, m), 2.88 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.37 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.57-7.64 (2H, m).	-
939		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.82-1.18 (23H, m), 1.20-1.40 (6H, m), 1.43 (3H, s), 1.59-1.70 (1H, m), 1.70-1.85 (3H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 2.69 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.77-2.86 (1H, m), 2.91 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.09-7.15 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.61-7.68 (2H, m).	-
940		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.97-1.41 (29H, m), 1.43 (3H, s), 1.59-1.70 (1H, m), 1.70-1.80 (3H, m), 2.34-2.44 (1H, m), 2.69 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.78-2.87 (1H, m), 2.89 (1H, d, J = 11.3 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 2.1, 9.0 Hz), 7.37 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.9 Hz).	-

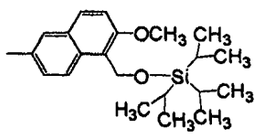
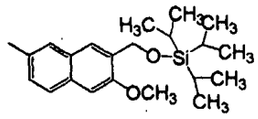
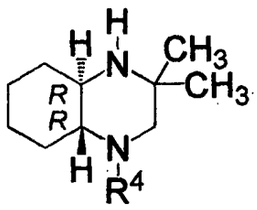
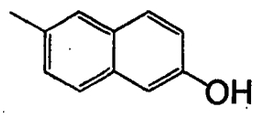
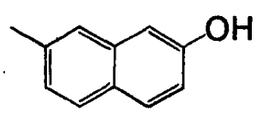
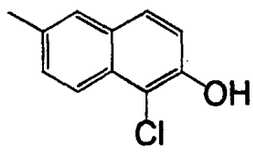
941		1H-NMR (CDCl3) δppm :0.75-1.42 (29H, m), 1.44 (3H, s), 1.58-1.83 (4H, m), 2.34-2.42 (1H, m), 2.68 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.78-2.87 (1H, m), 2.91 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.91 (3H, s), 5.19-5.27 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.2, 9.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.16 (1H, d, J = 9.1 Hz).	-
942		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.18 (23H, m), 1.18-1.40 (6H, m), 1.44 (3H, s), 1.57-1.77 (4H, m), 2.33-2.41 (1H, m), 2.71 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.77-2.85 (1H, m), 2.87 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.89 (3H, s), 4.94 (2H, d, J = 1.0 Hz), 7.02 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.88 (1H, s).	-

Tabla 107

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
943		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.88-1.03 (4H, m), 1.10-1.37 (6H, m), 1.45-1.68 (5H, m), 2.25-2.36 (1H, m), 2.58 (1H, d, J = 10.9 Hz), 2.62-2.71 (1H, m), 2.73 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.05 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.37 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.57 (1H, brs).	-
944		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.88-1.04 (4H, m), 1.12-1.37 (6H, m), 1.45-1.74 (5H, m), 2.32-2.41 (1H, m), 2.60 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.63-2.72 (1H, m), 2.80 (1H, d, J = 11.1 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.97-7.04 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.62 (1H, s).	-
945		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.10 (4H, m), 1.15-1.40 (6H, m), 1.51-1.75 (4H, m), 2.35-2.48 (1H, m), 2.60-2.88 (3H, m), 2.96-3.88 (1H, br), 7.23 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 2.1, 9.0 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.92 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.92-11.38 (1H, br).	-

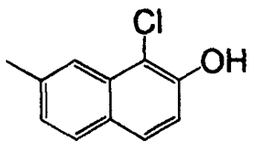
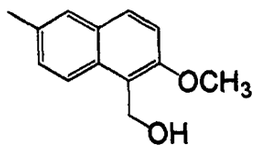
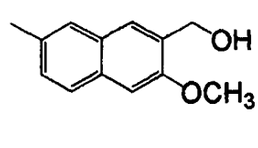
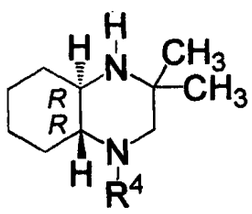
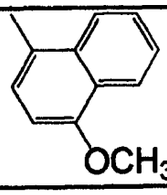
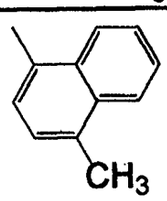
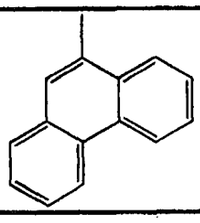
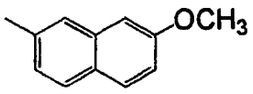
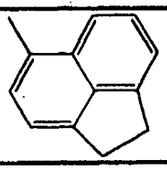
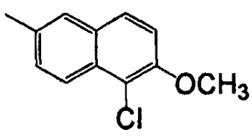
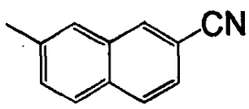
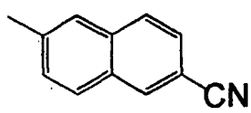
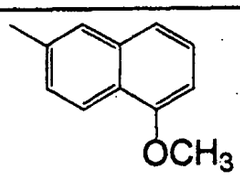
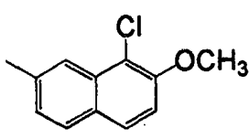
946		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.93-1.12 (4H, m), 1.15-1.41 (6H, m), 1.54-1.80 (4H, m), 2.48-2.60 (1H, m), 2.70-2.87 (2H, m), 2.92 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.03-4.36 (1H, br), 7.08-7.18 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.89-11.11 (1H, br).	-
947		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.05 (4H, m), 1.13-1.37 (6H, m), 1.47-1.70 (5H, m), 2.30-2.39 (1H, m), 2.61 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.64-2.73 (1H, m), 2.78 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.88 (3H, s), 4.81 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.88 (2H, d, J = 5.2 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.2, 9.1 Hz), 7.35 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.03 (1H, d, J = 9.1 Hz).	-
948		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.10 (1H, m), 1.10-1.50 (9H, m), 1.53-1.73 (3H, m), 1.77-1.87 (1H, m), 2.58-2.70 (1H, m), 2.85 (2H, s), 2.89-3.00 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.61 (2H, s), 6.46 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 2.0, 8.7 Hz), 7.22 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.79 (1H, s).	1/2 Fumarato

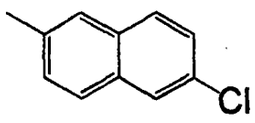
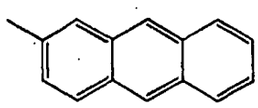
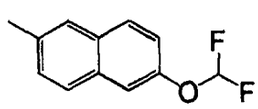
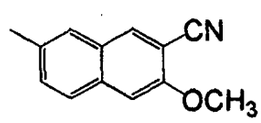
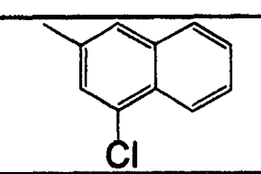
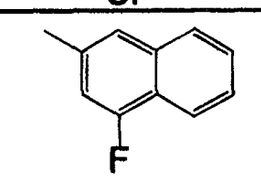
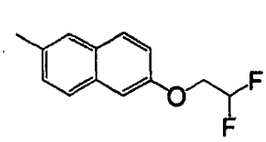
Tabla 108

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
949		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.91-1.05 (1H, m), 1.08 (3H, s), 1.12-1.62 (9H, m), 1.68-1.78 (2H, m), 2.42-2.50 (1H, m), 2.62 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.75 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.91-3.00 (1H,m), 3.98 (3H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.43-7.54 (2H, m), 8.21-8.26 (1H, m), 8.50-8.54 (1H, m).	-
950		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.93-1.22 (2H, m), 1.26-1.44 (5H, m), 1.44-1.54 (1H,m), 1.56-1.77 (5H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.76 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.98-3.08 (2H, m), 3.33-3.50 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.54-7.61 (2H, m), 7.97-8.03 (1H, m), 8.43-8.52 (1H, m), 9.10-9.25 (1H, br), 9.62-9.77 (1H, br).	Clorhidrato

951		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.30 (2H, m), 1.30-1.45 (4H, m), 1.45-1.65 (2H, m), 1.65-1.85 (5H, m), 2.00-2.13 (1H, m), 2.91 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.05-3.20 (2H, m), 3.41-3.57 (1H, m), 3.93-4.29 (1H, br), 7.61-7.77 (5H, m), 7.98-8.05 (1H, m), 8.55-8.61 (1H, m), 8.77-8.88 (2H, m), 9.19-9.35 (1H, m), 9.669.81 (1H, m).	2 Clorhidrato
952		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.96-1.45 (6H, m), 1.55-1.80 (7H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.85-3.40 (4H, m), 3.87 (3H, s), 7.05-7.26 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.42-7.73 (1H, br), 7.73-7.90 (2H, m), 8.75-9.60 (2H, br), 9.60-10.15 (1H, br).	2 Clorhidrato
953		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-1.00 (1H, m), 1.10-1.70 (12H, m), 1.75-1.87 (1H, m), 2.62-2.81 (3H, m), 2.98-3.12 (1H, m), 3.20-3.45 (4H, m), 6.46 (1H, s), 7.15-7.35 (3H, m), 7.35-7.52 (1H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.05-9.35 (1H, br).	1/2 Fumarato
954		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.05-1.45 (6H, m), 1.55-1.80 (7H, m), 1.99-2.10 (1H, m), 2.91-3.08 (2H, m), 3.08-3.30 (2H, m), 3.98 (3H, s), 7.44 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.67 (1H, brs), 7.96 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.05 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.15-9.10 (1H, br), 9.17-9.40 (1H, m), 9.69-9.89 (1H, m).	2 Clorhidrato
955		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.80-0.98 (1H, br), 1.03-1.17 (4H, m), 1.22-1.47 (6H, m), 1.63-1.74 (1H, m), 1.74-1.89 (3H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.76 (1H, d, J = 11.5 Hz), 2.81-2.90 (1H, m), 2.98 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.38-7.44 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J = 1.6, 8.4 Hz), 7.76-7.81 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.12 (1H, s).	
956		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.12-1.45 (6H, m), 1.55-1.90 (7H, m), 2.00-2.14 (1H, m), 3.08-3.40 (4H, m), 4.52-5.08 (1H, br), 7.45 (1H, dd, J = 2.0, 8.9 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 1.6, 8.5 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.49 (1H, s), 9.10-9.25 (1H, br), 9.60-9.75 (1H, br).	2 Clorhidrato
957		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.03-1.45 (6H, m), 1.50-1.80 (7H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.90-3.30 (4H, m), 3.95 (3H, s), 6.91 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.23-7.34 (1H, br), 7.38-7.49 (2H, m), 7.48-7.65 (1H, br), 8.10 (1H, d, J = 8.9 Hz), 9.10-9.36 (1H, br), 9.60-9.88 (1H, br), 10.00-11.50 (1H, br).	2 Clorhidrato
958		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.10-1.48 (6H, m), 1.55-1.80 (7H, m), 1.981-2.10 (1H, m), 2.95-3.10 (2H,m),3.10-3.21 (1H, m), 3.21-3.85 (1H, m), 3.99 (3H, s), 7.26 (1H, dd, J = 1.5, 8.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.66 (1H, brs), 7.93 (2H, d, J = 9.1 Hz), 9.20 (1H, brs), 9.72 (1H, brs), 9.89-10.70 (1H, brs).	2 Clorhidrato

959		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.10-1.43 (6H, m), 1.56-1.80 (7H, m), 1.99-2.09 (1H, m), 2.95-3.06 (2H, m), 3.11 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.17-3.30 (1H, m), 6.05-7.25 (1H, br), 7.36 (1H, dd, J = 1.9, 8.8 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 2.1, 8.8 Hz), 7.64 (1H, brs), 7.88 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.15-9.34 (1H, br), 9.69-9.85 (1H, br).	2 Clorhidrato
960		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.75-1.19 (5H, m), 1.24-1.44 (3H, m), 1.41 (3H, s), 1.59-1.73 (1H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.45-2.54 (1H, m), 2.73 (1H, d, J = 11.5 Hz), 2.81-2.92 (1H, m), 3.02 (1H, d, J = 11.5 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 2.1, 9.0 Hz), 7.38-7.47 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.91 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.94-7.99 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.34 (1H, s).	-
961		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.15-1.48 (6H, m), 1.55-1.80 (7H, m), 1.95-2.09 (1H, m), 2.91-3.05 (2H, m), 3.05-3.16 (1H, m), 3.16-3.30 (1H, m), 3.70-4.4.10 (1H, br), 7.16 (0.25H, s), 7.32-7.40 (2.5H, m), 7.53 (0.25H, s), 7.62-7.70 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 9.0 Hz).9.05-9.25 (1H, br), 9.54-9.78 (1H, br).	2 Clorhidrato
962		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.05-1.50 (6H, m), 1.55-1.80 (7H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 2.40-3.05 (2H, m), 3.05-3.16 (1H, m), 3.16-3.31 (1H, m), 3.65-4.25 (4H, m), 7.44 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.47 (1H, s), 9.05-9.35 (1H, br), 9.53-9.84 (1H, br).	2 Clorhidrato
963		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.08-1.46 (6H, m), 1.54-1.80 (7H, m), 1.97-2.08 (1H, m), 2.95-3.17 (3H, m), 3.17-3.31 1H, m), 4.65-4.45 (1H, br), 7.46-7.50 (1H, m), 7.57-7.67 (3H, m), 7.97-8.04 (1H, m), 8.07-8.15 (1H, m), 9.13-9.35 (1H, br), 9.62-9.80 (1H, br).	2 Clorhidrato
964		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.08-1.47 (6H, m), 1.53-1.82 (7H, m), 1.98-2.09 (1H, m), 2.93-3.17 (3H, m), 3.17-3.30 (1H, m), 4.30-4.85 (1H, br), 7.15 (1H, dd, J = 1.6, 12.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.51-7.64 (2H, m), 7.97 (2H, d, J = 8.2 Hz), 9.10-9.30 (1H, br), 9.67-9.85 (1H, br).	2 Clorhidrato
965		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.00-1.15 (4H, m), 1.17-1.52 (7H, m), 1.58-1.68 (1H, m), 1.68-1.79 (3H, m), 2.34-2.42 (1H, m), 2.69 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.77-2.86 (1H, m), 2.88 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.28 (2H, dt, J = 4.1, 13.1 Hz), 6.15 (1H, tt, J = 4.1, 55.2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 2.6, 8.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.63-7.72 (2H, m).	-

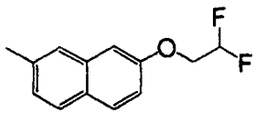
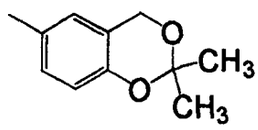
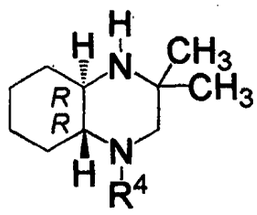
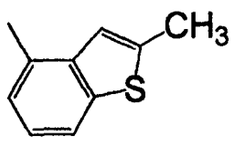
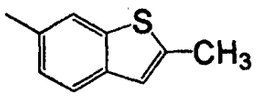
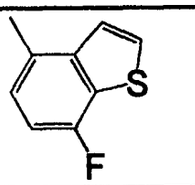
966		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.00-1.15 (4H, m), 1.20-1.70 (8H, m), 1.70-1.88 (3H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.70 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.79-2.88 (1H, m), 2.93 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.29 (2H, dt, J = 4.2, 13.1 Hz), 6.15 (1H, tt, J = 4.1, 55.2 Hz), 7.03-7.11 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 2.1, 8.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.65-7.74 (2H, m).	-
967		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.91-1.05 (1H, m), 1.07-1.36 (5H, m), 1.36-1.63 (12H, m), 1.63-1.74 (1H, m), 1.80-1.83 (1H, m), 2.50-2.62 (1H, m), 2.71 (1H, d, J = 12.0 Hz), 2.86 (1H, d, J = 12.0 Hz), 2.92-3.02 (1H, m), 4.78 (2H, s), 6.48 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 2.3, 8.6 Hz), 9.52-11.33 (1H, br).	Fumarato

Tabla 109

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
968		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.96-1.10 (1H, m), 1.10-1.25 (1H, m), 1.26-1.41 (4H, m), 1.47-1.78 (7H, m), 1.94-2.05 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.84 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.90-3.02 (2H, m), 3.23-3.35 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.22-7.33 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.91-9.09 (1H, brm), 9.54-9.70 (1H, brm).	Clorhidrato
969		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm (80 °C): 1.03-1.46 (6H, m), 1.50-1.79 (7H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.88 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.02-3.12 (1H, m), 3.12-3.27 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.62-7.68 (2H, m), 9.25 (1H, brs), 9.75 (1H, brs).	Clorhidrato
970		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.41 (6H, m), 1.40-1.76 (7H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 2.84 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.93-3.01 (1H, m), 3.04 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.28-3.44 (1H, m), 7.25 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 4.0, 5.3 Hz), 7.86 (1H, d, J = 5.3 Hz), 9.04-9.19 (1H, brm), 9.63-9.75 (1H, brm).	Clorhidrato

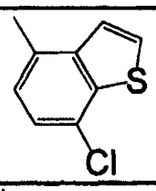
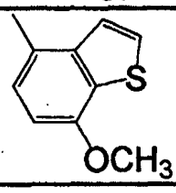
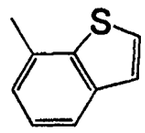
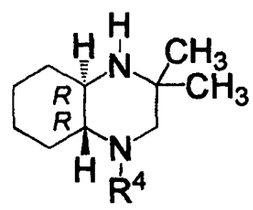
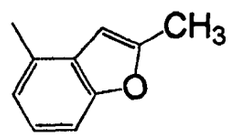
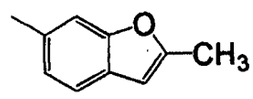
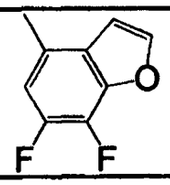
971		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.97-1.43 (6H, m), 1.45-1.78 (7H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 2.87 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.94-3.06 (2H, m), 3.26-3.43 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.12 (1H, brs), 9.66 (1H, brs).	Clorhidrato
972		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.92-1.80 (13H, m), 1.36-2.05 (1H, m), 2.75-3.05 (4H, m), 3.94 (3H, s), 6.94 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.81 (1H, brs), 9.31 (1H, brs).	Clorhidrato
973		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.15 (1H, m), 1.15-1.3 (1H, m), 1.3-1.45 (5H, m), 1.5-1.7 (6H, m), 1.7, 1.8 (1H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.85-3.1 (3H, m), 3.2-3.4 (1H, m), 7.24 (1H, d, J =7.2Hz), 7.42 (1H, dd, J = 7.7, 7.7Hz), 7.70-7.77 (2H, m), 8.84 (1H, br), 9.28 (1H, br).	Clorhidrato

Tabla 110

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
974		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.97-1.10 (1H, m), 1.10-1.41 (5H, m), 1.50-1.78 (7H, m), 1.94-2.05 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.75-3.09 (3H, m), 3.09-3.30 (1H, m), 6.58 (1H, brs), 6.98 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.00 (1H, brs), 9.59 (1H, brs).	Clorhidrato
975		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.44 (6H, m), 1.44-1.79 (7H, m), 1.95-2.08 (1H, m), 2.42 (3H, d, J = 0.9 Hz), 2.78-3.30 (4H, m), 3.78-4.64 (1H, br), 6.55 (1H, s), 7.04 (1H, brs), 7.32 (1H, brs), 7.48 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.91-9.35 (1H, br), 9.54-9.90 (1H, br).	2 Clorhidrato
976		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.14 (1H, m), 1.14-1.42 (5H, m), 1.43-1.77 (7H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 2.72-3.12 (3H, m), 3.27 (1H, brs), 7.08 (1H, brs), 7.24 (1H, brs), 8.14 (1H, s), 8.95 (1H, brs), 9.57 (1H, brs).	Clorhidrato

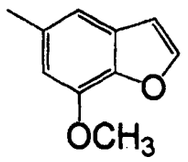
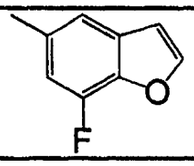
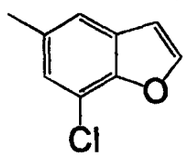
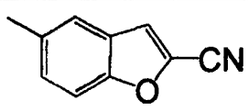
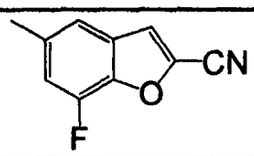
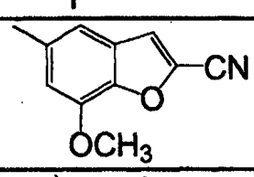
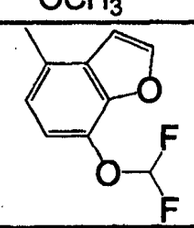
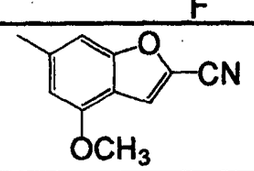
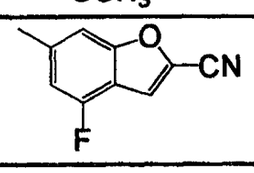
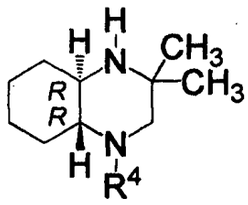
977		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.86-1.13 (5H, m), 1.13-1.40 (3H, m), 1.42 (3H, s), 1.57-1.68 (2H, m), 1.68-1.79 (2H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.65 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.74-2.85 (2H, m), 3.99 (3H, s), 6.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.70 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.95 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.1 Hz).	-
978		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.02-1.42 (6H, m), 1.49-1.78 (7H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 2.82-2.97 (2H, m), 3.04-3.25 (2H, m), 6.55-7.25 (3H, m), 7.30 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.11-9.30 (1H, m), 9.70-9.88 (1H, m).	2 Clorhidrato
979		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.40 (6H, m), 1.45-1.78 (7H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.82-2.95 (2H, m), 3.02-3.24 (2H, m), 3.78-4.47 (1H, br), 7.05 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.44 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.15 (1H, brs), 9.66 (1H, brs).	2 Clorhidrato
980		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.05 (1H, m), 1.12-1.84 (13H, m), 2.55-2.95 (4H, m), 3.10-4.75 (2H, br), 6.43 (3H, s), 7.34 (1H, dd, J = 2.1, 8.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.03 (1H, d, J = 0.8 Hz).	Fumarato
981		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.96-1.15 (4H, m), 1.15-1.45 (6H, m), 1.48-1.80 (5H, m), 2.21-2.30 (1H, m), 2.62 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.75-2.85 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J = 1.8, 11.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.5 Hz).	-
982		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.96-1.15 (4H, m), 1.15-1.40 (3H, m), 1.42 (3H, s), 1.55-1.70 (3H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.23-2.35 (1H, m), 2.66 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.75-2.86 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.76 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.97 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.38 (1H, s).	-
983		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.99-1.42 (6H, m), 1.50-1.78 (7H, m), 1.72-2.05 (1H, m), 2.75-3.11 (3H, m), 3.16-3.40 (1H, br), 4.95-6.80 (1H, br), 6.95-7.11 (2H, m), 7.12-7.21 (1.25H, m), 7.33 (0.5H, s), 7.51 (0.25H, s), 8.08 (1H, brs), 9.05 (1H, brs), 9.64 (1H, brs).	2 Clorhidrato
984		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.99-1.12 (4H, m), 1.20-1.43 (7H, m), 1.62-1.83 (4H, m), 2.34-2.42 (1H, m), 2.70 (1H, d, J = 11.5 Hz), 2.76-2.85 (1H, m), 2.91 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.92 (3H, s), 6.45 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.80-6.83 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 0.9 Hz).	-
985		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.01-1.15 (4H, m), 1.20-1.45 (7H, m), 1.67-1.90 (4H, m), 2.44-2.53 (1H, m), 2.77-2.87 (2H, m), 2.98 (1H, d, J = 11.9 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 1.6, 11.5 Hz), 6.90-6.94 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 0.9 Hz).	-

Tabla 111

configuración absoluta



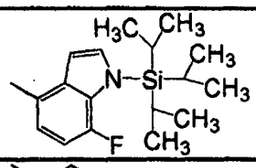
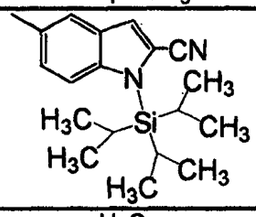
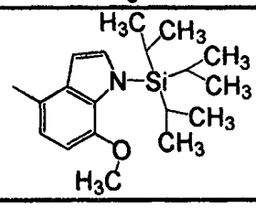
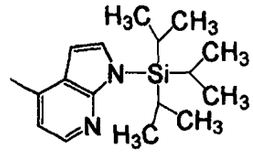
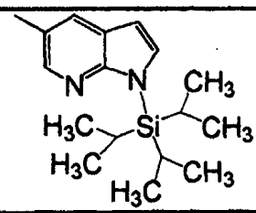
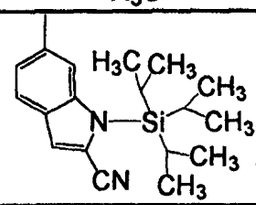
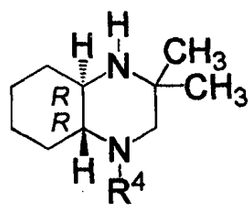
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
986		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.83-1.44 (26H, m), 1.52 (3H, s), 1.55-1.90 (7H, m), 2.36-2.62 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 6.69-6.84 (3H, m), 7.24 (1H, d, J = 3.2 Hz).	-
987		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.80-1.38 (26H, m), 1.42 (3H, s), 1.58-1.77 (4H, m), 2.01 (3H, sextet, J = 7.5 Hz), 2.25-2.34 (1H, m), 2.65 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.75-2.85 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J = 2.1, 9.1 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.33 (1H, d, J = 0.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 9.1 Hz).	-
988		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.76-1.40 (26H, m), 1.52 (3H, s), 1.56-1.94 (7H, m), 2.35-2.64 (2H, m), 2.79-3.01 (2H, m), 3.88 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (1H, d, J = 3.2 Hz).	-
989		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.20 (22H, m), 1.20-1.45 (3H, m), 1.52 (3H, s), 1.62-1.90 (7H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.57-2.68 (2H, m), 2.83-2.95 (1H, m), 3.26 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.55 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.63 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.18 (1H, d, J = 3.5 Hz), 8.12 (1H, d, J = 5.2 Hz).	-
990		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.96-1.17 (23H, m), 1.17-1.40 (3H, m), 1.42 (3H, s), 1.55-1.66 (2H, m), 1.66-1.76 (2H, m), 1.84 (3H, quint, J = 7.5 Hz), 2.28-2.37 (1H, m), 2.72(1H, d, J = 11.2 Hz), 2.76-2.85 (2H, m), 6.47 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz).	-
991		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.89-1.40 (26H, m), 1.43 (3H, s), 1.60-1.80 (4H, m), 1.95-2.07 (3H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.58 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.80-2.90 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 1.6, 8.5 Hz), 7.31 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.5 Hz).	-

Tabla 231

configuración absoluta



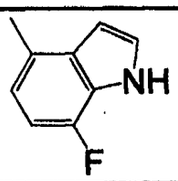
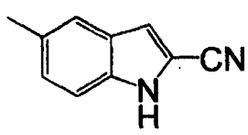
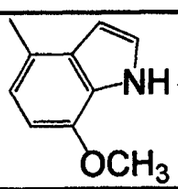
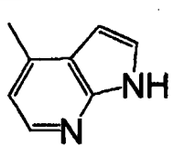
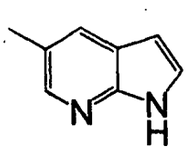
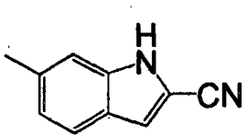
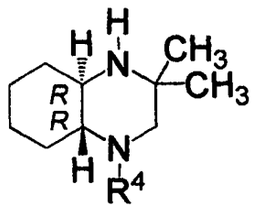
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
992		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.77-0.92 (1H, m), 0.95 (3H, s), 1.09-1.35 (3H, m), 1.40 (3H, s), 1.46-1.57 (2H, m), 1.58-1.83 (3H, m), 2.29-2.47 (2H, m), 2.60-2.85 (2H, m), 6.47 (1H, brs), 6.58-6.65 (1H, m), 6.81 (1H, dd, J = 8.3, 11.0 Hz), 7.30 (1H, t, J = 2.7 Hz), 11.47 (1H, s).	-
993		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.83-1.00 (4H, m), 1.08-1.34 (6H, m), 1.41-1.67 (5H, m), 2.19-2.27 (1H, m), 2.55 (1H, d, J = 10.8 Hz), 2.59-2.69 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 12.25 (1H, brs).	-
994		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.75-0.99 (4H, m), 1.08-1.90 (11H, m), 2.20-2.45 (2H, m), 2.58-2.86 (2H, m), 3.86 (3H, s), 6.38 (1H, brs), 6.47-6.66 (2H, m), 7.13 (1H, t, J = 2.5 Hz), 11.07 (1H, s).	-
995		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.09 (1H, m), 1.21 (3H, s), 1.25-1.65 (7H, m), 1.69-1.79 (1H, m), 1.86-2.03 (2H, m), 2.88 (1H, d, J = 12.4 Hz), 2.96-3.21 (3H, m), 6.39 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.49 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.33-7.38 (1H, m), 8.09 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.35-11.15 (1H, br), 11.58 (1H, s).	Fumarato
996		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.10 (1H,m), 1.10-1.23 (1H, m), 1.23-1.38 (4H, m), 1.38-1.60 (6H, m), 1.63-1.75 (1H,m), 1.84-1.95 (1H, m), 2.72-2.85 (2H,m), 3.00-3.13 (2H, m), 6.38-6.43 (1H, m), 6.50 (1H, s), 7.43-7.48 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.35-11.30 (2H, br), 11.61 (1H, s).	1/2 Fumarato
997		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-1.05 (4H, m), 1.10-1.36 (6H, m), 1.35-2.10 (5H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.56 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.62-2.70 (1H, m), 2.75 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 1.2, 8.6 Hz), 7.02 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.55 (1H, d, J = 8.6 Hz) 11.93-12.33 (1H, br).	-

Tabla 113

configuración absoluta



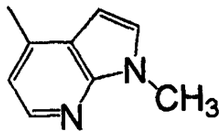
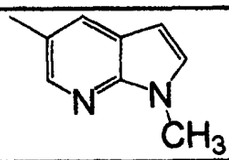
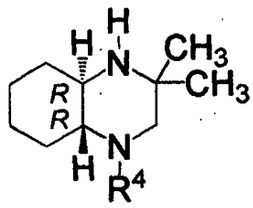
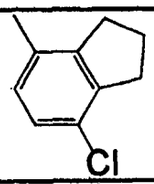
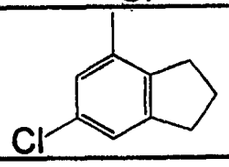
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
998		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.72-1.19 (5H, m), 1.25-1.45 (3H, m), 1.48 (3H, s), 1.65-1.82 (3H, m), 2.08-2.20 (1H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 3.27 (1H, d, J = 11.9 Hz), 3.85 (3H, s), 6.45 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.63 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.06 (1H, d, J = 3.5 Hz), 8.20 (1H, d, J = 5.3 Hz).	-
999		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.60 (11H, m), 1.60-1.83 (2H, m), 1.83-1.95 (1H, m), 2.65-2.83 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.41 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.48 (2H, s), 7.50 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.35-10.85 (2H, br).	Fumarato

Tabla 114

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1000		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.87-1.00 (1H, m), 1.15-1.40 (5H, m), 1.50-1.78 (7H,m), 1.90-2.11 (3H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 2.80-3.05 (5H, m), 3.09-3.25 (1H, m), 3.48 (1H, brs), 6.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.90-9.10 (1H, m), 9.40-9.64 (1H, m).	2 Clorhidrato
1001		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.89-1.04 (1H, m), 1.20-1.40 (5H, m), 1.46-1.78 (7H,m), 1.88-2.09 (3H, m), 2.64-3.00 (7H, m), 3.05-3.25 (1H, m), 3.25-3.50 (1H, br), 6.96 (1H, s), 7.12 (1H, s), 8.70-9.10 (1H, brs), 9.15-9.55 (1H, brs).	2 Clorhidrato

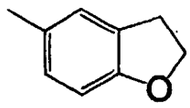
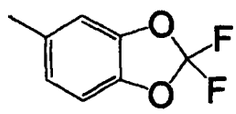
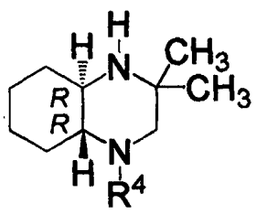
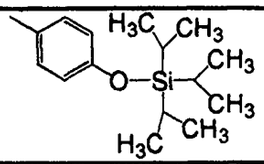
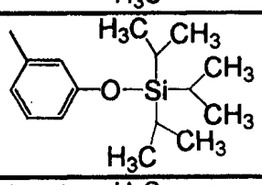
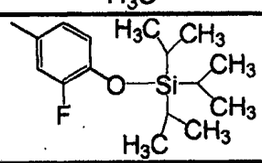
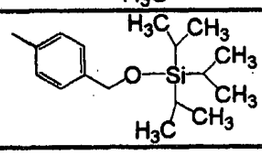
1002		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.21 (2H, m), 1.22-1.43 (4H, m), 1.43-1.80 (7H, m), 1.90-2.10 (1H, m), 2.58-3.40 (6H, m), 4.52 (2H, t, J = 8.6 Hz), 5.35-6.40 (1H, br), 6.55-7.60 (3H, m), 8.60-10.20 (2H, br).	2 Clorhidrato
1003		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.98-1.13 (1H, m), 1.13-1.40 (5H, m), 1.47-1.65 (6H, m), 1.65-1.77 (1H, m), 1.91-2.06 (1H, m), 2.74-2.90 (2H, m), 2.99 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.08-3.21 (1H, m), 4.05-5.00 (1H, br), 6.95 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.94-9.20 (1H, br), 9.55-9.85 (1H, br).	2 Clorhidrato

Tabla 115

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1004		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.78-1.04 (2H, m), 1.04-1.14 (21H, m), 1.15-1.35 (6H, m), 1.38 (3H, s), 1.51-1.75 (4H, m), 2.12-2.20 (1H, m), 2.58 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.69-2.78 (2H, m), 6.76-6.81 (2H, m), 6.92-6.97 (2H, m).	-
1005		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.85-1.15 (23H, m), 1.15-1.37 (6H, m), 1.38 (3H, s), 1.60-1.77 (4H, m), 2.20-2.29 (1H, m), 2.58 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.72-2.82 (2H, m), 6.60-6.65 (2H, m), 6.65-6.70 (1H, m), 7.07-7.13 (1H, m).	-
1006		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.75-1.13 (23H, m), 1.13-1.39 (9H, m), 1.50-1.75 (4H, m), 2.08-2.18 (1H, m), 2.55 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.69-2.78 (2H, m), 6.68-6.74 (1H, m), 6.77-6.86 (2H, m).	-
1007		1H-NMR (CDCl3) δppm :0.92-1.38 (29H, m), 1.39 (3H, s), 1.58-1.76 (4H, m), 2.23-2.31 (1H, m), 2.61 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.71-2.82 (2H, m), 4.79 (2H, s), 7.02-7.08 (2H, m), 7.22-7.31 (2H, m).	-

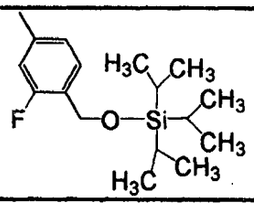
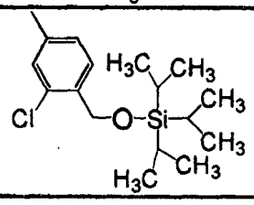
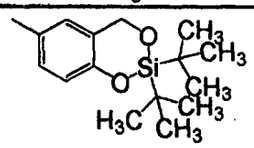
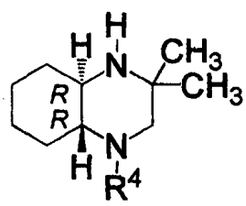
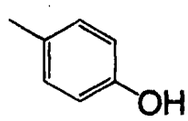
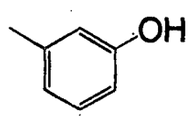
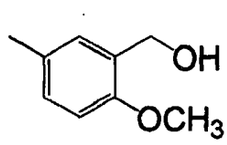
1008		1H-NMR (CDCl3) δppm :0.72-1.35 (29H, m), 1.36 (3H, s), 1.60-1.78 (4H, m), 2.21-2.30 (1H, m), 2.60 (1H, d, J = 12.1 Hz), 2.71-2.84 (2H, m), 5.30 (2H, s), 6.72 (1H, dd, J = 2.0, 12.0 Hz), 6.86 (1H, J = 2.0, 8.2 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.4 Hz).	-
1009		1H-NMR (CDCl3) δppm :0.72-1.39 (32H, m), 1.52-1.75 (4H, m), 2.08-2.18 (1H, m), 2.56 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.67-2.77 (2H, m), 6.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.08 (1H, d, J = 2.4 Hz).	-
1010		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.86-1.09 (23H, m), 1.09-1.36 (3H, m), 1.37 (3H, s), 1.50-1.75 (4H, m), 2.11-2.19 (1H, m), 2.57 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.67-2.77 (2H, m), 4.95 (2H, s), 6.67 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 2.5, 8.5 Hz).	-

Tabla 116

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1011		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.92-1.06 (1H, m), 1.09 (3H, s), 1.12-1.39 (3H, m), 1.41 (3H, s), 1.55-1.66 (2H, m), 1.66-1.79 (2H, m), 2.17-2.25 (1H, m), 2.61 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.70-2.83 (2H, m), 3.53-4.70 (2H, br), 6.73-6.79 (2H, m), 6.94-7.01 (2H, m).	-
1012		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.82-1.00 (4H, m), 1.09-1.35 (6H, m), 1.40-1.52 (1H, m), 1.52-1.70 (4H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 2.44-2.55 (1H, m), 2.55-2.64 (1H, m), 2.66 (1H, d, J = 12.2 Hz), 6.39-6.51 (3H, m), 6.99-7.09 (1H, m), 9.21 (1H, s).	-
1013		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.03 (1H, m), 1.05-1.53 (10H, m), 1.53-1.62 (1H, m), 1.62-1.74 (1H, m), 1.80-1.90 (1H,m), 2.48-2.59 (1H, m), 2.68 (1H, J = 11.8 Hz), 2.84 (1H, d, J = 11.8 Hz), 2.90-3.01 (1H, m), 3.74 (3H, s), 4.45 (2H, s), 6.45 (1H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 2.5, 8.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.10-10.15 (1H, br).	1/2 Fumarato

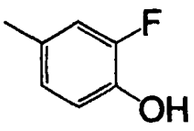
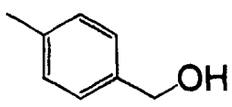
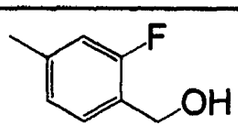
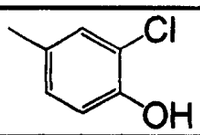
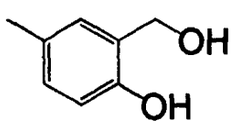
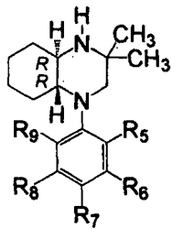
1014		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.83-1.00 (4H, m), 1.05-1.31 (6H, m), 1.40-1.51 (1H, m), 1.51-1.65 (3H, m), 2.05-2.14 (1H, m), 2.47 (1H, d, J = 10.8 Hz), 2.53-2.62 (2H, m), 3.10-3.60 (1H, br), 6.67-6.73 (1H, m), 6.79-6.87 (2H, m), 9.00-10.10 (1H, m).	-
1015		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.84-1.12 (5H, m), 1.16-1.45 (6H, m), 1.59-2.14 (5H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.56-2.65 (1H, m), 2.72-2.85 (2H, m), 4.64 (2H, m), 7.07 (2H, dd, J = 1.3, 8.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.1 Hz).	-
1016		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.44 (11H, m), 1.44-2.22 (5H, m), 2.26-2.35 (1H, m), 2.62 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.72-2.87 (2H, m), 4.69 (2H, s), 6.75 (1H, dd, J = 2.0, 12.0 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 2.0, 8.1 Hz), 7.29 (1H, t, J = 8.4 Hz).	-
1017		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.89-1.12 (4H, m), 1.14-1.43 (6H, m), 1.53-1.77 (4H, m), 2.12-2.21 (1H, m), 2.57 (1H, d, J = 11.2 Hz), 2.67-2.80 (2H, m), 2.80-3.30 (2H, br), 6.89-6.96 (2H, m), 7.05-7.09 (1H, m).	-
1018		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.78-0.94 (1H, m), 0.95 (3H, s), 1.04-1.32 (6H, m), 1.39-1.66 (5H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.45-2.62 (3H, m), 4.43 (2H, s), 4.70-5.15 (1H, br), 6.65 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 2.5, 8.4 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.80-9.30 (1H, br).	-

Tabla 117

configuración absoluta



Ejemplo	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	NMR	Sal
1019	-CH3	-H	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.88-1.03 (1H, m), 1.10-1.25 (1H, m), 1.25-1.40 (4H, m), 1.45-1.66 (6H, m), 1.67-1.89 (1H, m), 1.92-2.03 (1H, m), 2.26 (3H, m), 2.65 (1H, d, J = 12.5 Hz), 2.80 (1H, d, J = 12.5 Hz), 2.88-3.00 (1H, m), 3.15-3.28 (1H, m), 7.06-7.17 (2H, m), 7.19-7.26 (2H, m), 9.04 (1H, brs), 9.58 (1H, brs).	Clorhidrato
1020	-CH3	-CH3	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.89-1.02 (1H, m), 1.09-1.23 (1H, m), 1.24-1.40 (4H, m), 1.40-1.66 (6H, m), 1.67-1.76 (1H, m), 1.93-2.02 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.60 (1H, d, J = 12.5 Hz), 2.76-2.95 (2H, m), 3.15-3.35 (1H, m),6.97-7.03 (2H, m), 7.07-1.15 (1H, m), 9.07 (1H, brs), 9.61 (1H, brs).	Clorhidrato
1021	-H	-F	-CN	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.21-1.65 (10H, m), 1.65-1.84 (2H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 3.38-3.61 (3H, m), 3.78 (1H, d, J = 14.5 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 2.0, 13.7 Hz), 7.65 (1H, t, J = 8.5 Hz), 8.93-9.15 (1H, m), 9.51-9.71 (1H, m).	Fumarato

1022	-H	-H	-OCF3	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.15 (1H, m), 1.15-1.40 (5H, m), 1.50-1.67 (6H,m), 1.67-1.77 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.01 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.11-3.25 (1H, m), 5.15-5.32 (1H, br), 7.20-7.27 (2H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 9.10 (1H, brs), 9.68 (1H, brm).	2 Clorhidrato
1023	-H	-F	-OCF3	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.04-1.20 (1H, m), 1.20-1.41 (5H, m), 1.479-1.78 (7H, m), 1.97-2.07 (1H, m), 2.86-3.11 (3H, m), 3.15-3.27 (1H, m), 4.45-6.85 (1H, br), 7.00-7.16 (1H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.46-7.55 (1H, m), 9.12 (1H, brs), 9.77 (1H, brs).	2 Clorhidrato
1024	-H	-H	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.98-1.40 (6H, m), 1.49-1.77 (7H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 2.76-2.95 (2H, m), 3.03 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.10-3.23 (1H, m), 6.20-6.90 (1H, br), 7.01 (0.25H, s), 7.13-7.23 (4.5H, m), 7.38 (0.25H, s), 9.17 (1H, brs), 9.74 (1H, brm).	2 Clorhidrato

1025	-H	-F	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm :1.03-1.40 (6H, m), 1.50-1.67 (6H, m), 1.67-1.77 (1H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 2.81-2.95 (2H, m), 3.02 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.10-3.23 (1H, m), 3.88-4.20 (1H, br), 6.96-7.01 (1H, m), 7.02 (0.25H, s), 7.17 (1H, dd, J = 2.5, 12.1 Hz), 7.20 (0.5H, s), 7.33 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.39 (0.25H, s), 9.08-9.22 (1H, m), 9.70-9.88 (1H, m).	2 Clorhidrato
1026	-H	-Cl	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.02-1.15 (1H, m), 1.15-1.41 (5H, m), 1.50-1.67 (6H, m), 1.67-1.78 (1H, m), 1.93-2.04 (1H, m), 2.78-2.95 (2H, m), 2.95-3.06 (1H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 3.50-4.05 (1H, br), 7.15 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.24 (1H, t, J = 73.3 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.90-9.20 (1H, br), 9.44-9.75 (1H, br).	2 Clorhidrato
1027	-H	-OCHF2	-H	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.01-1.15 (1H, m), 1.15-1.42 (5H, m), 1.50-1.68 (6H, m), 1.68-1.78 (1H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 2.83-2.96 (2H, m), 3.03 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.10-3.25 (1H, m), 6.89 (1H, s), 6.96 (1H, dd, J = 2.1, 8.1 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (1H, t, J = 74.1 Hz), 7.39 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.85-8.90 (1H, br), 9.00-9.25 (1H, br), 9.65-9.85 (1H, br).	2 Clorhidrato

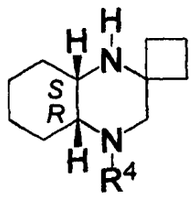
1028	-H	-OCHF2	-Cl	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.02-1.41 (6H, m), 1.49-1.80 (7H, m), 1.91-2.07 (1H,m), 2.78-2.90 (1H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 3.10-3.27 (1H, m), 3.90-4.65 (1H, br), 7.01-7.08 (2H, m), 7.32 (1H, t, J = 73,3 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.85-9.10 (1H, m), 9.39-9.70 (1H, m).	2 Clorhidrato
1029	-H	-OCHF2	-F	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.40 (6H, m), 1.47-1.65 (6H, m), 1.67-1.77 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.87 (1H, d, J = 12.5 Hz), 2.96 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.10-3.24 (1H, m), 7.02-7.11 (2.25H, m), 7.27 (0.5H, s), 7.37 (1H, dd, J = 8.8, 10.5 Hz), 7.46 (0.25H, s), 8.80-9.00 (1H, br), 9.39-9.58 (1H, br).	Clorhidrato
1030	-H	-CN	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.02-1.15 (1H, m), 1.17-1.40 (5H, m), 1.48-1.81 (7H, m), 1.93-2.07 (1H, m), 2.82-2.91 (1H, m), 2.94 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.01 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.08-3.25 (1H, m), 3.70-4.20 (1H, br), 7.39 (1H, t, J= 72.6 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 2.7, 9.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.90-9.10 (1H, br), 9.35-9.70 (1H, br).	2 Clorhidrato

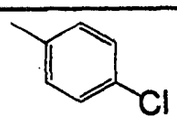
1031	-H	-F	-OCHF2	-F	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.08-1.40 (6H, m), 1.43-1.80 (7H, m), 1.95-2.07 (1H, m), 2.88-2.99 (1H, m), 3.05 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.09 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.17-3.30 (1H, m), 3.48-3.70 (1H, br), 6.97-7.06 (2.25H, m), 7.19 (0.5H, s), 7.37 (0.25H, s), 8.81-9.04 (1H, br), 9.45-9.65 (1H, br).	2 Clorhidrato
1032	-H	-H	-OCH2CHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.98-1.85 (13H, m), 1.90-2.20 (1H, m), 2.60-3.80 (4H, m), 4.20-4.40 (2H, m), 4.40-5.40 (1H, br), 6.38 (1H, tt, J = 3.4, 54.5 Hz), 6.85-7.70 (4H, brm), 8.84-10.40 (2H, br).	2 Clorhidrato
1033	-H	-F	OCH2CHF2	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.94-1.11 (4H, m), 1.14-1.41 (7H, m), 1.57-1.78 (4H, m), 2.13-2.22 (1H, m), 2.56 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.70-2.79 (2H, m), 4.21 (2H, dt, J = 4.2, 13.1 Hz), 6.08 (1H, tt, J = 4.2, 55.1 Hz), 6.77-6.83 (1H, m), 6.83-6.95 (2H, m).	
1034	-H	Cl	OCH2CHF2	-H	-H	1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.93-1.11 (4H, m), 1.15-1.41 (7H, m), 1.55-1.77 (4H, m), 2.14-2.23 (1H, m), 2.57 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.68-2.78 (2H, m), 4.20 (2H, dt, J = 4.2, 13.0 Hz), 6.12 (1H, tt, J = 4.2, 55.1 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 2.5, 8.7 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.5 Hz).	

						1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.97-1.10 (1H, m), 1.12-1.40 (5H, m), 1.47-1.63 (6H, m), 1.67-1.76 (1H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.20 (3H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.83 (1H, d, J = 12.3 Hz), 2.95 (1H, d, J = 12.3 Hz), 3.08-3.22 (1H, m), 4.60-5.40 (1H, br), 6.94 (0.25H, s), 6.99 (1H, dd, J = 2.5, 8.5 Hz), 7.05 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.09-7.15 (1.5H, m), 7.31 (0.25H, s), 8.85-9.01 (1H, m), 9.40-9.55 (1H, m).
1035	-H	-CH3	-OCHF2	-H	-H		2 Clorhidrato
1036	-H	-OCH3	-OCHF2	-H	-H	1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.00-1.40 (6H, m), 1.50-1.80 (7H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 2.75-2.94 (2H, m), 2.96-3.07 (1H, m), 3.09-3.22 (1H,m), 3.82 (3H, s), 6.08-6.65 (1H, br), 6.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.80-6.89 (1.25H, m), 7.01 (0.5H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.19 (0.25H, s), 9.09 (1H, brs), 9.72 (1H, brs).	2 Clorhidrato

Tabla 118

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1037		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.35 (3H, m), 1.4-1.55 (1H, m), 1.55-1.95 (8H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.68 (1H, d, J = 11.9Hz), 2.8-4.0 (5H, m), 6.55 (1H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m).	1/2 Fumarato

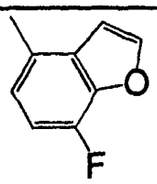
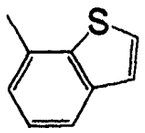
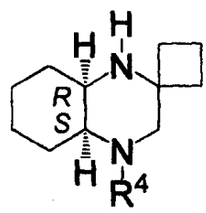
1038		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.15 (2H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.4-2.1 (11H, m), 2.25-2.4 (1H, m), 3.04 (1H, d, J = 11.1Hz), 3.17 (1H, d, J = 10.9Hz), 3.41 (1H, br), 3.45-3.58 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J = 3.3, 8.4Hz), 6.82 (1H, dd, J = 2.5, 2.5Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.6, 10.4Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.1Hz).	-
1039		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.5 (3H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 1.7-2.3 (6H, m), 2.3-2.7 (3H, m), 3.0-3.4 (1H, m), 3.59 (2H, br), 3.73 (1H, br), 7.07 (1H, br), 7.3-7.45 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.64 (1H, br), 7.75 (1H, d, J = 5.4Hz), 8.75-10.3 (2H, m).	Clorhidrato

Tabla 119

configuración absoluta



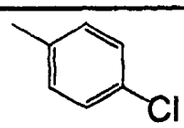
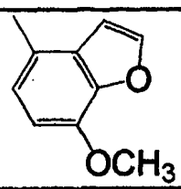
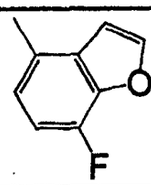
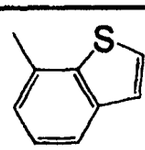
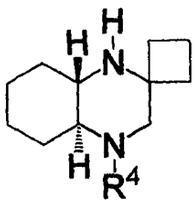
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1040		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.1-1.35 (3H, m), 1.4-1.55 (1H, m), 1.55-1.95 (8H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.68 (1H, d, J = 11.9Hz), 2.8-4.0 (5H, m), 6.55 (1H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.14-7.22 (2H, m).	1/2 Fumarato
1041		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.1 (2H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1,4-2.1 (11H, m), 2.25-2.4 (1H, m), 3.01 (1H, d, J = 11.0Hz), 3.17 (1H, d, J = 11.1Hz), 3.40 (1H, br), 3.45-3.5 (1H, m), 3.97 (3H, s), 6.58 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.80 (1H, d, J = 2.1Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.1Hz).	-
1042		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.15 (2H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.4-2.1 (11H, m), 2.25-2.4 (1H, m), 3.04 (1H, d, J = 11.1Hz), 3.17 (1H, d, J = 10.9Hz), 3.41 (1H, br), 3.45-3.58 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J = 3.3, 8.4Hz), 6.82 (1H, dd, J = 2.5, 2.5Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.6, 10.4Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.1Hz).	-
1043		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.5 (3H, m), 1.5-1.7 (2H, m), 1.7-2.3 (6H, m), 2.3-2.7 (3H, m), 3.0-3.4 (1H, m), 3.59 (2H, br), 3.73 (1H, br), 7.07 (1H, br), 7.3-7.45 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.64 (1H, br), 7.75 (1H, d, J = 5.4Hz), 8.75-10.3 (2H, m).	Clorhidrato

Tabla 120

Configuración Relativa



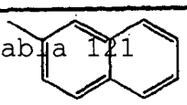
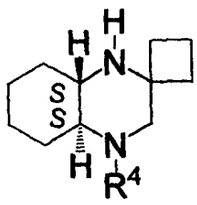
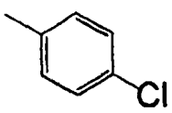
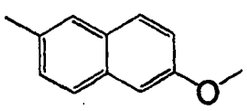
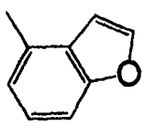
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1044		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.90-2.30 (10H, m), 2.36-3.40 (7H, m), 3.50-3.70 (1H, m), 7.30-7.55 (3H, m), 7.55-7.75 (1H, m), 7.75-7.90 (3H, m), 9.75-10.40 (2H, br).	2 Clorhidrato

Tabla 121

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1045		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-1.0 (1H, m), 1.12-1.40 (2H, m), 1.42-1.63 (3H, m), 1.65-1.78 (1H, m), 1.84-1.97 (3H, m), 1.97-2.06 (1H, m).2.24-2.38 (2H, m), 2.39-2.49 (1H, m), 2.73-2.93 (2H, m), 3.03 (1H, d, J = 12.5Hz), 3.23 (1H, d, J = 12.5Hz), 3.6 (1H, br), 7.15-7.25 (2H, m), 7.37-7.46 (2H, m), 9.37 (1H, br), 9.87 (1H, br).	2 Clorhidrato
1046		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.1 (1H, m), 1.15-1.45 (3H, m), 1.45-1.95 (10H, m), 2.45-2.7 (3H, m), 2.80 (1H, dd, J = 1.7, 11.2Hz), 3.19 (1H, d, J = 11.1Hz), 3.91 (3H, s), 7.08-7.15 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J = 2.1, 8.7Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.63-7.71 (2H, m).	-
1047		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-1.1 (1H, m), 1.1-1.45 (2H, m), 1.45-1.65 (3H, m), 1.65-1.8 (1H, m), 1.8-2.0 (3H, m), 2.0-2.15 (1H, m), 2.25-2.65 (3H, m), 2.85-3.35 (2H, m), 3.6-4.35 (3H, m), 6.9-7.2 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.0, 8.0Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.2Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.6Hz), 9.3-10.3 (2H, m).	2 Clorhidrato

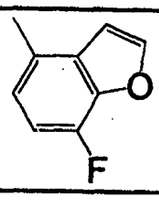
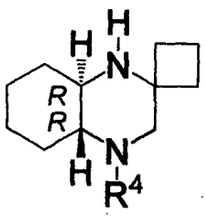
1048		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.8-1.0 (1H, m), 1.1-1.6 (5H, m), 1.6-2.0 (5H, m), 2.1-2.5 (3H, m), 2.75-2.95 (2H, m), 2.95-3.13 (1H, m), 3.17 (1H, d, J = 12.6Hz), 6.56 (4H, s), 6.99-7.14 (2H, m), 7.20 (1H, dd, J = 8.6, 10.7Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.0Hz), 11.4 (5H, br).	2 Fumarato

Tabla 122

configuración absoluta



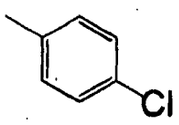
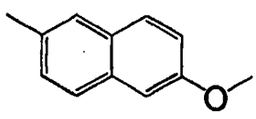
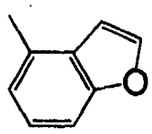
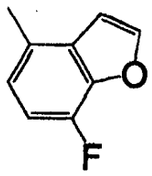
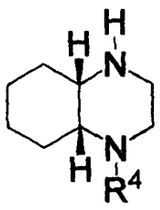
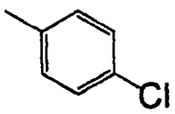
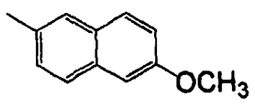
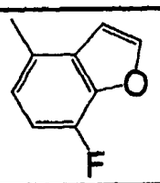
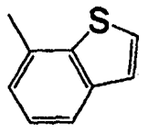
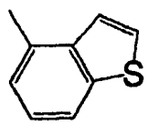
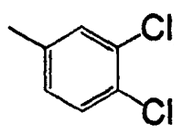
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1049		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-1.05 (1H, m), 1.1-1.4 (2H, m), 1.4-1.65 (3H, m), 1.65-1.8 (1H, m), 1.8-2.0 (3H, m), 2.0-2.1 (1H, m), 2.25-2.4 (2H, m), 2.4-2.6 (1H, m), 2.75-2.95 (2H, m), 3.0-3.1 (1H, m), 3.23 (1H, d, J = 12.6Hz), 3.5-4.0 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 9.3-9.6 (1H, m), 9.85-10.1 (1H, m).	2 Clorhidrato
1050		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.1 (1H, m), 1.1-1.45 (3H, m), 1.45-1.95 (10H, m), 2.45-2.7 (3H, m), 2.80 (1H, dd, J = 1.7, 11.2Hz), 3.19 (1H, d, J = 11.2Hz), 3.91 (3H, s), 7.07-7.15 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J = 2.1, 8.7Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.63-7.71 (2H, m).	-
1051		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-1.1 (1H, m), 1.1-1.4 (2H, m), 1.4-1.65 (3H, m), 1.65-1.8 (1H, m), 1.8-2.0 (3H, m), 2.0-2.15 (1H, m), 2.25-2.65 (3H, m), 2.8-3.45 (2H, m), 3.5-4.25 (3H, m), 6.9-7.2 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.0, 8.0Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.2Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.8Hz), 9.3-10.3 (2H, m).	2 Clorhidrato
1052		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.8-0.95 (1H, m), 1.1-1.4 (3H, m), 1.45-1.6 (2H, m), 1.6-1.7 (1H, m), 1.7-1.9 (4H, m), 2.0-2.15 (1H, m), 2.15-2.3 (1H, m), 2.35-2.5 (1H, m), 2.65-2.85 (2H, m), 2.85-3.0 (1H, m), 3.13 (1H, d, J = 11.7Hz), 6.53 (3H, s), 7.0-7.1 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J = 8.6, 10.8Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.1Hz), 10.3 (4H, br).	1.5 Fumarato

Tabla 123

configuración relativa



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1053		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.14-1.29 (1H, m), 1.29-1.38 (1H, m), 1.38-1.58 (3H, m), 1.62-1.86 (4H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.1-3.25 (3H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 6.74-6.82 (2H, m), 7.14-7.21 (2H, m).	-
1054		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.14-1.36 (2H, m), 1.37-1.65 (3H, m), 1.65-1.77 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 3.01-3.17 (2H, m), 3.19-3.28 (3H, m), 3.75-3.83 (1H, m), 3.88 (3H, s), 6.97-7.11 (3H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.62 (1H, d, J = 9.0Hz).	-
1055		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.97-1.14 (2H, m), 1.32-1.43 (1H, m), 1.43-1.67 (2H, m), 1.68-2.03 (3H, m), 3.01-3.14 (2H, m), 3.25-3.43 (2H, m), 3.55-3.64 (1H, m), 3.66-3.77 (1H, m), 6.55 (4H, s), 6.68 (1H, br), 7.10 (1H, dd, J = 8.7, 10.7Hz), 7.22 (1H, br), 8.05 (1H, d, J = 2.2Hz), 11.27 (5H, br).	2 Fumarato
1056		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.15 (2H, m), 1.28-1.40 (1H, m), 1.43-1.72 (3H, m), 1.94 (2H, br), 2.90-3.12 (2H, m), 3.19-3.30 (1H, m), 3.34-3.57 (2H, m), 3.70-3.87 (1H, br), 6.53 (2H, s), 7.00 (1H, br), 7.34 (1H, dd, J = 7.7, 7.7Hz), 7.45 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.5-7.65 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 5.4Hz), 10.5 (3H, br).	Fumarato
1057		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.96-1.18 (2H, m), 1.33-1.72 (5H, m), 1.72-1.91 (1H, m), 1.92-2.07 (1H, m), 2.82-2.92 (1H, m), 3.03-3.17 (1H, m), 3.17-3.27 (1H, m), 3.38 (1H, br), 3.42-3.52 (1H, m), 3.52-3.61 (1H, m), 6.85 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.21-7.28 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 5.5Hz), 7.40-7.47 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.0Hz).	-
1058		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.26-1.42 (2H, m), 1.42-1.63 (2H, m), 1.63-1.91 (3H, m), 1.91-2.04 (1H, m), 3.01-3.18 (2H, m), 3.24-3.42 (1H, m), 3.47-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 4.06-4.19 (1H, m), 6.95 (1H, dd, J = 2.9, 9.0Hz), 7.18 (1H, d, J = 2.9Hz), 7.43 (1H, d, J = 9.0Hz). 9.00 (1H, br), 9.62 (1H, br).	Clorhidrato

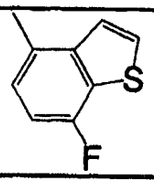
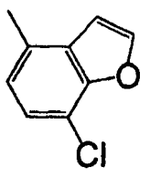
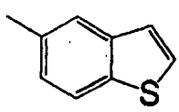
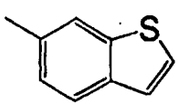
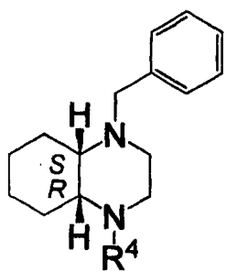
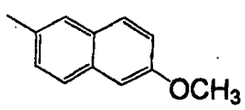
1059		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.9-1.15 (2H, m), 1.25-1.4 (1H, m), 1.4-1.7 (3H, m), 1.91 (2H, br), 2.82-2.92 (1H, m), 2.97-3.10 (1H, m), 3.15-3.60 (7H, m), 6.52 (2H, s), 6.94 (1H, br), 7.15 (1H, dd, J = 8.9, 8.9Hz), 7.59 (1H, br), 7.83 (1H, d, J = 5.3Hz).	Fumarato
1060		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.0-1.15 (2H, m), 1.28-1.40 (1H, m), 1.4-1.65 (2H, m), 1.65-1.77 (1H, m), 1.78-1.98 (2H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.25-3.4 (1H, m), 3.43 (1H, br), 3.7-3.8 (1H, m), 6.53 (2H, s), 6.68 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.19 (1H, bs), 7.26 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.2Hz).	Fumarato
1061		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.17-1.32 (2H, m), 1.34-1.56 (2H, m), 1.59-1.85 (3H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 2.95-3.14 (2H, m), 3.23-3.40 (3H, m), 3.90-3.99 (1H, m), 6.51 (2H, s), 7.13 (1H, dd, J = 2.3, 8.9Hz), 7.27-7.34 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.9Hz).	Fumarato
1062		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.16-1.40 (3H, m), 1.40-1.55 (1H, m), 1.57-1.73 (2H, m), 1.73-1.87 (2H, m), 2.85-3.03 (3H, m), 3.04-3.83 (4H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 6.49 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J = 2.2, 8.9Hz), 7.25 (1H, d, J = 5.3Hz), 7.35-7.41 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.8Hz).	1/2 Fumarato

Tabla 124

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1063		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.23-1.43 (3H m), 1.44-1.57 (1H, m), 1.58-1.72 (1H, m), 1.74-1.84 (1H, m), 2.08-2.27 (2H, m), 2.33-2.42 (1H, m), 2.72-2.79 (1H, m), 2.86-2.93 (1H, m), 2.97 (1H, d, J = 13.2Hz); 3.14-3.25 (2H, m), 3.81-3.90 (4H, m), 4.22 (1H, d, J = 13.1Hz), 6.97 (1H, bs), 7.02-7.09 (2H, m), 7.22-7.30 (2H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.38-7.43 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.61 (1H, d, J = 9.0Hz).	-

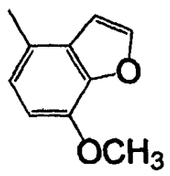
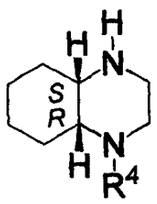
1064		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.0-1.2 (2H, m), 1.2-1.4 (1H, m), 1.4-1.9 (3H, m), 2.0-2.5 (3H, m), 2.75-3.2 (4H, m), 3.38 (1H, br), 3.60 (1H, br), 3.96 (3H, s), 4.19 (1H, br), 6.54 (1H, br), 6.68 (1H, d, J = 8.2Hz), 6.82 (1H, br), 7.22-7.29 (1H, m), 7.29-7.38 (2H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 2.2Hz).

Tabla 125

configuración absoluta



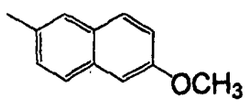
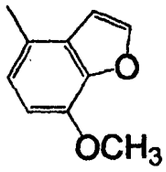
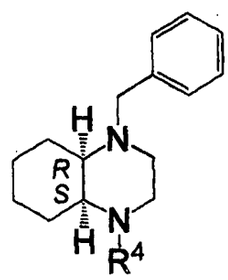
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1065		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.15-1.56 (5H, m), 1.65-1.76 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 3.01-3.18 (2H, m), 3.20-3.28 (3H, m), 3.76-3.83 (1H, m), 3.88 (3H, s), 7.01 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.5Hz), 7.07 (1H, dd, J = 2.6, 8.8Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.5, 9.0Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.62 (1H, d, J =9.0Hz).	
1066		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.93-1.22 (2H, m), 1.33-1.47 (1H, m), 1.47-1.70 (1H, m), 1.70-1.94 (2H, m), 1.94-2.19 (1H, m), 2.88-3.22 (2H, m), 3.27-3.48 (2H, m), 3.59-3.78 (2H, m), 3.88 (3H, s), 6.69 (1H, br), 6.82 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.13 (1H, d, J = 1.9Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.5 (1H, br), 9.00 (1H, br), 9.68 (1H, br).	2 Clorhidrato

Tabla 126

configuración absoluta



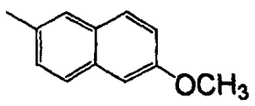
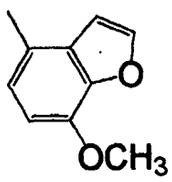
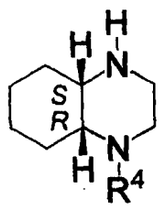
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1067		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.22-1.43 (3H m), 1.45-1.56 (1H, m), 1.58-1.72 (1H, m), 1.74-1.84 (1H, m), 2.08-2.27 (2H, m), 2.32-2.42 (1H, m), 2.73-2.79 (1H, m), 2.86-2.93 (1H, m), 2.97 (1H, d, J = 13.1Hz), 3.14-3.25 (2H, m), 3.8-3.9 (4H, m), 4.22 (1H, d, J = 13.2Hz), 6.97 (1H, bs), 7.02-7.09 (2H, m), 7.22-7.30 (2H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.61 (1H, d, J = 9.0Hz).	-
1068		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.0-1.2 (2H, m), 1.2-1.4 (1H, m), 1.4-1.85 (3H, m), 2.05-2.5 (3H, m), 2.65-3.15 (4H, m), 3.2-3.5 (1H, m), 3.60 (1H, br), 3.96 (3H, s), 4.05-4.4 (1H, m), 6.54 (1H, br), 6.68 (1H, d, J = 8.2Hz), 6.82 (1H, br), 7.22-7.29 (1H, m), 7.29-7.38 (2H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 2.2Hz).	-

Tabla 127

configuración absoluta



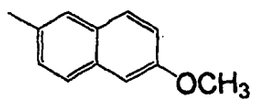
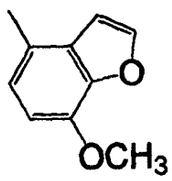
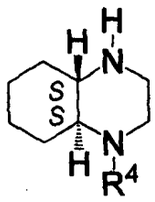
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1069		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.15-1.56 (5H, m), 1.65-1.76 (2H, m), 1.76-1.89 (2H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.20-3.28 (3H, m), 3.76-3.83 (1H, m), 3.88 (3H, s), 7.01 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.07 (1H, dd, J = 2.6, 8.8Hz), 7.26 (1H, dd, J = 2.5, 9.0Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.62 (1H, d, J =9.0Hz).	-
1070		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.94-1.19 (2H, m), 1.35-1.47 (1H, m), 1.47-1.70 (1H, m), 1.70-1.91 (2H, m), 1.91-2.18 (1H, m), 3.0-3.25 (2H, m), 3.25-3.55 (2H, m), 3.6-3.8 (2H, m), 3.88 (3H, s), 6.69 (1H, br), 6.82 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.2Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.90 (1H, br), 9.56 (1H, br).	Clorhidrato

Tabla 128

configuración absoluta



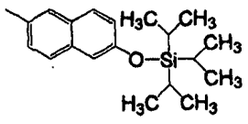
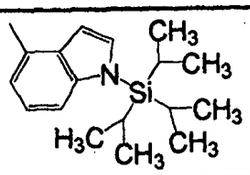
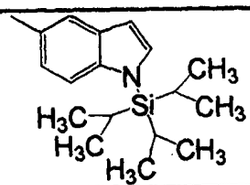
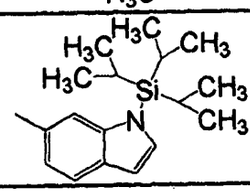
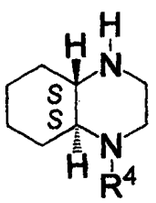
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1071		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.96-1.19 (19H, m), 1.19-1.41 (6H, m), 1.50-1.67 (2H, m), 1.67-1.82 (3H, m), 2.48-2.65 (2H, m), 2.94-3.09 (2H, m), 3.09-3.25 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 2.1, 11.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59-7.66 (2H, m).	-
1072		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.09 (1H, m), 1.14 (18H, d, J = 7.5 Hz), 1.20-1.45 (3H, m), 1.48-1.85 (8H, m), 2.58-2.74 (2H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.00-3.08 (1H, m), 3.17-3.30 (2H, m), 6.74 (1H, dd, J = 0.7, 3.2 Hz), 6.85 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.03-7.10 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.3 Hz).	-
1073		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.09 (1H, m), 1.09-1.42 (21H, m), 1.53-1.80 (8H, m), 2.41-2.50 (1H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.95-3.10 (3H, m), 3.13-3.23 (1H, m), 6.56 (1H, d, J = 0.4, 3.1 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 2.1, 8.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.37-7.44 (2H, m).	-
1074		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.94-1.06 (1H, m), 1.05-1.25 (19H, m), 1.25-1.45 (2H, m), 1.53-1.80 (8H, m), 2.42-2.50 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.00-3.13 (2H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 6.56 (1H, dd, J = 0.7, 3.2 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 1.7, 8.3 Hz), 7.20 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.32 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 8.3 Hz).	-

Tabla 129

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal

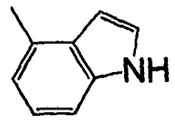
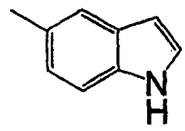
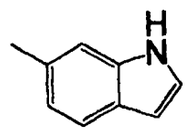
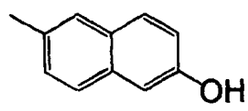
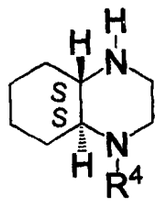
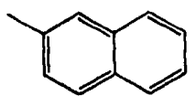
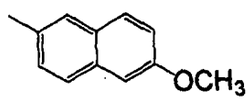
1075		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.09 (1H, m), 1.20-1.55 (4H, m), 1.55-1.63 (1H, m), 1.66-1.86 (3H, m), 2.59-2.77 (2H, m), 2.81-3.01 (1H, m), 3.01-3.09 (1H, m), 3.18-3.30 (2H, m), 6.66-6.71 (1H, m), 6.87 (1H, dd, J = 1.1, 7.2 Hz), 7.10-7.21 (3H, m), 8.25 (1H, brs).	-
1076		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.96-1.10 (1H, m), 1.10-1.43 (3H, m), 1.43-1.65 (3H, m), 1.65-1.84 (2H, m), 2.42-2.53 (1H, m), 2.53-2.66 (1H, m), 2.97-3.12 (3H, m), 3.15-3.26 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J = 1.0, 2.1 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.17-7.23 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.36 (1H, brs).	-
1077		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.81-0.96 (1H, m), 1.06-1.35 (3H, m), 1.43-1.57 (2H, m), 1.58-1.74 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.30-2.41 (2H, m), 2.75-2.97 (4H, m), 6.31-6.37 (1H, m), 6.80 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.10 (1H, s), 7.25 (1H, t, J = 2.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 10.89 (1H, s).	-
1078		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-0.98 (1H, m), 1.12-1.35 (3H, m), 1.48-1.73 (4H, m), 2.17 (1H, brs), 2.32-2.50 (2H, m), 2.76-3.01 (4H, m), 6.99-7.08 (2H, m), 7.20 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.56 (1H, brs).	-

Tabla 130

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1079		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.00-1.14 (1H, m), 1.20-1.45 (3H, m), 1.45-1.60 (1H, m), 1.60-1.68 (1H, m), 1.68-1.85 (3H, m), 2.53-2.66 (2H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.15-3.26 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J = 2.1, 8.8 Hz), 7.37-7.47 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.74-7.82 (3H, m).	-
1080		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.98-1.12 (1H, m), 1.17-1.82 (8H, m), 2.48-2.64 (2H, m), 2.95-3.25 (4H, m), 3.90 (3H, s), 7.08-7.14 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.63-7.70 (2H, m).	-

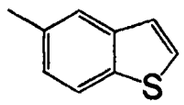
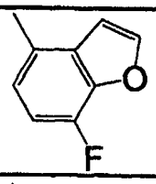
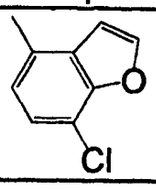
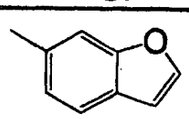
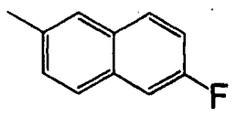
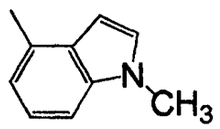
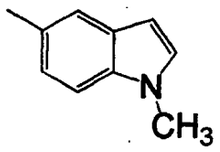
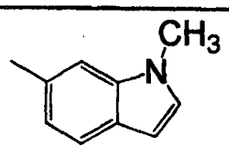
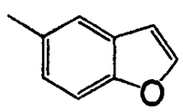
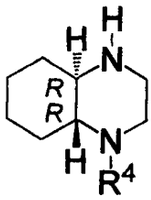
1081		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.97-1.10 (1H, m), 1.15-1.69 (6H, m), 1.69-1.84 (2H, m), 2.45-2.54 (1H, m), 2.54-2.63 (1H, m), 2.93-3.13 (3H, m), 3.13-3.25 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 5.27 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.6 Hz).	-
1082		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.22 (2H, m), 1.22-1.37 (1H, m), 1.39-1.51 (1H, m), 1.51-1.68 (2H, m), 1,68-1,78 (1H, m), 1.99-2.11 (1H, m), 2.92-3.75 (6H, brm), 4.30-5.75 (1H, br), 7.00-7.30 (2H, m), 7.30-7.52 (1H, m), 8.15 (1H, s), 9.45-10.15 (2H, brm).	2 Clorhidrato
1083		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.05 (1H, m), 1.10-1.38 (2H, m), 1.49-1.66 (3H, m), 1.67-1.78 (1H, m), 1.96-2.08 (1H, m), 2.94-3.10 (1H, m), 3.10-3.42 (5H, m), 3.53-4.15 (1H, br), 7.08 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.21 (1H, brs), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.51 (2H, brs).	2 Clorhidrato
1084		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.10-1.52 (4H, m), 1.52-1.69 (2H, m), 1.69-1.81 (1H, m), 2.03-2.22 (1H, m), 3.20-4.30 6H, m), 7.05 (1H, s), 7.25-7.70 (1H, m), 7.70-8.05 (2H, m), 8.14 (1H, s), 9.60-10.47 (2H, m). (1H not found)	2 Clorhidrato
1085		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.00-1.13 (1H, m), 1.19-1.45 (3H, m), 1.58-1.90 (5H, m), 2.52-2.65 (2H, m), 2.95-3.25 (4H, m), 7.22 (1H, dt, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 2.5, 9.9 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.69-7.78 (2H, m).	-
1086		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.79-0.97 (1H, m), 1.05-1.56 (4H, m), 1.58-1.72 (2H, m), 1.77-1.90 (1H, m), 2.62-2.75 (1H, m), 2.79-3.19 (5H, m), 3.19-3.70 (1H, br), 3.75 (3H, s), 6.37-6.56 (2H, m), 6.78 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.30-7.14 (1H, m), 7.14-7.33 (2H, m).	Fumarato
1087		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.86-1.00 (1H, m), 1.04-1.47 (4H, m), 1.47-1.57 (1H, m), 1.61-1.71 (1H, m), 1.77-1.86 (1H, m), 2.55-2.72 (2H, m), 2.92-3.16 (4H, m), 3.75 (3H, s), 5.25-6.25 (1H, br), 6.35 (1H, dd, J = 0.4, 3.0 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 1.9, 8.6 Hz), 7.25-7.33 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.6 Hz). (2H not found)	Oxalato
1088		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.11 (1H, m), 1.11-1.42 (3H, m), 1.53-1.82 (5H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.55-2.64 (1H, m), 2.98-3.12 (3H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.75 (3H, s), 6.43 (1H, dd, J = 0.8, 3.1 Hz), 6.98-7.03 (2H, m), 7.12-7.15 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz).	-
1089		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.87-1.02 (1H, m), 1.08-1.50 (4H, m), 1.50-1.60 (1H, m), 1.62-1.72 (1H, m), 1.75-1.86 (1H, m), 2.57-2.76 (2H, m), 2.92-3.16 (4H, m), 3.20-4.38 (1H, br), 6.91 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J = 1.9, 8.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.97 (1H, d, J = 1.8 Hz). (2H no encontrado)	Oxalato

Tabla 131

configuración absoluta



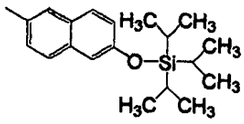
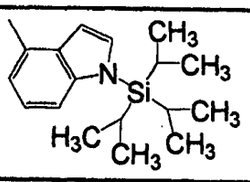
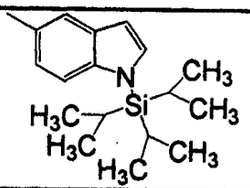
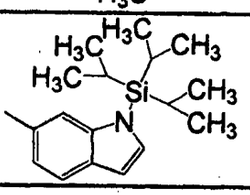
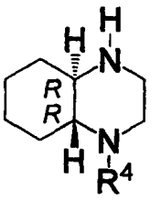
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1090		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.99-1.18 (19H, m), 1.20-1.41 (6H, m), 1.49-1.68 (2H, m), 1.68-1.82 (3H, m), 2.49-2.64 (2H, m), 2.94-3.10 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 2.1, 11.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59-7.66 (2H, m).	-
1091		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.93-1.10 (1H, m), 1.14 (18H, d, J = 7.5 Hz), 1.20-1.45 (3H, m), 1.49-1.85 (8H, m), 2.58-2.74 (2H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.00-3.08 (1H, m), 3.17-3.30 (2H, m), 6.74 (1H, dd, J = 0.7, 3.2 Hz), 6.85 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.03-7.10 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.3 Hz).	-
1092		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.10 (1H, m), 1.10-1.41 (21H, m), 1.53-1.80 (8H, m), 2.41-2.50 (1H, m), 2.53-2.62 (1H, m), 2.95-3.10 (3H, m), 3.13-3.23 (1H, m), 6.56 (1H, d, J = 0.4, 3.1 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 2.1, 8.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.37-7.44 (2H, m).	-
1093		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.94-1.06 (1H, m), 1.05-1.25 (19H, m), 1.25-1.45 (2H, m), 1.53-1.80 (8H, m), 2.42-2.50 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.00-3.13 (2H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 6.56 (1H, dd, J = 0.7, 3.2 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 1.7, 8.3 Hz), 7.20 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.32 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 8.3 Hz).	-

Tabla 132

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal

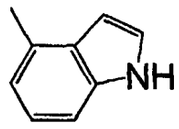
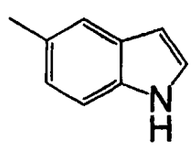
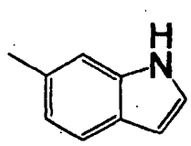
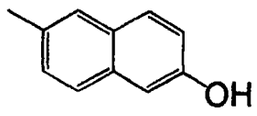
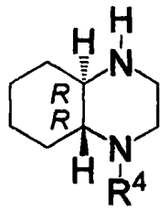
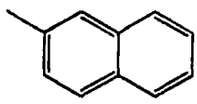
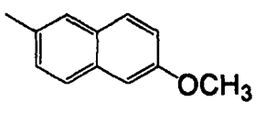
1094		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.09 (1H, m), 1.18-1.55 (4H, m), 1.55-1.63 (1H, m), 1.66-1.85 (3H, m), 2.59-2.77 (2H, m), 2.81-3.01 (1H, m), 3.01-3.09 (1H, m), 3.18-3.30 (2H, m), 6.67-6.71 (1H, m), 6.87 (1H, dd, J = 1.1, 7.2 Hz), 7.10-7.20 (3H, m), 8.15-8.47 (1H, br).	-
1095		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.96-1.10 (1H, m), 1.11-1.43 (3H, m), 1.52-1.84 (5H, m), 2.42-2.52 (1H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.97-3.10 (3H, m), 3.14-3.25 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J = 1.0, 2.1 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.17-7.23 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.20 (1H, brs).	-
1096		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.81-0.95 (1H, m), 1.05-1.35 (3H, m), 1.41-1.57 (2H, m), 1.58-1.74 (2H, m), 2.05 (1H, brs), 2.30-2.41 (2H, m), 2.75-2.97 (4H, m), 6.30-6.38 (1H, m), 6.80 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.10 (1H, s), 7.25 (1H, t, J = 2.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 10.89 (1H, s).	-
1097		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-0.99 (1H, m), 1.12-1.36 (3H, m), 1.48-1.76 (4H, m), 2.17 (1H, brs), 2.31-2.50 (2H, m), 2.76-3.01 (4H, m), 6.99-7.08 (2H, m), 7.20 (1H, dd, J = 2.0, 8.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.57 (1H, brs).	-

Tabla 133

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1098		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.00-1.14 (1H, m), 1.20-1.45 (3H, m), 1.45-1.68 (2H, m), 1.68-1.85 (3H, m), 2.53-2.66 (2H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.15-3.26 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J = 2.1, 8.8 Hz), 7.37-7.47 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.74-7.82 (3H, m).	-
1099		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.98-1.12 (1H, m), 1.17-1.45 (3H, m), 1.45-1.85 (5H, m), 2.49-2.64 (2H, m), 2.95-3.25 (4H, m), 3.90 (3H, s), 7.08-7.14 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.63-7.70 (2H, m).	-

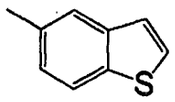
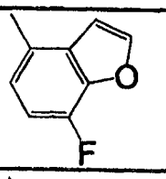
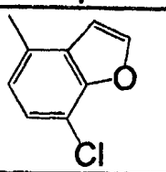
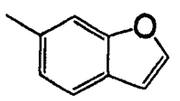
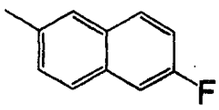
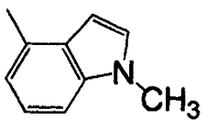
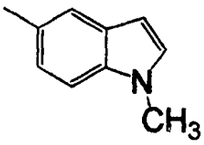
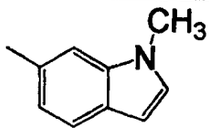
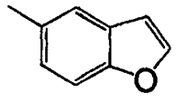
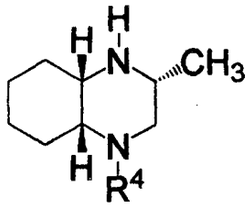
1100		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.97-1.10 (1H, m), 1.15-1.69 (6H, m), 1.69-1.84 (2H, m), 2.45-2.54 (1H, m), 2.54-2.63 (1H, m), 2.93-3.13 (3H, m), 3.13-3.25 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 5.27 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.6 Hz).	-
1101		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.91-1.10 (1H, m), 1.10-1.37 (2H, m), 1.41-1.66 (3H, m), 1.66-1.79 (1H, m), 1.06-2.09 (1H, m), 2.95-3.55 (6H, m), 3.70-4.95 (1H, br), 7.00-7.17 (1H, m), 7.17-7.40 (2H, m), 8.08-8.19 (1H, m), 9.33-9.90 (2H, m).	2 Clorhidrato
1102		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.92-1.09 (1H, m), 1.10-1.39 (2H, m), 1.47-1.68 (3H, m), 1.68-1.78 (1H, m), 1.99-2.09 (1H, m), 2.94-3.14 (1H, br), 3.14-3.50 (5H, brm), 4.05-5.03 (1H, br), 7.08-7.19 (1H, m), 7.25-7.36 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.70 (2H, brs).	2 Clorhidrato
1103		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.12-1.51 (4H, m), 1.53-1.68 (2H, m), 1.69-1.79 (1H, m), 2.07-2.19 (1H, m), 3.20-4.27 6H, m), 7.04 (1H, s), 7.30-7.65 (1H, m), 7.65-8.05 (2H, m), 8.13 (1H, s), 9.65-10.40 (2H, m). (1H no encontrado)	2 Clorhidrato
1104		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.00-1.13 (1H, m), 1.18-1.45 (3H, m), 1.58-1.90 (5H, m), 2.52-2.65 (2H, m), 2.95-3.11 (2H, m), 3.11-3.25 (2H, m), 7.22 (1H, dt, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 2.5, 9.9 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.69-7.78 (2H, m).	-
1105		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.80-0.96 (1H, m), 1.05-1.56 (4H, m), 1.56-1.72 (2H, m), 1.77-1.90 (1H, m), 2.62-2.75 (1H, m), 2.77-2.90 (1H, m), 2.90-3.19 (4H, m), 3.19-3.70 (1H, br), 3.75 (3H, s), 6.37-6.54 (2H, m), 6.78 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.30-7.14 (1H, m), 7.14-7.31 (2H, m).	Fumarato
1106		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.86-1.00 (1H, m), 1.04-1.47 (4H, m), 1.47-1.57 (1H, m), 1.61-1.70 (1H, m), 1.77-1.87 (1H, m), 2.55-2.72 (2H, m), 2.90-3.16 (4H, m), 3.75 (3H, s), 5.25-6.25 (1H, br), 6.35 (1H, d, J = 2.9 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 1.7, 8.6 Hz), 7.25-7.33 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.6 Hz). (2H no encontrado)	Oxalato
1107		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.96-1.10 (1H, m), 1.10-1.44 (3H, m), 1.48-1.82 (5H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.55-2.64 (1H, m), 2.98-3.12 (3H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.75 (3H, s), 6.43 (1H, dd, J = 0.8, 3.1 Hz), 6.98-7.03 (2H, m), 7.12-7.15 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.5 Hz).	-
1108		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.87-1.02 (1H, m), 1.08-1.50 (4H, m), 1.50-1.60 (1H, m), 1.62-1.72 (1H, m), 1.75-1.86 (1H, m), 2.54-2.76 (2H, m), 2.92-3.17 (4H, m), 3.20-5.40 (1H, br), 6.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 1.9, 8.6 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.0 Hz). (2H no encontrado)	Oxalato

Tabla 134

configuración relativa



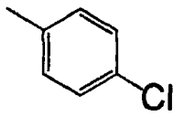
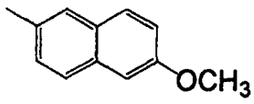
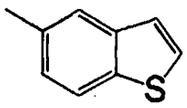
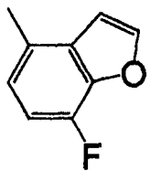
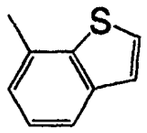
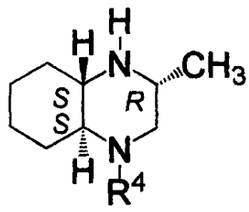
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1109		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.22-1.52 (6H, m), 1.56-1.97 (4H, m), 2.00-2.18 (1H, m), 2.75-2.95 (1H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 3.40-3.60 (2H,m), 3.96-4.10 (1H, m), 4.20-4.57 (1H, br), 6.91-7.01 (2H, m), 7.19-7.31 (2H, m), 8.69 (1H, brs), 10.11 (1H, brs).	2 Clorhidrato
1110		1H-NMR (CDCl3) δppm : 1.15-1.33 (6H, m), 1.48-1.58 (2H, m), 1.66-1.85 (4H, m), 2.68 (1H, t, J = 11.8 Hz), 3.02-3.12 (1H, m), 3.23 (1H, dd, J = 3.3, 11.4 Hz), 3.29-3.24 (1H, m), 3.76 (1H, td, J = 3.3, 11.4 Hz), 3.88 (3H, s), 7.00 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.02-7.30 (2H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 9.0 Hz).	
1111		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.17-1.36 (2H, m), 1.36-1.51 (4H, m), 1.62-2.00 (4H, m), 2.06-2.17 (1H, m), 2.94-3.05 (1H, m), 3.30-3.50 (1H, m), 3.50-3.64 (2H, m), 4.04-4.13 (1H, m), 4.59-5.50 (1H, br), 7.17 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.38 (1H, brs), 7.62 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.68 (1H, brs), 10.12 (1H, brs).	2 Clorhidrato
1112		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.99-1.17 (2H, m), 1.30-1.49 (4H, m), 1.55-1.75 (2H, m), 1.75-1.98 (2H, m), 1.98-2.13 (1H, m), 3.12-3.28 (2H, m), 3.28-3.50 (1H, m), 3.67-3.85 (2H, m), 6.67 (1H, dd, J = 3.4, 8.6Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.6, 10.7Hz), 7.28 (1H, dd, J = 2.6, 2.6Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.2Hz). 8.43 (1H, br), 9.94 (1H, br).	Clorhidrato
1113		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.03-1.21 (2H, m), 1.37-1.48 (4H, m), 1.58-1.85 (3H, m), 1.95-2.14 (2H, m), 3.23 (1H, d, J = 10.6Hz), 3.36-3.55 (2H, m), 3.64-3.76 (1H, m), 3.85-3.96 (1H, m), 7.01 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.34 (1H, dd, J = 7.7, 7.7Hz), 7.46 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.57-7.62 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 5.4Hz), 8.35-8.6 (1H, m), 9.82 (1H, br).	Clorhidrato

Tabla 134

configuración absoluta



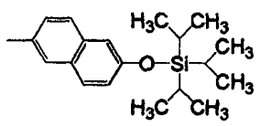
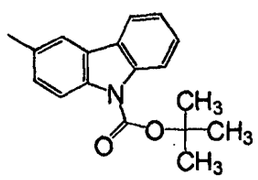
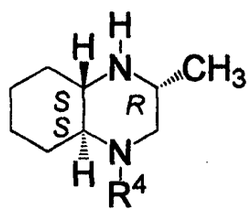
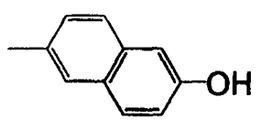
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1114		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.10 (4H, m), 1.13 (18H, d, J = 7.3 Hz), 1.19-1.47 (7H, m), 1.59-1.67 (1H, m), 1.70-1.84 (3H, m), 2.45-2.53 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J = 10.3, 11.0 Hz), 2.62-2.70 (1H, m), 3.12 (1H, dd, J = 2.7, 11.2 Hz), 3.16-3.24 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59-7.65 (2H, m).	-
1115		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.94-1.12 (4H, m), 1.15-1.46 (4H, m), 1.57-1.68 (2H, m), 1.68-1.85 (11H, m), 2.42-2.51 (1H, m), 2.59-2.70 (2H, m), 3.10 (1H, dd, J = 2.7, 11.2 Hz), 3.15-3.25 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.3 Hz).	-

Tabla 135

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1116		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-0.99 (4H, m), 1.13-1.35 (3H, m), 1.49-1.75 (4H, m), 1.99 (1H, brs), 2.32-2.50 (3H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 7.00-7.09 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.56 (1H, brs).	-

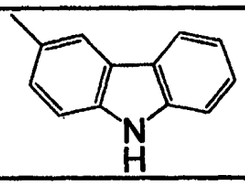
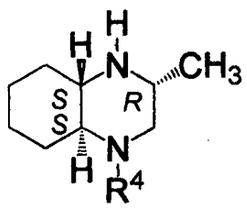
1117		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.10-1.57 (7H, m), 1.57-1.71 (2H, m), 1.71-1.82 (1H, m), 2.11-2.22 (1H,m), 3.00-3.40 (6H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.35-7.85 (4H, m), 8.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.37 (1H, brs), 9.96 (2H, brs), 11.61 (1H, brs).	2 Clorhidrato

Tabla 136

configuración absoluta



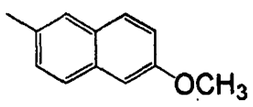
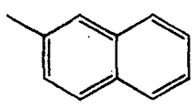
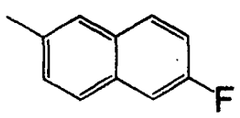
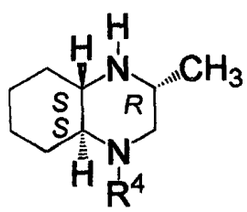
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1118		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.98-1.11 (4H, m), 1.17-1.58 (4H, m), 1.58-1.85 (4H, m), 2.44-2.53 (1H, m), 2.56-2.70 (2H, m), 3.12 (1H, dd, J = 2.8, 11.2 Hz), 3.15-3.25 (1H, m), 3.90 (3H, s), 7.08-7.16 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J = 2.0, 8.7 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 4.9 Hz).	-
1119		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.95-1.05 (1H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.3Hz), 1.15-1.5 (3H, m), 1.5-1.6 (1H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.65-2.85 (3H, m), 2.85-4.35 (4H, m), 6.50 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J = 2.1, 8.7Hz), 7.4-7.5 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.8-7.9 (3H, m).	1/2 Fumarato
1120		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.98-1.12 (4H, m), 1.18-1.48 (4H, m), 1.58-1.69 (1H, m), 1.69-1.85 (3H, m), 2.46-2.54 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J = 10.2, 11.0 Hz), 2.62-2.70 (1H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 7.22 (1H, dt, J = 2.6, 8.8 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 1.8, 8.7 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 2.5, 9.9 Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.68-7.77 (2H, m).	-

Tabla 137

configuración absoluta



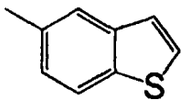
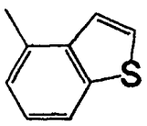
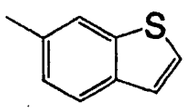
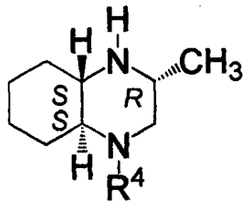
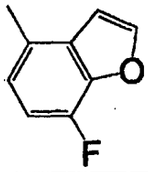
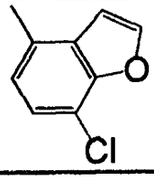
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1121		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.97-1.17 (4H, m), 1.17-1.49 (4H, m), 1.53-1.89 (4H, m), 2.42-2.55 (1H, m), 2.55-2.71 (2H, m), 3.08 (1H, dd, J = 2.8, 11.3 Hz), 3.13-3.26 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.78 (1H, d ,J = 8.6 Hz).	-
1122		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.85-1.02 (1H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.17-1.54 (4H, m), 1,54-1.63 (1H, m), 1.63-1.83 (3H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.65-2.74 (1H, m), 3.10 (1H, dd, J = 2.8, 11.4 Hz), 3.15-3.26 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 0.7, 7.6 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.57 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.0 Hz).	-
1123		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.04 (1H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.17-1.35 (2H, m), 1.35-1.49 (1H, m), 1.50-1.62 (2H, m), 1.64-1.74 (1H, m), 1.84-1.94 (1H, m), 2.65-2.84 (3H, m), 3.10 (1H, dd, J = 2.9, 11.7 Hz), 3.21-3.34 (1H, m), 4.30-6.30 (1H, br), 6.49 (2H, s), 7.18 (1H, dd, J = 1.7, 8.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.67 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz).	Fumarato

Tabla 138

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1124		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 0.96-1.38 (6H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 1.50-1.80 (3H, m), 2.06-2.17 (1H, m), 3.01-3.20 (2H, m), 3.27-3.40 (2H, m), 3.50-3.65 (1H, m), 5.90-6.39 (1H, br), 7.05-7.22 (2H, m), 7.32 (1H, brs), 8.03 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.64 (1H, brs), 9.81 (1H, brs).	2 Clorhidrato
1125		1H-NMR (DMSO-d6) δppm: 0.85-1.00 (1H, m), 1.05-1.38 (5H, m), 1.38-1.75 (4H, m), 1.87-2.00 (1H, m), 2.65-3.00 (3H, m), 3.12 (1H, dd, J = 2.8, 11.9 Hz), 3.30-3.47 (1H, m), 6.53 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.14 (1H, brs), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.2 Hz). (3H, no encontrado)	Fumarato

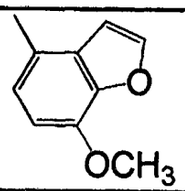
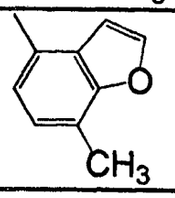
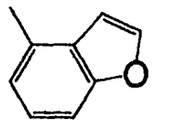
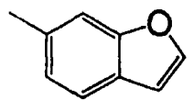
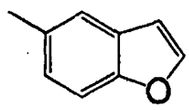
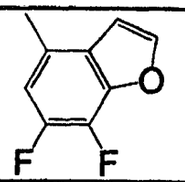
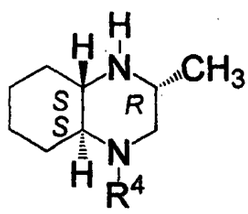
1126		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 1.02-1.38 (6H, m), 1.38-1.50 (1H, m), 1.50-1.79 (3H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 3.10-3.29 (2H, m), 3.29-3.57 (2H, br), 3.57-3.73 (1H, br), 3.94 (3H, s), 4.30-4.25 (1H, br), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.16 (1H, brs), 7.31 (1H, brs), 7.93 (1H, s), 9.72 (1H, brs).	2 Clorhidrato
1127		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 1.03-1.38 (6H, m), 1.40-1.79 (4H, m), 2.06-2.18 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.12-3.31 (2H, m), 3.31-3.56 (2H, m), 3.56-3.77 (1H, m), 5.39-6.13 (1H, br), 7.08-7.21 (2H, m), 7.21-7.40 (1H, m), 7.95 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.79 (2H, brs).	2 Clorhidrato
1128		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 1.02-1.39 (6H, m), 1.45-1.80 (4H, m), 2.08-2.18 (1H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.32-3.55 (2H, m), 3.55-3.74 (1H, m), 5.50-6.15 (1H, br), 7.16-7.25 (1H, m), 7.25-7.36 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.55-10.05 (2H, brm).	2 Clorhidrato
1129		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.89-1.03 (1H, m), 1.08-1.35 (5H, m), 1.35-1.60 (3H, m), 1.63-1.73 (1H, m), 1.84-1.96 (1H, m), 2.62-2.85 (3H, m), 3.08 (1H, dd, J = 2.8, 11.8 Hz), 3.22-3.35 (1H, m), 6.50 (2H, s), 6.91 (1H, dd, J = 0.9, 2.1 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 1.7, 8.3 Hz), 7.36 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.2 Hz). (3H not found)	Fumarato
1130		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.09-1.55 (7H, m), 1.55-1.80 (3H, m), 2.10-2.22 (1H,m), 3.35-4.13 (5H, m), 4.13-5.22 (1H, br), 7.12 (1H, s), 7.60 (1H, brs), 7.81 (1H, s), 7.98 (1H, brs), 8.15 (1H, s), 10.09 (2H, brs).	2 Clorhidrato
1131		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.06 (1H, m), 1.15-1.38 (5H, m), 1.47-1.67 (3H, m), 1.67-1.80 (1H, m), 1.99-2.11 (1H, m), 2.80-3.30 (4H, m), 3.40-3.60 (1H, m), 4.40-5.10 (1H, br), 7.13-7.38 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.05-9.58 (1H, br), 9.70-9.95 (1H, br).	2 Clorhidrato

Tabla 139

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Salt

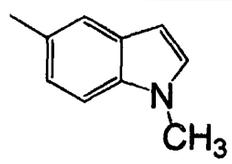
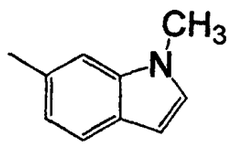
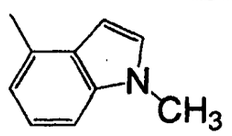
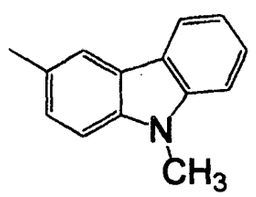
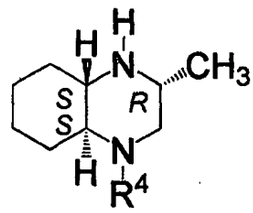
1132		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.94-1.10 (4H, m), 1.13-1.65 (6H, m), 1.65-1.83 (2H, m), 2.37-2.47 (1H, m), 2.55-2.69 (2H, m), 3.05 (1H, dd, J = 2.8, 11.2 Hz), 3.12-3.23 (1H, m), 3.77 (3H, s), 6.42 (1H, d, J = 0.7, 3.1 Hz), 7.03 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.08 (1H, d, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 1.8 Hz).	-
1133		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.05 (1H, m), 1.09-1.35 (5H, m), 1.39-1.60 (3H, m), 1.64-1.76 (1H, m), 1.88-2.00 (1H, m), 2.68-2.79 (1H, m), 2.79-2.94 (2H, m), 3.01-3.11 (1H, m), 3.28-3.40 (1H, m), 3.75 (3H, s), 6.36 (1H, d, J = 0.6, 3.1 Hz), 6.51 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 1.7, 8.4 Hz), 7.18 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.3 Hz). (3H no encontrado)	Fumarato
1134		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.82-0.92 (1H, m), 0.94 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.06-1.34 (4H, m), 1.38-1.58 (2H, m), 1.59-1.75 (2H, m), 2.28-2.37 (1H, m), 2.37-2.49 (2H, m), 2.89 (1H, dd, J = 2.6, 10.8 Hz), 2.94-3.04 (1H, m), 3.86 (3H, s), 7.21 (1H, dd, J = 1.9, 8.9 Hz), 7.31 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.9 Hz).	-
1135		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.82-0.96 (1H, m), 1.01-1.35 (5H, m), 1.35-1.85 (4H, m), 1.85-1.96 (1H, m), 2.53-3.05 (3H, m), 3.05-3.23 (1H, m), 3.23-3.40 (1H, m), 3.76 (3H, s), 6.39-6.57 (3H, m), 6.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.09 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.17-7.28 (2H, m). (3H no encontrado)	Fumarato
1136		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.93-1.10 (1H, m), 1.10-1.35 (5H, m), 1.41-1.59 (3H, m), 1.64-1.78 (1H, m), 1.91-2.04 (1H, m), 2.75-3.04 (3H, m), 3.11 (1H, dd, J = 2.0, 12.0 Hz), 3.32-3.46 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.53 (2H, s), 7.15-7.23 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J = 1.9, 8.6 Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 7.7 Hz). (3H, no encontrado)	Fumarato

Tabla 140

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal

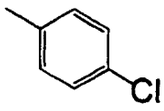
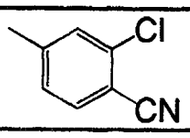
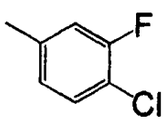
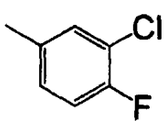
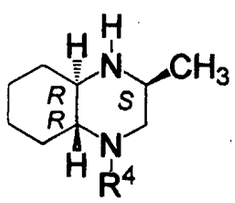
1137		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.88-1.08 (4H, m), 1.15-1.57 (4H,m), 1.60-1.68 (2H, m), 1.68-1.80 (2H, m), 2.31-2.39 (1H, m), 2.46 (1H, dd, J = 10.4, 11.0 Hz), 2.55-2.63 (1H, m), 3.00 (1H, dd, J = 2.8, 11.2 Hz), 3.07-3.18 (1H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m).	-
1138		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.98-1.10 (4H, m), 1.20-1.46 (4H, m), 1.65-1.90 (4H, m), 2.46-2.67 (3H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 6.98 (1H, dd, J = 2.1, 8.5 Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.5 Hz)	-
1139		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.89-1.03 (1H, m), 1.11 (3H ,d, J = 6.4 Hz), 1.17-1.34 (2H, m), 1.34-1.47 (1H, m), 1.51-1.74 (3H, m), 1.82-1.94 (1H, m), 2.64-2.74 (2H, m), 2.74-2.84 (1H, m), 3.14 (1H, dd, J = 3.0, 11.9 Hz), 3.20-3.33 (1H, m), 6.51 (2H, s), 6.97-7.04 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J = 2.4, 11.3 Hz), 7.50 (1H, t, J = 8.7 Hz), 8.90-11.40 (2H, br). (1H not found)	Fumarato
1140		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.89-1.03 (1H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.14-1.45 (3H, m), 1.48-1.62 (2H, m), 1.65-1.73 (1H, m), 1.82-1.92 (1H, m), 2.58-2.81 (3H, m), 3.05 (1H, dd, J = 3.0, 11.7 Hz), 3.19-3.30 (1H, m), 6.51 (2H, s), 7.11-7.18 (1H, m), 7.31-7.41 (2H, m), 9.00-11.60 (2H, br). (1H not found)	Fumarato

Tabla 141

configuración absoluta



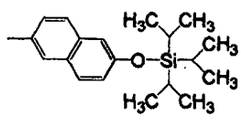
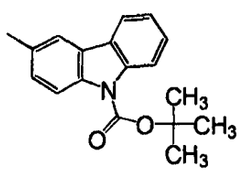
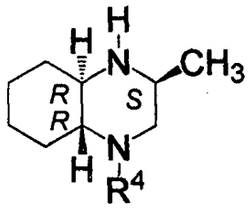
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1141		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.96-1.10 (4H, m), 1.13 (18H, d, J = 7.3 Hz), 1.19-1.50 (7H, m), 1.58-1.67 (1H, m), 1.68-1.84 (3H, m), 2.45-2.53 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J = 10.3, 11.0 Hz), 2.62-2.70 (1H, m), 3.12 (1H, dd, J = 2.7, 11.2 Hz), 3.15-3.24 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J = 2.4, 8.9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59-7.65 (2H, m).	-
1142		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.94-1.12 (4H, m), 1.15-1.46 (4H, m), 1.57-1.68 (2H, m), 1.68-1.85 (11H, m), 2.42-2.51 (1H, m), 2.59-2.70 (2H, m), 3.10 (1H, dd, J = 2.7, 11.2 Hz), 3.15-3.25 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.30-7.37 (1H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.3 Hz).	-

Tabla 142

configuración absoluta



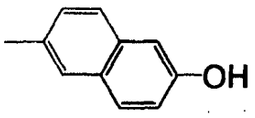
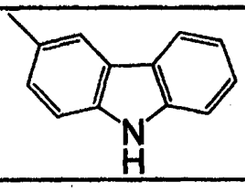
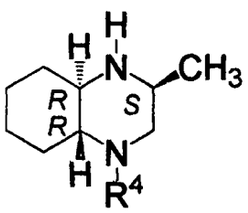
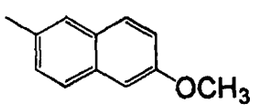
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1143		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.83-1.00 (4H, m), 1.12-1.35 (3H, m), 1.48-1.75 (4H, m), 1.99 (1H, brs), 2.31-2.50 (3H, m), 2.92-3.03 (2H, m), 6.99-7.09 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J = 2.0, 8.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.57 (1H, brs).	-
1144		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.10-1.57 (7H, m), 1.57-1.71 (2H, m), 1.71-1.82 (1H, m), 2.11-2.22 (1H,m), 3.00-3.40 (6H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.35-7.85 (4H, m), 8.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.37 (1H, brs), 9.96 (2H, brs), 11.61 (1H, brs).	2 Clorhidrato

Tabla 143

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1145		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.98-1.12 (4H, m), 1.18-1.58 (4H, m), 1.58-1.85 (4H, m), 2.45-2.53 (1H, m), 2.56-2.70 (2H, m), 3.12 (1H, dd, J = 2.8, 11.2 Hz), 3.16-3.25 (1H, m), 3.90 (3H, s), 7.08-7.16 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J = 2.01, 8.7 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 4.9 Hz).	-

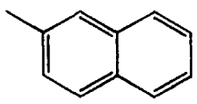
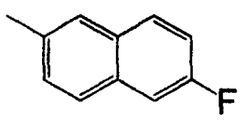
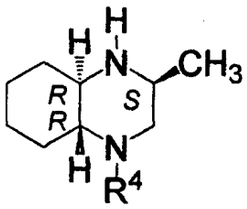
1146		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.92-1.06 (1H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.4Hz), 1.16-1.51 (3H, m), 1.52-1.64 (1H, m), 1.64-1.78 (2H, m), 1.82-1.94 (1H, m), 2.65-2.85 (3H, m), 2.85-4.2 (4H, m), 6.50 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J = 2.1, 8.7Hz), 7.39-7.51 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 1.9Hz), 7.80-7.89 (3H, m).	1/2 Fumarato
1147		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.98-1.12 (4H, m), 1.18-1.48 (4H, m), 1.60-1.69 (1H, m), 1.69-1.85 (3H, m), 2.46-2.54 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J = 10.2, 11.0 Hz), 2.62-2.71 (1H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 7.22 (1H, dt, J = 2.6, 8.8 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 1.8, 8.7 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 2.5, 9.9 Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.68-7.77 (2H, m).	

Tabla 144

configuración absoluta



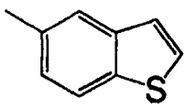
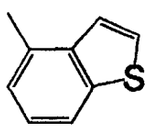
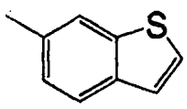
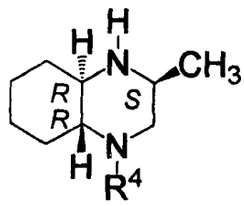
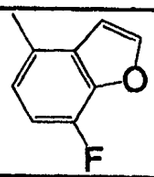
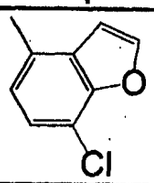
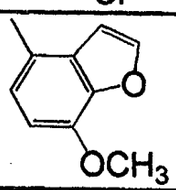
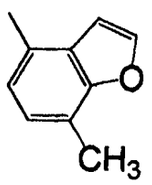
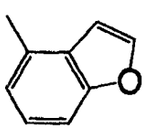
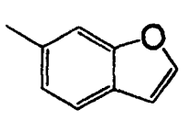
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1148		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.97-1.17 (4H, m), 1.17-1.89 (8H, m), 2.41-2.50 (1H, m), 2.53-2.69 (2H, m), 3.08 (1H, dd, J = 2.8, 11.2 Hz), 3.13-3.22 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.27 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.42 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.78 (1H, d ,J = 8.5 Hz).	-
1149		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.86-1.02 (1H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.17-1.54 (4H, m), 1,54-1.63 (1H, m), 1.63-1.83 (3H, m), 2.39-2.55 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.65-2.74 (1H, m), 3.10 (1H, dd, J = 2.8, 11.4 Hz), 3.15-3.26 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 0.7, 7.6 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.57 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.0 Hz).	-
1150		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.04 (1H, m), 1.10-1.35 (5H, m), 1.35-1.62 (3H, m), 1.64-1.74 (1H, m), 1.84-1.95 (1H, m), 2.65-2.84 (3H, m), 3.11 (1H, dd, J = 2.8, 11.8 Hz), 3.21-3.35 (1H, m), 6.49 (2H, s), 7.19 (1H, dd, J = 1.8, 8.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.50-9.40 (1H, br).	Fumarato

Tabla 145

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1151		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 0.96-1.39 (6H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 1.50-1.80 (3H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.98-3.20 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.42-3.64 (1H, m), 5.23-6.05 (1H, br), 7.05-7.21 (2H, m), 7.30 (1H, brs), 8.03 (1H, s), 9.56 (1H, brs), 9.77 (1H, brs).	2 Clorhidrato
1152		1H-NMR (DMSO-d6) δppm: 0.85-1.00 (1H, m), 1.05-1.38 (5H, m), 1.38-1.75 (4H, m), 1.87-2.00 (1H, m), 2.65-3.00 (3H, m), 3.12 (1H, dd, J = 2.8, 11.9 Hz), 3.30-3.47 (1H, m), 6.53 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.14 (1H, brs), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.2 Hz). (3H, no encontrado)	Fumarato
1153		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 1.00-1.38 (6H, m), 1.38-1.50 (1H, m), 1.50-1.79 (3H, m), 2.05-2.14 (2H, m), 3.09-3.25 (2H, m), 3.25-3.50 (2H, br), 3.54-3.70 (1H, br), 3.94 (3H, s), 4.35-5.05 (1H, br), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.07-7.20 (1H, m), 7.27 (1H, brs), 7.92 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.68 (1H, brs).	2 Clorhidrato
1154		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 1.05-1.38 (6H, m), 1.38-1.52 (1H, m), 1.52-1.62 (1H, m), 1.62-1.79 (2H, m), 2.09-2.18 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.17-3.37 (2H, m), 3.37-3.66 (2H, m), 3.66-3.75 (1H, m), 6.25-7.10 (1H, br), 7.14 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.19-7.30 (1H, m), 7.40 (1H, brs), 7.97 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.88 (2H, brs).	2 Clorhidrato
1155		1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm at 80 °C: 1.00-1.38 (6H, m), 1.45-1.80 (4H, m), 2.08-2.18 (1H, m), 3.06-3.27 (2H, m), 3.27-3.49 (2H, m), 3.53-3.70 (1H, m), 4.94-5.68 (1H, br), 7.13-7.22 (1H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.45-10.00 (2H, brm).	2 Clorhidrato
1156		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.89-1.03 (1H, m), 1.05-1.35 (5H, m), 1.35-1.61 (3H, m), 1.61-1.75 (1H, m), 1.82-1.96 (1H, m), 2.62-2.86 (3H, m), 3.08 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.21-3.36 (1H, m), 6.50 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 1.3, 8.3 Hz), 7.36 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.2 Hz). (3H no encontrado)	Fumarato

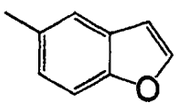
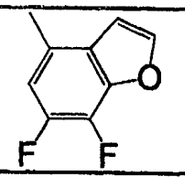
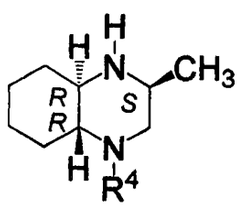
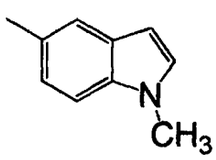
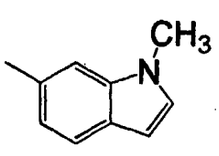
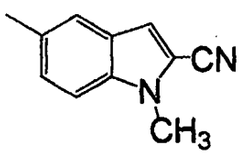
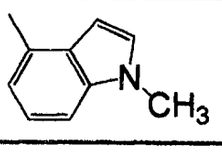
1157		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 1.09-1.55 (7H, m), 1.55-1.80 (3H, m), 2.10-2.22 (1H,m), 3.30-4.10 (5H, m), 4.10-5.20 (1H, br), 7.11 (1H, s), 7.58 (1H, brs), 7.80 (1H, s), 7.97 (1H, brs), 8.15 (1H, s), 10.06 (2H, brs).	2 Clorhidrato
1158		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.10 (1H, m), 1.15-1.38 (5H, m), 1.47-1.69 (3H, m), 1.69-1.80 (1H, m), 2.00-2.11 (1H, m), 2.80-3.40 (4H, m), 3.40-3.60 (1H, m), 5.35-6.36 (1H, br), 7.13-7.44 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.08-9.66 (1H, br), 9.66-10.08 (1H, br).	2 Clorhidrato

Tabla 146

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1159		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.95-1.10 (4H, m), 1.10-1.54 (4H, m), 1.54-1.65 (2H, m), 1.65-1.83 (2H, m), 2.37-2.47 (1H, m), 2.55-2.69 (2H, m), 3.05 (1H, dd, J = 2.8, 11.2 Hz), 3.12-3.23 (1H, m), 3.77 (3H, s), 6.42 (1H, d, J = 0.7, 3.1 Hz), 7.03 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.08 (1H, d, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 1.8 Hz).	-
1160		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.05 (1H, m), 1.09-1.35 (5H, m), 1.39-1.60 (3H, m), 1.64-1.75 (1H, m), 1.88-2.00 (1H, m), 2.67-2.95 (3H, m), 3.07 (1H, dd, J = 2.8, 12.0 Hz), 3.28-3.40 (1H, m), 3.75 (3H, s), 6.36 (1H, d, J = 0.6, 3.0 Hz), 6.51 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 1.6, 8.4 Hz), 7.18 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.3 Hz). (3H no encontrado)	Fumarato
1161		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.82-0.92 (1H, m), 0.94 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.06-1.34 (4H, m), 1.38-1.58 (2H, m), 1.59-1.75 (2H, m), 2.28-2.37 (1H, m), 2.37-2.49 (2H, m), 2.89 (1H, dd, J = 2.6, 10.8 Hz), 2.94-3.04 (1H, m), 3.86 (3H, s), 7.21 (1H, dd, J = 1.9, 8.9 Hz), 7.31 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.9 Hz).	-
1162		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.80-0.99 (1H, m), 1.00-1.35 (5H, m), 1.35-1.98 (5H, m), 2.53-3.25 (4H, m), 3.23-3.40 (1H, m), 3.76 (3H, s), 6.40-6.58 (3H, m), 6.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.09 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.17-7.28 (2H, m). (3H no encontrado)	Fumarato

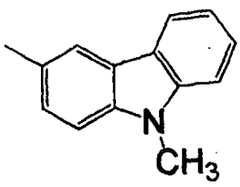
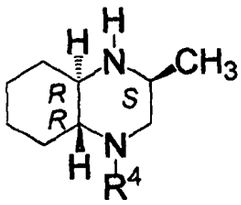
1163		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.93-1.08 (1H, m), 1.10-1.35 (5H, m), 1.401-1.60 (3H, m), 1.64-1.75 (1H, m), 1.90-2.03 (1H, m), 2.72-3.00 (3H, m), 3.11 (1H, dd, J = 2.0, 12.0 Hz), 3.32-3.43 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.52 (2H, s), 7.15-7.23 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J = 1.9, 8.6 Hz), 7.43-7.49 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 7.7 Hz). (3H, no encontrado)	Fumarato

Tabla 147

configuración absoluta



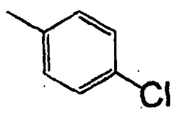
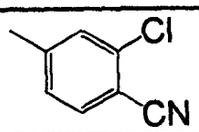
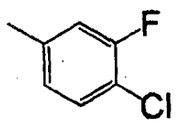
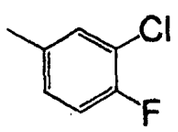
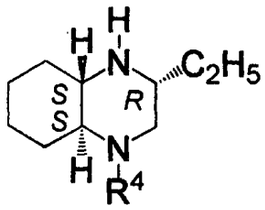
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1164		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.88-1.08 (4H, m), 1.15-1,42 (3H, m), 1.42-1.60 (1H, br), 1.60-1.69 (2H, m), 1.69-1.82 (2H, m), 2.31-2.39 (1H, m), 2.46 (1H, dd, J = 10.4, 11.0 Hz), 2.55-2.63 (1H, m), 3.00 (1H, dd, J = 2.8, 11.2 Hz), 3.07-3.18 (1H, m), 7.02-7.09 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m).	-
1165		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.98-1.10 (4H, m), 1.22-1.46 (4H, m), 1.65-1.90 (4H, m), 2.46-2.67 (3H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 6.98 (1H, dd, J = 2.1, 8.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.6 Hz)	-
1166		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.90-1.03 (1H, m), 1.12 (3H ,d, J = 6.4 Hz), 1.17-1.34 (2H, m), 1.34-1.48 (1H, m), 1.52-1.74 (3H, m), 1.84-1.94 (1H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 2.74-2.84 (1H, m), 3.14 (1H, dd, J = 3.0, 11.9 Hz), 3.22-3.34 (1H, m), 6.51 (2H, s), 6.97-7.04 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J = 2.4, 11.3 Hz), 7.51 (1H, t, J = 8.6 Hz), 8.60-11.75 (2H, br). (1H no encontrado)	Fumarato
1167		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.88-1.02 (1H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.14-1.45 (3H, m), 1.48-1.62 (2H, m), 1.65-1.73 (1H, m), 1.82-1.92 (1H, m), 2.60-2.81 (3H, m), 3.05 (1H, dd, J = 3.0, 11.8 Hz), 3.19-3.30 (1H, m), 6.51 (2H, s), 7.11-7.18 (1H, m), 7.30-7.41 (2H, m), 8.85-11.65 (2H, br). (1H no encontrado)	Fumarato

Tabla 148

configuración absoluta



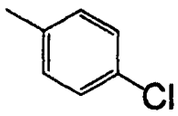
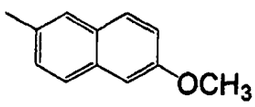
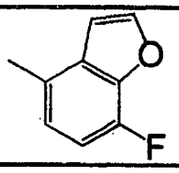
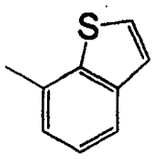
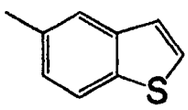
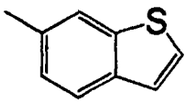
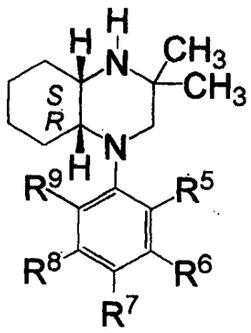
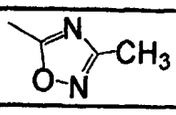
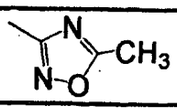
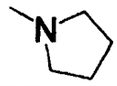
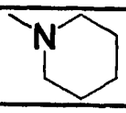
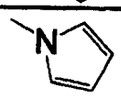
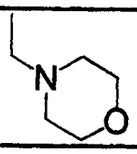
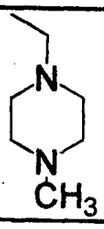
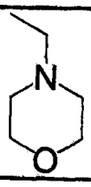
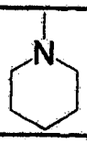
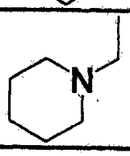
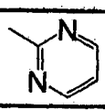
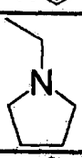
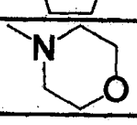
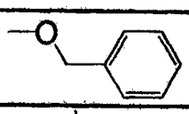
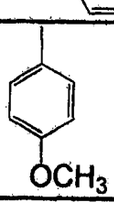
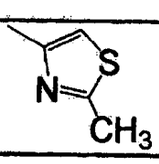
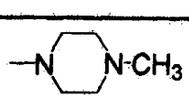
Ejemplo	R^4	NMR	Sal
1168		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.8-1.0 (4H, m), 1.1-1.6 (7H, m), 1.6-1.7 (1H, m), 1.8-1.9 (1H, m), 2.5-2.75 (3H, m), 2.85-3.9 (5H, m), 6.5-6.55 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m).	Fumarato
1169		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.94 (3H, t, J = 7.5Hz), 0.95-1.1 (1H, m), 1.15-1.5 (5H, m), 1.5-1.85 (5H, m), 2.46-2.69 (3H, m), 2.91-3.01 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J = 2.7, 11.2Hz), 3.91 (3H, s), 7.08-7.14 (2H, m), 7.31 (1H ,dd, J = 2.1, 8.7Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.64-7.71 (2H, m).	-
1170		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.82-1.03 (4H, m), 1.09-1.36 (2H, m), 1.41-1.59 (4H, m), 1.59-1.75 (2H, m), 1.92-2.06 (1H, m), 2.71-3.07 (3H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.20-3.32 (1H, m), 6.56 (4H, s), 6.97-7.26 (3H, m), 11.5 (5H, m).	2 Fumarato
1171		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-1.05 (4H, m), 1.1-1.4 (2H, m), 1.45-1.65 (4H, m), 1.65-1.85 (2H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.85-3.22 (3H, m), 3.22-3.38 (2H, m), 4.09 (1H, br), 7.24 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.35-7.5 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 9.15-9.35 (1H, m), 9.35-9.55 (1H, m).	2 Clorhidrato
1172		1H-NMR (CDCl3) δppm : 0.93 (3H, t, J = 7.5Hz), 0.98-1.09 (1H, m), 1.14-1.50 (5H, m), 1.55-1.85 (5H, m), 2.44-2.53 (1H, m), 2.55-2.68 (2H, m), 2.91-3.00 (1H, m), 3.15 (1H, dd, J = 2.7, 11.1Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.0, 8.6Hz), 7.27 (1H, dd, J = 0.5, 5.4Hz), 7.43 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.0Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.6Hz).	-
1173		1H-NMR (DMSO-d6) δppm : 0.85-1.05 (4H, m), 1.15-1.35 (2H, m), 1.35-1.5 (2H, m), 1.5-1.6 (3H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.65-2.85 (3H, m), 3.05-3.2 (2H, m), 3.6 (3H, br), 6.51 (2H, s), 7.19 (1H, dd, J = 1.9, 8.5Hz), 7.39 (1H, dd, J = 0.5, 5.4Hz), 7.68 (1H, d, J = 5.4Hz), 7.76 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.5Hz).	Fumarato

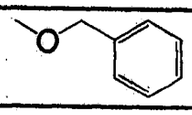
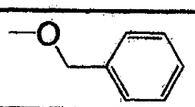
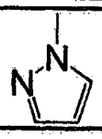
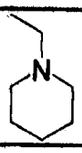
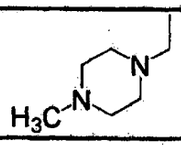
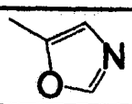
Tabla 149

configuración absoluta



Ejemplo	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	MS(M+1)
1174	-H		-H	-H	-H	327
1175	-H	-H		-H	-H	317
1176	-H		-H	-H	-H	327
1177	-H		-H	-H	-H	314
1178	-H		-H	-H	-H	328
1179	-H		-H	-H	-H	310
1180	-H	-H		-H	-H	344
1181	-H		-H	-H	-H	357

1182	-H		-H	-H	-H	344
1183	-H	-H		-H	-H	328
1184	-H	-H		-H	-H	342
1185	-H		-H	-H	-H	323
1186	-H		-H	-H	-H	328
1187	-H		-H	-H	-H	330
1188	-H	-Cl		-H	-H	385
1189	-H	-H		-H	-H	351
1190	-H		-H	-H	-H	342
1191	-OCH3	-OCH3	-H	-H	-H	305
1192	-H	-H	-O(CH2)2CH3	-H	-H	303
1193	-H	-H		-H	-H	343

1194	-F	-H	-OCH3	-H	-H	293
1195	-Cl	-H	-H	-CF3	-H	347
1196	-Cl	-H	-H	-H	-H	297
1197	-H		-OCH3	-H	-H	381
1198	-OCH3	-H	-Cl	-H	-H	309
1199	-F	-Cl	-H	-H	-H	297
1200	-CH3	-H	-OCH3	-Cl	-H	323
1201	-H	-OCH3		-H	-H	381
1202	-H	-H		-H	-H	311
1203	-H		-H	-H	-H	342
1204	-H	-H		-H	-H	357
1205	-H	-H	-OCH(CH3)2	-H	-H	303
1206	-H		-H	-H	-H	312
1207	-OCH2CH3	-H	-H	-H	-H	289

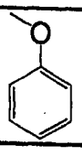
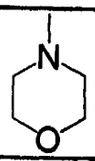
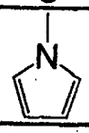
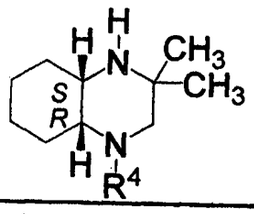
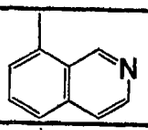
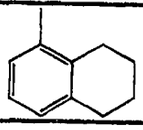
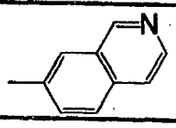
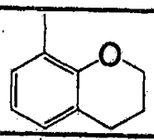
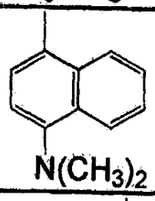
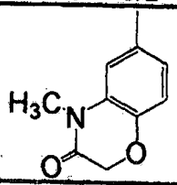
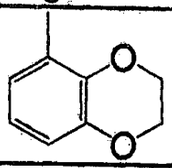
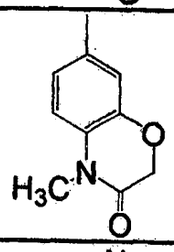
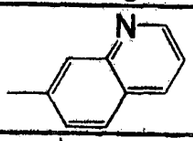
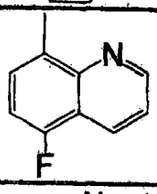
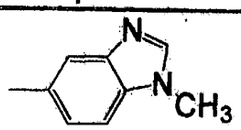
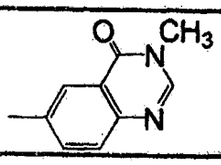
1208	-H		-H	-H	-H	337
1209	-Cl	-CF3	-H	-H	-H	347
1210	-H	-H	-CH2CH(CH3)2	-H	-H	301
1211	-CN	-H	-Cl	-H	-H	304
1212	-H	-H		-H	-H	330
1213	-H	-H		-H	-H	310

Tabla 150

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	MS(M+1)
1214		296
1215		299
1216		296

1217		301
1218		338
1219		330
1220		303
1221		330
1222		296
1223		314
1224		299
1225		327

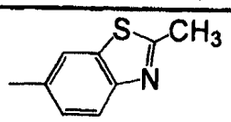
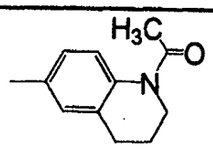
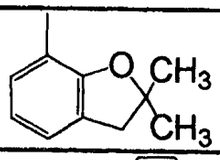
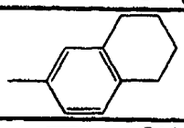
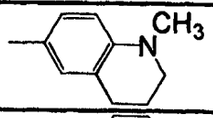
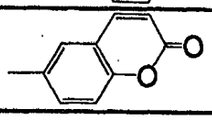
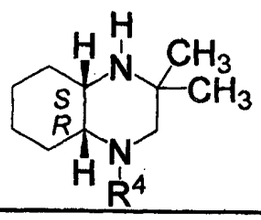
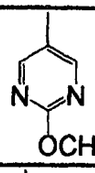
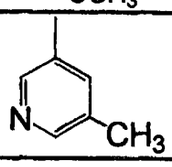
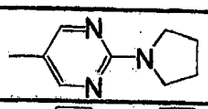
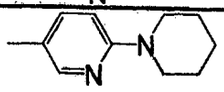
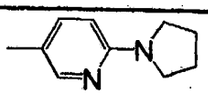
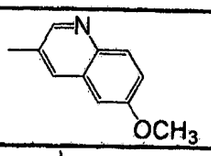
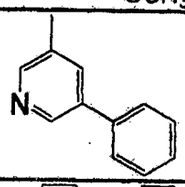
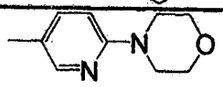
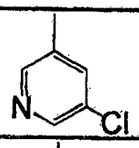
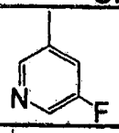
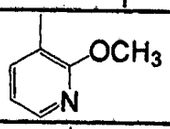
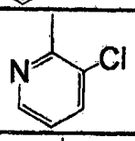
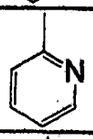
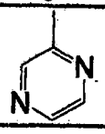
1226		316
1227		342
1228		315
1229		299
1230		314
1231		313

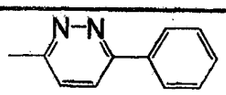
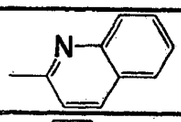
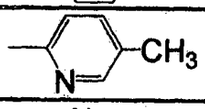
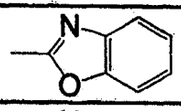
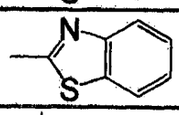
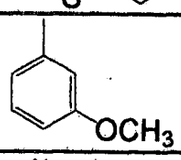
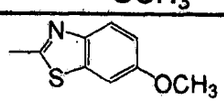
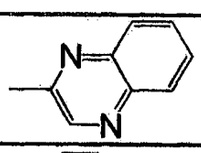
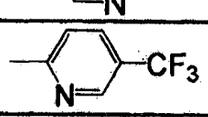
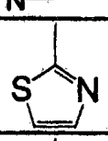
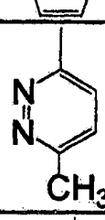
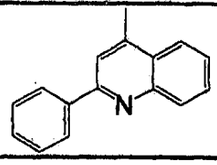
Tabla 151

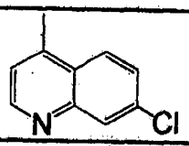
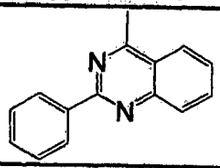
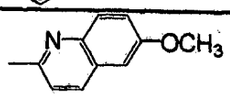
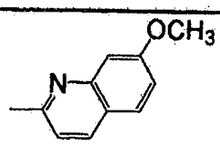
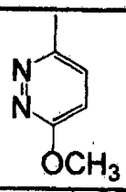
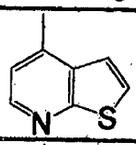
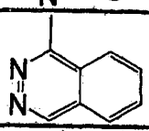
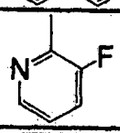
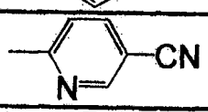
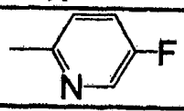
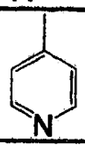
configuración absoluta

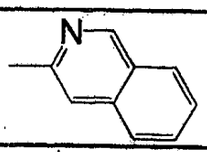
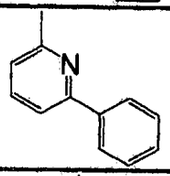
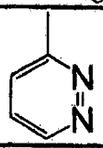
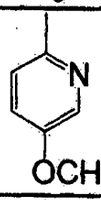
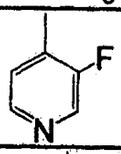
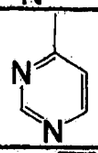
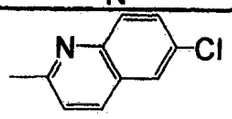
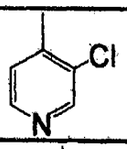
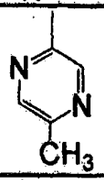
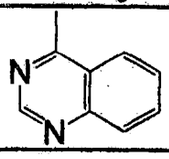


Ejemplo	R^4	MS(M+1)
1232		277
1233		260

1234		316
1235		329
1236		315
1237		326
1238		322
1239		331
1240		280
1241		264
1242		276
1243		280
1244		246
1245		247

1246		323
1247		296
1248		260
1249		286
1250		302
1251		276
1252		332
1253		297
1254		314
1255		252
1256		261
1257		372

1258		330
1259		373
1260		326
1261		326
1262		277
1263		302
1264		297
1265		264
1266		271
1267		264
1268		246

1269		296
1270		322
1271		247
1272		276
1273		264
1274		247
1275		330
1276		280
1277		261
1278		297

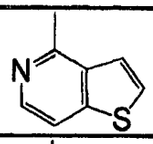
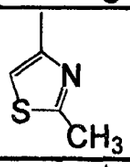
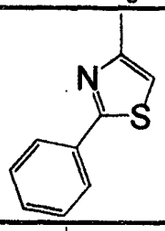
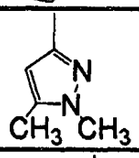
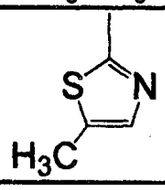
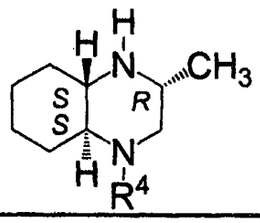
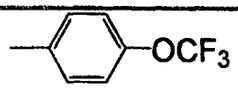
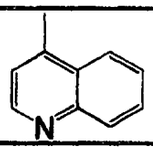
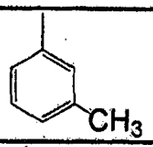
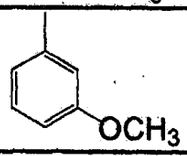
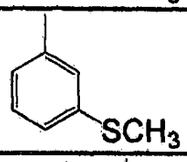
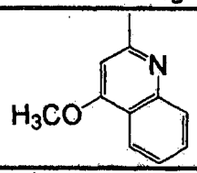
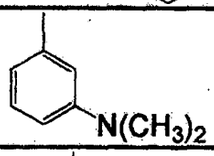
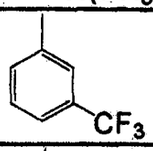
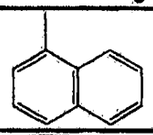
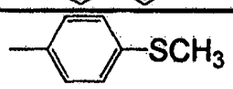
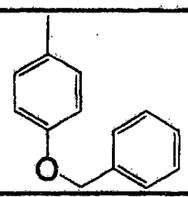
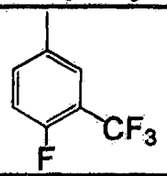
1279		302
1280		266
1281		328
1282		263
1283		266

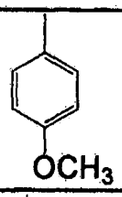
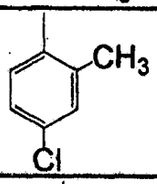
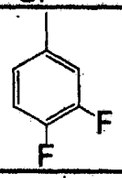
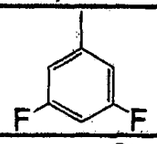
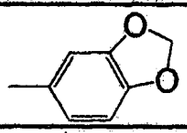
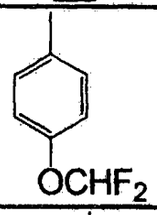
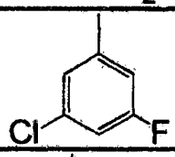
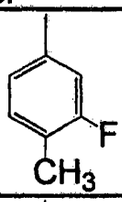
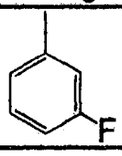
Tabla 152

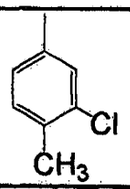
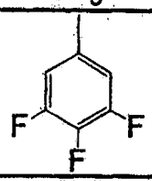
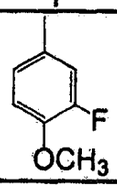
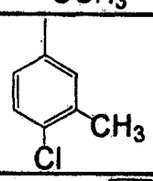
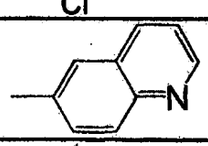
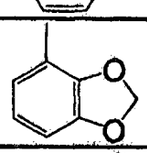
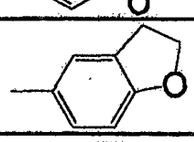
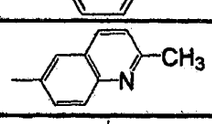
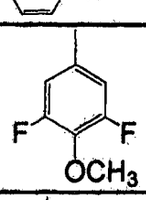
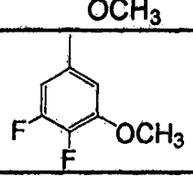
configuración absoluta

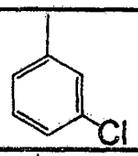
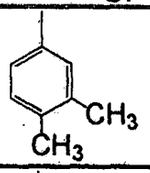
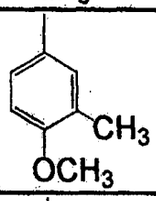
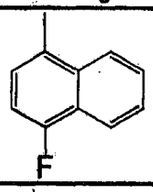
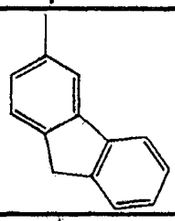
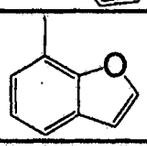
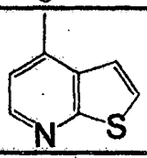
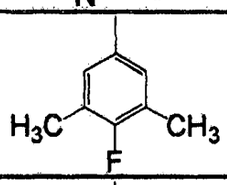
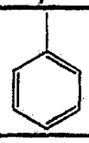


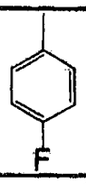
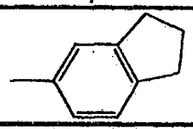
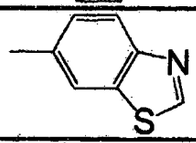
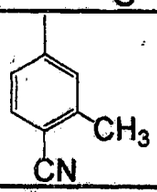
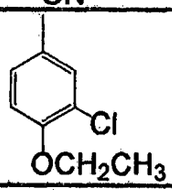
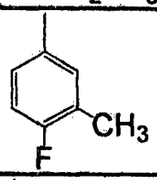
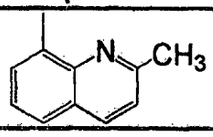
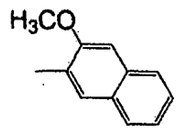
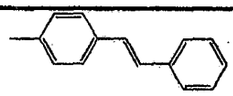
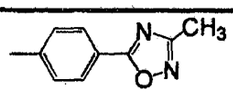
Ejemplo	R^4	MS(M+1)
1284		315
1285		282

1286		245
1287		261
1288		277
1289		312
1290		274
1291		299
1292		281
1293		277
1294		337
1295		317

1296		261
1297		279
1298		267
1299		267
1300		275
1301		297
1302		283
1303		263
1304		249

1305		279
1306		285
1307		279
1308		279
1309		282
1310		275
1311		273
1312		296
1313		297
1314		297

1315		265
1316		259
1317		275
1318		299
1319		319
1320		271
1321		288
1322		277
1323		231

1324		249
1325		271
1326		288
1327		270
1328		309
1329		263
1330		296
1331		311
1332		333
1333		313

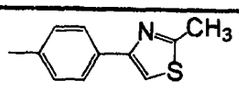
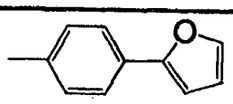
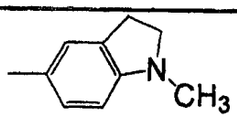
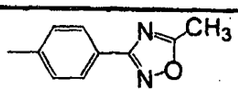
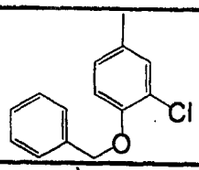
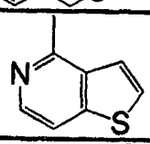
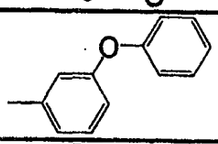
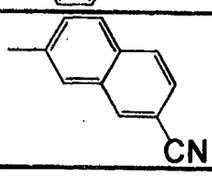
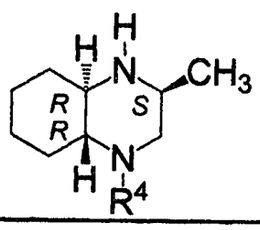
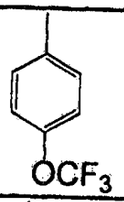
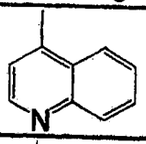
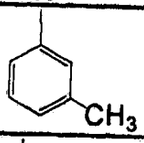
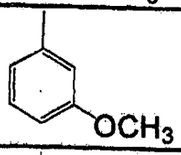
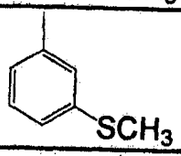
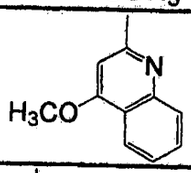
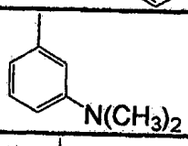
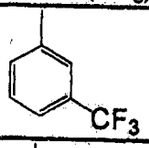
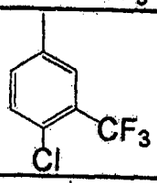
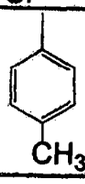
1334		328
1335		297
1336		286
1337		313
1338		371
1339		288
1340		323
1341		306

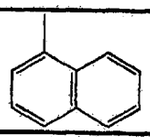
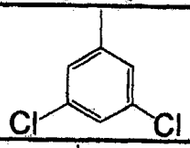
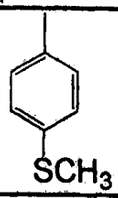
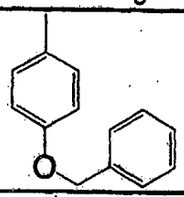
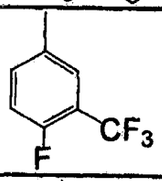
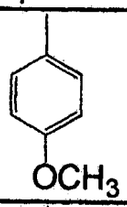
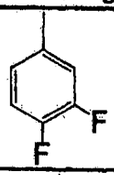
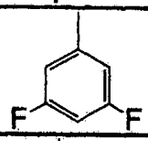
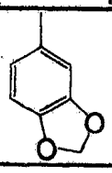
Tabla 153

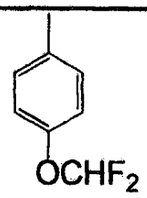
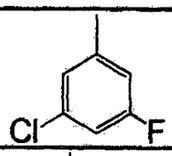
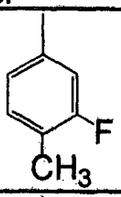
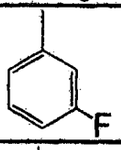
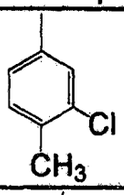
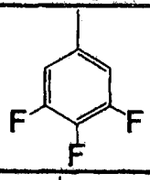
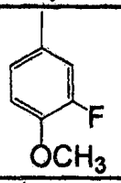
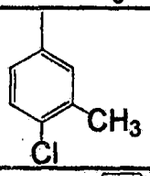
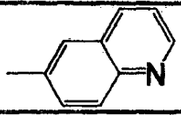
configuración absoluta

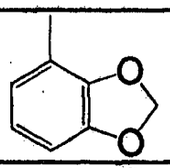
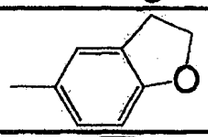
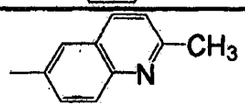
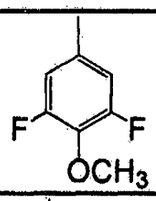
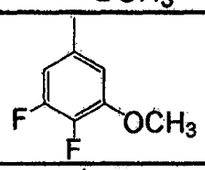
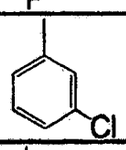
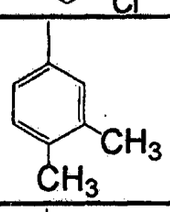
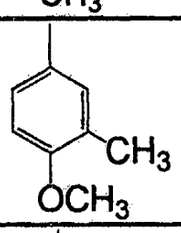
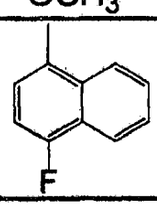


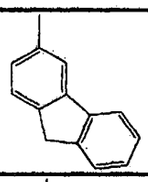
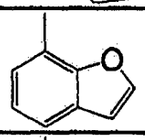
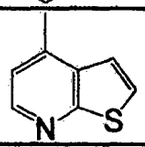
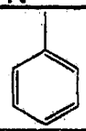
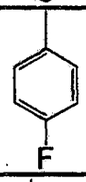
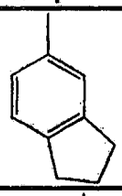
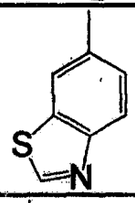
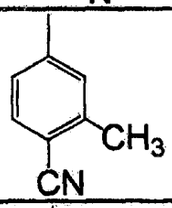
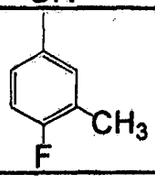
Ejemplo	R^4	MS(M+1)

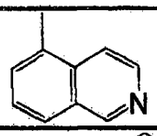
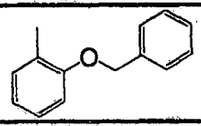
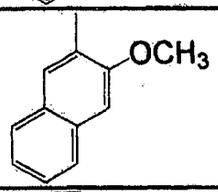
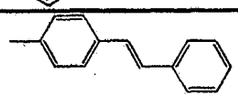
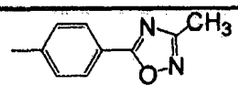
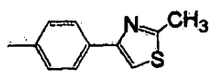
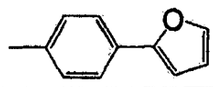
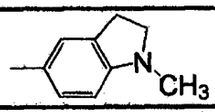
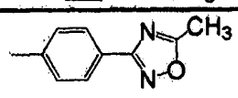
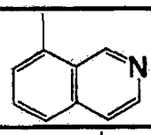
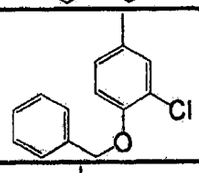
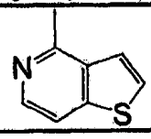
1342		315
1343		282
1344		245
1345		261
1346		277
1347		312
1348		274
1349		299
1350		333
1351		245

1352		281
1353		299
1354		277
1355		337
1356		317
1357		261
1358		267
1359		267
1360		275

1361		297
1362		283
1363		263
1364		249
1365		279
1366		285
1367		279
1368		279
1369		282

1370		275
1371		273
1372		296
1373		297
1374		297
1375		265
1376		259
1377		275
1378		299

1379		319
1380		271
1381		288
1382		231
1383		249
1384		271
1385		288
1386		270
1387		263

1388		282
1389		337
1390		311
1391		333
1392		313
1393		328
1394		297
1395		286
1396		313
1397		282
1398		371
1399		288

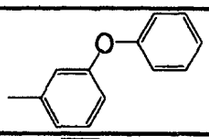
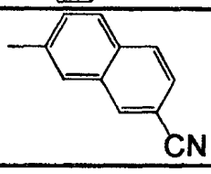
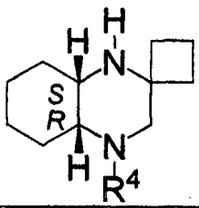
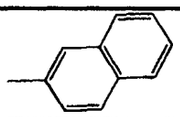
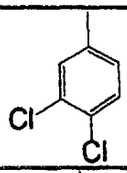
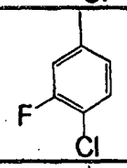
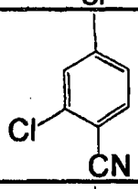
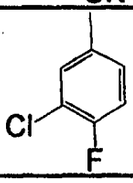
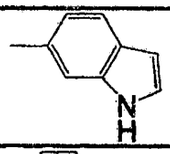
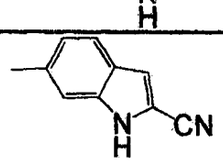
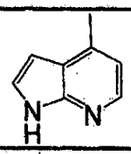
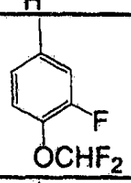
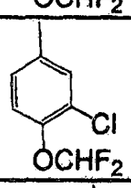
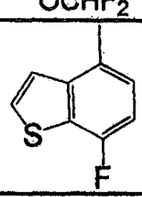
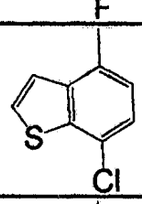
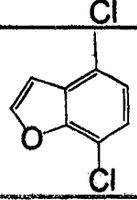
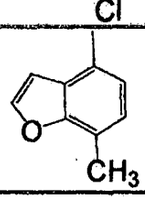
1400		323
1401		306

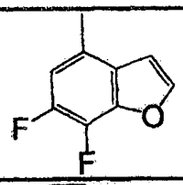
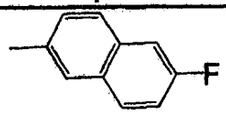
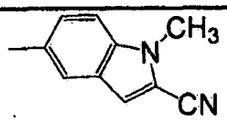
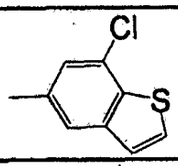
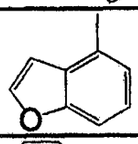
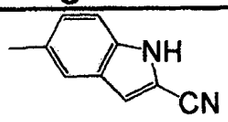
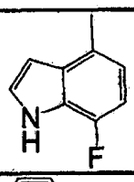
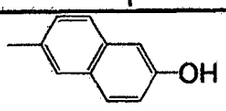
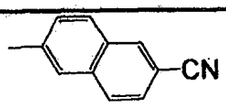
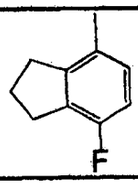
Tabla 154

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	MS(M+1)
1402		307
1403		325
1404		309
1405		316
1406		309

1407		296
1408		321
1409		297
1410		341
1411		357
1412		331
1413		347
1414		331
1415		311

1416		333
1417		325
1418		335
1419		347
1420		297
1421		321
1422		314
1423		323
1424		332
1425		315

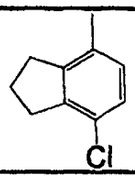
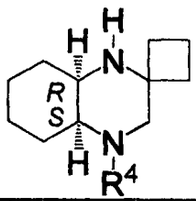
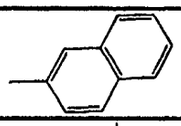
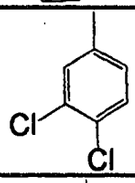
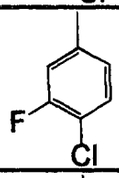
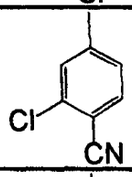
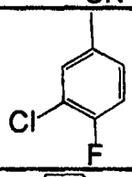
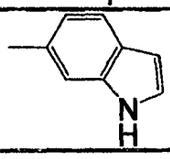
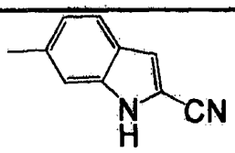
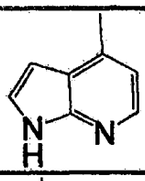
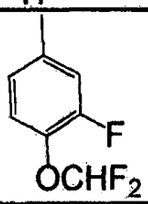
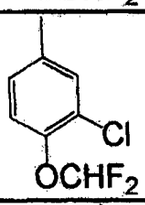
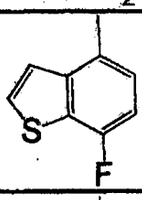
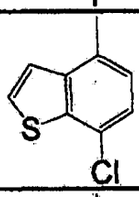
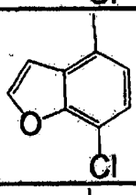
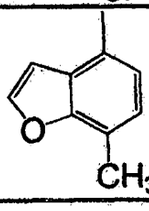
1426		331

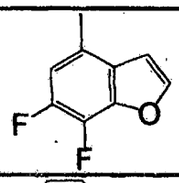
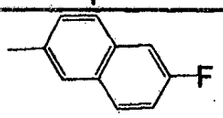
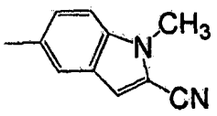
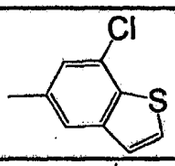
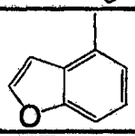
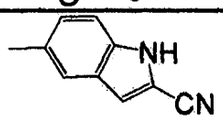
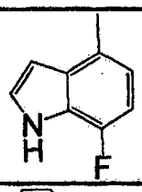
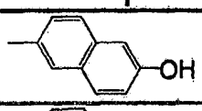
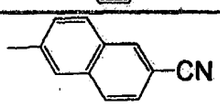
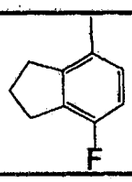
Tabla 155

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	MS(M+1)
1427		307
1428		325
1429		309
1430		316
1431		309
1432		296

1433		321
1434		297
1435		341
1436		357
1437		331
1438		347
1439		331
1440		311

1441		333
1442		325
1443		335
1444		347
1445		297
1446		321
1447		314
1448		323
1449		332
1450		315

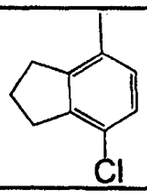
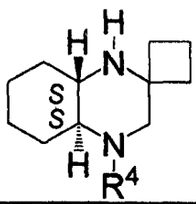
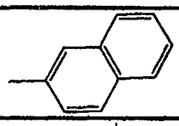
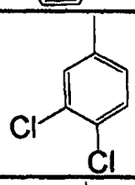
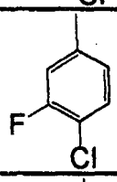
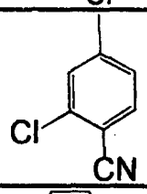
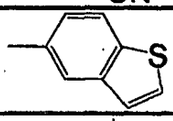
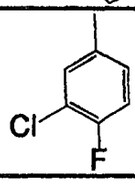
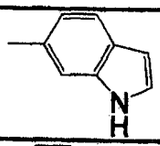
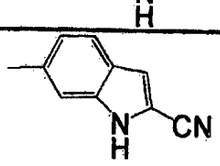
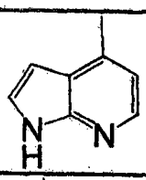
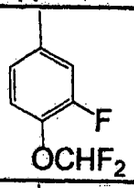
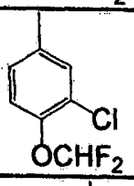
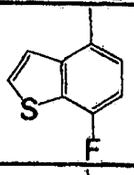
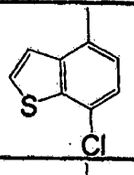
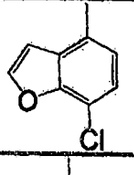
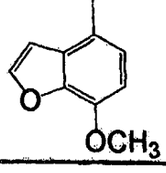
1451		331

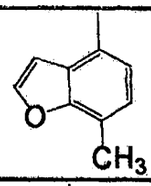
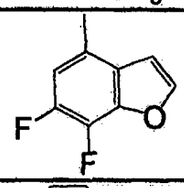
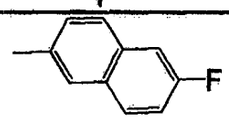
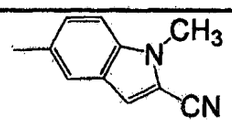
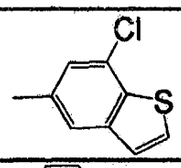
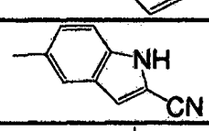
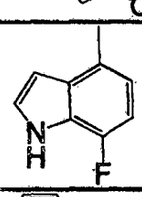
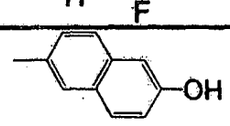
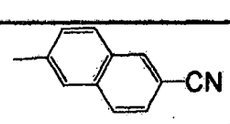
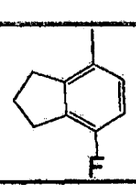
Tabla 156

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	MS(M+1)
1452		307
1453		325
1454		309
1455		316
1456		313
1457		309

1458		296
1459		321
1460		297
1461		341
1462		357
1463		331
1464		347
1465		331
1466		327

1467		311
1468		333
1469		325
1470		335
1471		347
1472		321
1473		314
1474		323
1475		332
1476		315

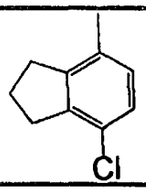
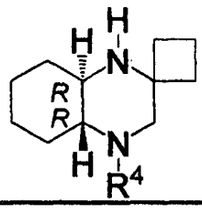
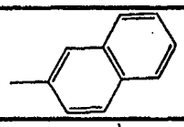
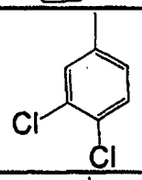
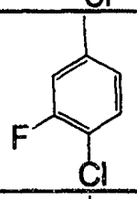
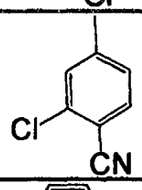
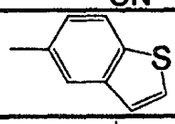
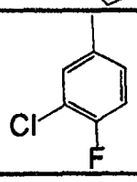
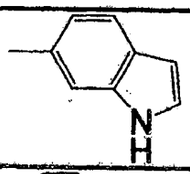
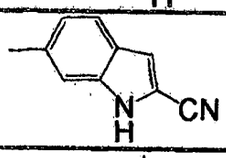
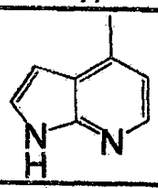
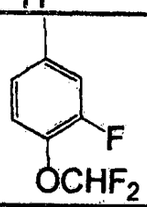
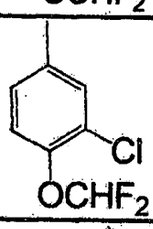
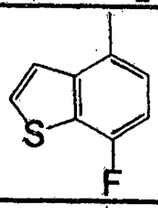
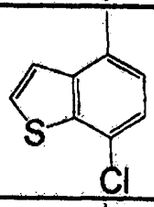
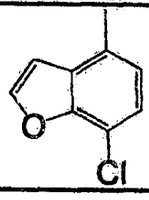
1477		331

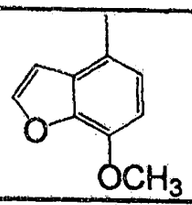
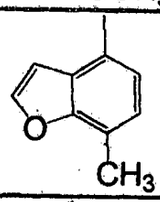
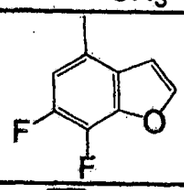
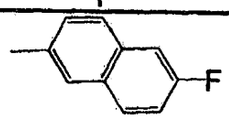
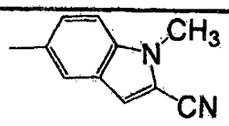
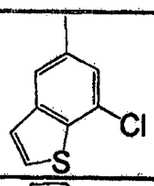
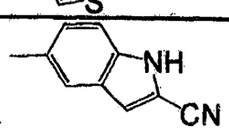
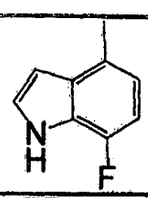
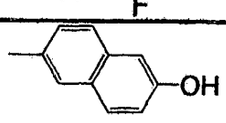
Tabla 157

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	MS(M+1)
1478		307
1479		325
1480		309
1481		316
1482		313
1483		309

1484		296
1485		321
1486		297
1487		341
1488		357
1489		331
1490		347
1491		331

1492		327
1493		311
1494		333
1495		325
1496		335
1497		347
1498		321
1499		314
1500		323

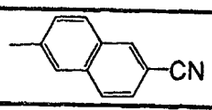
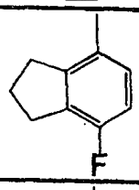
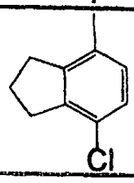
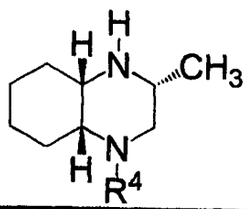
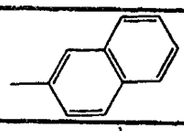
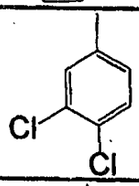
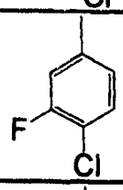
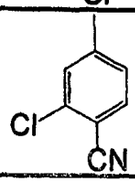
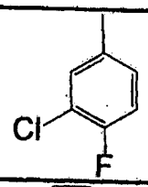
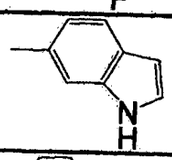
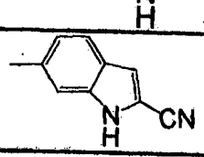
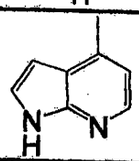
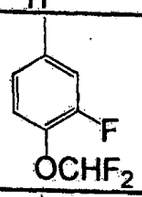
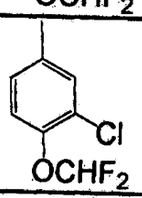
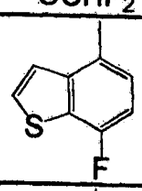
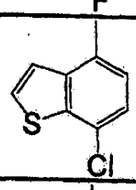
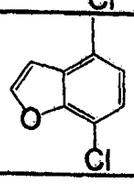
1501		332
1502		315
1503		331

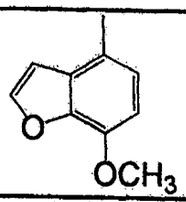
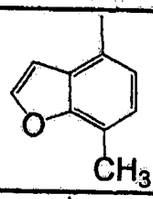
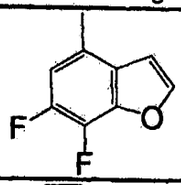
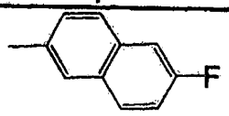
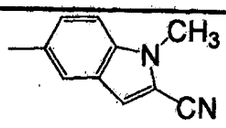
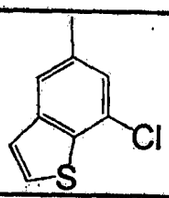
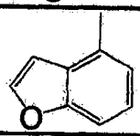
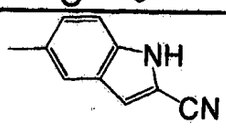
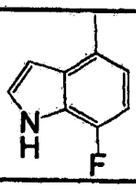
Tabla 158

configuración relativa



Ejemplo	R^4	MS(M+1)
1504		281
1505		299
1506		283
1507		290

1508		283
1509		270
1510		295
1511		271
1512		315
1513		331
1514		305
1515		321
1516		305

1517		301
1518		285
1519		307
1520		299
1521		309
1522		321
1523		271
1524		295
1525		288

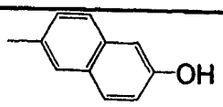
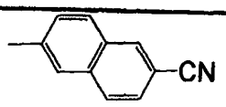
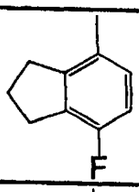
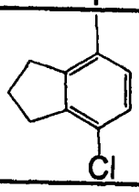
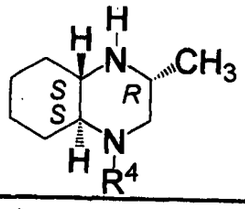
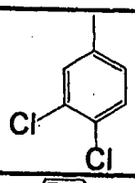
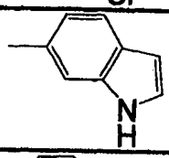
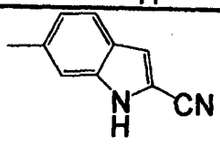
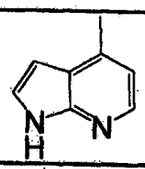
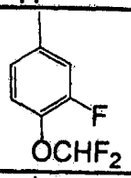
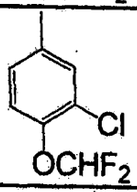
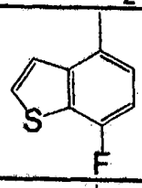
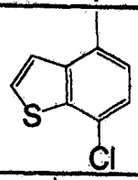
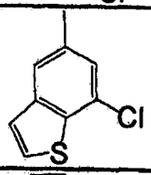
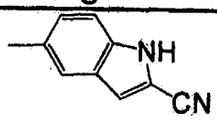
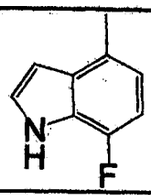
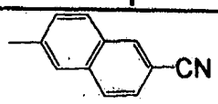
1526		297
1527		306
1528		289
1529		305

Tabla 159

configuración absoluta



Example.	R^4	MS(M+1)
1530		299
1531		270
1532		295

1533		271
1534		315
1535		331
1536		305
1537		321
1538		321
1539		295
1540		288
1541		306

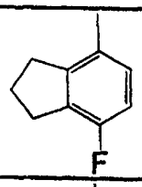
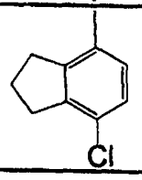
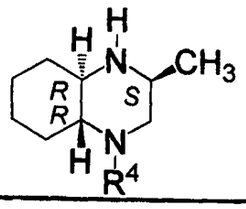
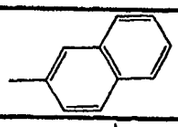
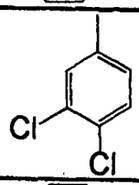
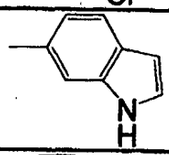
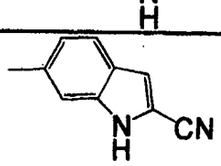
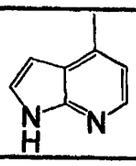
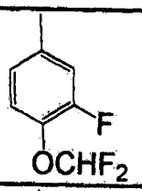
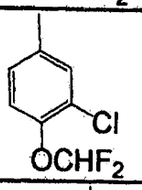
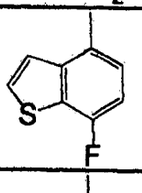
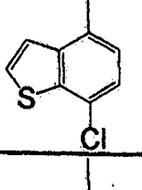
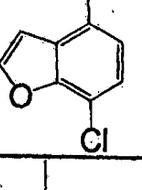
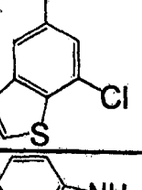
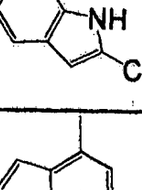
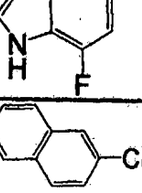
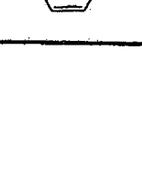
1542		289
1543		305

Tabla 160

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	MS(M+1)
1544		281
1545		299
1546		270
1547		295
1548		271

1549		315
1550		331
1551		305
1552		321
1553		305
1554		321
1555		295
1556		288
1557		306

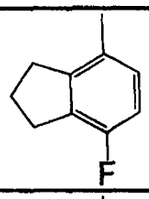
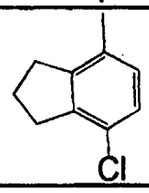
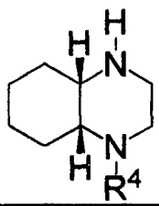
1558		289
1559		305

Tabla 161

configuración relativa



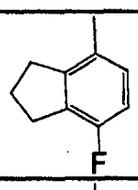
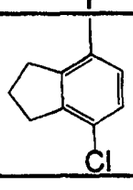
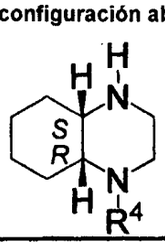
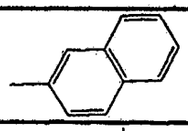
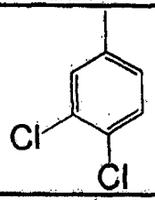
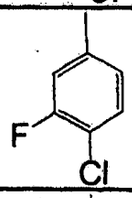
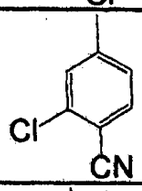
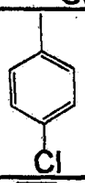
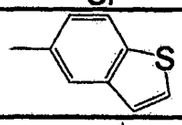
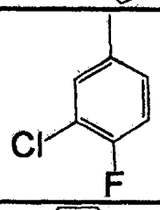
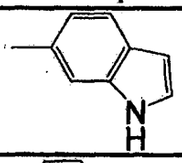
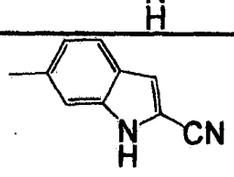
Ejemplo	R^4	MS(M+1)
1560		275
1561		291

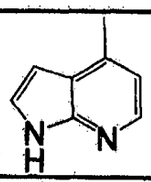
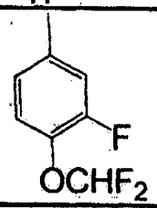
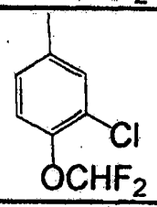
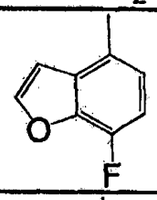
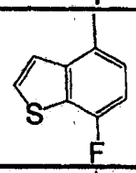
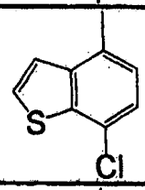
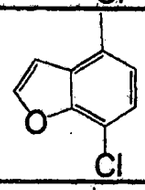
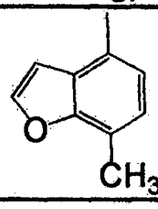
Tabla 162

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	MS(M+1)

1562		267
1563		285
1564		269
1565		276
1566		251
1567		273
1568		269
1569		256
1570		281

1571		257
1572		301
1573		317
1574		275
1575		291
1576		307
1577		291
1578		271

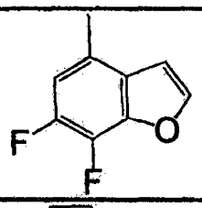
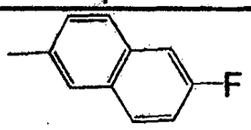
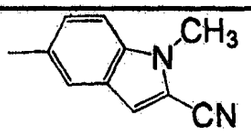
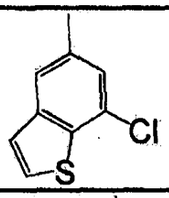
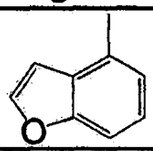
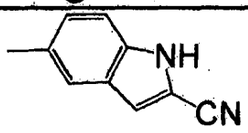
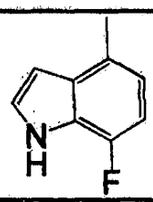
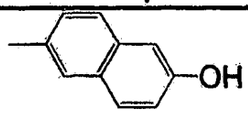
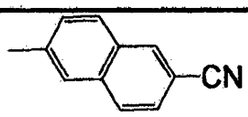
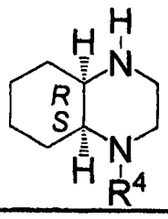
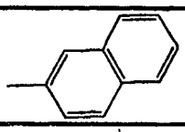
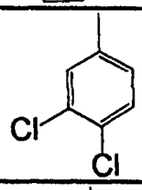
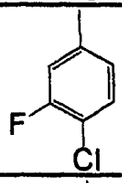
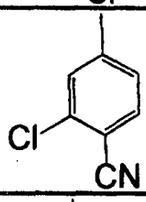
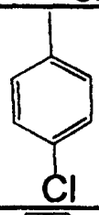
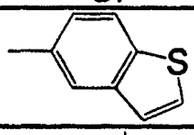
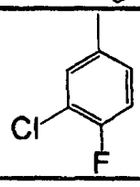
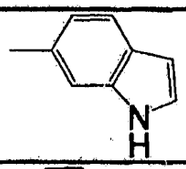
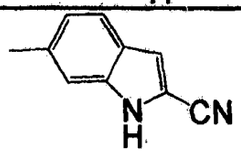
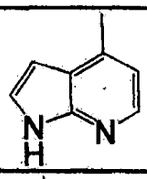
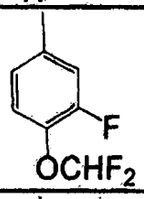
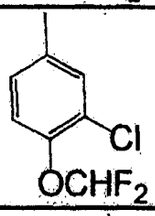
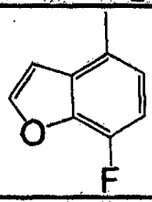
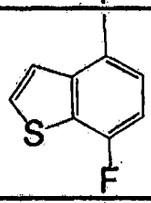
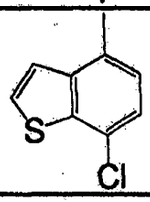
1579		293
1580		285
1581		295
1582		307
1583		257
1584		281
1585		274
1586		283
1587		292

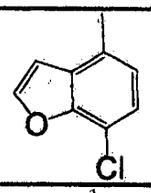
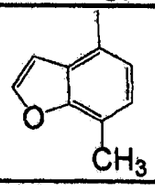
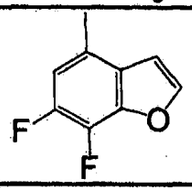
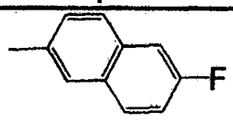
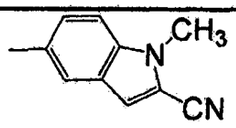
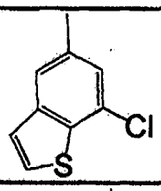
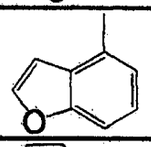
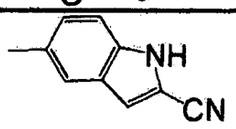
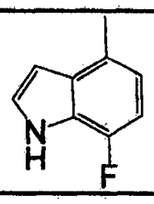
Tabla 163

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	MS(M+1)
1588		267
1589		285
1590		269
1591		276
1592		251
1593		273
1594		269

1595		256
1596		281
1597		257
1598		301
1599		317
1600		275
1601		291
1602		307

1603		291
1604		271
1605		293
1606		285
1607		295
1608		307
1609		257
1610		281
1611		274

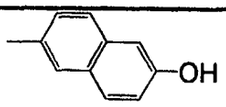
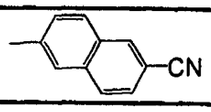
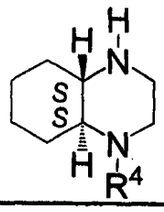
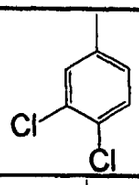
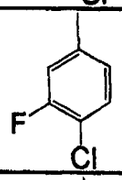
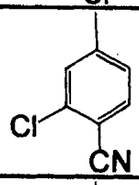
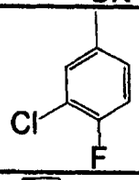
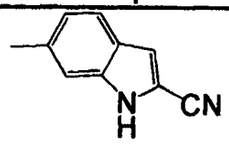
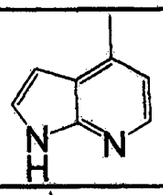
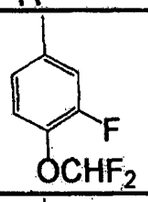
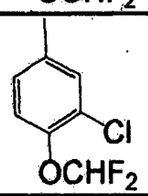
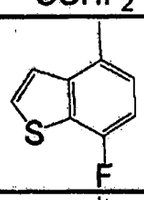
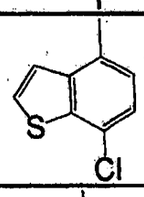
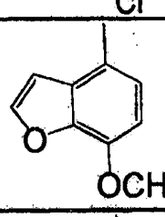
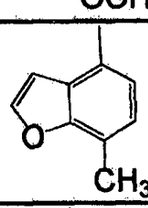
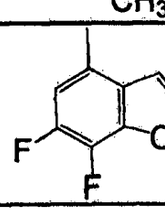
1612		283
1613		292

Tabla 164

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	MS(M+1)
1614		285
1615		269
1616		276
1617		269
1618		281

1619		257
1620		301
1621		317
1622		291
1623		307
1624		287
1625		271
1626		293

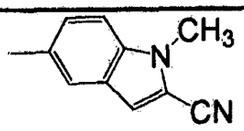
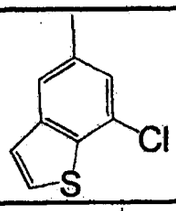
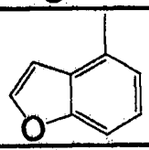
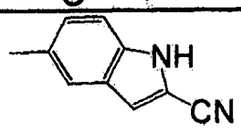
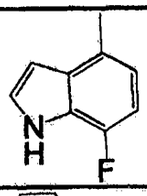
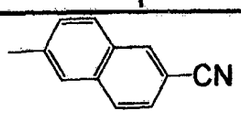
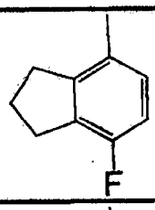
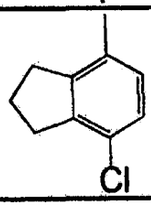
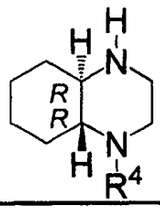
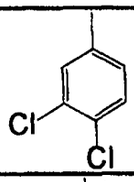
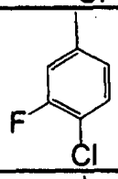
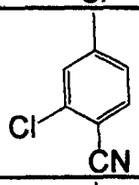
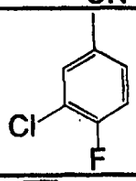
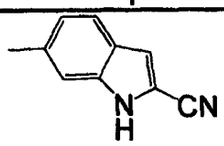
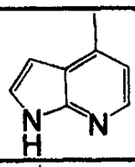
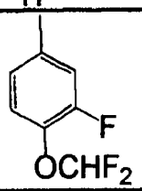
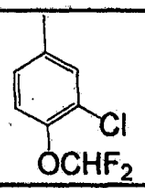
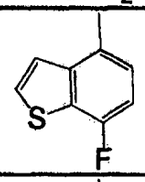
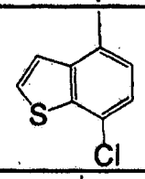
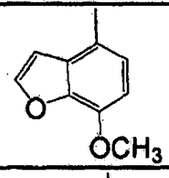
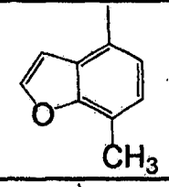
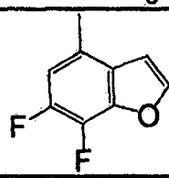
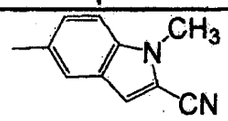
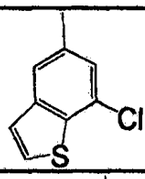
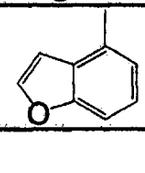
1627		295
1628		307
1629		257
1630		281
1631		274
1632		292
1633		275
1634		291

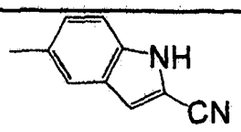
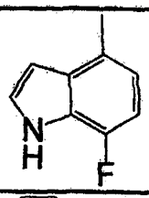
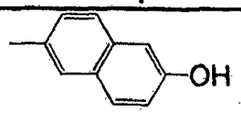
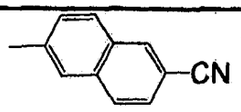
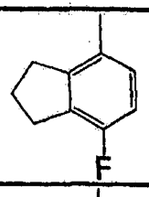
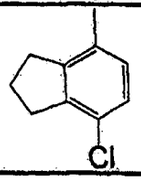
Tabla 165

configuración absoluta



Ejemplo	R^4	MS(M+1)
1635		285
1636		269
1637		276
1638		269
1639		281
1640		257
1641		301

1642		317
1643		291
1644		307
1645		287
1646		271
1647		293
1648		295
1649		307
1650		257

1651		281
1652		274
1653		283
1654		292
1655		275
1656		291

Estudio Farmacológico 1

La medición de la actividad inhibitoria en absorción de serotonina (5-HT) de los compuestos de prueba usó sinaptosoma del cerebro de rata.

Se decapitaron ratas Wistar machos, y sus cerebros se removieron y se seccionaron para remover la corteza frontal. La corteza frontal separada se colocó en una solución de sacarosa 20 veces su peso de una molaridad (M) de 0.32 y se

homogenizó con un homogenizador de cerámica. Lo homogenizado se centrifugó a 1000 g a 4°C durante 10 minutos, y lo sobrenadante se centrifugó adicionalmente a 20000 g a 4°C durante 20 minutos. La pelotilla se suspendió en un amortiguador de incubación (amortiguador HEPES (20 mM) (pH 7.4) que contiene glucosa 10 mM, cloruro de sodio 145 mM, cloruro de potasio 4.5 mM, cloruro de magnesio 1.2 mM y cloruro de calcio 1.5 mM). La suspensión se usó como una fracción de sinaptosoma cruda.

Se realizó la reacción de absorción usando cada cavidad de una placa de fondo redondo de 96 cavidades y un volumen de 200 µl en total de una solución que contiene pargilina (concentración final: 10 µM) y ácido ascórbico (concentración final: 0.2 mg/ml).

Específicamente, un solvente, 5-HT no etiquetada y compuestos de prueba serialmente diluidos se agregaron separadamente a las cavidades, y se agregó la fracción sinaptosoma en una cantidad 1/10 del volumen final a cada cavidad y se preincubó a 37°C por 10 minutos. Entonces, se agregó una solución 5-HT etiquetada con tritio (concentración final: 8 nM) a esto para iniciar la reacción de absorción a 37°C. 10 minutos más tarde, se terminó la reacción de absorción por filtración por succión a través de una placa de filtro con fibra de vidrio de 96 cavidades. Además, el filtro se lavó con una salina fría y entonces se secó

suficientemente. Se agregó a esto MicroScint-O (PerkinElmer Co., Ltd), y se midió la radioactividad residual en el filtro.

Un valor de absorción obtenido por la adición de solamente el solvente se definió como 100%, y un valor de absorción (valor de absorción no específico) obtenido por la adición de 5-HT no etiquetada (concentración final: 10 µM) se definió como 0%. Se calculó una concentración inhibitoria del 50% a partir de las concentraciones del compuesto de prueba y actividades inhibitorias en ellas. Los resultados se muestran en la Tabla 60.

Tabla 60

Compuesto de Prueba	Concentración inhibitoria al 50% (nM)
Compuesto del Ejemplo 2	7.1
Compuesto del Ejemplo 7	1.0
Compuesto del Ejemplo 8	2.4
Compuesto del Ejemplo 10	6.2
Compuesto del Ejemplo 13	5.1
Compuesto del Ejemplo 15	12.5
Compuesto del Ejemplo 27	5.8
Compuesto del Ejemplo 33	2.6
Compuesto del Ejemplo 72	2.6
Compuesto del Ejemplo 77	0.8
Compuesto del Ejemplo 85	7.2
Compuesto del Ejemplo 106	9.7
Compuesto del Ejemplo 112	7.1
Compuesto del Ejemplo 118	13.7
Compuesto del Ejemplo 120	9.2
Compuesto del Ejemplo 124	8.5
Compuesto del Ejemplo 125	4.7
Compuesto del Ejemplo 130	5.3
Compuesto del Ejemplo 131	6.1
Compuesto del Ejemplo 132	8.8

Compuesto de Prueba	Concentración inhibitoria al 50% (nM)
Compuesto del Ejemplo 136	1.3
Compuesto del Ejemplo 150	5.4
Compuesto del Ejemplo 165	12.0
Compuesto del Ejemplo 186	5.2
Compuesto del Ejemplo 187	5.8
Compuesto del Ejemplo 188	6.0
Compuesto del Ejemplo 191	3.2
Compuesto del Ejemplo 192	2.9
Compuesto del Ejemplo 193	3.4
Compuesto del Ejemplo 196	4.4
Compuesto del Ejemplo 233	7.4
Compuesto del Ejemplo 246	6.8
Compuesto del Ejemplo 247	42.8
Compuesto del Ejemplo 273	44.0
Compuesto del Ejemplo 276	7.2
Compuesto del Ejemplo 281	5.8
Compuesto del Ejemplo 285	19.7
Compuesto del Ejemplo 288	56.1
Compuesto del Ejemplo 300	89.1
Compuesto del Ejemplo 307	19.3
Compuesto del Ejemplo 322	9.6
Compuesto del Ejemplo 344	6.8
Compuesto del Ejemplo 346	10.0
Compuesto del Ejemplo 348	6.4
Compuesto del Ejemplo 405	6.4
Compuesto del Ejemplo 409	35.6
Compuesto del Ejemplo 468	3.8
Compuesto del Ejemplo 577	5.2
Compuesto del Ejemplo 579	4.5
Compuesto del Ejemplo 580	2.5
Compuesto del Ejemplo 582	4.1
Compuesto del Ejemplo 586	5.2
Compuesto del Ejemplo 587	0.9
Compuesto del Ejemplo 593	4.9
Compuesto del Ejemplo 610	4.6
Compuesto del Ejemplo 621	7.0
Compuesto del Ejemplo 641	2.2
Compuesto del Ejemplo 654	1.5
Compuesto del Ejemplo 717	4.2
Compuesto del Ejemplo 778	87.5
Compuesto del Ejemplo 780	6.5
Compuesto del Ejemplo 781	6.2
Compuesto del Ejemplo 791	1.4
Compuesto del Ejemplo 805	42.6
Compuesto del Ejemplo 841	28.1
Compuesto del Ejemplo 850	7.3

Compuesto de Prueba	Concentración inhibitoria al 50% (nM)
Compuesto del Ejemplo 867	4.7
Compuesto del Ejemplo 884	7.3
Compuesto del Ejemplo 895	5.4
Compuesto del Ejemplo 918	10.0
Compuesto del Ejemplo 962	18.7
Compuesto del Ejemplo 983	6.5
Compuesto del Ejemplo 993	4.8
Compuesto del Ejemplo 1026	2.4
Compuesto del Ejemplo 1047	0.7
Compuesto del Ejemplo 1083	5.1
Compuesto del Ejemplo 1113	5.4
Compuesto del Ejemplo 1121	8.5
Compuesto del Ejemplo 1124	7.1
Compuesto del Ejemplo 1318	40.7
Compuesto del Ejemplo 1326	37.8
Compuesto del Ejemplo 1333	84.2
Compuesto del Ejemplo 1341	6.8
Compuesto del Ejemplo 1534	38.1

Estudio Farmacológico 2

La medición de la actividad inhibitoria de absorción de noepinefrina (NE) del compuesto de prueba usando sinaptosoma del cerebro de rata.

Se decapitaron ratas Winstar machos, y sus cerebros se removieron y fraccionaron para remover el hipocampo. El hipocampo separado se colocó en una solución de sacarosa 20 veces su peso de una molaridad (M) de 0.32 y se homogenizó con un homogenizador de cerámica. Lo homogenizado se centrifugó a 1000 g a 4°C durante 10 minutos, y lo sobrenadante se centrifugó adicionalmente a 20000 g a 4°C durante 20 minutos. La pelotilla se suspendió en un amortiguador de incubación (amortiguador HEPES (20 mM) (pH 7.4) que contiene glucosa 10 mM, cloruro de sodio 145 mM,

cloruro de potasio 4.5 mM, cloruro de magnesio 1.2 mM y cloruro de calcio 1.5 mM). La suspensión se usó como una fracción de sinaptosoma cruda.

Específicamente, un solvente, NE no etiquetada y compuestos de prueba serialmente diluidos se agregaron separadamente a las cavidades, y se agregó la fracción sinaptosoma en una cantidad 1/10 del volumen final a cada cavidad y se preincubó a 37°C por 10 minutos. Entonces, se agregó una solución NE etiquetada con tritio (concentración final: 12 nM) a esto para iniciar la reacción de absorción a 37°C. 10 minutos más tarde, se terminó la reacción de absorción por filtración por succión a través de una placa de filtro con fibra de vidrio de 96 cavidades. Además, el filtro se lavó con una salina fría y entonces se secó suficientemente. Se agregó a esto MicroScint-O (PerkinElmer Co., Ltd), y se midió la radioactividad residual en el filtro.

Un valor de absorción obtenido por la adición de solamente el solvente se definió como 100%, y un valor de absorción (valor de absorción no específico) obtenido por la adición de NE no etiquetada (concentración final: 10 µM) se definió como 0%. Se calculó una concentración inhibitoria del 50% a partir de las concentraciones del compuesto de prueba y actividades inhibitorias en ellas. Los resultados se muestran en la Tabla 61.

Tabla 61

Compuesto de prueba	Concentración inhibitoria al 50% (nM)
Compuesto del Ejemplo 2	4.6
Compuesto del Ejemplo 7	9.5
Compuesto del Ejemplo 8	60.9
Compuesto del Ejemplo 10	8.8
Compuesto del Ejemplo 13	14.3
Compuesto del Ejemplo 15	11.0
Compuesto del Ejemplo 27	0.9
Compuesto del Ejemplo 33	0.7
Compuesto del Ejemplo 72	1.0
Compuesto del Ejemplo 77	3.9
Compuesto del Ejemplo 85	4.9
Compuesto del Ejemplo 106	37.2
Compuesto del Ejemplo 112	87.3
Compuesto del Ejemplo 118	3.7
Compuesto del Ejemplo 120	9.2
Compuesto del Ejemplo 124	0.8
Compuesto del Ejemplo 125	1.9
Compuesto del Ejemplo 130	0.5
Compuesto del Ejemplo 131	0.7
Compuesto del Ejemplo 132	3.1
Compuesto del Ejemplo 136	0.5
Compuesto del Ejemplo 150	23.6
Compuesto del Ejemplo 165	2.4
Compuesto del Ejemplo 186	3.8
Compuesto del Ejemplo 187	6.0
Compuesto del Ejemplo 188	0.8
Compuesto del Ejemplo 191	2.1
Compuesto del Ejemplo 192	3.6
Compuesto del Ejemplo 193	4.4
Compuesto del Ejemplo 196	1.7
Compuesto del Ejemplo 233	3.2
Compuesto del Ejemplo 246	3.8
Compuesto del Ejemplo 247	6.6
Compuesto del Ejemplo 273	6.8
Compuesto del Ejemplo 276	4.5
Compuesto del Ejemplo 281	2.0
Compuesto del Ejemplo 285	1.4
Compuesto del Ejemplo 288	22.0
Compuesto del Ejemplo 300	9.9
Compuesto del Ejemplo 307	40.4
Compuesto del Ejemplo 322	40.1

Compuesto de prueba	Concentración inhibitoria al 50% (nM)
Compuesto del Ejemplo 344	7.5
Compuesto del Ejemplo 346	8.8
Compuesto del Ejemplo 348	4.6
Compuesto del Ejemplo 405	4.4
Compuesto del Ejemplo 409	9.1
Compuesto del Ejemplo 468	7.5
Compuesto del Ejemplo 577	5.9
Compuesto del Ejemplo 579	5.1
Compuesto del Ejemplo 580	5.4
Compuesto del Ejemplo 582	6.0
Compuesto del Ejemplo 586	4.0
Compuesto del Ejemplo 587	1.9
Compuesto del Ejemplo 593	3.3
Compuesto del Ejemplo 610	5.9
Compuesto del Ejemplo 621	0.7
Compuesto del Ejemplo 641	76.0
Compuesto del Ejemplo 654	1.0
Compuesto del Ejemplo 717	4.8
Compuesto del Ejemplo 778	4.2
Compuesto del Ejemplo 780	0.6
Compuesto del Ejemplo 781	3.0
Compuesto del Ejemplo 791	0.7
Compuesto del Ejemplo 805	30.4
Compuesto del Ejemplo 841	0.9
Compuesto del Ejemplo 850	1.0
Compuesto del Ejemplo 867	11.7
Compuesto del Ejemplo 884	4.8
Compuesto del Ejemplo 895	3.0
Compuesto del Ejemplo 918	0.8
Compuesto del Ejemplo 962	31.9
Compuesto del Ejemplo 983	47.6
Compuesto del Ejemplo 993	8.7
Compuesto del Ejemplo 1026	4.2
Compuesto del Ejemplo 1047	0.7
Compuesto del Ejemplo 1083	2.5
Compuesto del Ejemplo 1113	1.7
Compuesto del Ejemplo 1121	0.7
Compuesto del Ejemplo 1124	0.8
Compuesto del Ejemplo 1318	6.6
Compuesto del Ejemplo 1326	1.8
Compuesto del Ejemplo 1333	39.6
Compuesto del Ejemplo 1341	42.7
Compuesto del Ejemplo 1534	4.0

Estudio Farmacológico 3

La medición de la actividad inhibitoria de absorción de dopamina (DA) del compuesto de prueba usando sinaptosoma del cerebro de rata.

Se decapitaron ratas Winstar machos, y sus cerebros se removieron y fraccionaron para remover el cuerpo estriado. El cuerpo estriado separado se colocó en una solución de sacarosa 20 veces su peso de una molaridad (M) de 0.32 y se homogenizó con un homogenizador de cerámica. Lo homogenizado se centrifugó a 1000 g a 4°C durante 10 minutos, y lo sobrenadante se centrifugó adicionalmente a 20000 g a 4°C durante 20 minutos. La pelotilla se suspendió en un amortiguador de incubación (amortiguador HEPES (20 mM) (pH 7.4) que contiene glucosa 10 mM, cloruro de sodio 145 mM, cloruro de potasio 4.5 mM, cloruro de magnesio 1.2 mM y cloruro de calcio 1.5 mM). La suspensión se usó como una fracción de sinaptosoma cruda.

La reacción de absorción se realizó usando cada cavidad de una placa de fondo redondo de 96 cavidades y un volumen de 200 µl en total de una solución que contiene pargilina (concentración final: 10 µM y ácido ascórbico (concentración final: 0.2 mg/ml).

Específicamente, un solvente, DA no etiquetada y compuestos de prueba serialmente diluidos se agregaron separadamente a las cavidades, y se agregó la fracción

sinaptosoma en una cantidad 1/10 del volumen final a cada cavidad y se preincubó a 37°C por 10 minutos. Entonces, se agregó una solución DA etiquetada con tritio (concentración final: 2 nM) a esto para iniciar la reacción de absorción a 37°C. 10 minutos más tarde, se terminó la reacción de absorción por filtración por succión a través de una placa de filtro con fibra de vidrio de 96 cavidades. Además, el filtro se lavó con una salina fría y entonces se secó suficientemente. Se agregó a esto MicroScint-O (PerkinElmer Co., Ltd), y se midió la radioactividad residual en el filtro.

Un valor de absorción obtenido por la adición de solamente el solvente se definió como 100%, y un valor de absorción (valor de absorción no específico) obtenido por la adición de DA no etiquetada (concentración final: 10 µM) se definió como 0%. Se calculó una concentración inhibitoria del 50% a partir de las concentraciones del compuesto de prueba y actividades inhibitorias en ellas. Los resultados se muestran en la Tabla 62.

Tabla 62

Compuesto de Prueba	Concentración inhibitoria al 50% (nM)
Compuesto del Ejemplo 2	85.9
Compuesto del Ejemplo 7	78.9
Compuesto del Ejemplo 8	377.8
Compuesto del Ejemplo 10	64.8
Compuesto del Ejemplo 13	85.4
Compuesto del Ejemplo 15	68.4
Compuesto del Ejemplo 27	31.9
Compuesto del Ejemplo 33	15.1
Compuesto del Ejemplo 72	47.9
Compuesto del Ejemplo 77	41.2
Compuesto del Ejemplo 85	95.7
Compuesto del Ejemplo 106	336.8
Compuesto del Ejemplo 112	263.7
Compuesto del Ejemplo 118	8.3
Compuesto del Ejemplo 120	187.2
Compuesto del Ejemplo 124	9.1
Compuesto del Ejemplo 125	5.2
Compuesto del Ejemplo 130	3.9
Compuesto del Ejemplo 131	8.3
Compuesto del Ejemplo 132	3.9
Compuesto del Ejemplo 136	7.7
Compuesto del Ejemplo 150	200.5
Compuesto del Ejemplo 165	6.8
Compuesto del Ejemplo 186	29.8
Compuesto del Ejemplo 187	12.1
Compuesto del Ejemplo 188	7.9
Compuesto del Ejemplo 191	13.5
Compuesto del Ejemplo 192	8.6
Compuesto del Ejemplo 193	5.7
Compuesto del Ejemplo 196	18.3
Compuesto del Ejemplo 233	38.8
Compuesto del Ejemplo 246	8.8
Compuesto del Ejemplo 247	8.7
Compuesto del Ejemplo 273	8.7
Compuesto del Ejemplo 276	10.9
Compuesto del Ejemplo 281	6.6
Compuesto del Ejemplo 285	43.9
Compuesto del Ejemplo 288	74.7
Compuesto del Ejemplo 300	81.3
Compuesto del Ejemplo 307	68.2
Compuesto del Ejemplo 322	67.7
Compuesto del Ejemplo 344	9.8
Compuesto del Ejemplo 346	7.8
Compuesto del Ejemplo 348	27.3

Compuesto de Prueba	Concentración inhibitoria al 50% (nM)
Compuesto del Ejemplo 405	74.8
Compuesto del Ejemplo 409	165.3
Compuesto del Ejemplo 468	54.0
Compuesto del Ejemplo 577	47.9
Compuesto del Ejemplo 579	46.5
Compuesto del Ejemplo 580	202.0
Compuesto del Ejemplo 582	68.8
Compuesto del Ejemplo 586	93.0
Compuesto del Ejemplo 587	76.1
Compuesto del Ejemplo 593	9.7
Compuesto del Ejemplo 610	13.2
Compuesto del Ejemplo 621	128.5
Compuesto del Ejemplo 641	9.7
Compuesto del Ejemplo 654	9.0
Compuesto del Ejemplo 717	60.1
Compuesto del Ejemplo 778	4.9
Compuesto del Ejemplo 780	4.3
Compuesto del Ejemplo 781	5.2
Compuesto del Ejemplo 791	160.9
Compuesto del Ejemplo 805	83.8
Compuesto del Ejemplo 841	5.1
Compuesto del Ejemplo 850	7.0
Compuesto del Ejemplo 867	85.7
Compuesto del Ejemplo 884	52.8
Compuesto del Ejemplo 895	19.9
Compuesto del Ejemplo 918	42.0
Compuesto del Ejemplo 962	69.5
Compuesto del Ejemplo 983	172.6
Compuesto del Ejemplo 993	38.6
Compuesto del Ejemplo 1026	12.3
Compuesto del Ejemplo 1047	1.1
Compuesto del Ejemplo 1083	53.7
Compuesto del Ejemplo 1113	26.0
Compuesto del Ejemplo 1121	29.9
Compuesto del Ejemplo 1124	49.3
Compuesto del Ejemplo 1318	83.5
Compuesto del Ejemplo 1326	91.8
Compuesto del Ejemplo 1333	73.0
Compuesto del Ejemplo 1341	113.3
Compuesto del Ejemplo 1534	214.8

Estudio Farmacológico 4

Prueba de nado forzado

Esta prueba se condujo de conformidad con el método de

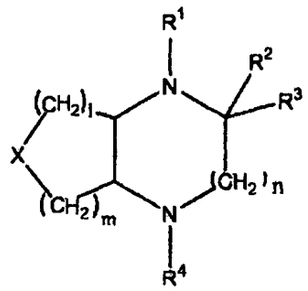
Porsolt et al. (Porsolt, R.D., et al., Behavioural despair in mice: A primary screening test for antidepressants. Arch. int. Pharmacodyn. Ther., 229, pp 327-336 (1997)).

Un compuesto de prueba se suspendió en goma arábiga/salina al 5% (p/v), y esta suspensión se administró oralmente a ratones ICT macho (CLEA Japan, Inc. (JLC), 5 a 6 semanas de edad). Una hora más tarde, los ratones se colocaron en un tanque de agua que tiene una profundidad de agua de 9.5 cm y una temperatura del agua de 21 a 25°C e inmediatamente después de esto se les permitió que trataran de nadar por 6 minutos. Entonces, se midió un tiempo durante el cual el ratón está inmóvil (tiempo de inmovilidad) para los últimos 4 minutos. Se usó el sistema ASCANET MV-20 AQ manufacturado por Melquest Ltd. en la medición y análisis del tiempo de inmovilidad.

En este experimento, los animales tratados con los compuestos de prueba exhibieron una reducción en tiempo de inmovilidad. Esto demostró que los compuestos de prueba son útiles como antidepresivos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo:



caracterizados porque m, 1, y n respectivamente representan un número entero de 1 ó 2; X representa -O- o -CH_2-;

R^1 representa hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo protector, o un grupo tri-alquilsililoxi inferior-alquilo inferior;

R^2 y R^3, los cuales son los mismos o diferentes, cada uno representa independientemente hidrógeno o un grupo alquilo inferior; o R_2 y R_3 se unen para formar un grupo cicloalquilo C_3-C_8; y

R^4 representa un grupo aromático o un grupo heterocíclico, en donde

el grupo aromático o heterocíclico puede tener uno o más sustituyente(s) arbitrario(s).

2. El compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con la

reivindicación 1, caracterizados porque

R^4 representa cualquiera de

(1) un grupo fenilo,

(2) un grupo indolilo,

(3) un grupo benzotienilo,

(4) un grupo naftilo,

(5) un grupo benzofurilo,

(6) un grupo quinolilo,

(7) un grupo isoquinolilo,

(8) un grupo piridilo,

(9) un grupo tienilo,

(10) un grupo dihidrobenzoxazinilo,

(11) un grupo dihidrobenzodioxinilo,

(12) un grupo dihidroquinolilo,

(13) un grupo cromanilo,

(14) un grupo quinoxalinilo,

(15) un grupo dihidroindenilo,

(16) un grupo dihidrobenzofurilo,

(17) un grupo benzodioxolilo,

(18) un grupo indazolilo,

(19) un grupo benzotiazolilo,

(20) un grupo indolinilo,

(21) un grupo tienopiridilo,

(22) un grupo tetrahidrobenzazepinilo,

(23) un grupo tetrahidrobenzodazepinilo,

(24) un grupo dihidrobenzodioxepinilo,

(25) un grupo fluorenilo,

(26) un grupo piridazinilo,

(27) un grupo tetrahidroquinolilo,

(28) un grupo carbazolilo,

(29) un grupo fenantrilo,

(30) un grupo dihidroacenaftilenilo,

(31) un grupo pirrolopiridilo,

(32) un grupo antranilo,

(33) un grupo benzodioxinilo,

(34) un grupo pirrolidinilo,

(35) un grupo pirazolilo,

(36) un grupo oxadiazolilo,

(37) un grupo pirimidinilo,

(38) un grupo tetrahidronaftilo,

(39) un grupo dihidroquinazolinilo,

(40) un grupo benzoxazolilo,

(41) un grupo tiazolilo,

(42) un grupo quinazolinilo,

(43) un grupo ftalazinilo,

(44) un grupo pirazinilo, y

(45) un grupo cromenilo, en donde

estos grupos aromáticos o heterocíclicos pueden tener uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de

(1-1) un átomo de halógeno,

(1-2) un grupo alquilo inferior,

(1-3) un grupo alcanoilo inferior,

(1-4) un grupo alquilo inferior-halógeno sustituido,

(1-5) un grupo alcoxi inferior-halógeno sustituido,

(1-6) un grupo ciano,

(1-7) un grupo alcoxi inferior,

(1-8) un grupo alquiltio inferior,

(1-9) un grupo imidazolilo,

(1-10) un grupo tri-alquilsililo inferior,

(1-11) un grupo oxadiazolilo el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es),

(1-12) un grupo pirrolidinilo el cual puede tener un grupo(s) oxo,

(1-13) un grupo fenilo el cual puede tener un grupo(s) alcoxi inferior(es),

(1-14) un grupo alquilamino inferior-alquilo inferior,

(1-15) un grupo oxo,

(1-16) un grupo pirazolilo el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es),

(1-17) un grupo tienilo,

(1-18) un grupo furilo,

(1-19) un grupo tiazolilo el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es),

(1-20) un grupo alquilamino inferior,

(1-21) un grupo pirimidilo el cual puede tener un

grupo(s) alquilo inferior(es),

(1-22) un grupo alquenil fenilo-inferior,

(1-23) un grupo fenoxi el cual puede tener un átomo de halógeno(s),

(1-24) un grupo alquil fenoxi-inferior,

(1-25) un grupo alcoxi pirrolidinilo-inferior,

(1-26) un grupo alquilsulfamoilo inferior,

(1-27) un grupo piridaziniloxi el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es),

(1-28) un grupo alquil fenilo-inferior,

(1-29) un grupo alquilamino inferior-alcoxi inferior,

(1-30) un grupo alquil imidazolilo-inferior,

(1-31) un grupo alcoxi fenilo-inferior,

(1-32) un grupo hidroxi,

(1-33) un grupo alcoxicarbonilo inferior,

(1-34) un grupo hidroxialquilo-inferior,

(1-35) un grupo oxazolilo,

(1-36) un grupo piperidilo,

(1-37) un grupo pirrolilo,

(1-38) un grupo alquil morfolinilo-inferior,

(1-39) un grupo alquil piperazinilo-inferior el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es),

(1-40) un grupo alquil piperidilo-inferior,

(1-41) un grupo alquil pirrolidinilo-inferior,

(1-42) un grupo morfolinilo, y

(1-43) un grupo piperazinilo el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es).

3. El compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 2, caracterizados porque

R^4 representa cualquiera de

(1) un grupo fenilo,

(2) un grupo indolilo,

(3) un grupo benzotienilo,

(4) un grupo naftilo,

(5) un grupo benzofurilo,

(6) un grupo quinolilo,

(7) un grupo isoquinolilo,

(8) un grupo piridilo,

(9) un grupo tienilo,

(10) un grupo dihidrobenzoxazinilo,

(11) un grupo dihidrobenzodioxinilo,

(12) un grupo dihidroquinolilo,

(13) un grupo cromanilo,

(14) un grupo quinoxalinilo,

(15) un grupo dihidroindenilo,

(16) un grupo dihidrobenzofurilo,

(17) un grupo benzodioxolilo,

(18) un grupo indazolilo,

(19) un grupo benzotiazolilo,

(20) un grupo indolinilo,

(21) un grupo tienopiridilo,

(22) un grupo tetrahidrobenzazepinilo,

(23) un grupo tetrahidrobenzodazepinilo,

(24) un grupo dihidrobenzodioxepinilo,

(25) un grupo fluorenilo,

(26) un grupo piridazinilo,

(27) un grupo tetrahidroquinolilo,

(28) un grupo carbazolilo,

(29) un grupo fenantrilo,

(30) un grupo dihidroacenaftilenilo,

(31) un grupo pirrolopiridilo,

(32) un grupo antranilo,

(33) un grupo benzodioxinilo,

(34) un grupo pirrolidinilo,

(35) un grupo pirazolilo,

(36) un grupo oxadiazolilo,

(37) un grupo pirimidinilo,

(38) un grupo tetrahidronaftilo,

(39) un grupo dihidroquinazolinilo,

(40) un grupo benzoxazolilo,

(41) un grupo tiazolilo,

(42) un grupo quinazolinilo,

(43) un grupo ftalazinilo,

(44) un grupo pirazinilo, y

(45) un grupo cromenilo, en donde

estos grupos aromáticos o heterocíclicos pueden tener 1 hasta 4 sustituyente(s) seleccionado(s) de

(1-1) un átomo de halógeno,

(1-2) un grupo alquilo inferior,

(1-3) un grupo alcanoilo inferior,

(1-4) un grupo alquilo inferior-halógeno sustituido,

(1-5) un grupo alcoxi inferior-halógeno sustituido,

(1-6) un grupo ciano,

(1-7) un grupo alcoxi inferior,

(1-8) un grupo alquiltio inferior,

(1-9) un grupo imidazolilo,

(1-10) un grupo tri-alquilsililo inferior,

(1-11) un grupo oxadiazolilo el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-12) un grupo pirrolidinilo el cual puede tener 1 grupo oxo,

(1-13) un grupo fenilo el cual puede tener 1 grupo alcoxi inferior,

(1-14) un grupo alquilamino inferior-alquilo inferior,

(1-15) un grupo oxo,

(1-16) un grupo pirazolilo el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-17) un grupo tienilo,

(1-18) un grupo furilo,

(1-19) un grupo tiazolilo el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-20) un grupo alquilamino inferior,

(1-21) un grupo pirimidilo el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-22) un grupo alquenil fenilo-inferior,

(1-23) un grupo fenoxi el cual puede tener 1 átomo de halógeno,

(1-24) un grupo alquil fenoxi-inferior,

(1-25) un grupo alcoxi pirrolidinilo-inferior,

(1-26) un grupo alquilsulfamoilo inferior,

(1-27) un grupo piridaziniloxi el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-28) un grupo alquil fenilo-inferior,

(1-29) un grupo alquilamino inferior-alcoxi inferior,

(1-30) un grupo alquil imidazolilo-inferior,

(1-31) un grupo alcoxi fenilo-inferior,

(1-32) un grupo hidroxi,

(1-33) un grupo alcoxicarbonilo inferior,

(1-34) un grupo hidroxialquilo inferior,

(1-35) un grupo oxazolilo,

(1-36) un grupo piperidilo,

(1-37) un grupo pirrolilo,

(1-38) un grupo alquil morfolinilo-inferior,

(1-39) un grupo alquil piperazinilo-inferior el cual

puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-40) un grupo alquil piperidilo-inferior,

(1-41) un grupo alquil pirrolidinilo-inferior,

(1-42) un grupo morfolinilo, y

(1-43) un grupo piperazinilo el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior.

4. El compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizados porque

m representa 2; l y n respectivamente representan un número entero de 1; X representa $-CH_2-$;

R^1 representa hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo bencilo, o un grupo tri-alquilsililoxi inferior-alquilo inferior; y

R^4 representa cualquiera de

(1) un grupo fenilo,

(2) un grupo indolilo,

(4) un grupo naftilo,

(5) un grupo benzofurilo, y

(31) un grupo pirrolopiridilo, en donde

estos grupos aromáticos o heterocíclicos pueden tener 1 hasta 4 sustituyente(s) seleccionado(s) de

(1-1) un átomo de halógeno,

(1-2) un grupo alquilo inferior,

(1-3) un grupo alcanoilo inferior,

(1-4) un grupo alquilo inferior-halógeno sustituido,

(1-5) un grupo alcoxi inferior-halógeno sustituido,

(1-6) un grupo ciano,

(1-7) un grupo alcoxi inferior,

(1-8) un grupo alquiltio inferior,

(1-9) un grupo imidazolilo,

(1-10) un grupo tri-alquilsililo inferior,

(1-11) un grupo oxadiazolilo el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-12) un grupo pirrolidinilo el cual puede tener 1 grupo oxo,

(1-13) un grupo fenilo el cual puede tener 1 grupo alcoxi inferior,

(1-14) un grupo alquilamino inferior-alquilo inferior,

(1-15) un grupo oxo,

(1-16) un grupo pirazolilo el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-17) un grupo tienilo,

(1-18) un grupo furilo,

(1-19) un grupo tiazolilo el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-20) un grupo alquilamino inferior,

(1-21) un grupo pirimidilo el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-22) un grupo alquenil fenilo-inferior,

(1-23) un grupo fenoxi el cual puede tener 1 átomo de halógeno,

(1-24) un grupo alquil fenoxi-inferior,

(1-25) un grupo alcoxi pirrolidinilo-inferior,

(1-26) un grupo alquilsulfamoilo inferior,

(1-27) un grupo piridaziniloxi el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior,

(1-28) un grupo alquil fenilo-inferior,

(1-29) un grupo alquilamino inferior-alcoxi inferior,

(1-30) un grupo alquil imidazolilo-inferior,

(1-31) un grupo alcoxi fenilo-inferior,

(1-32) un grupo hidroxi,

(1-34) un grupo hidroxialquilo inferior,

(1-35) un grupo oxazolilo,

(1-36) un grupo piperidilo,

(1-37) un grupo pirrolilo,

(1-38) un grupo alquil morfolinilo-inferior,

(1-39) un grupo alquil piperazinilo-inferior el cual puede tener un grupo(s) alquilo inferior(es),

(1-40) un grupo alquil piperidilo-inferior,

(1-41) un grupo alquil pirrolidinilo-inferior,

(1-42) un grupo morfolinilo, y

(1-43) un grupo piperazinilo el cual puede tener 1 grupo alquilo inferior.

5. El compuesto heterocíclico representado por la

fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 4, caracterizados porque

R^1 representa hidrógeno;

R^2 y R^3, los cuales son los mismos o diferentes, cada uno representa independientemente un grupo alquilo inferior; o R^2 y R^3 se unen para formar un grupo cicloalquilo C_3-C_8; y

R^4 representa cualquiera de

(1) un grupo fenilo,

(2) un grupo indolilo,

(4) un grupo naftilo,

(5) un grupo benzofurilo, y

(31) un grupo pirrolopiridilo, en donde

estos grupos aromáticos o heterocíclicos pueden tener 1 hasta 2 sustituyente(s) seleccionado(s) de

(1-1) un átomo de halógeno,

(1-2) un grupo alquilo inferior,

(1-5) un grupo alcoxi inferior-halógeno sustituido,

(1-6) un grupo ciano, y

(1-7) un grupo alcoxi inferior.

6. El compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 5, caracterizados porque se seleccionan de

(4a*S*,8a*R*)-1-(4-clorofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina,

2-cloro-4-((4a*S*,8a*S*)-3,3-dimetiloctahidroquinoxalin-

1(2H)-il)benzonitrilo,

(4a*S*,8a*R*)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina,

(4a*S*,8a*R*)-1-(7-fluorobenzofuran-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina,

5-((4a*R*,8a*S*)-3,3-dimetiloctahidroquinoxalin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indol-2-carbonitrilo

(4a'*R*,8a'*S*)-4'-(7-metoxibenzofuran-4-il)octahidro-1'H-espiro[ciclobutan-1,2'-quinoxalina],

(4a*S*,8a*R*)-1-(6,7-difluorobenzofuran-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina

5-((4a*S*,8a*S*)-3,3-dimetiloctahidroquinoxalin-1(2H)-il)-1H-indol-2-carbonitrilo

(4a*S*,8a*R*)-1-(7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina

6-((4a*S*,8a*S*)-3,3-dimetiloctahidroquinoxalin-1(2H)-il)-2-naftonitrilo

(4a*S*,8a*S*)-3,3-dimetil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)decahidroquinoxalina, y

(4a*S*,8a*S*)-1-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina.

7. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1, como un ingrediente activo y un portador

farmacéuticamente aceptable.

8. Un agente profiláctico y/o terapéutico para trastornos causados por neurotransmisión reducida de serotonina, norepinefrina o dopamina, caracterizado porque comprende como un ingrediente activo un compuesto heterocíclico de la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1.

9. Un agente profiláctico y/o terapéutico de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el trastorno se selecciona del grupo que consiste de depresión, estados de depresión causados por trastorno de ajuste, ansiedad causada por trastorno de ajuste, ansiedad causada por varias enfermedades, trastorno de ansiedad generalizada, fobia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, trastornos de estrés agudo, hipocondria, amnesia disociativa, trastorno de personalidad por evitación, trastorno dismórfico corporal, trastorno alimenticio, obesidad, dependencia de sustancias químicas, dolor, fibromialgia, enfermedad de Alzheimer, déficit de memoria, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastorno endocrino, vasoespasmo, ataxia cerebelar, trastorno gastrointestinal, síndrome negativo de esquizofrenia, síndrome premenstrual, incontinencia urinaria por estrés, trastorno de Tourette, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), autismo,

síndrome de Asperger, trastorno de control de impulsos, tricotilomanía, cleptomanía, trastorno por juegos, cefalea en racimos, migraña, hemicrania paroxismal crónica, síndrome de fatiga crónica, eyaculación precoz, impotencia masculina, narcolepsia, hipersomnia primaria, cataplexia, síndrome de apnea del sueño y cefalea.

10. Un agente profiláctico y/o terapéutico de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque la depresión se selecciona del grupo que consiste de trastorno depresivo mayor; trastorno bipolar I; trastorno bipolar II; estado combinado; trastorno distímico; ciclaje rápido; depresión atípica; trastorno afectivo estacional; depresión post-parto; hipomelancolía; trastorno depresivo breve recurrente; depresión refractaria; depresión crónica; depresión doble; trastorno de humor inducido por alcohol; trastorno de ansiedad-depresiva combinado; depresión causada por varias enfermedades físicas tales como síndrome de Cushing(s), hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad de Addison, síndrome de amenorrea-galactorrea, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, infarto cerebral= hemorragia cerebral= hemorragia subaracnoide, diabetes mellitus, infección por virus, esclerosis múltiple, síndrome de fatiga crónica, enfermedad de la arteria coronaria, dolor, cáncer, etc.; depresión pre-senil; depresión senil; depresión en niños y adolescentes;

depresión inducida por fármacos tales como interferón, etc.

11. Un agente profiláctico y/o terapéutico de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque la ansiedad causada por varias enfermedades se selecciona del grupo que consiste de ansiedad causada por lesión de cabeza, infección cerebral, deterioro del oído interno, insuficiencia cardiaca, arritmia, hiperadrenalismo, hipertiroidismo, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

12. Un agente profiláctico y/o terapéutico de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque el dolor se selecciona del grupo que consiste de dolor crónico, dolor psicogénico, dolor neuropático, dolor de extremidad fantasma, neuralgia postherpética, síndrome cervical traumático, dolor por lesión de médula espinal, neuralgia trigeminal, neuropatía diabética.

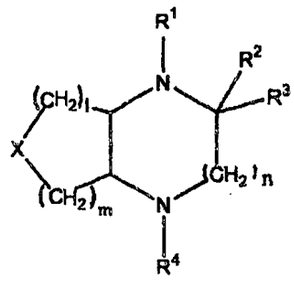
13. Uso de un compuesto heterocíclico de la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, como un fármaco.

14. Uso de un compuesto heterocíclico de la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, como un inhibidor de reabsorción de serotonina y/o un inhibidor de reabsorción de norepinefrina y/o un inhibidor de reabsorción de dopamina.

15. Un método para tratar y/o prevenir trastornos causados por neurotransmisión reducida de serotonina,

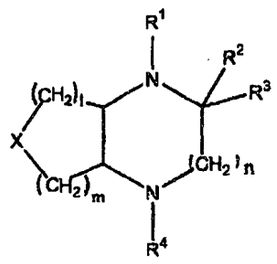
norepinefrina o dopamina, caracterizado porque comprende administrar un compuesto heterocíclico de la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con las reivindicaciones 1 a 6, a un humano o un animal.

16. Un proceso para producir un compuesto heterocíclico de la fórmula general (1):



o sales del mismo, caracterizado porque m, 1 y n respectivamente representan un número entero de 1 ó 2; X, R^1, R^2, y R^3 son definidos anteriormente de conformidad con la reivindicación 1,

el proceso que comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula general;



en donde m, 1 y n respectivamente representan un número entero de 1 ó 2; X, R^1, R^2, y R^3 son definidos anteriormente de conformidad con la reivindicación 1 y el

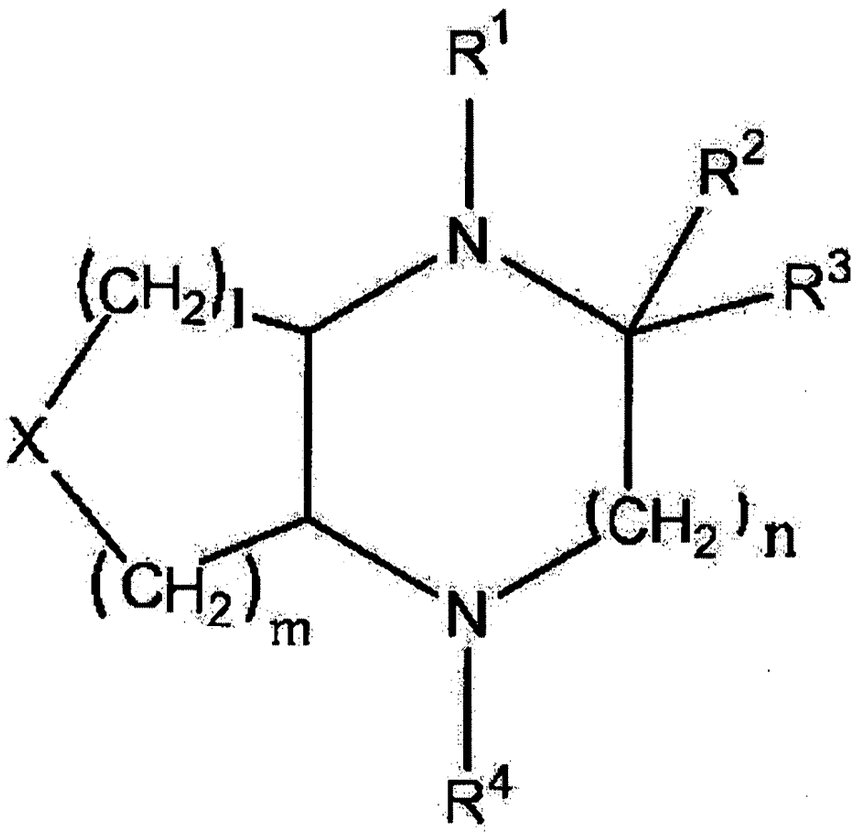
compuesto representado por la fórmula general;

$$R^4 \text{———} X_1$$

en donde R^4 y X^1 son definidos de conformidad con la reivindicación 1.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo: en donde m, 1, y n respectivamente representan un número entero de 1 ó 2; X representa -O- o $-CH_2-$; R^1 representa hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo protector, o un grupo tri-alquilsililoxi inferior-alquilo inferior; R^2 y R^3, los cuales son los mismos o diferentes, cada uno representa independientemente hidrógeno o un grupo alquilo inferior; o R_2 y R_3 se unen para formar un grupo cicloalquilo C_3-C_8; y R^4 representa un grupo aromático o un grupo heterocíclico, en donde el grupo aromático o heterocíclico puede tener uno o más sustituyente(s) arbitrario(s).


R1
R2
N
R3
(CH2)l
X
(CH2)n
(CH2)m
N
R4

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario	PARA ACCIÓN ADICIONAL	Véase Forma PCT/ISA/220) así como, en donde aplique el inciso 5 posterior
W6152-000000		
No. de solicitud internacional	Fecha de presentación internacional *(día/mes/año)*	(Fecha de Prioridad) (La más cercana) *(día/mes/año)*
PCT/JP2011/071174	12/09/2011	13/09/2010
Solicitante		
OTSUKA PHARMACEUTICALS CO., LTD		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de la Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 18. Se transmite una copia a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 6 hojas

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica anterior citado en este reporte.

1. **Bases del Reporte**

a. Con respecto al **lenguaje,** la búsqueda internacional se realizó en las bases de
☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.

☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, la cual está en el idioma de una traducción proporcionada para el propósito de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b))

b. ☐ Este reporte internacional se ha establecido tomando en cuenta la rectificación de un error obvio autorizado por o notificado a esta Autoridad bajo la Regla 91 (Regla 43.6bis(a)).

c. ☐ Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótido y/o aminoácido** descrita en la solicitud internacional, véase, Cuadro No. I

2. ☐ **Se encontró que ciertas reivindicaciones no son localizables** (ver el Cuadro II).

3. ☐ **La unidad de la invención es deficiente** (ver el Cuadro III).

4. Con respecto al **título,**

☐ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante,
☒ esta Autoridad ha establecido que el texto sea como sigue:

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DE TRASTORNOS CAUSADOS POR NEUROTRANSMISIÓN REDUCIDA DE SEROTONINA, NOREFNEFRINA O DOPAMINA

5. Con respecto al **resumen,**
☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante.
☐ Esta Autoridad ha establecido el texto, de acuerdo con la Regla 38.2(b), tal como aparece en el Cuadro IV. El solicitante puede, dentro de un mes a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional, proporcional comentarios a esta autoridad.

6. Con respecto a los dibujos
a. La figura de los **dibujos** que se va a publicar con el resumen es la Figura No. _____.

☐ como lo sugirió el solicitante.
☐ porque al solicitante le faltó sugerir una figura.
☐ porque esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☐ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional
PCT/JP2011/071174

A. CLASIFICACIÓN DEL ASUNTO RELACIONADO

INV. C07D403/04 C07D409/04 C07D241/38 C07D243/10 C07D401/04
C07D403/10 C07D405/04 C07D405/10 C07D409/10 C07D413/10
C07D417/04 C07D417/10 C07D471/04 C07D491/04 C07D495/04

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto la clasificación nacional como la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación)
C07D C07F A61K A61P

Documentación buscada diferente de la documentación mínima, al grado que estos documentos se incluyen en los campos buscados.

Base de datos, electrónica, consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, donde se puede practicar, términos de búsqueda usados).
EPO-Interno, Datos WPI, Datos CHEM ABS

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	No. Reivin. pertinente
X,P	WO 2010/141540 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; CHRISTENSEN SIEGFRIED BENJAMIN IV [US]; QIN) 9 Diciembre 2010 (2010-12-09) página 31; ejemplo 21	1
X	WO 2008/023239 A1 (PFIZER PROD INC [US]; LEFKER BRUCE ALLEN [US]; BRODNEY MICHAEL AARON []) 28 Febrero 2008 (2008-02-28) ejemplo 25	1
X	WO 2008/019372 A2 (AMR TECHNOLOGY INC [US]; FAIRFAX DAVID J [US]; YANG ZHICAI [US]) 14 Febrero 2008 (2008-02-14) ejemplo 126	1

☒ Documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C.

☒ Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo

* Categoría especial de los documentos citados:

"A" Documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular

"E" Documento anterior, pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

"L" Documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra situación u otra razón especial (como se especifique)

"O" Documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio

"P" Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada

"T" Documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad, y que no provoca conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención

"X" Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

"Y" Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más de estos documentos, estas combinaciones son obvias para una persona experta en la técnica

"&" Documento miembro de la familia de patentes

Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional	Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional
10 Noviembre 2011	14/12/2011
Nombre y dirección de envío I SA	**Funcionario autorizado**
Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Fax (+31-70) 340-3016	Fazzi, Raffaella

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. Solicitud Internacional
PCT/JP2011/071174

DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES (continuación)

Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Reivind. Relevantes No.
X	W0 2004/056784 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; PRIEPKE HENNING [DE]; PFAU ROLAND [D) 8 Julio 2004 (2004-07-08) página 398; ejemplo 397	1
X	WO 00/67735 A2 (RECORDATI CHEM PHARM [IT]; RECORDATI CHEM PHARM [CH]) 16 Noviembre 2000 (2000-11-16) página 5; ejemplos	1
X	EP 0 726 899 B1 (BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE] BOEHRINGER) 19 Enero 2000 (2000-01-19) página 24; ejemplos 10-11; tabla 11	1
X	GIARDINÁ ET AL.: "Doxazosin-related alphal-adrenoceptor antagonists with prostate antitumor activity", J. MED. CHEM., vol. 52, no. 15, 2009, páginas 4951-4954, XP002663075, página 4952	1
X	SAGRATINI ET AL: "Synthesis and alphal-adrenoceptor antagonist activity of derivatives and isosters of the furan portion of (+)-cyclazosin", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 15, no. 6, 15 Febrero 2007 (2007-02-15), páginas 2334-2345, XP005890899, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.016/J.BMC.2007.01.028 página 2335 - página 2336	1
X	GIARDINÁ ET AL.: "Searching for cyclazosin analogues as alpha1B-adrenoceptor antagonists", IL FARMACO, vol. 58, 2003, páginas 477-487, XP002663076, página 479 - página 480	1
X	SAVAL'EV ET AL.: "Synthesis and pharmacological activity of 4-amino-3-nitrocumarins", PHARMACEUTICAL CHEMISTRY JOURNAL, vol. 9, no. 6, 1975, páginas 360-362, XP002663077, página 360; ejemplo Iq	1
X	SU 390 091 A1 (DNEPROPETROV CHEM TECHNO) 11 Julio 1973 (1973-07-11) columna 3 - columna 4	1

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. Solicitud Internacional
PCT/JP2011/071174

DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES (continuación)

Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Reivind. Relevantes No.
A	EP 0 952 154 A2 (PFIZER PROD INC [US]) 27 Octubre 1999 (1999-10-27) reivindicaciones	1-16

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información de miembros de familia de patente

Solicitud Internacional No.:
PCT/JP2011/071174

Documento de patente Citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de Familia de patente	Fecha de publicación
WO 2010141540 A1	09-12-2010	NINGUNA	
WO 2008023239 A1	28-02-2008	AU 2007287319 A1	28-02-2008
		CA 2661334 A1	28-02-2008
		CN 101528729 A	09-09-2009
		EP 2057141 A1	13-05-2009
		JP 2010501540 A	21-01-2010
		KR 20090052884 A	26-05-2009
		US 2010292205 A1	18-11-2010
		WO 2008023239 A1	28-02-2008
		ZA 200901037 A	28-04-2010
WO 2008019372 A2	14-02-2008	AU 2007281678 A1	14-02-2008
		CA 2660349 A1	14-02-2008
		CN 101528225 A	09-09-2009
		EP 2061460 A2	27-05-2009
		JP 2010500368 A	07-01-2010
		KR 20090038034 A	17-04-2009
		NZ 574756 A	31-03-2011
		RU 2009108327 A	20-09-2010
		US 2008255114 A1	16-10-2008
		WO 2008019372 A2	14-02-2008
WO 2004056784 A1	08-07-2004	AR 044495 A1	14-09-2005
		AU 2003292239 A1	14-07-2004
		CA 2510846 A1	08-07-2004
		CL 26652003 A1	14-01-2005
		EP 1575925 A1	21-09-2005
		JP 2006514987 A	18-05-2006
		PE 08042004 A1	31-12-2004
		US 2004220169 A1	04-11-2004
		US 2008132496 A1	05-06-2008
		UY 28128 A1	30-07-2004
		WO 2004056784 A1	08-07-2004
WO 0067735 A2	16-11-2000	AT 308538 T	15-11-2005
		AU 765487 B2	18-09-2003
		BR 0010348 A	13-02-2002
		CA 2366201 A1	16-11-2000
		CN 1354749 A	19-06-2002
		DE 60023686 D1	08-12-2005
		DE 60023686 T2	20-07-2006
		DK 1177190 T3	20-02-2006
		EP 1177190 A2	06-02-2002
		ES 2250130 T3	16-04-2006
		HK 1039900 A1	03-02-2006
		HU 0201184 A2	28-10-2002
		IT MI990995 A1	07-11-2000
		JP 2002544158 A	24-12-2002
		MX PA01011261 A	12-08-2002
		NO 20015428 A	06-11-2001
		NZ 515240 A	26-09-2003
		PL 351624 A1	19-05-2003
		RU 2239633 C2	10-11-2004
		SI 1177190 T1	28-02-2006
		TW I224503 B	01-12-2004
		US 6303606 B1	16-10-2001
		US 2002161009 A1	31-10-2002

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información de miembros de familia de patente

Solicitud Internacional No.: PCT/JP2011/071174

Documento de patente Citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembros de Familia de patente		Fecha de publicación
			WO	0067735 A2	16-11-2000
			ZA	200110042 A	02-07-2002
EP 0726899	B1	19-01-2000	AT	188965 T	15-02-2000
			AU	690588 B2	30-04-1998
			AU	7993694 A	23-05-1995
			CA	2175837 A1	11-05-1995
			CN	1134151 A	23-10-1996
			CO	4290432 A1	17-04-1996
			DE	4337609 A1	11-05-1995
			DK	726899 T3	26-06-2000
			EP	0726899 A1	21-08-1996
			ES	2140565 T3	01-03-2000
			GR	3033034 T3	31-08-2000
			JP	H09505035 A	20-05-1997
			NZ	274848 A	25-03-1998
			PL	314187 A1	02-09-1996
			PT	726899 E	28-04-2000
			WO	9512592 A1	11-05-1995
			ZA	9408669 A	04-07-1995
SU 390091	A1	11-07-1973	NONE		
EP 0952154	A2	27-10-1999	AT	273970 T	15-09-2004
			BR	9901058 A	09-05-2000
			CA	2269049 A1	16-10-1999
			DE	69919436 D1	23-09-2004
			DE	69919436 T2	15-09-2005
			DK	952154 T3	13-12-2004
			EP	0952154 A2	27-10-1999
			ES	2226284 T3	16-03-2005
			JP	3308225 B2	29-07-2002
			JP	2000026385 A	25-01-2000
			PT	952154 E	31-12-2004

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
...VISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-044406- -00000-0000
Fecha: 2013-03-06 08:46:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 412

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE

- ☐ 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

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☑ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ 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. 92 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 ☐