Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-038962- -00001-0000

Fecha: 2014-05-21 15:36:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 608 MODIFICASOLICIT Folios: 377 376

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del solicitante

[ ] **Error Material** [X] **Modificación a una solicitud**

[X] Patente de Invención

[ ] Patente de Modelo de Utilidad

[ ] Registro de Diseño Industrial

[ ] Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural [ ] Persona Jurídica [X]

JAPAN TOBACCO INC.
Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro [ ] Pequeña [ ] Mediana [ ] Otra [ ]

Documento de identificación: [ ] C.C. [ ] C.E. [ ] NIT [ ] Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
JAPON	**2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku**	**Tokyo 105-8422**

Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

[ ] Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO | **39.779.654 de Bogotá** | **70.819 de C.S.J.**
Apellidos y Nombre | Documento de Identificación | Tarjeta Profesional

Dirección del representante		Ciudad
Calle 94 A No. 7 A - 09		**Bogotá**
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
castellanos@castellanosyco.co	**7 550158**	**7 560770**

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación.

2

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No. **14 038962**

Aparece

Debe ser

Modificación

[X] **Modificación al capítulo reivindicatorio**
Se presenta un nuevo texto de la descripción y reivindicaciones, en donde se han corregido modificaciones de tipo tipográfico.

[ ] **Modificación al capítulo descriptivo**

[ ] **Modificación al resumen**

[ ] **Modificación a los dibujos**

[ ] **Modificación al solicitante**

5. Anexos

[X] Comprobante de pago No. **14-0024956** de **Marzo 5 de 2014**, correspondiente a la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.

[X] Nuevo texto de la descripción y reivindicaciones

[ ] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

6. Firma

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Nombre y Apellidos

Firma

39.779.654 de Bogotá - **70.819 C.S.J.**
C.C. **T.P.**

21 MAYO 2014

3

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0024956

Bogotá D.C., Marzo 05 de 2014 - 14:53:53

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	616818053	05/03/2014	2.966.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES N.CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODOFICA	128.000.00	128.000.00
				$128.000.00

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

Responsable: _____
-******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-038962- -00001-0000
Fecha: 2014-05-21 15:36:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 608 MODIFICASOLICIT Folios: 377 376

COMPUESTO PIRAZOL Y SU USO FARMACÉUTICO

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un compuesto pirazol que tiene una actividad inhibidora de SGLT1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una composición farmacéutica que lo comprende y su uso farmacéutico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Se sabe que el SGLT1 (es decir, el cotransportador de sodio-glucosa 1) contribuye a una gran porción de absorción de glucosa y galactosa en el intestino delgado. Se informa que la absorción de glucosa y galactosa es resultado de la deficiencia de SGLT1 humano. Además, en pacientes diabéticos, se confirma que la manifestación del SGLT1 de intestino delgado está en aumento y se considera que la absorción de azúcar incrementada en pacientes diabéticos se origina en la manifestación elevada de SGLT1 en el intestino delgado.

A partir de este conocimiento, se espera que un inhibidor de SGLT1 normalice el nivel de glucosa en sangre, debido a que bloquea la absorción de glucosa en el intestino delgado. En consecuencia, se considera que un inhibidor de SGLT1 es efectivo contra diabetes y las complicaciones diabéticas que se producen asociadas con hiperglucemia, específicamente la retinopatía, nefropatía y neuropatía que se conocen como microangiopatía, y la enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardíaca isquémica, y la arteriosclerosis obliterante del miembro inferior, que se conocen como macroangiopatía. Además, se considera que el iniciador es efectivo sobre la

obesidad al inhibir el flujo de entrada de la glucosa en el cuerpo (bibliografía no de patente 1 y 2).

Además, SGLT1 se expresa en células musculares cardíacas. Se sabe que GLUT1 y GLUT4 (Transportador de Glucosa Tipo 4) usualmente tienen un papel en la captación de glucosa en células musculares cardíacas y la contribución de SGLT1 es pequeña. Sin embargo, la manifestación de SGLT1 se induce en los músculos cardiacos de ratones en los que se introdujo genes mutados de PRKAG2 (subunidad gamma 2 de AMPK(Proteína Quinasa Activada-AMP)) que es un gen responsable de la cardiomiopatía hipertrófica familiar (miocardosis de naturaleza de acumulación de glucógeno), o ratones que se sometieron a tratamiento de isquemia miocárdica, y se informa que SGLT1 ha contribuido a la captación de glucosa en células musculares cardíacas en estos síntomas. Se considera que la glucosa incorporada por SGLT1 se acumula o metaboliza excesivamente dentro de células musculares cardíacas y dañan las células. Se informa en el primer modelo de ratón que la acumulación de glucógeno en el músculo cardíaco se inhibe en efecto por el tratamiento de la florizina que es un inhibidor no selectivo SGLT.

A partir de estos conocimientos, se considera que un inhibidor de SGLT1 es efectivo en la cardiomiopatía hipertrófica y la enfermedad cardíaca isquémica al inhibir la captación del exceso de glucosa en células musculares cardíacas (bibliografía no de patente 3 y 4).

SGLT1 es estabilizado por receptores del factor de crecimiento epidérmico (es decir, proteínas superficiales en muchos tipos de células cancerosas) en células cancerosas. Se conoce que los transportadores de glucosa, ácido láctico y aminoácido, etc. participan en el suministro de nutrición a la célula cancerosa, y especialmente, con respecto al transporte de glucosa, que SGLT1 y GLUT1 suministran glucosa a células cancerosas en

forma continua. Cuando la glucosa no se suministra durante un período largo de tiempo, las células se destruyen a través de la autofagia.

A partir de estos conocimientos, se considera que un inhibidor de SGLT1 inhibe el suministro de glucosa a las células cancerosas, y muestra una actividad anticáncer (bibliografía no de patentes 5 y 6).

Puesto que el carbohidrato en la dieta se degrada a monosacárido en los tractos gastrointestinales y se absorbe en los tractos gastrointestinales superiores, no mucho azúcar podría alcanzar los tractos gastrointestinales inferiores. Sin embargo, cuando se administran los fármacos los cuales retardan y/o inhiben la absorción de glucosa, o una cantidad grande de polisacárido resistente se ingiere, azúcar no digerida podría retenerse en los tractos gastrointestinales inferiores y el azúcar no digerida retenida en los tractos gastrointestinales inferiores podría causar diarrea osmótica.

La cantidad de monosacárido en los tractos gastrointestinales inferiores se incrementa por la inhibición de absorción de glucosa por un inhibidor de SGLT1. Por lo tanto, se cree que un inhibidor de SGLT1 es eficaz contra constipación.

[Documento no de patente]

[Bibliografía no de patente 1] Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002; 282(2):G241-8

[Bibliografía no de patente 2] Nature. 1991; 350(6316): 354-6

[Bibliografía no de patente 3] J Mol Cell Cardiol. 2010; 49(4):683-92

[Bibliografía no de patente 4] Cardiovasc Res. 2009; 84(1):111-8

[Bibliografía no de patente 5] Cancer cell. 2008, 13: 385-93

[Bibliografía no de patente 6] Pharmacol Ther. 2009, 121: 29-40

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

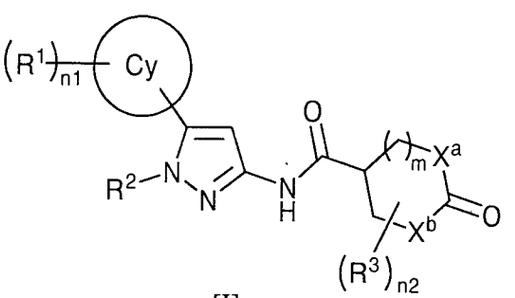
Problemas para resolver por la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto pirazol útil como medicamento que tiene actividad inhibidora de SGLT1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y una composición farmacéutica que los comprende.

Medios para resolver los problemas

La presente invención es la siguiente.

Párrafo 1: Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables representado por la siguiente fórmula general [I]:



[I]

donde

Anillo Cy es

(1) arilo C_{6-10},

(2) cicloalquilo C_{3-8} o

(3) cicloalquenilo C_{3-8},

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

R^1 es

(1) un átomo de halógeno,

(2) hidroxi,

(3) carboxi,

(4) un grupo alquilo C_{1-6},

(5) un grupo alcoxi C_{1-6},

(6) un grupo cicloalquilo C_{3-6},

(7) un grupo haloalquilo C_{1-6},

(8) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6},

(9) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6},

(10) un grupo halo alcoxi C_{1-6}, o

(11) un grupo carboxi alcoxi C_{1-6}, con la condición de que cuando n1 es 2, 3, o 4, R^1 puede ser igual o diferente,

R^2 es

(1) un grupo alquilo C_{1-8},

(2) un grupo cicloalquilo C_{3-8}, alquilo C_{1-6},

(3) un grupo aril C_{6-10}, alquilo C_{1-6},

(4) un grupo alquilo C_{6-10} de heterociclo saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 5 miembros a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre),

(5) un grupo cicloalquilo C_{3-8},

(6) un grupo haloalquilo C_{1-6},

(7) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6},

(8) un grupo halocicloalquilo C_{3-8},

(9) un grupo arilo C_{6-10} (el grupo arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo alquilo C_{1-6},

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(d) un grupo carboxialcoxi C_{1-6}), o

(10) un grupo heterociclo saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 5 miembros a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y está

opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos alquilo C_{1-6}),

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

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

R^3 es

(1) un grupo alquilo C_{1-6}, o

(2) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6},

con la condición de que cuando n2 es 2, 3, o 4, R^3 puede ser igual o diferente,

X^a es

(1) un enlace, o

(2) N-R^4 (el R^4 es

(a) un átomo de hidrógeno, o

(b) un grupo alquilo C_{1-6}), y

X^b es

(1) NH, o

(2) un átomo de oxígeno,

siempre que, cuando X^a es N-R^4, X^b no sea un átomo de oxígeno.

Párrafo 2: El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con el párrafo 1, donde X^b es NH.

Párrafo 3: El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con el párrafo 1 o 2, donde el anillo Cy es arilo C_{6-10}.

Párrafo 4: El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con el párrafo 3, donde el anillo Cy es fenilo.

Párrafo 5: El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 4, donde R^1 es

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-6},

(3) un grupo alcoxi C_{1-6},

(4) un grupo haloalquilo C_{1-6},

(5) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}, o

(6) un grupo haloalcoxi C_{1-6}, con la condición de que cuando n1 es 2, 3, o 4, R^1 puede ser igual o diferente.

Párrafo 6: El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 5, donde R^2 es un grupo arilo C_{6-10} (el grupo arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo alquilo C_{1-6},

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(d) un grupo carboxialcoxi C_{1-6}).

Párrafo 7: El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con el párrafo 6, donde R^2 es un grupo fenilo (el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo alquilo C_{1-6},

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(d) un grupo carboxialcoxi C_{1-6}).

Párrafo 8: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 7, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Párrafo 9: Un inhibidor de SGLT1 que comprende un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 7

Párrafo 10: Un agente para tratar o prevenir diabetes que comprende un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 7.

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

Párrafo 12: Un método para inhibir SGLT1 que comprende administrar a los mamíferos una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 7

Párrafo 13: Un método para tratar o prevenir diabetes que comprende administrar a mamíferos una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 7.

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

Párrafo 15: Uso de un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 7 para fabricar un inhibidor de SGLT1.

Párrafo 16: El uso de un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 7, para fabricar un agente para tratar o prevenir la diabetes.

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

Párrafo 18: Un kit comercial que comprende

(a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 7 como un ingrediente activo, y

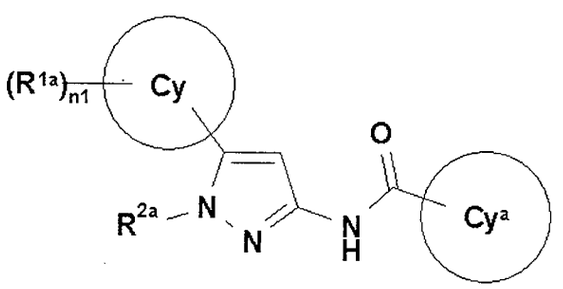
(b) un inserto de envase acerca de la composición farmacéutica que indica que la composición farmacéutica se puede usar o se debe usar para el tratamiento o prevención de diabetes mellitus tipo II.

Párrafo 19: Un envase comercial que comprende

(a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 1 a 7 como un ingrediente activo, y

(b) un inserto de envase acerca de la composición farmacéutica que indica que la composición farmacéutica se puede usar o se debe usar para el tratamiento o prevención de diabetes mellitus tipo II.

Párrafo 20: Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables representado por la fórmula general [Ib]:



[Ib]

donde

el anillo Cy es

(1) arilo C_{6-10},

(2) cicloalquilo C_{3-8} o

(3) cicloalquenilo C_{3-8},

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

R^{1a} es

(1) un átomo de halógeno,

(2) hidroxi,

(3) carboxi,

(4) un grupo alquilo C_{1-6},

(5) un grupo alquenilo C_{2-8}

(6) un grupo alquinilo C_{2-8}

(7) un grupo alcoxi C_{1-6},

(8) un grupo cicloalquilo C_{3-6},

(9) un grupo haloalquilo C_{1-6},

(10) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6},

(11) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6},

(12) un grupo halo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}

(13) un grupo alquil C_{1-6}sulfonil alquilo C_{1-6}

(14) un grupo haloalquil C_{1-6}sulfonil alquilo C_{1-6}

(15) un grupo halodialquil C_{1-6} aminoalquilo C_{1-6}

(16) un grupo cicloalquil C_{3-6}.alquinilo C_{2-6}

(17) un grupo haloalcoxi C_{1-6},

(18) un grupo carboxialcoxi C_{1-6},

(19) un grupo alquil C_{1-6} sulfonilo

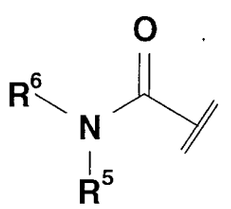
(20) un grupo alquil C_{1-6} sulfonilo

(21) un grupo haloalquil C_{1-6} sulfonilo

(22) un grupo alquil C_{1-8} carbonilo

(23) un grupo alquil C_{1-6} oxicarbonilo

(24) un grupo representado por la Fórmula:



donde

R_5 es

(a) un átomo de hidrógeno o

(b) un grupo alquilo C_{1-6}, y

R_6 es

(a) un grupo alquilo C_{1-6} o

(b) un grupo haloalquilo C_{1-6},

(25) un grupo alquilo C_{1-6} de heterociclo saturado (el heterociclo

saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre), o

(26) un grupo oxialquilo C_{1-6} de un heterociclo saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre), con la condición de que cuando n1 es 2, 3, o 4, R^{1a} puede ser igual o diferente,

R^{2a} es

(1) un grupo alquilo C_{1-8},

(2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-6},

(3) un grupo aril C_{6-10}, alquilo C_{1-6},

(4) un grupo alquilo C_{1-6} de heterociclo saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre),

(5) un grupo cicloalquilo C_{3-8},

(6) un grupo haloalquilo C_{1-6},

(7) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6},

(8) un grupo halocicloalquilo C_{3-8},

(9) un grupo arilo C_{6-10} (el grupo arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) hidroxi,

(c) un grupo alquilo C_{1-6},

(d) un grupo alquenilo C_{2-8},

(e) un grupo alquinilo C_{2-6},

(f) un grupo alcoxi C_{1-6},

(g) un grupo haloalquilo C_{1-6},

(h) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6},

(i) un grupo haloalcoxi C_{1-6},

(j) un grupo hidroxialcoxi C_{1-6},

(k) un grupo alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6},

(l) un grupo carboxialcoxi C_{1-6},

(m) un grupo aril C_{1-6} alcoxi C_{1-6},

(n) un grupo alquil C_{1-6}sulfanil alcoxi C_{1-6},

(o) un grupo alquil C_{1-6}sulfonil alcoxi C_{1-6},

(p) un grupo aril C_{6-10} alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6},

(q) un grupo alcoxi C_{1-6} del heterociclo saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C_{1-6}),

(r) un grupo heterociclo oxi saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre),

(s) un grupo cicloalquiloxi C_{3-8},

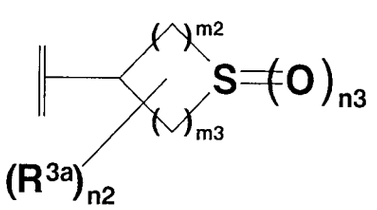
(t) un grupo alcoxicarboniloxi C_{1-6}, y

(u) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6}), o

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

Anillo Cy^a es un grupo seleccionado de

(1) un grupo representado por la Fórmula:



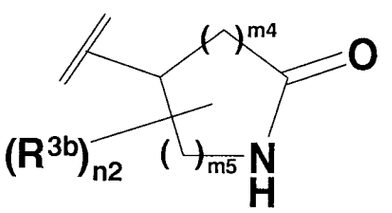
donde

m2 es 1, 2 o 3,

m3 es 1, 2 o 3,

n3 es 1 o 2,

(2) un grupo representado por la Fórmula:



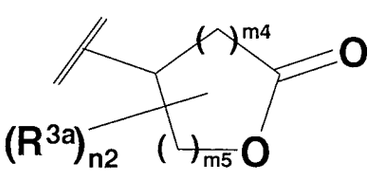
donde

m4 es 0, 1, 2 o 3,

m5 es 0, 1 o 2,

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

(3) un grupo representado por la Fórmula:



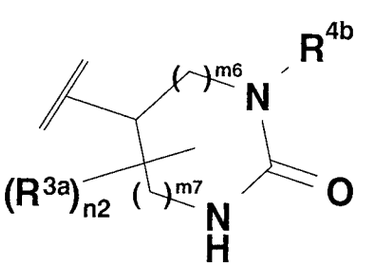
donde

m4 es 0, 1, 2 o 3,

m5 es 0, 1 o 2,

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

(4) un grupo representado por la Fórmula:



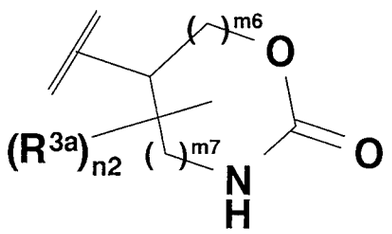
donde

m6 es 0, 1 o 2,

m7 es 0, 1 o 2,

siempre que la suma de m6 y m7 es 1 o más,

(5) un grupo representado por la Fórmula:



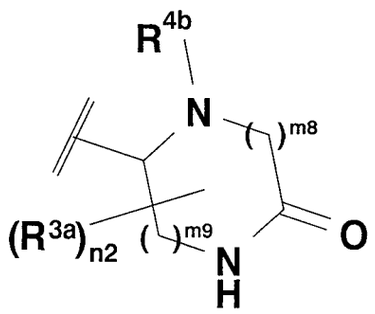
donde

m6 es 0, 1 o 2,

m7 es 0, 1 o 2,

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

(6) un grupo representado por la Fórmula:

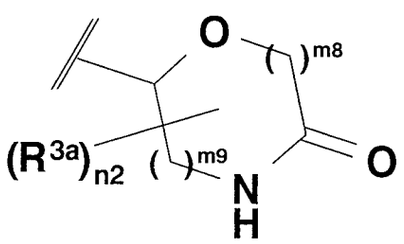


donde

m8 es 1 o 2,

m9 es 1 o 2, y

(7) un grupo representado por la Fórmula:



donde

m8 es 1 o 2,

m9 es 1 o 2,

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

R^{3a} es

(1) hidroxi,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} o

(3) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6},

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

R^{3b} es

(1) hidroxi,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (que puede formar un grupo cicloalquilo C_{3-6} junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente a éste) o

(3) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6}, o

(4) cuando dos R^{3b} se unen al mismo carbono, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo C_{3-6} junto con el carbono al que están unidos,

siempre que cuando n2 sea 2, 3 o 4, cada R^{3b} es igual o diferente, y

R^{4b} es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-6},

(3) un grupo carboxi alquilo C_{1-6},

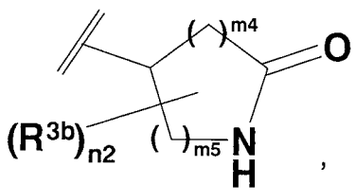
(4) un grupo haloalquilo C_{1-6} o

(5) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6},.

Párrafo 21: El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con el párrafo 20, donde

El anillo Cy^a se selecciona de

(1) un grupo representado por la Fórmula:



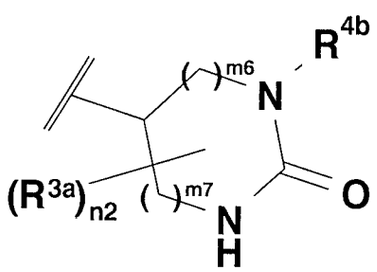
donde

m4 es 0, 1, 2 o 3,

m5 es 0, 1 o 2,

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

(2) un grupo representado por la Fórmula:



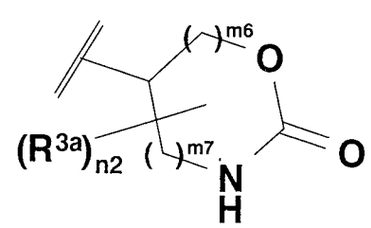
donde

m6 es 0, 1 o 2,

m7 es 0, 1 o 2,

siempre que la suma de m6 y m7 es 1 o más,

(3) un grupo representado por la Fórmula:



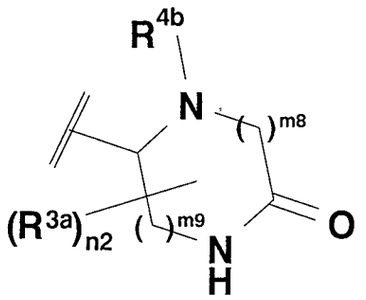
donde

m6 es 0, 1 o 2,

m7 es 0, 1 o 2,

siempre que la suma de m6 y m7 es 1 o más,

(4) un grupo representado por la Fórmula:

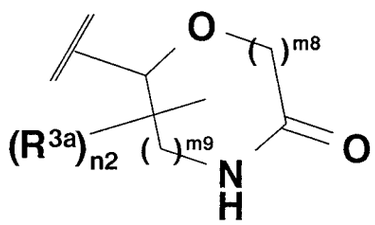


donde

m8 es 1 o 2,

m9 es 1 o 2, y

(5) un grupo representado por la Fórmula:



donde

m8 es 1 o 2,

m9 es 1 o 2,

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

R^{3a} es

(1) hidroxi,

(2) un grupo alquilo C_{1-6}, o

(3) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6},

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

R^{3b} es

(1) hidroxi,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (que puede formar un grupo cicloalquilo C_{3-6} junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente a éste) o

(3) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6}, o

(4) cuando dos R^{3b} se unen al mismo carbono, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo C_{3-6} junto con el carbono al que están unidos,

siempre que cuando n2 sea 2, 3 o 4, cada R^{3b} es igual o diferente, y

R^{4b} es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-6},

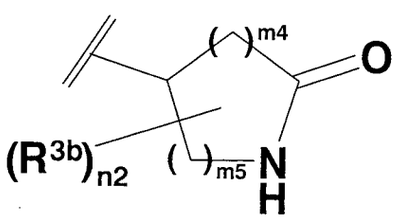
(3) un grupo carboxi alquilo C_{1-6},

(4) un grupo haloalcoxi C_{1-6}, o

(5) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}.

Párrafo 22: El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con el párrafo 20, donde

El anillo Cy^a se selecciona de (1) un grupo representado por la Fórmula:



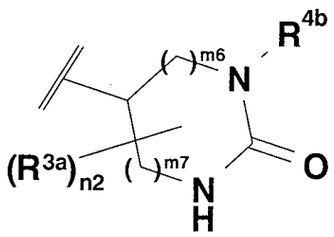
,

donde,

m4 es 0, 1, 2 o 3,

m5 es 0, 1 o 2,

siempre que la suma de m4 y m5 sea 1 o más, y (2) un grupo representado por la Fórmula:



donde

m6 es 0, 1 o 2,

m7 es 0, 1 o 2,

siempre que la suma de m6 y m7 es 1 o más,

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

R^{3a} es

(1) hidroxi,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} o

(3) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6},

siempre que cuando n2 sea 2, 3 o 4, cada R^{3a} es igual o diferente,

R^{3b} es

(1) hidroxi,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (que puede formar un grupo cicloalquilo C_{3-6} junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente a éste) o

(3) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6}, o

(4) cuando dos R^{3b} se unen al mismo carbono, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo C_{3-6} junto con el carbono al que están unidos,

siempre que cuando n2 sea 2, 3 o 4, cada R^{3b} es igual o diferente, y

R^{4b} es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-6},

(3) un grupo carboxi alquilo C_{1-6},

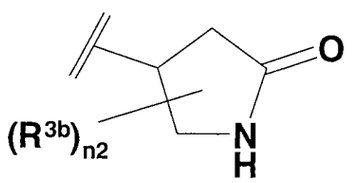
(4) un grupo haloalquilo C_{1-6}, o

(5) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}.

Párrafo 23: El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con el párrafo 20, donde

El anillo Cy^a se selecciona de

(1) un grupo representado por la Fórmula:

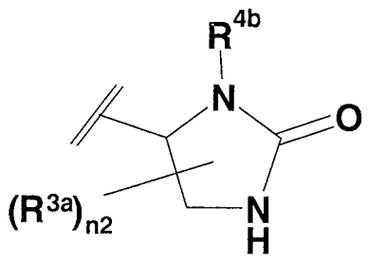


,

donde

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

(2) un grupo representado por la Fórmula:



,

donde

n2 es 0 o 1,

R^{3a} es

(1) hidroxi,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} o

(3) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6}, y

R^{3b} es

(1) hidroxi,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (que puede formar un grupo cicloalquilo C_{3-6} junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente a éste) o

(3) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6}, o

(4) cuando dos R^{3b} se unen al mismo carbono, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo C_{3-6} junto con el carbono al que están unidos,

siempre que cuando n2 sea 2, 3 o 4, cada R^{3b} es igual o diferente, y

R^{4b} es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-6},

(3) un grupo carboxi alquilo C_{1-6},

(4) un grupo haloalquilo C_{1-6}, o

(5) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}.

Párrafo 24: El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20 a 23, donde el anillo Cy es arilo C_{6-10}.

Párrafo 25: El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con el párrafo 24, donde el anillo Cy es fenilo.

Párrafo 26: El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20 a 25 donde R^{1a} es

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-6},

(3) un grupo alcoxi C_{1-6},

(4) un grupo haloalquilo C_{1-6},

(5) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6},

(6) un grupo halo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}, o

(7) un grupo haloalcoxi C_{1-6},

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

Párrafo 27: El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20 a 26,

donde R^{2a} es un grupo arilo C_{6-10} (el grupo arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo alquilo C_{1-6},

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(d) un grupo carboxialcoxi C_{1-6}).

Párrafo 28: El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con el párrafo 27, donde R^{2a} es un grupo fenilo (el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

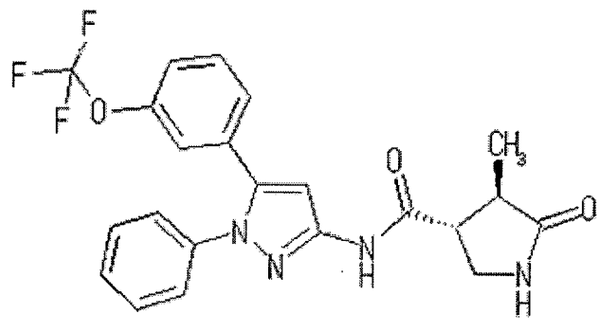
(a) un átomo de halógeno,

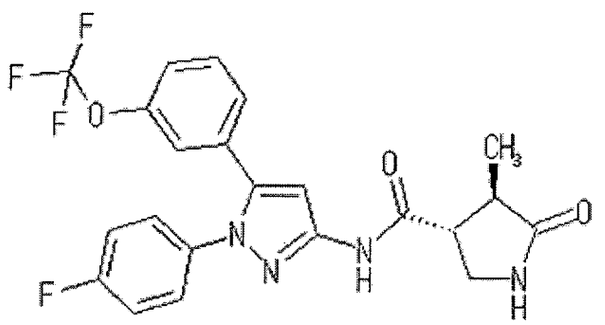
(b) un grupo alquilo C_{1-6},

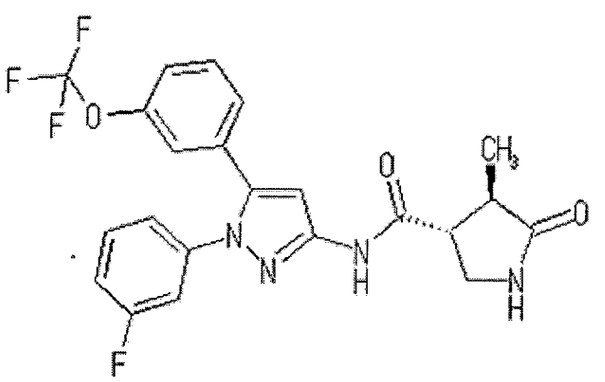
(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

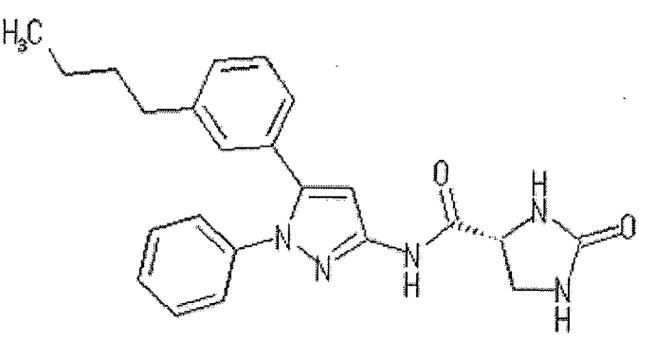
(d) un grupo carboxialcoxi C_{1-6}.)

Párrafo 29: El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable del párrafo 20 donde el compuesto se selecciona de las siguientes Fórmulas:

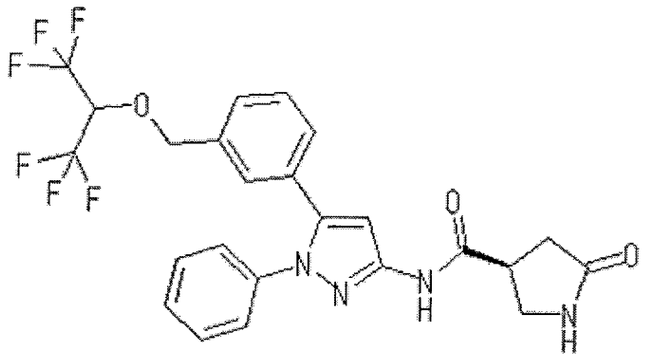


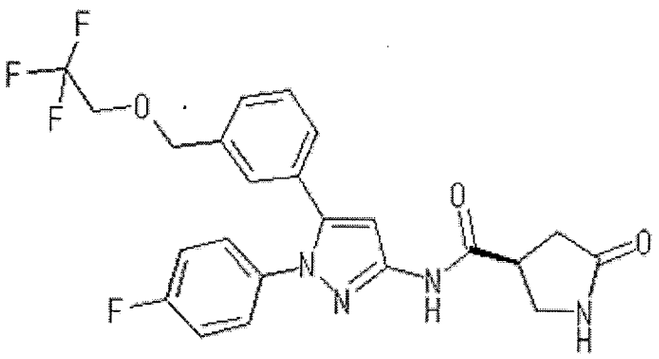


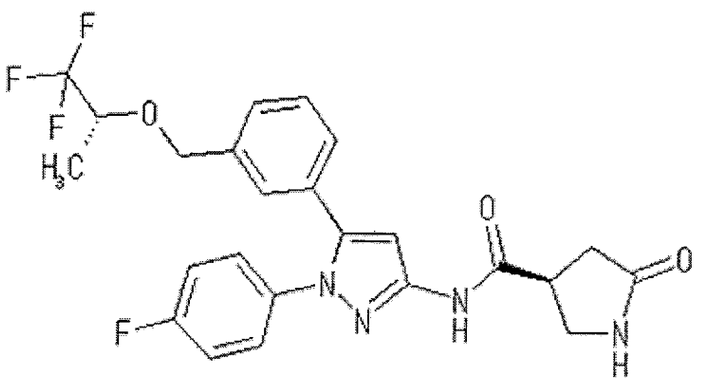


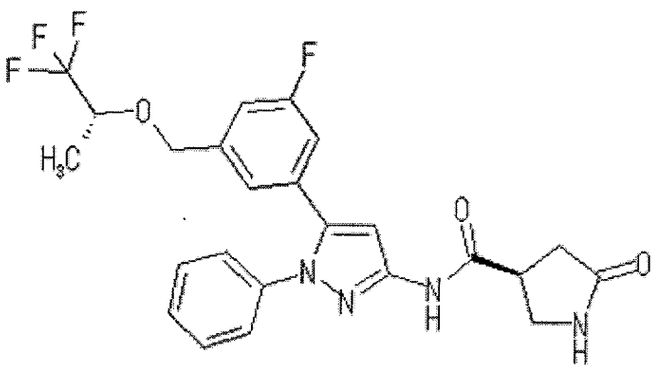


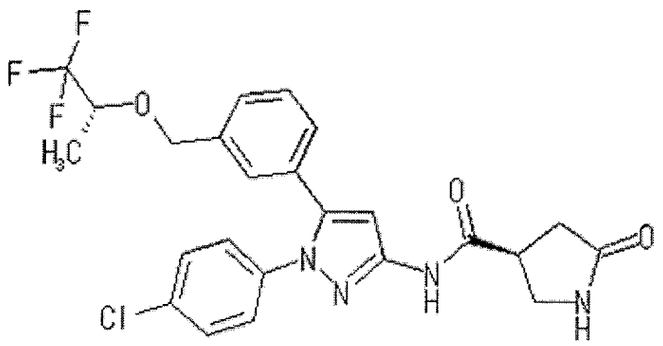
5

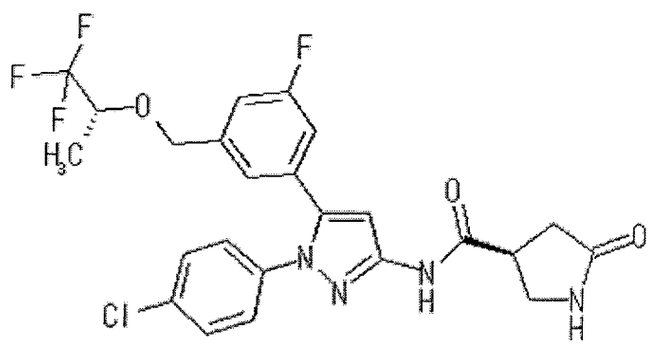


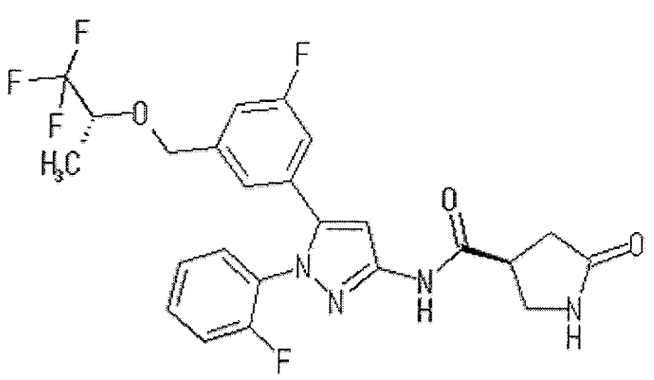


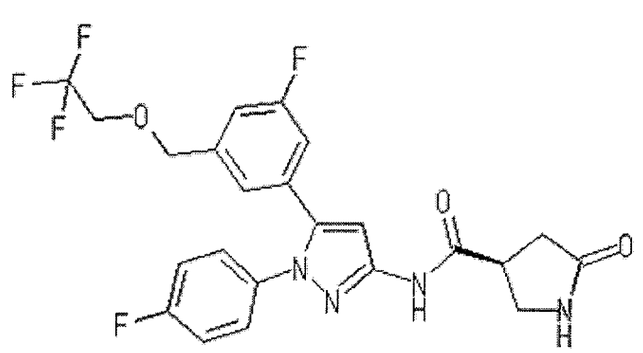


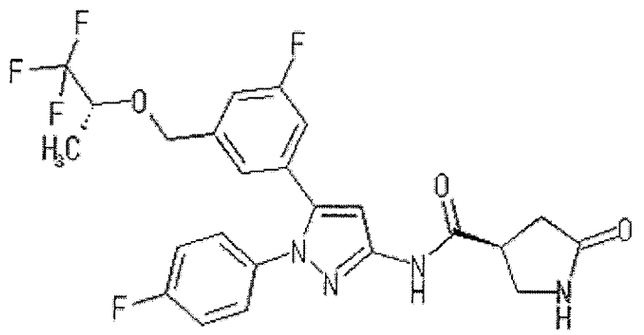


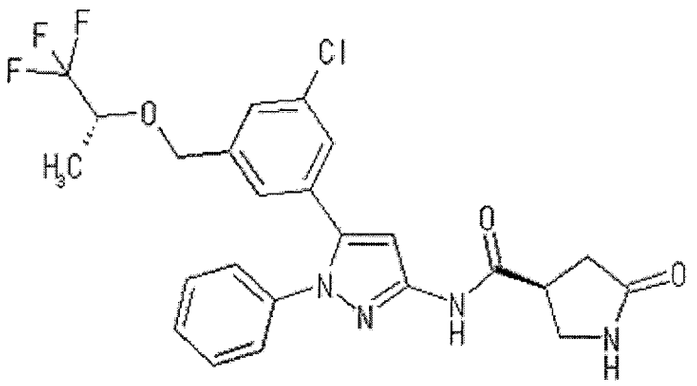


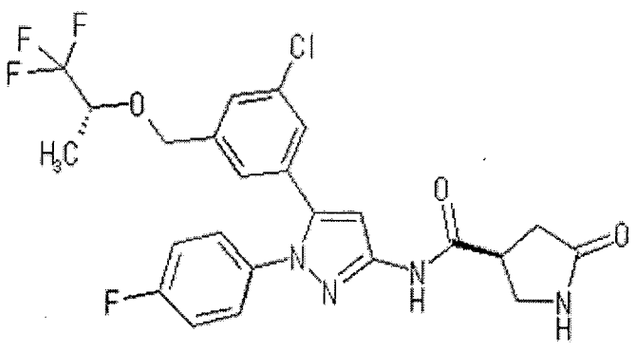




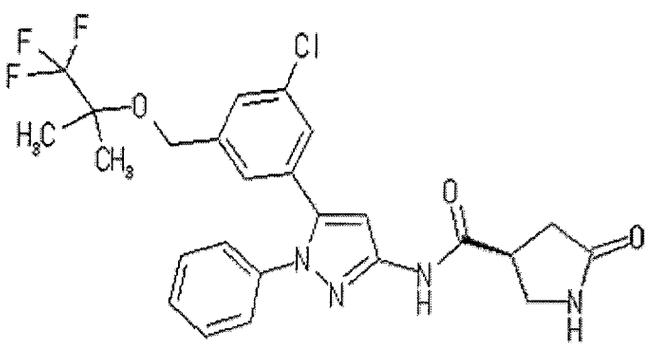


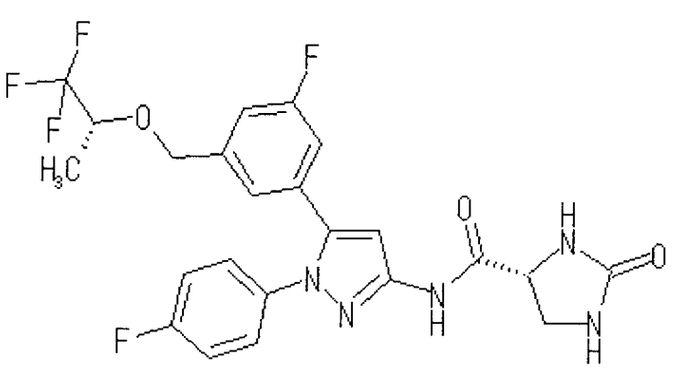






y





Párrafo 30: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20 a 29 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Párrafo 31: Un inhibidor de SGLT1 que comprende un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20 a 29.

Párrafo 32: Un agente para tratar o prevenir diabetes que comprende un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20 a 29.

Párrafo 33: El agente para tratar o prevenir diabetes de acuerdo con el párrafo 32, donde diabetes es diabetes mellitus tipo II.

Párrafo 34: Un método para inhibir SGLT1 que comprende administrar a los mamíferos una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20 a 29.

Párrafo 35: Un método para tratar o prevenir diabetes que comprende administrar a los mamíferos una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20 a 29.

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

Párrafo 37: Uso de un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20 a 29 para fabricar un inhibidor de SGLT1.

Párrafo 38: Uso de un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20 a 29 para fabricar un agente para tratar o prevenir diabetes.

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

Párrafo 40: Un kit comercial que comprende

(a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20 a 29 como un ingrediente activo, y

(b) un inserto de envase acerca de la composición farmacéutica que indica que la composición farmacéutica se puede usar o se debe usar para el tratamiento o prevención de diabetes mellitus tipo II.

Párrafo 41: Un envase comercial que comprende

(a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los párrafos 20 a 29 como un ingrediente activo, y

(b) un inserto de envase acerca de la composición farmacéutica que indica que la composición farmacéutica se puede usar o se debe usar para el tratamiento o prevención de diabetes mellitus tipo II.

Efecto de la invención

Debido a que el compuesto pirazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención tiene actividad inhibidora de SGLT1, es útil para el tratamiento y/o prevención de diabetes, obesidad, complicación diabética (por ejemplo, retinopatía, nefropatía y neuropatía que se conocen como microangiopatía y enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardíaca isquémica y arteriosclerosis obliterante del miembro inferior, que se conocen como macroangiopatía), cardiomiopatía hipertrófica, enfermedad cardíaca isquémica, cáncer y constipación.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Las definiciones de los términos de esta descripción son las siguientes.

El término "opcionalmente sustituido" incluye los casos en que las posiciones reemplazables del grupo objeto están sustituidas y no sustituidas (no sustituido). En la presente, el término "no sustituido" significa el caso en que todas las posiciones reemplazables de un grupo objeto están ocupadas con átomos de hidrógeno.

Por ejemplo, el término "opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos alquilo C_{1-6}" incluye ambos casos donde las posiciones reemplazables de un grupo objeto están sustituidas con 1-4 grupos alquilo C_{1-6} y sin sustituir (no sustituido), y cada sustituyente puede ser igual o diferente.

Excepto por el caso especialmente señalado, una explicación de cada grupo corresponde al caso donde el grupo es un resto o un sustituyente del otro grupo.

Como un "átomo de halógeno", se incluyen por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo.

Se prefiere el átomo de flúor o el átomo de cloro.

Un grupo "alquilo C_{1-8}" significa un grupo hidrocarburo saturado de una cadena lineal o una cadena ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono, y el término grupo "alquilo C_{1-6}" significa el grupo hidrocarburo saturado de una cadena lineal o una cadena ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono.

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

Se prefiere un grupo alquilo C_{1-6}. Más preferibles son metilo,

etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, isopentilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, hexilo, y 3,3-dimetilbutilo.

Se prefiere especialmente metilo, etilo, propilo, n-butilo e isopentilo.

Un grupo "alquenilo C_{2-8}" significa un grupo hidrocarburo que tiene al menos un enlace doble de una cadena lineal o a cadena ramificada que tiene 2-8 átomos de carbono.

Dentro de éste grupo se mencionan, por ejemplo vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-etilvinilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1,2-dimetil- 1-propenilo, 1,2-dimetil- 2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 1-isopropilvinilo, 2,4-pentadienilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2,4-hexadienilo, 1-metil-1-pentenilo, 3,3-dimetilbutenil (a saber, 3,3-dimetil but- 1-eneilo).

Se prefiere un grupo alquenilo C_{2-6}. Más preferibles son 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, y 3,3-dimetil but-1-eneilo.

Un grupo "alquinilo C_{2-6}" significa un grupo hidrocarburo que tiene al menos un triple enlace de una cadena lineal o una cadena ramificada que tiene 2-6 átomos de carbono, y "grupo alquinilo C_{2-8}" significa un grupo hidrocarburo que tiene al menos un enlace triple de una cadena lineal o a cadena ramificada que tiene 2-8 átomos de carbono. En forma específica, se mencionan etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, isopropinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-1-propinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-metil-2-propinilo, 1-etiletinilo, 3,3-dimetilbutinilo (a saber, 3,3-dimetil but-1-ineilo).

Se prefiere un grupo alquinilo C_{2-6}. Se prefiere más 3,3-dimetil but-1-ineilo.

Un grupo "alcoxi C_{1-6}" significa un grupo alcoxi con una cadena lineal o una cadena ramificada de 1-6 átomos de carbono.

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

Se prefiere un grupo alcoxi C_{1-4}. Más preferibles son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, ter-butoxi, isopentiloxi (a saber, 3-metilbutoxi), neopentil oxi (a saber, 2,2-dimetilpropoxi), 1,1-dimetilpropoxi, y 3,3-dimetilbutoxi.

Un grupo "arilo C_{6-10}" significa un grupo hidrocarburo aromático que tiene 6-10 átomos de carbono.

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

Se prefiere fenilo.

Un grupo "cicloalquilo C_{3-8}" significa un grupo hidrocarburo saturado monocíclico que tiene 3-8 átomos de carbono, y el grupo "cicloalquilo C_{3-6}" significa el grupo hidrocarburo saturado monocíclico que tiene 3-6 átomos de carbono.

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

Se prefiere un grupo cicloalquilo C_{3-7}. Más preferible son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo.

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

Entre este grupo, se incluyen por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Se

prefiere un grupo cicloalquenilo C_{3-6}. Más preferible es ciclohexenilo. Se prefiere especialmente 1-ciclohexenilo.

Un grupo "heterociclo saturado" significa un grupo que tiene un anillo de 4 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre además de un átomo de carbono, y el número de átomos que constituyen el anillo es 4 a 6, con preferencia 5 a 6.

Entre este grupo, se incluyen por ejemplo, pirrolidinilo, pirrolidino (1-pirrolidinilo, etc.), piperidinilo, piperidino (1-piperidinilo, etc.), morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo (4-morfolinilo, etc.), tiomorfolino (4-tiomorfolinilo, etc.), piperazinilo, piperazino (1-piperazinilo, etc.), tetrahidropiranil ((R)-tetrahidrofuran-3-ilo, (S)-tetrahidrofuran-3-ilo, etc.), tetrahidrofuranilo ((R)-tetrahidrofuran-3-ilo, (S)-tetrahidrofuran-3-ilo, etc.), oxetanilo, etc..

Se prefiere un grupo heterociclo saturado con 5 a 6 miembros que tiene en su anillo un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno además de un átomo de carbono. Más preferibles son tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo y pirrolidinilo. Se prefiere especialmente (R)-tetrahidropiran-3-ilo, (S)-tetrahidropiran-3-ilo, 4-tetrahidropiranilo, (R)-tetrahidrofuran-3-ilo, (S)-tetrahidrofuran-3-ilo, oxetan-3-ilo, y 1-pirrolidinilo.

Un grupo "halo alquilo C_{1-6}" significa un grupo "alquilo C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente sustituido con 1 a 13 "átomos de halógeno" de la definición mencionada anteriormente. Cuando múltiples átomos de halógeno se sustituyen, cada átomo de halógeno es igual o diferente. Se prefiere un grupo que se sustituye con 1 a 6 "átomos de halógeno". Más preferible es el grupo que se sustituye con 1 a 6 átomos de flúor.

Entre este grupo, se incluyen por ejemplo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 4-fluorobutilo, 4-

clorobutilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluoro-2-metilpropilo, trifluorometilo, 2 ,2, 2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, pentafluoroetilo y 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletilo.

Se prefiere un grupo haloalquilo C_{1-4}. Más preferible son 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluoro-2-metilpropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, y el 3,3,3-trifluoropropilo.

Un grupo "hidroxi alquilo C_{1-6}" significa un grupo en que el grupo hidroxi está mono- o di-sustituido en el grupo "alquilo C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente. Se prefiere un grupo que está mono-sustituido con el grupo hidroxilo.

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

Se prefiere un grupo hidroxi alquilo C1-4. Más preferibles son hidroximetilo, 2-hidroxietilo, y 1-hidroxi-1-metiletilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilpropilo y 1-hidroxi-2,2-dimetilbutilo.

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

Entre este grupo, se incluyen por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, isopropoximetilo, isobutoximetilo, ter-butoximetilo, (R)-sec-butoximetilo, (S)-sec-butoximetilo, 2-metoxietilo, (R)-1-propoxietilo, (S)-1-propoxietilo, 1-etilpropoximetilo, 1-metoxi-1-metiletilo, 1,2-dimetoxietilo, 2,2-dimetilpropoximetilo, 2-metoxi-1, 1-dimetiletilo, 1-metil-1-propoxi-etilo, 2-isopropoxietilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 2,3-dietoxipropilo, 4-

metoxibutilo, 5-metoxipentilo, 5-etoxipentilo, 6-metoxihexilo, 6-etoxihexilo, pentiloximetilo y hexiloximetilo.

Se prefiere un grupo alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-3}. Más preferibles son metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, isopropoximetilo, isobutoximetilo,1-metoxi-1-metiletilo y 2-isopropoxietilo, ter-butoximetilo, (R)-sec-butoximetilo, (S)-sec-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, (R)-1-propoxietilo, (S)-1-propoxietilo, 1-etoxi-1-metiletilo, 1-metoxi-1-metiletilo, 2,2-dimetilpropoximetilo, 2-metoxi-1,1-dimetiletilo, y 1-metil-1-propoxi-etilo.

Un grupo "cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-6}" significa un grupo en que el grupo "cicloalquilo C_{3-8}" de la definición mencionada anteriormente está mono- o di-sustituido sobre el grupo "alquilo C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente.

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

Entre este grupo, se incluyen por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclooctilmetilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, 2-cicloheptiletilo, 2-ciclooctiletilo, 3-ciclopropilpropilo, 3,3-dicloropropilpropilo, 3-ciclobutilpropilo, 3-ciclopentilpropilo, 2-ciclohexilpropilo, 3-ciclohexilpropilo, el 3-cicloheptilpropilo, 3-ciclooctilpropilo, 4-ciclopropilbutilo, 4-ciclobutilmetilo, 4-ciclopentilbutilo, 4-ciclohexilbutilo, 4-cicloheptilbutilo, 4-ciclooctilbutilo, 5-ciclopropilpentilo, 5-ciclobutilpentilo, 3-ciclopentilpentilo, 5-ciclopentilpentilo, 5-ciclohexilpentilo, 5-cicloheptilpentilo, 5-ciclooctilpentilo, 6-ciclopropilhexilo, 6-ciclobutilhexilo, 6-ciclopentilhexilo, 6-ciclohexilhexilo, 6-cicloheptilhexilo y 6-ciclooctilhexilo.

Se prefiere un grupo cicloalquilo C_{3-6} alquilo C_{1-3}. Más preferibles son ciclohexilmetilo, 2-ciclopentiletilo y 2-ciclohexiletilo.

Un grupo “cicloalquilo C_{3-6} alquinilo C_{2-6}" significa un grupo en que el grupo cicloalquilo C_{3-6}" de la definición mencionada anteriormente está

mono- o di-sustituido sobre el grupo "alquinilo C_{2-6}" de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos cicloalquilo C_{3-6} están di-sustituidos, cada grupo cicloalquilo C_{3-6} es igual o diferente. Un grupo preferible es un grupo alquinilo C_{2-6} mono-sustituido con el grupo cicloalquilo C_{3-6}.

Como este grupo, se mencionan, por ejemplo, ciclopropiletinilo, ciclobutiletinilo, ciclopentiletinilo, ciclohexiletinilo, ciclopropil-1-propinilo.

Se prefiere un cicloalquilo C_{3-6} alquinilo C_{2-4}. Más preferible es ciclopropiletinilo.

Un grupo "arilo C_{6-10} alquilo C_{1-6}" significa un grupo en que el grupo "arilo C_{6-10}" de la definición mencionada anteriormente está mono- o di-sustituido sobre el grupo "alquilo C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente.

Cuando los grupos arilo C_{6-10} están di-sustituidos, cada grupo arilo C_{6-10} es igual o diferente.

Entre este grupo, se incluyen por ejemplo, bencilo, naftilmetilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 2-naftiletilo y 3,3-difenilpropilo.

Se prefiere un grupo aril C_{6-10} alquilo C1-3. Más preferibles son bencilo y 2-feniletilo.

Un grupo "alquilo C_{1-6} heterociclo saturado" significa un grupo en que el grupo "grupo heterociclo saturado de la definición mencionada anteriormente está mono- o di-sustituido sobre el grupo "alquilo C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos heterociclo saturados están di-sustituidos, cada grupo heterociclo saturado es igual o diferente.

Entre estos grupos, se incluyen por ejemplo, (1-pirrolidinil)metilo (a saber pirrolidino-1-ilmetilo), (1-piperidinil)metilo, (4-morfolinil)metilo, (4-tiomorfolinil)metilo, (1-piperazinil)metilo, (4-tetrahidropiranil)metilo, 2-(1-

pirrolidinil)etilo, 2-(1-piperidinil)etilo, 2-(4-morfolinil)etilo, 2-(4-tiomorfolinil)etilo, 2-(1-piperazinil)etilo, 2-(4-tetrahidropiranil)etilo y 2-(4-tetrahidropiranil)propilo.

Se prefiere un grupo alquilo C_{1-3} heterociclo saturado. Más preferibles son (4-tetrahidropiranil)metilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 2-(1-pirrolidinil)etilo y 2-(4-tetrahidropiranil)etilo.

Un grupo "halo alcoxi C_{1-6}" significa un grupo que tiene 1 a 13 "átomos de halógeno" de la definición mencionada anteriormente sustituido sobre el grupo "alcoxi C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente. Cuando múltiples átomos de halógeno están sustituidos, cada átomo de halógeno es igual o diferente. Se prefiere un grupo que está sustituido con 1 a 6 "átomo de halógeno". Más preferible es un grupo que está sustituido con 1 a 6 átomos de flúor.

Entre estos grupos, se incluyen por ejemplo, fluorometoxi, clorometoxi, bromometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 3-fluoropropoxi, 3-cloropropoxi, 4-fluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 1,1-difluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 1,1-difluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 3,3-difluoropropoxi, 1,1-difluoro-2-metilpropoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, pentafluoroetoxi y 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletoxi.

Se prefiere un grupo halo alcoxi C_{1-4}. Otro grupo preferible es un grupo haloalcoxi C_{1-6} cuyos halos son 1 a 3 átomos de flúor. Más preferibles son trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, y 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletoxi.

Un grupo "hidroxi alcoxi C_{1-6}" significa un grupo en que el grupo hidroxi está mono- o di- sustituido sobre el grupo "alcoxi C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente. Se prefiere un grupo que es el grupo hidroxi mono-sustituido.

Como este grupo, se mencionan, por ejemplo, hidroximetoxi, 2-

hidroxietoxi, 1-hidroxi-1-metiletoxi, 1,2-dihidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 1-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi, 4-hidroxibutoxi, 1-hidroxi-2,2-dimetilbutoxi, 5-hidroxipentiloxi, 6-hidroxihexiloxi.

Se prefiere un grupo hidroxi alcoxi C_{1-4}. Más preferible es 2-hidroxietoxi.

Un grupo "carboxi alcoxi C_{1-6}" significa un grupo en que el grupo carboxi está mono- o di-sustituido sobre el grupo "alcoxi C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente. Se prefiere un grupo que está mono-sustituido con carboxi.

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

Se prefiere un grupo carboxi alcoxi C_{1-4}. Más preferible es carboximetoxi.

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

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

Se prefiere un grupo alcoxi C_{1-3} alcoxi C_{2-4}. Más preferible son 2-

metoxietoxi.

Un grupo "arilo C_{6-10} alcoxi C_{1-6}" significa un grupo en que el grupo "arilo C_{6-10}" de la definición mencionada anteriormente está mono- o di-sustituido sobre el grupo "alcoxi C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos arilo C_{6-10} están di-sustituidos, cada grupo arilo C_{6-10} es igual o diferente.

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

Se prefiere el grupo aril C_{6-10} alquilo C_{1-3}. Con más preferencia es benciloxi.

Un grupo "halo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}" significa un grupo en que el grupo "halo alcoxi C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente está mono- o di-sustituido sobre el grupo "alquilo C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos halo alcoxi C_{1-6} están di-sustituidos, cada grupo halo alcoxi C_{1-6} puede ser igual o diferente.

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

1-(trifluorometoxi)etilo, 1-metil-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo, 1-metil-1-(3,3,3-trifluoropropoxi)etilo, 1-metil-1-(4,4,4-trifluorobutoxi)etilo, 1-metil-1-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etoxi)etilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoximetilo, 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etoximetilo, 2,2,2-trifluoro-1-metil-1-trifluorometil-etoximetilo, 3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propoximetilo, 4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoximetilo, 1,1-dimetil-3,3,3-trifluoropropoximetilo, 2,2-dimetil-3,3,3-trifluoropropoximetilo, 4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)butoximetilo, 1,1-dimetil-4,4,4-trifluorobutoximetilo, 2,2-dimetil-4,4,4-trifluorobutoximetilo, 3-metil-4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)-butoximetilo, 2-metil-3,3,3-trifluoro-2-trifluorometil-propoximetilo.

Se prefiere el grupo halo alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-3}. Más preferibles son trifluorometoximetilo, 2,2,2-trifluoroetoximetilo, 3,3,3-trifluoropropoximetilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoximetilo, 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etoximetilo y 2,2,2-trifluoro-1-metil-1-trifluorometil-etoximetilo.

Un grupo “halo cicloalquilo C_{3-8}" significa un grupo en que el grupo 1 a 15 "átomos de halógeno" de la definición mencionada anteriormente está sustituido sobre el grupo “cicloalquilo C_{3-8}" de la definición mencionada anteriormente. Un grupo preferible es un grupo que está sustituido con 1 a 2 "átomos de halógeno".

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

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

difluorociclohexilo y 4,4-diclorociclohexilo.

Se prefiere un grupo halo cicloalquilo C_{3-6}. Otro grupo preferible es un grupo halocicloalquilo C_{3-8} cuyos átomos son 1 a 3 átomos de flúor. Más preferible es 4,4-difluorociclohexilo.

Un grupo "alquilo C_{1-6} sulfanilo" significa un grupo sulfanilo sustituido con el grupo "alquilo C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente.

Como este grupo, se mencionan, por ejemplo metilsulfanilo, etilsulfanilo, propilsulfanilo, isopropilsulfanilo, n-butilsulfanilo, isobutilsulfanilo, sec-butilsulfanilo, ter-butilsulfanilo, pentilsulfanilo, 1,1-dimetilpropilsulfanilo, 2,2-dimetilpropilsulfanilo, hexilsulfanilo.

Se prefiere isobutilsulfanilo.

Un grupo "alquilo C_{1-6} sulfonilo" significa un grupo sulfonilo sustituido con el grupo "alquilo C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente.

Como este grupo, se mencionan, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo (a saber, propano-2-sulfonilo), n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo (a saber, 2-metilpropano-1-sulfonilo), sec-butilsulfonilo, ter-butilsulfonil (a saber, 2-metil-propano-2-sulfonilo), pentilsulfonilo, 1,1-dimetilpropilsulfonilo, hexilsulfonilo, 2,2-dimetilpropilsulfonilo (a saber, 2,2-dimetilpropano-1-sulfonilo).

Se prefieren propan-2-sulfonilo, 2-metilpropan-1-sulfonilo, 2-metil-propan-2-sulfonilo, y 2,2-dimetilpropan-1-sulfonilo.

Un grupo "halo alquilo C_{1-6} sulfonilo" significa un grupo sulfonilo sustituido con el grupo "halo alquilo C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente.

Como este grupo, se mencionan, por ejemplo, 2-fluoroetansulfonilo, 2-cloroetansulfonilo, 2-bromoetansulfonilo, 3-

fluoropropansulfonilo, 3-cloropropansulfonilo, 4-fluorobutansulfonilo, 4-clorobutansulfonilo, 1,1-difluoroetansulfonilo, 1,1-difluoropropansulfonilo, 1,1-difluoro-2-metilpropansulfonilo, trifluorometansulfonilo, 2,2,2-trifluoroetansulfonilo, 3,3,3-trifluoropropansulfonilo, 4,4,4-trifluorobutansulfonilo, pentafluoroetansulfonilo, 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil etansulfonilo.

Se prefieren 2,2,2-trifluoroetansulfonilo y 3,3,3-trifluoropropansulfonilo.

Un grupo "alquilo C_{1-8} carbonilo" significa un grupo carbonilo sustituido con el grupo "alquilo C_{1-8}" de la definición mencionada anteriormente.

Como este grupo, se mencionan, por ejemplo acetilo, propionilo, 2,2-dimetilpropionilo, butirilo, 3-metilbutirilo, 2,2-dimetilbutirilo, pentanoílo, 4-metilpentanoílo, 3,4-dimetilpentanoílo, heptanoílo, nonanoílo.

Se prefieren 2,2-dimetilbutirilo y 2,2-dimetilpropionilo.

Un grupo "alquiloxi C_{1-6} carbonilo" significa un grupo carbonilo sustituido con el grupo "alcoxi C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente.

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

Un grupo "alcoxi C_{1-6} carboniloxi" significa un grupo carboniloxi sustituido con el grupo "alcoxi C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente.

Como este grupo, se mencionan, por ejemplo metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, isopropoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, isobutoxicarboniloxi, sec-butoxicarboniloxi, ter-butoxicarboniloxi,

pentiloxicarboniloxi, isopentiloxicarboniloxi, 2-metil butoxicarboniloxi, 1,1-dimetilpropoxicarboniloxi, neopentiloxicarboniloxi, 3,3-dimetil butoxicarboniloxi, 1-etilpropoxicarboniloxi, hexiloxicarboniloxi.

Se prefiere un grupo alcoxi C_{1-4} carboniloxi. Más preferible es ter-butoxicarboniloxi. Se prefiere ter-butoxicarbonilo.

Un grupo "alquilo C_{1-6} sulfoniloalquilo C_{1-6}" significa un grupo en que el grupo "alquilo C_{1-6} sulfonilo" de la definición mencionada anteriormente está mono- o di-sustituido sobre el grupo "alquilo C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos alquilo C_{1-6} sulfonilo están di-sustituidos, cada grupo alquilo C_{1-6} sulfonilo puede ser igual o diferente. Un grupo preferible es un grupo que está mono-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} sulfonilo.

Como este grupo, se mencionan, por ejemplo, metilsulfonilmetilo y etilsulfonilmetilo (a saber, etansulfonilmetilo), propilsulfonilmetilo, isopropilsulfonilmetilo (a saber, propan-2-sulfonilmetilo), n-butilsulfonilmetilo, isobutilsulfonilmetilo (a saber, 2-metilpropan-1-sulfonilmetilo), sec-butilsulfonilmetilo, ter-butilsulfonilmetilo (a saber, 2-metil-propano-2-sulfonilmetilo), pentilsulfonilmetilo, 1,1-dimetilpropilsulfonilmetilo, hexilsulfonilmetilo, 2,2-dimetilpropilsulfonilmetilo (a saber, 2,2-dimetilpropan-1-sulfonilmetilo), 1-etilsulfoniletilo (a saber, 1-etansulfoniletil), 1-isopropilsulfoniletilo (a saber, 1-(propan-2-sulfonil)-etilo), 2-etilsulfoniletilo (a saber, 2-etansulfoniletilo), 2-isopropilsulfoniletilo (a saber, 2-(propan-2-sulfonil)-etilo), 2,3-bis-metansulfonilpropilo, 2,3-bis-metansulfonil-1-metilpropilo, etc..

Se prefiere el grupo alquilo C_{1-4} sulfoniloalquilo C_{1-3}. Más preferibles son etansulfonil-metilo y propan-2-sulfonilmetilo.

Un grupo "halo alquil C_{1-6} sulfonilo alquilo C_{1-6}" significa un grupo en que el grupo "halo alquilo C_{1-6} sulfonilo" de la definición mencionada

anteriormente está mono- o di-sustituido sobre el grupo "alquilo C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos halo alquilo C_{1-6} sulfonilo están di-sustituidos, cada grupo halo alquilo C_{1-6} sulfonilo puede ser igual o diferente. Un grupo preferible es un grupo que está mono-sustituido con un grupo halo alquil C_{1-6} sulfonilo.

Como este grupo, se mencionan, por ejemplo 2-fluoroetansulfonilmetilo, 2-cloroetansulfonilmetilo, 2-bromoetansulfonilmetilo, 3-fluoropropansulfonilmetilo, 3-cloropropansulfonilmetilo, 4-fluorobutansulfonilmetilo, 4-clorobutansulfonilmetilo, 1,1-difluoroetansulfonilmetilo, 1,1-difluoropropansulfonilmetilo, 1,1-difluoro-isobutansulfonilmetilo, trifluorometansulfonilmetilo, 2,2,2-trifluoroetansulfonilmetilo, 3,3,3-trifluoropropansulfonilmetilo, 4,4,4-trifluorobutansulfonilmetilo, pentafluoroetansulfonilmetilo, 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etansulfonilmetilo, 1-trifluorometansulfoniletilo, 1-(2,2,2-trifluoroetansulfonil)-etilo, 1-(3,3,3-trifluoropropansulfonil)-etilo, 1-(4,4,4-trifluorobutansulfonil)-etilo, 1-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etansulfonil)-etilo, 2-trifluorometansulfoniletilo, 2-(2,2,2-trifluoroetane-sulfonil)-etilo, 2-(3,3,3-trifluoropropansulfonil)-etilo, 2-(4,4,4-trifluorobutansulfonil)-etilo, 2-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletansulfonil)-etilo, 1-metil-1-trifluorometansulfoniletilo, 1-metil-1-(2,2,2-trifluoro etansulfonil)-etilo, 1-metil-1-(3,3,3-trifluoropropansulfonil)-etilo, 1-metil-1-(4,4,4-trifluorobutansulfonil)-etilo, 1-metil-1-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil etansulfonil)-etilo, 2,3-bis(2,2,2-trifluoroetansulfonil)propilo, 1-metil-2,3-bis(2,2,2-trifluoroetansulfonil)propilo.

Se prefiere el grupo halo C_{1-4} alquilo sulfonilo alquilo C_{1-3}. Se prefiere 2,2,2-trifluoro etansulfonilmetilo.

Un grupo "alquilo C_{1-6} sulfanilo alcoxi C_{1-6}" significa un grupo en que el grupo "alquilo C_{1-6} sulfanilo" de la definición mencionada anteriormente está mono- o di-sustituido sobre el grupo "alcoxi C_{1-6}" de la definición

mencionada anteriormente. Cuando los grupos alquilo C_{1-6} sulfanilo están di-sustituidos, cada grupo alquilo C_{1-6} sulfanilo puede ser igual o diferente. Un grupo preferible es un grupo que está mono-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} sulfanilo.

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

Se prefiere alquilo C_{1-3} sulfanilo alcoxi C_{2-4}. Más preferible es 3-metilsulfanilpropoxi.

Un grupo “alquilo C_{1-6} sulfonil alcoxi C_{1-6}" significa un grupo en que el grupo "alquilo C_{1-6} sulfonilo" de la definición mencionada anteriormente está mono- o di-sustituido sobre el grupo "alcoxi C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos alquilo C_{1-6} sulfonilo están di-sustituidos, cada grupo alquilo C_{1-6} sulfonilo puede ser igual o diferente.

Un grupo preferible es un grupo que está mono-sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} sulfonilo.

Como este grupo, se mencionan, por ejemplo, 2-metilsulfoniletoxi, 2-etilsulfoniletoxi, 2-propilsulfoniletoxi, 2-isopropilsulfoniletoxi, 2-n-butilsulfoniletoxi, 2-isobutilsulfoniletoxi, 2-sec-

butilsulfoniletoxi, 2-ter-butilsulfoniletoxi, 2-pentilsulfoniletoxi, 2-(1,1-dimetilpropilsulfonil)etoxi, 2-(2,2-dimetilpropilsulfonil)etoxi, 2-hexilsulfoniletoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, 3-etilsulfonilpropoxi, 3-propilsulfonilpropoxi, 3-isopropilsulfonilpropoxi, 3-n-butilsulfonilpropoxi, 3-isobutilsulfonilpropoxi, 3-sec-butilsulfonilpropoxi, 3-ter-butilsulfonilpropoxi, 3-pentilsulfonilpropoxi, 3-(1,1-dimetilpropilsulfonil)propoxi, 3-(2,2-dimetilpropilsulfonil)propoxi, 3-hexilsulfonilpropoxi, 2-metil-3-metilsulfonilpropoxi, 2-metil-3-isopropilsulfonilpropoxi, 2-metil-3-(2,2-dimetilpropilsulfonil)-propoxi, 2,3-bis-metilsulfonilpropoxi, 1-metil-2,3-bis-metilsulfonilpropoxi.

Se prefiere alquilo C_{1-3} sulfonil alcoxi C_{2-4}. Más preferible es 3-metansulfonilpropoxi.

Un grupo "halo alquilamino C_{1-6} alquilo C_{1-6}" significa un grupo en que el grupo amino, en que el grupo "halo alquilo C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente está mono- o di-sustituido, está mono- o di-sustituido sobre el grupo "alquilo C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente. Un grupo preferible es un grupo que está mono-sustituido con un grupo amino en que el grupo halo alquilo C_{1-6} está mono-sustituido.

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

Se prefiere el grupo halo alquilo C_{1-3} amino alquilo C_{1-3}. Más preferible es 2,2,2-trifluoroetil aminometilo.

Como un grupo "cicloalquiloxi C_{3-8}" se mencionan, por ejemplo ciclopropiloxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi.

Se prefiere un grupo cicloalquiloxi C_{3-6}. Más preferibles son ciclopentiloxi y ciclobutoxi.

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

Como este grupo, se mencionan, por ejemplo, oxetano-3-iloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, (R)-tetrahidrofuran-3-iloxi, (S)-tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi, (R)-tetrahidropiran-3-iloxi, (S)-tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, pirrolidin-3-iloxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, tetrahidrotiopiran-4-iloxi.

Se prefiere oxetano 3-iloxi.

Un grupo "heterociclo oxi alquilo C_{1-6} saturado" significa un grupo en que el grupo "heterocicloxi saturado" de la definición mencionada anteriormente está mono- o di-sustituido sobre el grupo "alquilo C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos heterocicloxi saturados están di-sustituidos, cada grupo heterociclo oxi saturado puede ser igual o diferente.

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

Se prefiere un grupo heterociclo saturado oxi alquilo C_{1-3}. Más preferibles son oxetan-3-iloximetilo, (R)-tetrahidrofuran-3-iloximetilo, (S)-tetrahidrofuran-3-iloximetilo, (R)-tetrahidropiran-3-iloximetilo, (S)-tetrahidropiran-3-iloximetilo, y tetrahidropiran-4-iloximetilo.

Un grupo "heterociclo saturado alcoxi C_{1-6}" significa un grupo en que el grupo "heterociclo saturado" de la definición mencionada anteriormente está mono- o di-sustituido sobre el grupo "alcoxi C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos heterociclos saturados están di-sustituidos, cada grupo heterociclo saturado puede ser igual o diferente.

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

Se prefiere un grupo heterociclo saturado alcoxi C_{1-3}. Más preferible es oxetano-3-ilmetoxi.

Un grupo "aril C_{6-10} alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6}" significa un grupo en que el grupo "arilo C_{6-10} alcoxi C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente está mono- o di-sustituido sobre el grupo "alcoxi C_{1-6}" de la definición mencionada anteriormente. Cuando los grupos arilo C_{6-10} alcoxi C_{1-6} están di-sustituidos, cada grupo arilo C_{6-10} alcoxi C_{1-6} puede ser igual o diferente.

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

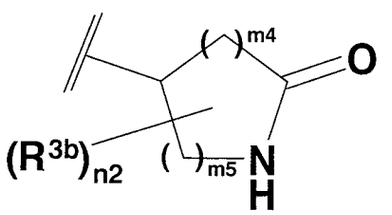
Se prefiere un grupo arilo C_{6-10} alquilo C_{1-3} alcoxi C_{1-3}. Más preferible es 2-benciloxietoxi.

El caso que se usa en "-$(CH_2)_m$-X^a-(C=O)-" donde X^a es "unión" significa "-$(CH_2)_m$-(C=O)-".

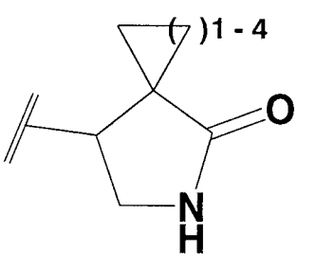
En la Fórmula general [I], R^3 está opcionalmente sustituido sobre el átomo de carbono en el heterociclo en el intervalo químicamente aceptable, y no está sustituido en heteroátomos.

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

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

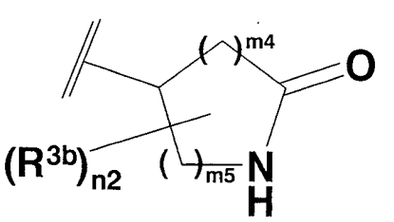


la siguiente Fórmula:

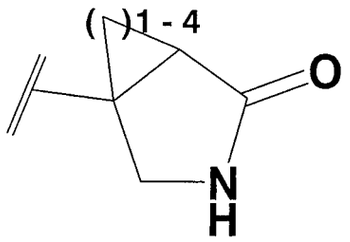


se ejemplifica para el compuesto indicado por "cuando dos R^{3b} se unen al mismo carbono, opcionalmente forman un grupo cicloalquilo C_{3-6} junto con el carbono al que están unidos".

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



y R^{3b} es alquilo C_{1-6}, la siguiente Fórmula:



se ejemplifica para el compuesto indicado por "R^{3b} puede formar un grupo cicloalquilo C_{3-6} junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente a éste".

Las modalidades preferibles de cada grupo del compuesto (de aquí en adelante denominado "compuesto de la presente invención".) representado por la fórmula general [I] se explican a continuación.

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

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

La modalidad preferible de R^1 es

(1) un átomo de halógeno,

(2) hidroxi,

(3) carboxi,

(4) un grupo alquilo C_{1-5},

(5) un grupo alcoxi C_{1-4},

(6) un grupo cicloalquilo C_{3-6},

(7) un grupo haloalquilo C_{1-4},

(8) un grupo hidroxi alquilo C_{1-4},

(9) un grupo alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-3},

(10) un grupo haloalcoxi C_{1-4}, o

(11) un grupo carboxialcoxi C_{1-4},

siempre que cuando n1 es 2, 3, o 4, R^1, puede ser igual o diferente.

Otra modalidad preferible de R^1 es

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-6},

(3) un grupo alcoxi C_{1-6},

(4) un grupo haloalquilo C_{1-6},

(5) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}, o

(6) un grupo haloalcoxi C_{1-6},

siempre que cuando n1 es 2, 3, o 4, R^1, puede ser igual o diferente.

El ejemplo preferible de R^1 es fluoro, cloro, hidroxi, carboxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, ter-butilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, etoxi, ciclopropilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluoro-2-metilpropilo, hidroximetilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 1-metoxi-1-metiletilo, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi o carboximetoxi.

La modalidad preferible de R^2 es

(1) un grupo alquilo C_{1-6},

(2) un grupo cicloalquilo C_{3-6} alquilo C_{1-3},

(3) un grupo arilo C_{6-10} alquilo C_{1-3},

(4) un grupo heterociclo saturado alquilo C_{1-3} (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 5 miembros a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre),

(5) un grupo cicloalquilo C_{3-7},

(6) un grupo haloalquilo C_{1-4} (los halos son 1 a 3 átomos de flúor),

(7) un grupo alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-3},

(8) un grupo halocicloalquilo C_{3-8} (los halos son 1 a 3 átomos de flúor),

(9) un grupo fenilo (el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con los 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo alquilo C_{1-3},

(c) un grupo alcoxi C_{1-3} y

(d) un grupo carboxi alcoxi C_{1-3}), o

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

Otra modalidad preferible de R^2 es un grupo arilo C_{6-10} (el grupo arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con los 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo alquilo C_{1-6},

(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

(d) un grupo carboxialcoxi C_{1-6}).

Los ejemplos preferibles de R^2 son etilo, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, ter-butilo, 3-metilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, hexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, bencilo, 2-feniletilo, 4-tetrahidropiranilmetilo, 2-(4-tetrahidropiranil)etilo, 2-(1-pirrolidinil)etilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4-difluorociclohexilo, 2-isopropoxietilo, 2-ciclopentiletilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metil-4-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo,

3-carboxi metoxifenilo, 4-tetrahidropiranilo y 2,6-dimetil-4-tetrahidropiranilo.

El R^2 más preferible es el grupo fenilo.

El ejemplo preferible de n2 es 0, 1, o 2.

En n2 más preferible es 0 o 1.

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

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

El ejemplo preferible de X^a es una unión, NH, o N-metilo.

El X^a más preferible es una unión.

El ejemplo preferible de X^b es NH.

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

Las modalidades preferibles de cada grupo del compuesto (de aquí en adelante también denominado un "compuesto de la presente invención") indicado por la fórmula general [Ib] se explican a continuación.

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

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

La modalidad preferible de R^{1a} es

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-6}

(3) un grupo alcoxi C_{1-6},

(4) un grupo cicloalquilo C_{3-6},

(5) un grupo haloalquilo C_{1-6},

(6) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6},

(7) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6},

(8) un grupo halo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6},

(9) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} alquilo C_{1-6},

(10) un grupo halo alquilamino C_{1-6} alquilo C_{1-6},

(11) un grupo haloalcoxi C_{1-6},

(12) un grupo carboxialcoxi C_{1-6},

(13) un grupo alquilo C_{1-6} de heterociclo saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre), o

(14) un grupo oxialquilo C_{1-6} de un heterociclo saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre),

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

Otra modalidad preferible de R^{1a} es

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-6},

(3) un grupo alcoxi C_{1-6},

(4) un grupo haloalquilo C_{1-6},

(5) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6},

(6) un grupo haloalcoxi C_{1-6}, o

(7) un grupo halo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6},

siempre que cuando n1 es 2, 3, o 4, R^{1a} puede ser igual o diferente.

Otra modalidad preferible de R^{1a} es

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-6},

(3) un grupo haloalcoxi C_{1-6}, o

(4) un grupo halo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6},

siempre que cuando n1 es 2, 3, o 4, R^{1a} puede ser igual o diferente.

Los ejemplos preferibles de R^{1a} son cloro, fluoro, hidroxi, carboxi, metilo, etilo, n-butilo, ter-butilo, propilo, isopropilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-dimetilpropilo, 2-metilpropilo, 3,3-dimetilbut-1-en-ilo, 3,3-dimetil but-1-in-ilo, etoxi, propoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, ter-butoxi, 3-metilbutoxi, ciclopropilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoro-2-metilpropilo, hidroximetilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, 1-hidroxi-2,2-dimetilbutilo, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, isobutoximetilo, ter-butoximetilo, (R)-sec-butoximetilo, (S)-sec-butoximetilo, 1-etilpropoximetilo, (R)-1-propoxietilo, (S)-1-propoxietilo, 1-etoxi-1-metiletilo, 1-metoxi-1-metiletilo, 2,2-dimetilpropoximetilo, 2-metoxi-1,1-dimetiletilo, 1-metil-1-propoxi-etilo, trifluorometoximetilo, 2,2,2-trifluoroetoximetilo, 3,3,3-trifluoro propoximetilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoximetilo, 2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletoximetilo, 2,2,2-trifluoro-1-metil-1-trifluorometil-etoximetilo, etansulfonilmetilo, propan-2-sulfonilmetilo, 2,2,2-trifluoro etansulfonilmetilo, 2,2,2-trifluoroetil aminometilo, ciclopropiletinilo, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, carboximetoxi, isobutilsulfanilo, propan-2-sulfonilo, 2-metilpropan-1-sulfonilo, 2-metil-propan-2-sulfonilo, 2,2-dimetilpropan-1-sulfonilo, 2,2,2-trifluoroetansulfonilo, 3,3,3-trifluoropropansulfonilo, 2,2-dimetilbutirilo, 2,2-dimetilpropionilo, ter-butoxicarbonilo, propilcarbamoílo, isopropilcarbamoílo, metilpropilcarbamoílo, 2,2,2-trifluoroetilcarbamoílo, isopropilmetilcarbamoílo, pirrolidin-1-ilmetilo, (R)-tetrahidrofuran-3-iloximetilo, (S)-tetrahidrofuran-3-iloximetilo, (R)-tetrahidropiran-3-iloximetilo, (S)-tetrahidropiran-3-iloximetilo, oxetan-3-iloximetilo y tetrahidropiran-4-iloximetilo.

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

Una modalidad preferible de R^{2a} es

(1) un grupo arilo C_{6-10} (el grupo arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno,

(b) hidroxi,

(c) un grupo alquilo C_{1-6},

(d) un grupo alquenilo C_{2-8},

(e) un grupo alquinilo C_{2-6},

(f) un grupo alcoxi C_{1-6},

(g) un grupo haloalquilo C_{1-6},

(h) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6},

(i) un grupo haloalcoxi C_{1-6},

(j) un grupo hidroxialcoxi C_{1-6},

(k) un grupo alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6},

(l) un grupo carboxialcoxi C_{1-6},

(m) un grupo aril C_{1-6} alcoxi C_{1-6},

(n) un grupo alquilsulfanilo C_{1-6} alcoxi C_{1-6},

(o) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} alcoxi C_{1-6},

(p) un grupo arilalcoxi C_{6-10} C_{1-6} alcoxi C_{1-6},

(q) un grupo alcoxi C_{1-6} del heterociclo saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C_{1-6}),

(r) un grupo heterociclo oxi saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre,

(s) un grupo cicloalquiloxi C_{3-8},

(t) un grupo alcoxicarboniloxi C_{1-6}, y

(u) un grupo alquil sulfonilo C_{1-6}), o

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

Los ejemplos preferibles de R^{2a} son etilo, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, ter-butilo, 3-metilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, hexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, bencilo, 2-ciclopentiletilo, 2-feniletilo, 4-tetrahidropiranilmetilo, 2-(4-tetrahidropiranil)etilo, 2-(1-pirrolidinil)etilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-isopropoxietilo, 4,4-difluorociclohexilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 3-propilfenilo, 2-isopropilfenilo, 4-isopropilfenilo, 3-isobutilfenilo, 3-(3,3-dimetil-butil)fenilo, 3-ter-butilfenilo, 3-(2-metilpropenil)-fenilo, ((E)-3-propenil)-fenilo, 3-(3,3-dimetil but-1-inil)-fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-propoxifenilo, 4-propoxifenilo, 2-isopropoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 3-isobutoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-metoximetilfenilo, 3-isopropoximetil-fenilo, 3-isopropoxifenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilo, 4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenilo, 3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilo, 3-(2-hidroxietoxi)-fenilo, 3-(2-metoxietoxi)-fenilo, 3-carboximetoxifenilo, 3-benciloxifenilo, 4-benciloxifenilo, 3-(3-metilsulfanilpropoxi)-fenilo, 3-(3-metansulfonilpropoxi)-fenilo, 3-(2-benciloxietoxi)-fenilo, 3-(3-metiloxetan 3-ilmetoxi)-fenilo, 3-(oxetan 3-iloxi)-fenilo, 3-ciclopentiloxifenilo, 3-ciclobutoxifenilo, 3-ter-butoxicarboniloxifenilo, 3-

metansulfonilfenilo, 4-tetrahidropiranilo, 2,6-dimetil-4-tetrahidropiranilo, 4-fluoro-2-metil-fenilo, 4-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)-fenilo, 4-fluoro-3-(2-metoxietoxi)-fenilo, 2-fluoro-3-(2-metoxietoxi)-fenilo, 2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)-fenilo, 2-fluoro-3-(2-metoxietoxi)-fenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 3-fluoro-5-metoxi-fenilo, 3-etoxi-4-fluoro-fenilo, 3-etoxi-2-fluoro-fenilo, 5-etoxi-2-fluoro-fenilo, 3-etoxi-5-fluoro-fenilo, 4-fluoro-3-isopropoxifenilo, 2-fluoro-5-isopropoxifenilo, 3-fluoro-5-isopropoxifenilo, 2-fluoro-3-isopropoxifenilo, y 4-fluoro-3-propoxi-fenilo.

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

Un ejemplo preferible de n2 es 0, 1 o 2.

El n2 más preferible es 0 o 1.

Un ejemplo preferible de m2 es 1 o 2, y

un ejemplo preferible de m3 es 1 o 2,

siempre que la suma de m2 y m3 sea 3 o 4.

Un ejemplo preferible de m4 es 1 o 2, y

un ejemplo preferible de m5 es 0, 1 o 2,

siempre que la suma de m4 y m5 es 2, 3 o 4.

Un ejemplo preferible de m6 es 0 o 1, y.

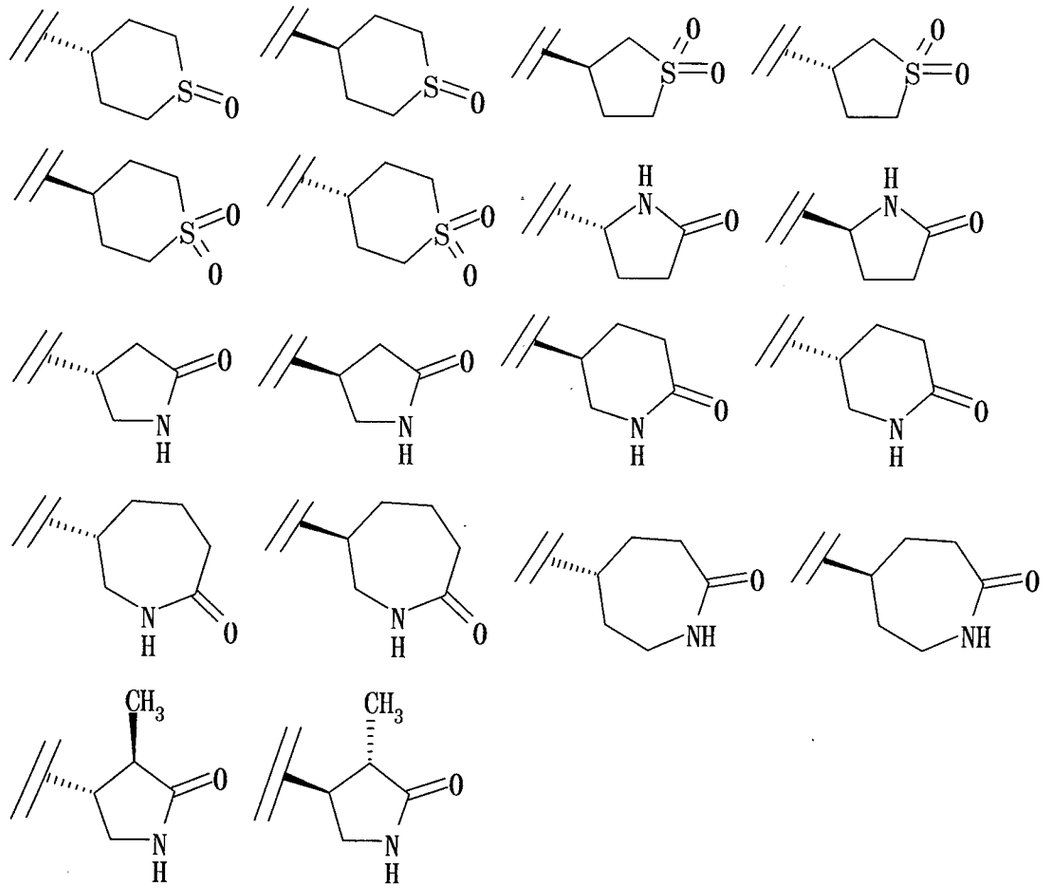
un m7 preferible es 0, 1 o 2,

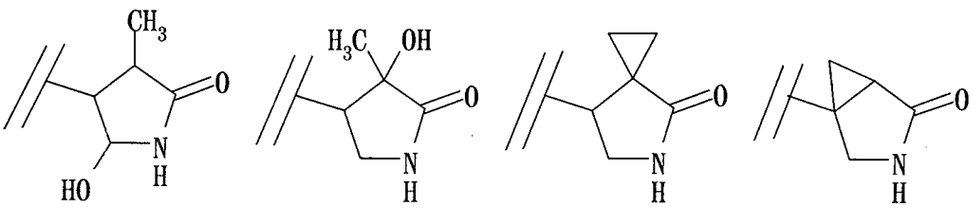
siempre que la suma de m6 y m7 es 1 o 2.

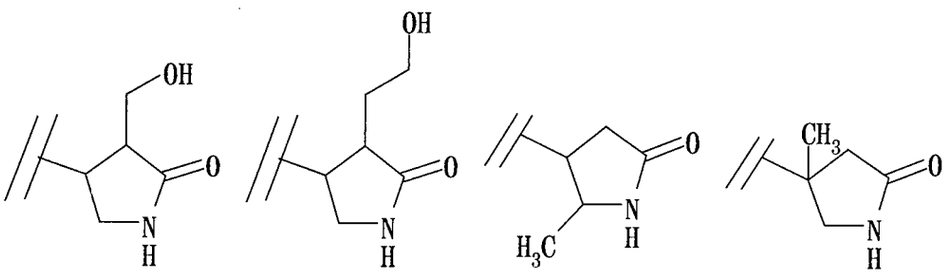
Un ejemplo preferible de m8 es 1.

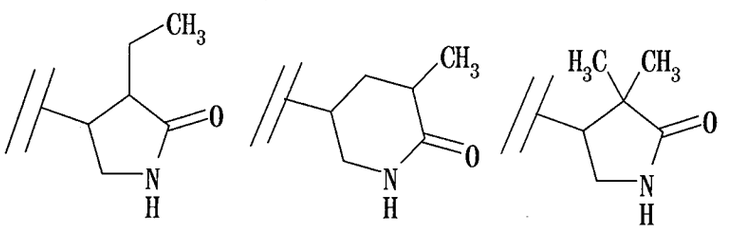
Un ejemplo preferible de m9 es 1.

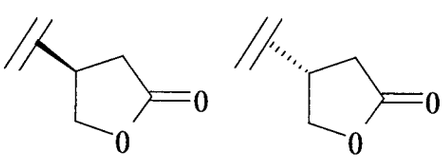
Los ejemplos preferibles del anillo Cy^a son

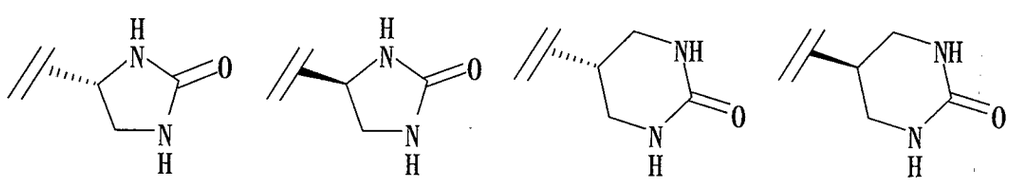


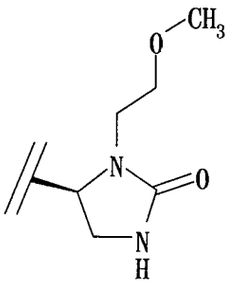
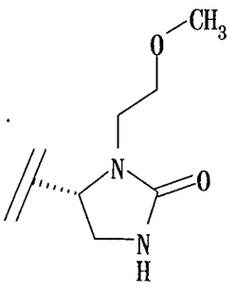
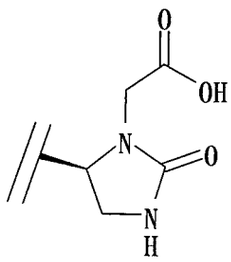
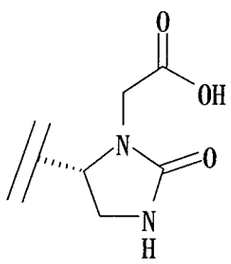


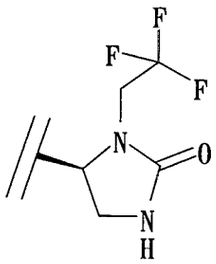
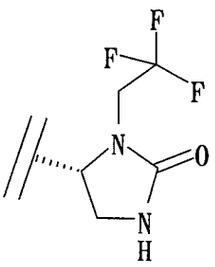
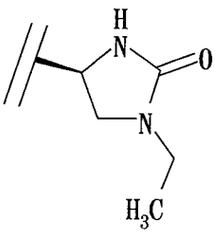
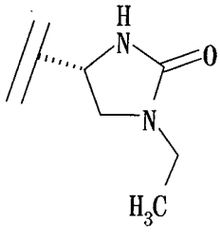


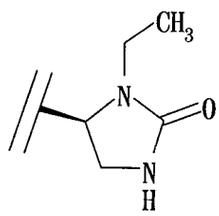
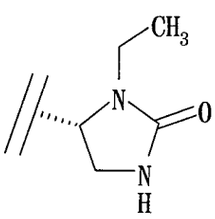
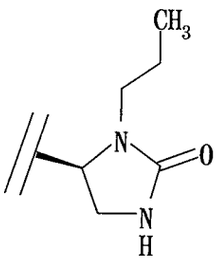
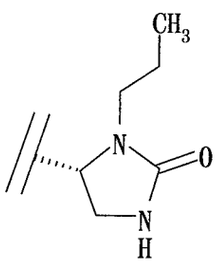


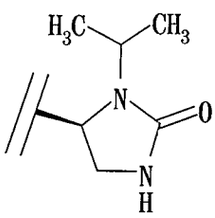
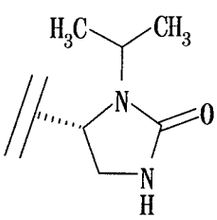


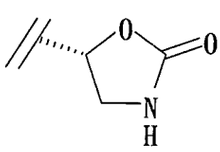
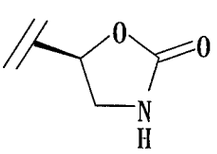
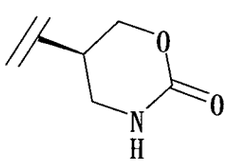
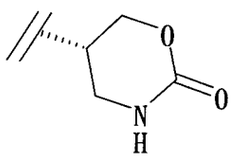


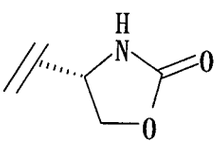
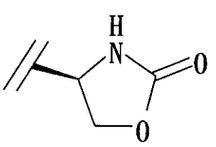





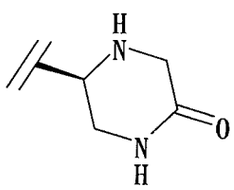





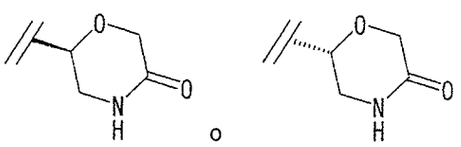





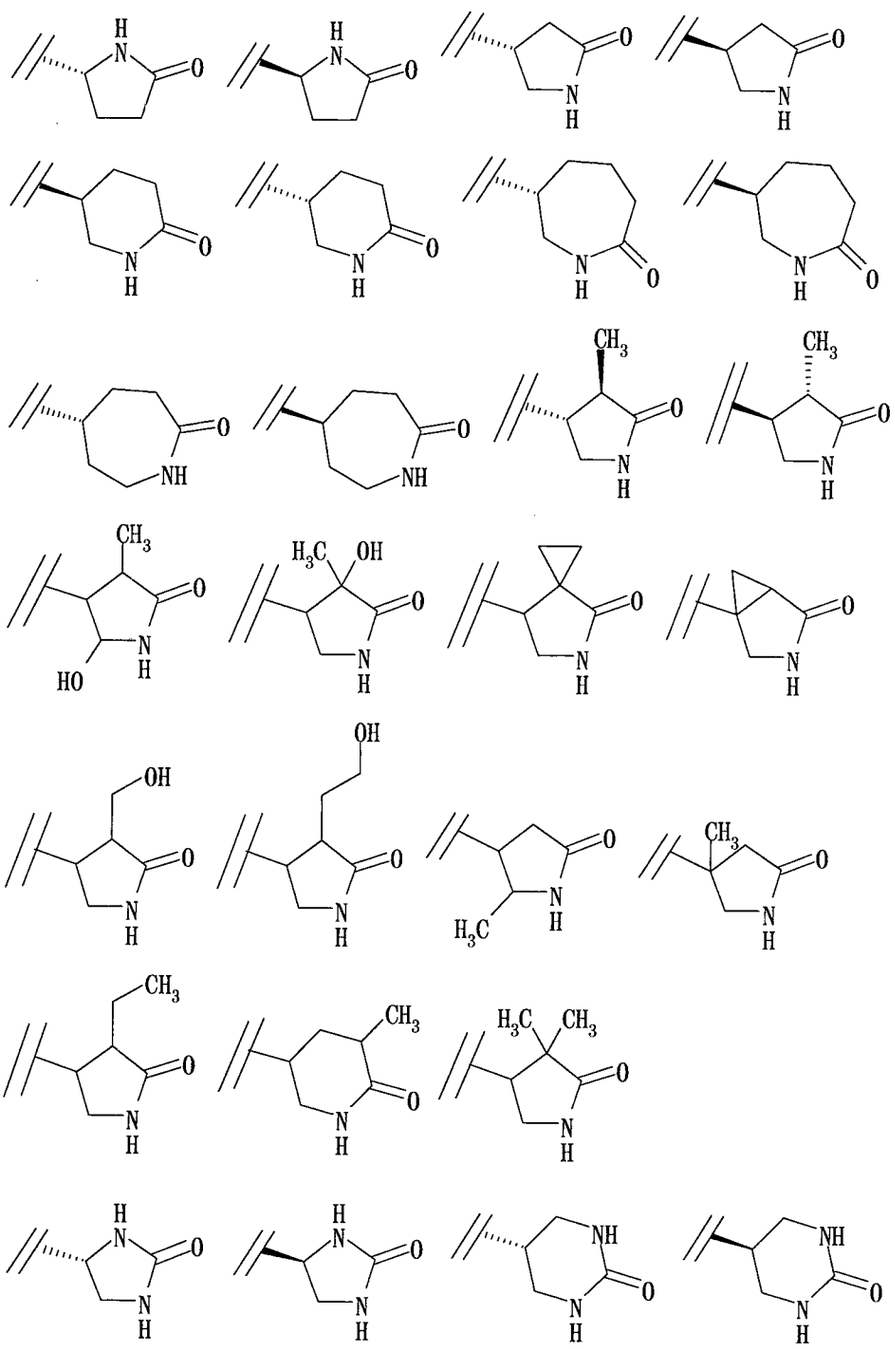





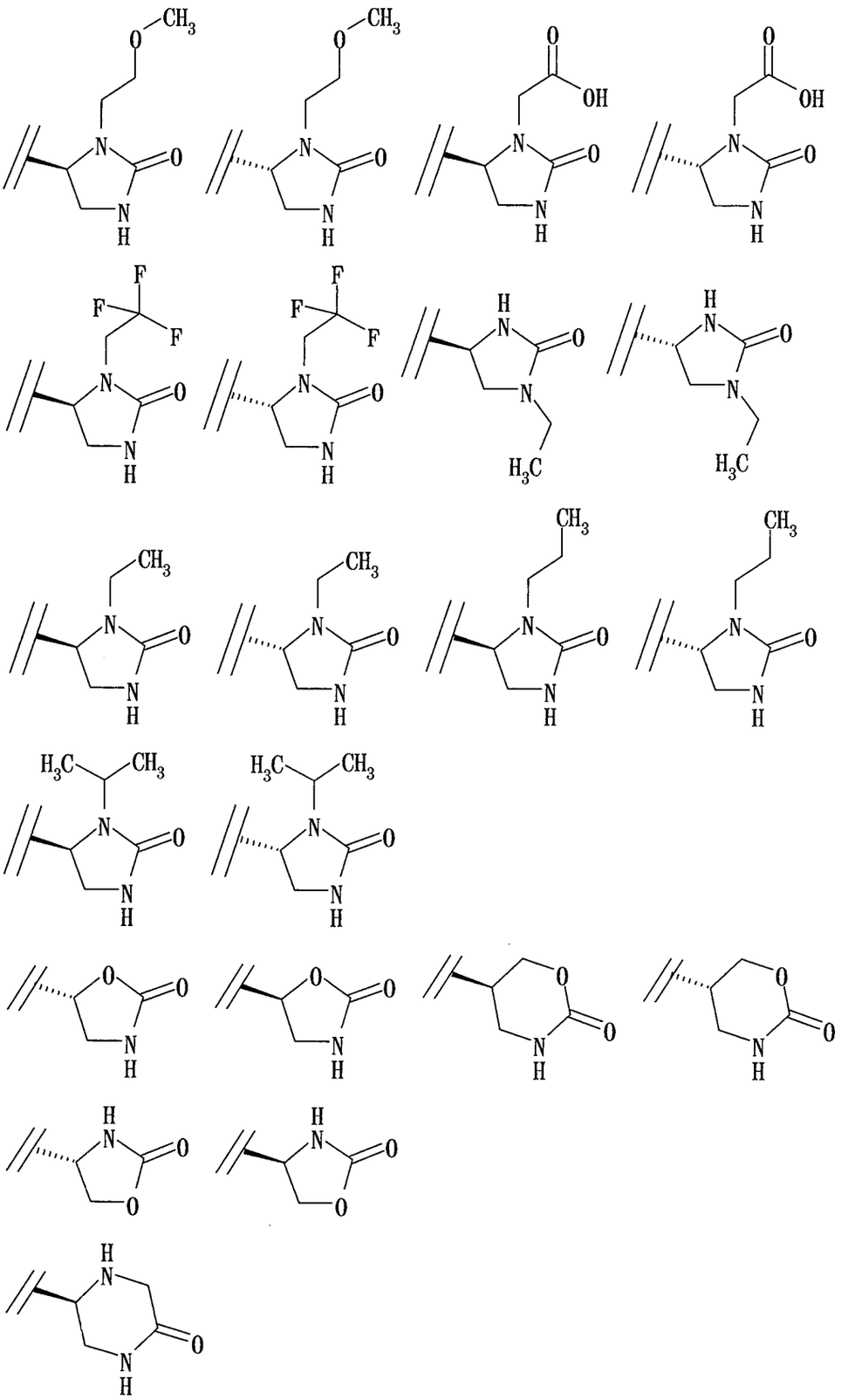



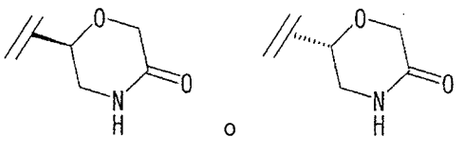




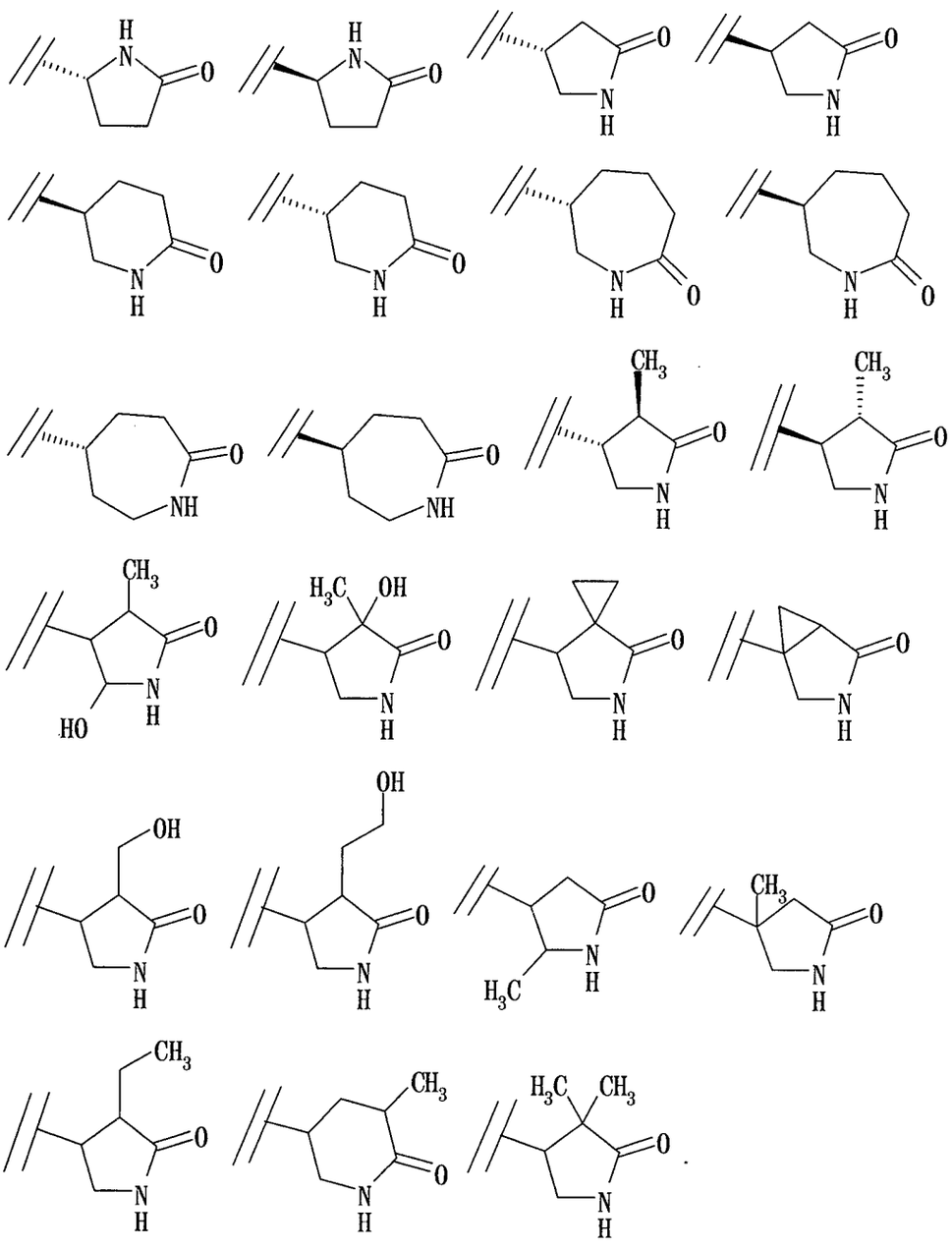
Otros ejemplos preferibles del anillo Cy^a son

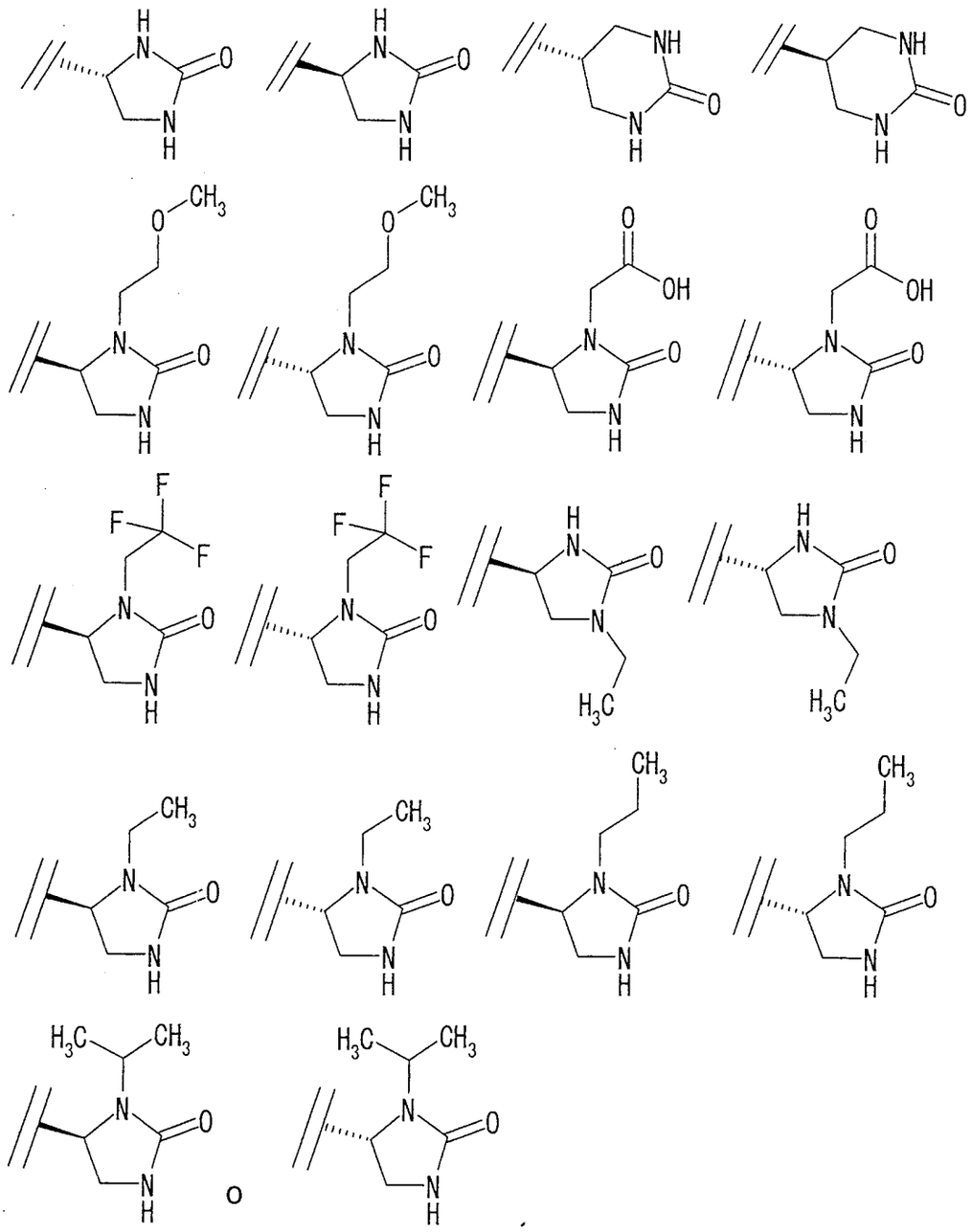






Más ejemplos preferibles del anillo Cy^a son





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

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

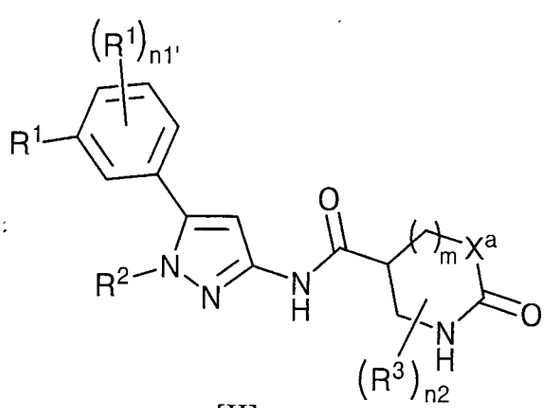
Un ejemplo preferible de R^{3b} es hidroxi, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, un grupo ciclopropilo que está formado por la combinación de 2 grupos metilo unidos sobre el mismo carbono con el carbono al que están unidos, o un grupo ciclopropilo que está formado por la unión de los 2 grupos metilo con carbonos adyacentes a los que están unidos.

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

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

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

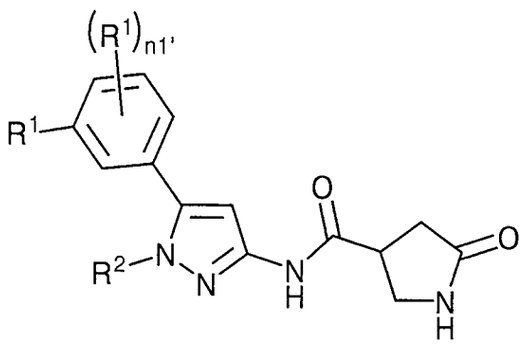
Alguna formación preferible con el compuesto de la presente invención corresponde al compuesto en la fórmula general [I] donde el anillo Cy es fenilo, n1 es 1, 2, 3 o 4 y X^b es NH, y el compuesto está representado por la fórmula general [II]:



[II]

donde n1' es 0, 1, 2, o 3, y cada uno de los otros símbolos es igual a los que se definieron anteriormente.

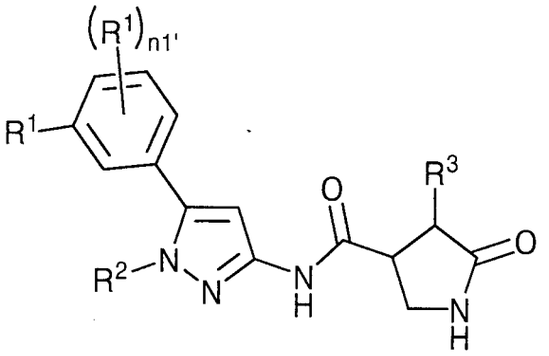
Otra modalidad preferible del compuesto de la presente invención corresponde al compuesto de la fórmula general [I] donde el anillo Cy es fenilo, n1 es 1, 2, 3 o 4, n2 es 0, m es 1, X^a es una unión y X^b es NH, y el compuesto está representado por la fórmula general [III]:



[III]

donde n1' es 0, 1, 2, o 3, y cada uno de los otros símbolos es igual a los que se definieron anteriormente.

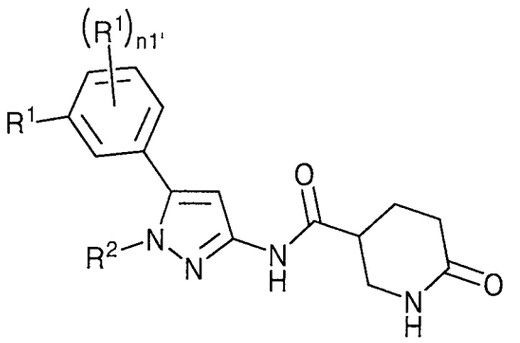
Otra modalidad preferible con el compuesto de la presente invención corresponde al compuesto en la fórmula general [I] donde el anillo Cy es fenilo, n1 es 1, 2, 3 o 4, n2 es 1, m es 1, X^a es una unión y X^b es NH, y el compuesto está representado por la fórmula general [IV]:



[IV]

donde n1' es 0, 1, 2, o 3, y cada uno de los otros símbolos es igual a los que se definieron anteriormente.

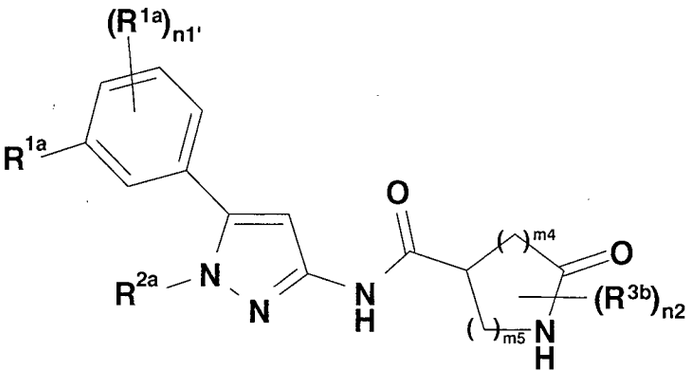
Otra modalidad preferible del compuesto de la presente invención corresponde al compuesto en la fórmula general [I] donde el anillo Cy es fenilo, n1 es 1, 2, 3 o 4, n2 es 0, m es 2, X^a es una unión y X^b es NH, y el compuesto está representado por la fórmula general [V]:



[V]

donde n1' es 0, 1, 2, o 3, y cada uno de los otros símbolos es igual a los que se definieron anteriormente.

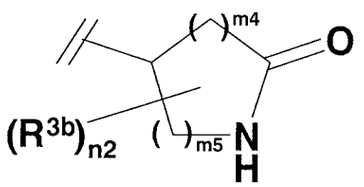
Una cierta modalidad preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [VI]:



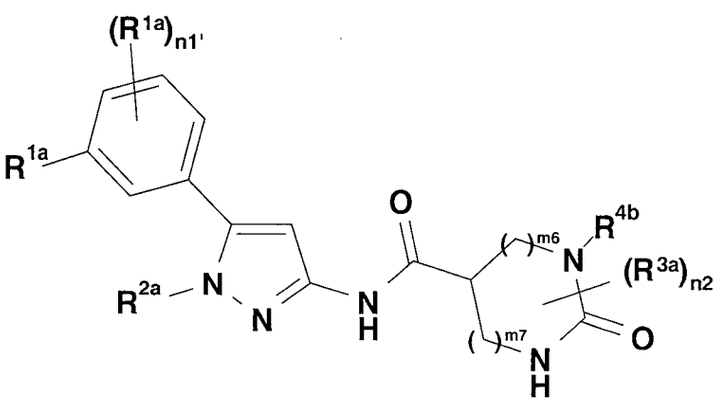
[VI]

donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente, y

el compuesto corresponde al de la Fórmula general [Ib], donde el anillo Cy es fenilo y el anillo Cy^a está indicado por la Fórmula:



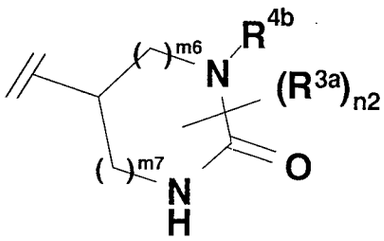
Otra modalidad preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [VII]:



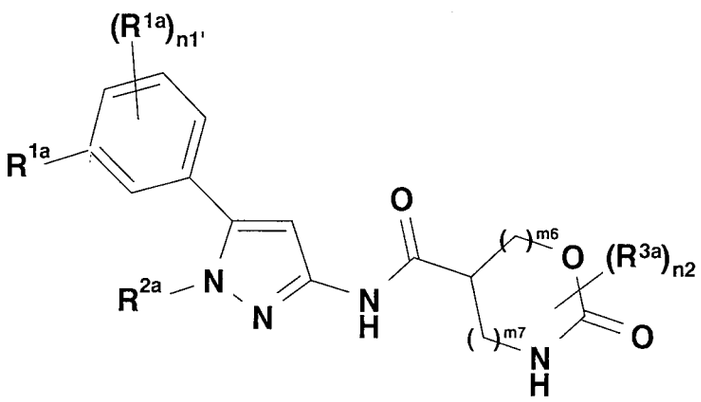
[VII]

donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente, y

el compuesto corresponde al de la Fórmula general [Ib], donde el anillo Cy es fenilo y el anillo Cy^a está indicado por la Fórmula:



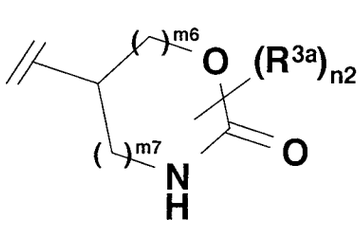
Otra modalidad preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [VIII]:



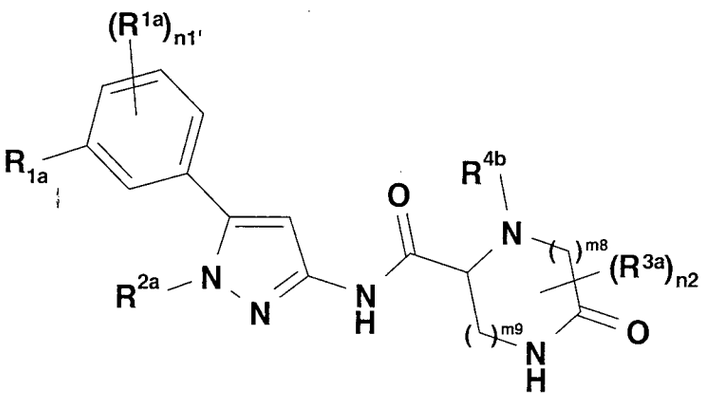
[VIII]

donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente, y

el compuesto corresponde al de la Fórmula general [Ib], donde el anillo Cy es fenilo y el anillo Cy^a está indicado por la Fórmula:



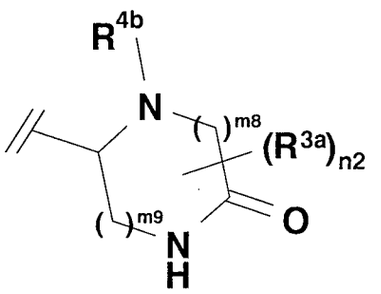
Otra modalidad preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [IX]:



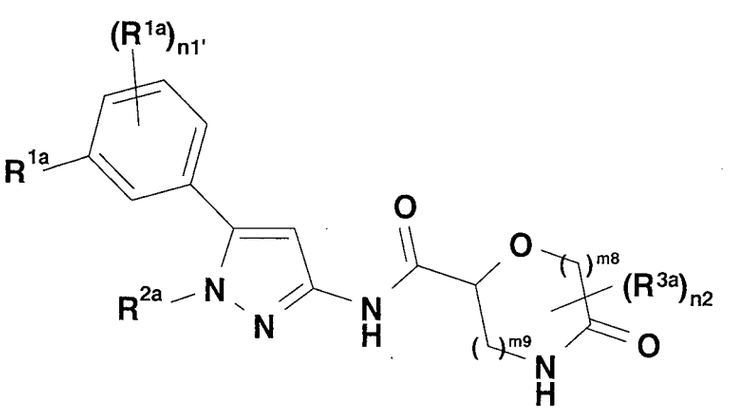
[IX]

donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente, y

el compuesto corresponde al de la Fórmula general [Ib], donde el anillo Cy es fenilo y el anillo Cy^a está indicado por la Fórmula:



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

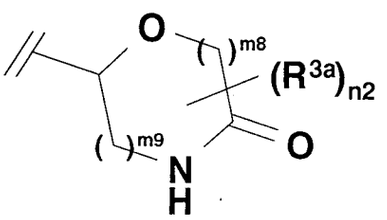


[X]

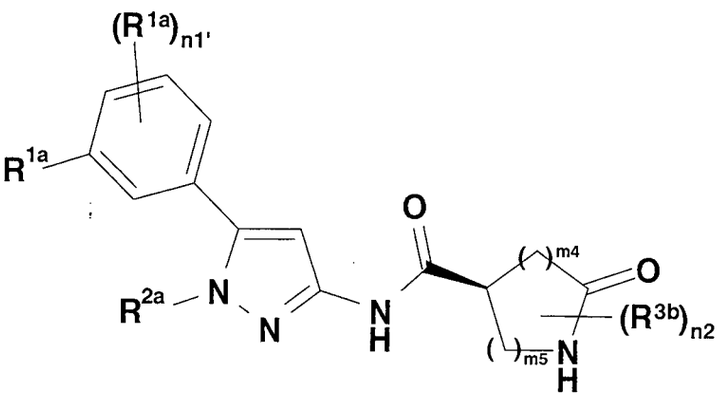
donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente, y

el compuesto corresponde al de la Fórmula general [Ib], donde el

anillo Cy es fenilo y el anillo Cy^a está indicada por la Fórmula:



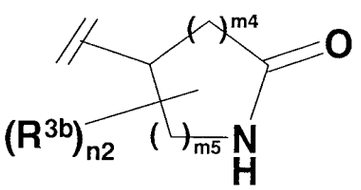
Otra modalidad preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [XI]:



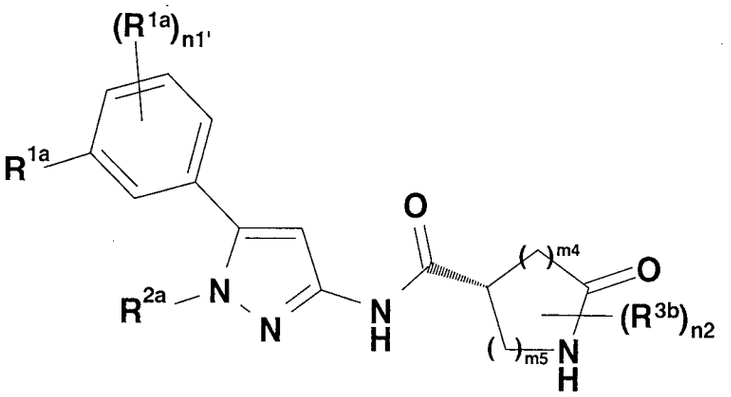
[XI]

donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente, y

el compuesto corresponde al de la Fórmula general [Ib], donde el anillo Cy es fenilo y el anillo Cy^a está indicado por la Fórmula:



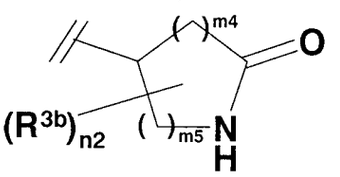
Otra modalidad preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [XII]:



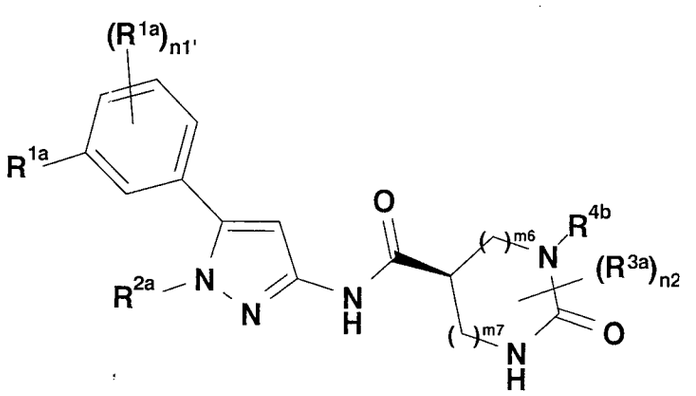
[XII]

donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente, y

el compuesto corresponde al de la Fórmula general [Ib], donde el anillo Cy es fenilo y el anillo Cy^a está indicado por la Fórmula:



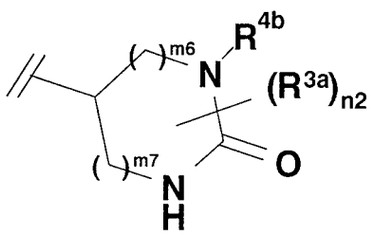
Otra modalidad preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [XIII]:



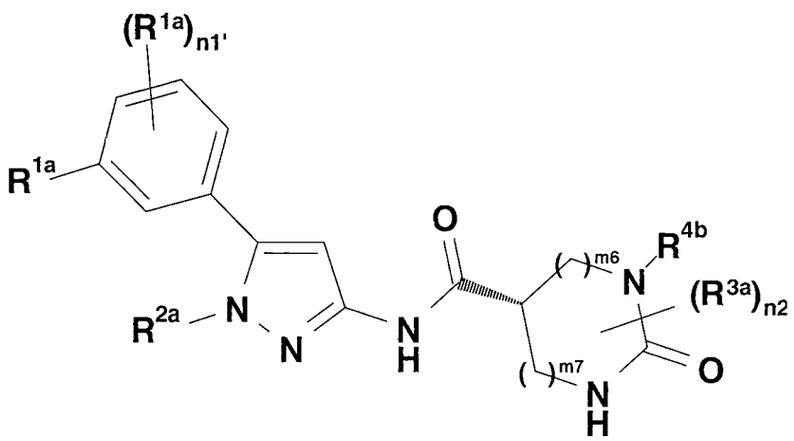
[XIII]

donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente, y

el compuesto corresponde al de la Fórmula general [Ib], donde el anillo Cy es fenilo y el anillo Cy^a está indicado por la Fórmula:



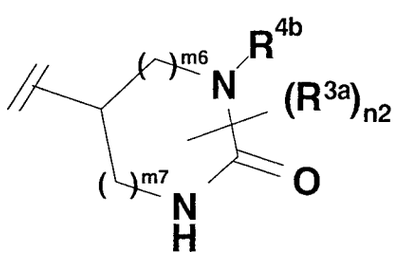
Otra modalidad preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [XIV]:



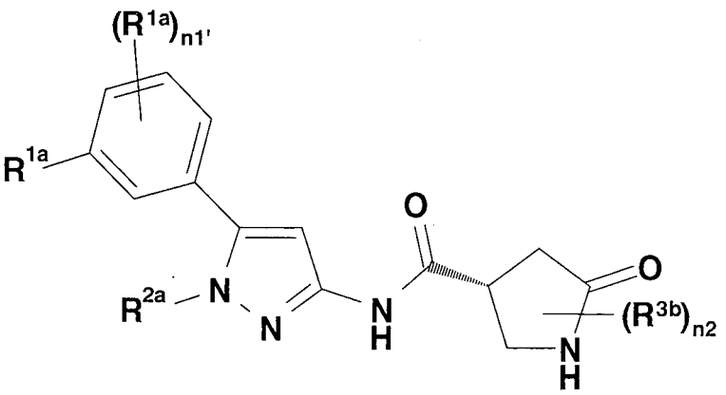
[XIV]

donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente, y

el compuesto corresponde al de la Fórmula general [Ib], donde el anillo Cy es fenilo y el anillo Cy^a está indicado por la Fórmula:



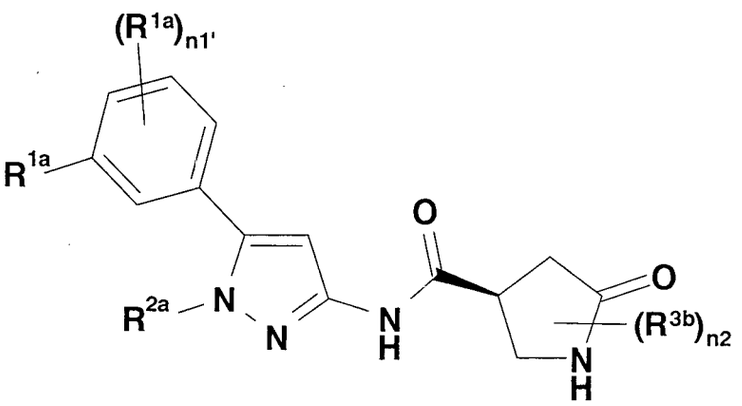
Una cierta modalidad preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [XV]:



[XV]

donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

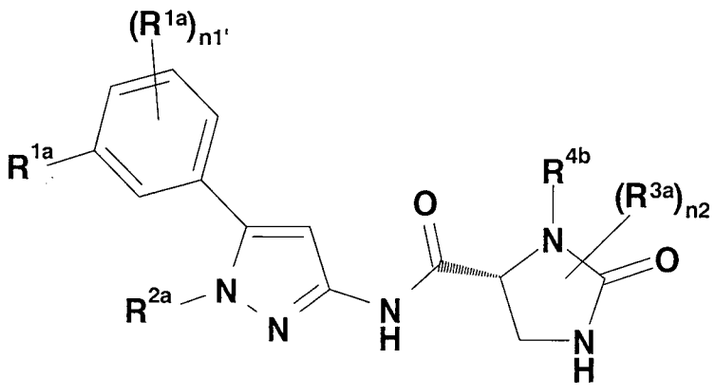
Una cierta modalidad preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [XVI]:



[XVI]

donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

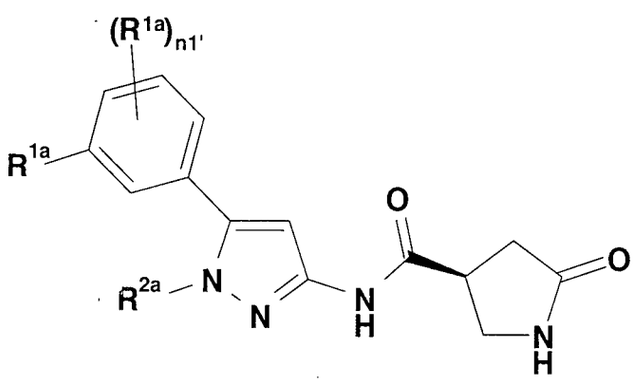
Otra modalidad preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [XVII]:



[XVII]

donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

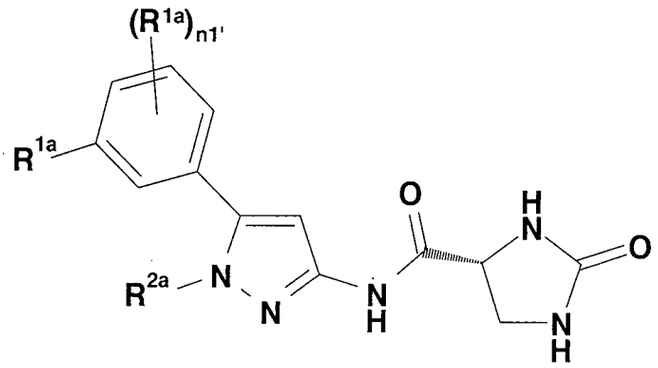
Una cierta modalidad preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [XVIII]:



[XVIII]

donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

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



[XIX]

donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente.

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

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

Como la sal con el ácido orgánico, se incluyen por ejemplo, sal con ácido oxálico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico y ácido p-toluensulfónico.

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

Como la sal con una base orgánica, se incluyen por ejemplo, sales con metilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, tris (hidroximetil)metilamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, guanidina, piridina, picolina,

colina, cinchonina y meglumina.

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

De acuerdo con métodos conocidos, cada sal se puede obtener por la reacción de un compuesto de la presente invención, y una base inorgánica, una base orgánica, un ácido inorgánico, un ácido orgánico o aminoácido.

Varios "isómeros" existen en el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el isómero E y el isómero Z existen como isómeros geométricos. Cuando existen átomos de carbono asimétricos, el enantiómero y el diastereoisómero existen como estereoisómeros basados en éstos en compuestos de la presente invención. Cuando existen asimetrías axiales, existen los estereoisómeros basados en éstos. En un caso, un compuesto de la presente invención puede existir como tautómero. En consecuencia, todos estos isómeros y sus mezclas se incluyen en el alcance de la presente invención.

Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de éstos indicados por las Fórmulas generales [I] y [Ib] pueden estar en una forma de "solvato". El "solvato" significa que la molécula del solvente se coordina con el compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables indicadas por las Fórmulas generales [I] y [Ib]. Se prefiere el solvato farmacéuticamente aceptable. El solvato, por ejemplo, incluye hidrato, etanolato, un solvato de dimetil sulfóxido de los compuestos indicados por las Fórmulas generales [I] y [Ib] o las sales farmacéuticamente aceptables de éstos. En forma específica, se menciona hemihidrato, monohidrato, dihidrato o monoetanolato del compuesto indicado por las fórmulas generales [I] y [Ib], o monohidrato de sal sódica del compuesto indicado por las fórmulas generales [I] y [Ib], o 2/3-etanolato de diclorhidrato. El solvato se puede obtener de acuerdo con

métodos conocidos.

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

Como un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se prefiere el compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables sustancialmente purificadas. El compuesto de la presente invención o la sal farmacéuticamente aceptable de éste se prefiere purificado en 80% o más de pureza.

En la presente invención, un profármaco del compuesto indicado por las Fórmulas generales [I] y [Ib] también puede servir como medicamento útil. El "profármaco" significa un derivado del compuesto de la presente invención que tiene un grupo que se puede descomponer en forma química o metabólica, y después de administrarse al cuerpo vivo, el derivado retorna al compuesto original y ejerce el efecto medicinal después de la descomposición por ejemplo, mediante hidrólisis, solvólisis o descomposición en condiciones fisiológicas. En los derivados, también están comprendidos un complejo y una sal que no se forman con un enlace covalente. El profármaco se usa, por ejemplo para la mejora de la absorción en el uso interno o para dirigirse a una posición específica. Como una parte de modificación para formar un profármaco, se incluyen grupos funcionales con alta reactividad tal como un grupo hidroxi, carboxi, y un grupo amino en el compuesto de la presente invención.

Un grupo modificador para un grupo hidroxi, en forma específica, incluye grupos tales como acetilo, propionilo, isobutirilo, pivaloílo, palmitoílo, benzoílo, 4-metilbenzoílo, dimetilcarbamoílo, dimetilaminometilcarbonilo, sulfónico, alanilo, fumarilo, etc. También se mencionan el grupo 3-carboxibenzoílo y grupo 2-carboxietilcarbonilo que están en la forma de sal sódica.

Un grupo modificador para grupo carboxi, en forma específica, incluye un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo iso-butilo, un grupo ter-butilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo carboximetilo, un grupo dimetilaminometilo, grupo 1-(acetiloxi)etilo, grupo 1-(etoxicarboniloxi)etilo, grupo 1-(isopropiloxicarbonilcxi)etilo, grupo 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, un grupo bencilo, un grupo fenilo, un grupo o-tolilo, un grupo morfolinetilo, un grupo N,N-dietilcarbamoilmetilo, un grupo ftalidilo.

Un grupo modificador para un grupo amino, incluye específicamente un grupo ter-butilo, un grupo docosanoilo, un grupo pivaloilmetiloxi, un grupo alanilo, un grupo hexilcarbamoílo, un grupo pentilcarbamoílo, un grupo 3-metiltio-1-(acetilamino)propilcarbonilo, un grupo 1-sulfo-1-(3-etoxi-4-hidroxifenil)metilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxicarbonilo, un grupo tetrahidrofuranilo y un grupo pirrolidilmetilo.

Debido a que el compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables tiene actividad inhibitoria de SGLT1, es útil para el tratamiento y/o prevención de varias enfermedades o afecciones en las que se puede esperar tal mejoría por la regulación de la actividad de SGLT1, por ejemplo, diabetes, obesidad, complicación diabética (por ejemplo, retinopatía, nefropatía y neuropatía que se conocen como microangiopatía y enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardíaca isquémica y arteriosclerosis obstructiva de extremidades inferiores, que se conocen como macroangiopatía), cardiomiopatía hipertrófica, enfermedad cardíaca isquémica, cáncer y constipación. Diabetes es con preferencia diabetes mellitus tipo II.

"Inhibición de SGLT1" significa inhibir el mecanismo de SGLT1, y

la desaparición o disminución de la actividad y, por ejemplo, significa inhibir el/la mecanismo/función de SGLT1 basado en las afecciones de los ejemplos de los exámenes que se mencionan a continuación. Una "inhibición de SGLT1", es con preferencia "inhibición de SGLT1 humana". Un "Inhibidor de SGLT1" es con preferencia "inhibidor de SGLT1 humano".

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

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

La composición farmacéutica de la presente invención se fabrica por la mezcla adecuada del compuesto de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos una o más clases de portadores farmacéuticamente aceptables, etc. de acuerdo con métodos conocidos en el campo técnico de la preparación del medicamento. Si bien el contenido del compuesto de la presente invención o su sal farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica cambia con las formas de dosificación, la dosis es por ejemplo 0.1 a 100% del peso de la composición farmacéutica total.

Entre las "composiciones farmacéuticas", se incluyen agentes orales tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, trociscos, jarabes, emulsión, y suspensión, agentes parenterales tales como preparaciones externas, supositorios, inyecciones, soluciones oftálmicas, agentes pernasales y agentes pulmonares.

Entre "portadores farmacéuticamente aceptables", se incluyen varias sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas convencionales y, por ejemplo, sustancias en preparaciones sólidas tales como vehículos,

desintegradores, aglutinantes, deslizantes, y lubricantes, y sustancias en preparaciones líquidas tales como solventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotónicos, reguladores de pH y agentes suavizantes. Se usan aditivos tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, y edulcorantes, si es necesario.

Entre los "vehículos", se incluyen por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón de maíz, dextrina, celulosa microcristalina, celulosa cristalina, carmelosa, carmelosa cálcica, carboxi-metil-almidón sódico, hidroxipropilcelulosa con baja sustitución y acacia.

Entre los "desintegradores", se incluyen por ejemplo, carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, carboxi-metil-almidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulosa con baja sustitución, hidroxipropilmetil celulosa y celulosa cristalina.

Entre los "aglutinantes", se incluyen por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, celulosa cristalina, sacarosa, dextrina, almidón, gelatina, carmelosa sódica y acacia.

Entre los "deslizantes" se incluyen, por ejemplo, ácido silícico anhidro liviano y estearato de magnesio.

Entre los "lubricantes", se incluyen por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

Entre los "solventes", se incluyen por ejemplo, agua purificada, etanol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz y aceite de oliva.

Entre los "agentes solubilizantes", se incluyen por ejemplo, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trietanolamina, carbonato de sodio y citrato de sodio.

Entre los "agentes de suspensión", se incluyen por ejemplo, cloruro de benzalconio, carmelosa, hidroxipropilcelulosa, propilenglicol,

povidona, metilcelulosa y monoestearato de glicerilo.

Entre los "agentes isotónicos", se incluyen por ejemplo, azúcar de uva, D-sorbitol, cloruro de sodio y D-manitol.

Entre los "reguladores de pH", por ejemplo, se incluyen por ejemplo, fosfato de sodio dibásico, acetato de sodio, carbonato de sodio y citrato de sodio.

Entre los "agentes suavizantes", se menciona por ejemplo, el alcohol bencílico.

Entre los "conservantes", se incluyen por ejemplo, parahidroxibenzoato de etilo, clorobutanol, alcohol bencílico, deshidroacetato de sodio, y ácido sórbico.

Entre los "antioxidantes", se incluyen por ejemplo, sulfito de sodio y ácido ascórbico.

Entre los "colorantes", se incluyen por ejemplo, colorantes alimenticios (por ejemplo, Alimento Rojo No.2 o No.3, alimento amarillo No.4, o No. 5) y beta-caroteno.

Entre los "edulcorantes", por ejemplo, se incluyen sacarina sódica, glicirrhizinato dipotásico y aspártamo.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar a los mamíferos diferentes de los seres humanos (por ejemplo, ratones, ratas, hámsteres, cobayos, conejos, gatos, perros, cerdos, vacas, caballos, Ovis, simios) y a los seres humanos, en forma oral o parenteral (por ejemplo, medicación tópica, recto, venosa) para el paciente en una dosis farmacéuticamente efectiva. Si bien la "dosis farmacéuticamente efectiva" cambia con la enfermedad para la medicación, síntomas, formas de dosis, vías de administración, por ejemplo, la dosis en el caso de administrarse por vía oral al paciente adulto (peso: aproximadamente 60 kg) que sufre de diabetes (diabetes mellitus tipo II etc.) varía usualmente de aproximadamente

1 mg a 1 g por día usando, como un ingrediente activo, el compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Tal cantidad se puede administrar al paciente de una vez o en varias veces al día.

La composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo o un activador, y también son útiles kits (medicación, tratamiento, un kit de prevención), envases (artículos envasados, etc.), y conjunto medicinal (y/o, recipiente) que contiene el inserto de envase sobre la composición farmacéutica que indica que la composición farmacéutica se puede usar o se debe usar para el tratamiento y/o prevención. Tal kit, el envase y conjunto medicinal se puede proporcionar con uno o más recipientes llenos con uno o más ingredientes activos y otros medicamentos, o el medicamento (o el componente) para las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente. Como ejemplos de tal kit, se incluyen un envase y conjunto medicinal, el kit comercial dirigido apropiadamente al tratamiento y/o prevención de una enfermedad presente y el envase comercial. Como un inserto de envase comprendido en tal kit, envase y conjunto medicinal, se incluyen notas de la organización gubernamental que regula la manufactura, uso o venta de un producto farmacéutico o biológico, y notas que también muestran la aprobación de tal organización gubernamental acerca de la manufactura, uso o venta del producto relevante para la medicación a un ser humano. En el kit, envase y conjunto medicinal mencionados anteriormente, también se puede incluir el producto envasado, y la estructura constituida por la adopción de una etapa de medicación adecuada (etapa), y la estructura constituida que puede lograr el tratamiento y/o prevención sobre la medicina más preferible, que incluye tratamiento, prevención de una enfermedad objetivo.

El compuesto de la presente invención o sus sales

farmacéuticamente aceptables se pueden usar mediante el método general actualmente empleado en el campo médico en combinación (de aquí en adelante "uso combinado") con 1 agente o una pluralidad de otros medicamentos (de aquí en adelante, un "fármaco combinado").

El tiempo de administración de un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un fármaco combinado no está limitado. Se pueden administrar al paciente como un fármaco combinado, o se pueden administrar al paciente en forma simultánea o en un intervalo constante. Se puede usar un kit farmacéutico que se caracteriza porque consiste en la composición farmacéutica de la presente invención y un fármaco combinado. La dosis de un fármaco combinado debe seguir exactamente la dosis usada en la clínica, y se puede seleccionar adecuadamente de acuerdo con la enfermedad según la medicación, síntomas, formas de dosis, una vía de administración, tiempo de medicación, combinación. La forma de dosis de un fármaco combinado no está limitada en particular, y el compuesto de la presente invención o su sal y un fármaco combinado solo se deben juntar entre sí.

Como fármaco combinado, se incluyen por ejemplo,

(1) un agente tratante y/o profiláctico de dislipidemia,

(2) un agente tratante y/o profiláctico de obesidad,

(3) un agente tratante y/o profiláctico de diabetes,

(4) un agente tratante y/o profiláctico de la complicación diabética, y

(5) un agente tratante y/o profiláctico de hipertensión,

Y cualquiera de uno o una pluralidad de éstos agentes y el compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar en combinación.

Como ejemplo, un método para preparar compuestos para

actuar en la presente invención se explica a continuación, y el método para preparar el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable no se considera limitado a éste.

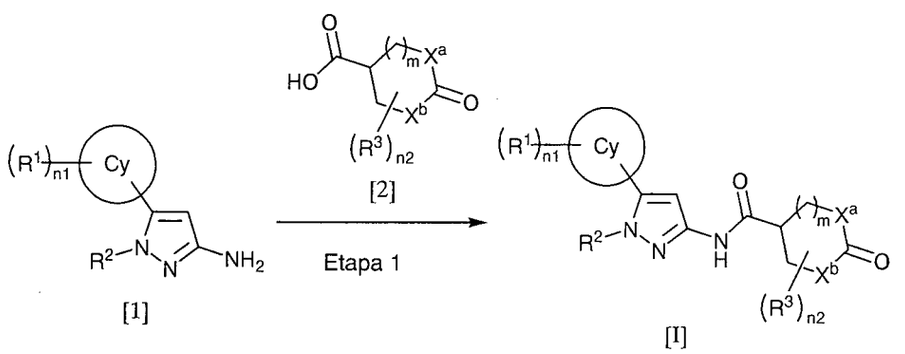
A menos que se especifique de otro modo, los métodos de preparación efectivos se pueden realizar con el siguiente diseño; cualquier grupo protector se introduce en cualquier grupo funcional, si es necesario y luego se desprotege en una etapa posterior; en cada etapa, cualquier grupo funcional se trata en las formas de sus precursores, y se pueden convertir en los correspondientes grupos funcionales deseables en una etapa apropiada; cada orden del proceso y etapas se intercambia; a fin de acelerar el progreso de la reacción, se usan opcionalmente reactivos diferentes de los que se ilustran a continuación, etc.

En cada etapa, el tratamiento posterior de reacción se puede realizar de una manera convencional y se puede realizar el aislamiento y purificación mediante la selección de o combinación de los procedimientos comunes apropiados, tales como cristalización, re-cristalización, destilación, separación líquida, cromatografía en columna de gel de sílice y HPLC, si es necesario. Una reacción puede avanzar a la etapa siguiente, sin aislamiento y purificación de acuerdo con la situación.

Método de preparación 1

Un método para preparar un compuesto de la Fórmula general [I] se ilustra como los siguientes "Método de preparación 1-1" y "Método de preparación 1-2".

Método de preparación 1-1



donde cada símbolo tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

Etapa 1

El Compuesto [I] se puede obtener por la reacción del Compuesto [1] o una sal de éste con el Compuesto [2] en un solvente en presencia de un agente condensante y un aditivo.

Un agente condensante preferible es diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC·HCl), diisopropilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil uronio (HATU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), difenilfosforil azida.

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

Un solvente preferible es un solvente hidrocarburo halogenado tal como cloroformo; un solvente éter tal como tetrahidrofurano; un solvente

polar tal como piridina, acetonitrilo y N,N-dimetilformamida; o un solvente mixto de éstos.

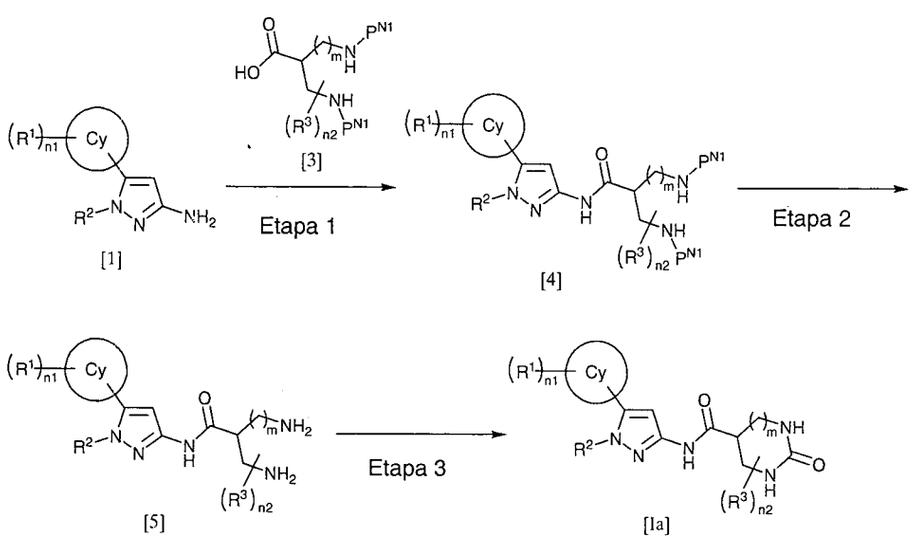
La temperatura de reacción es usualmente alrededor de 0°C a 110°C, con preferencia aproximadamente 0°C a 40°C.

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

En forma alternativa, el Compuesto [I] se puede obtener por la conversión previa del Compuesto [2] en un cloruro ácido del mismo, etc., y luego reaccionar el compuesto resultante con el Compuesto [1] en presencia de una base.

El Compuesto [2] puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede obtener mediante el uso del siguiente Método de preparación 3 o un método convencional.

Método de preparación 1-2



donde, P^{N1} es un grupo protector de un grupo amino; un P^{N1} preferible es grupo ter-butoxicarbonilamino; y cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado definido anteriormente.

Etapa 1

El Compuesto [4] se puede obtener por la reacción del Compuesto [1] o una sal de éste con el Compuesto [3] en un solvente en presencia de un agente condensante y un aditivo.

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

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

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

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0°C a 110°C, con preferencia aproximadamente 0°C a 40°C.

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

En forma alternativa, el Compuesto [4] se puede obtener por la conversión previa del Compuesto [3] en un cloruro ácido, etc., y luego la reacción del compuesto resultante con el Compuesto [1] en presencia de una base.

El Compuesto [3] puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede obtener por el uso del siguiente Método de preparación 3 o un método convencional.

Etapa 2

El Compuesto [5] o una sal de éste se puede obtener por la eliminación de P^{N1} del Compuesto [4] en una reacción de desprotección convencional. La reacción de desprotección se puede realizar por medio de condiciones adecuadas para cada una de las clases de P^{N1}. Por ejemplo, cuando P^{N1} es un grupo ter-butoxicarbonilamino, el Compuesto [5] o una sal de éste se puede obtener por el tratamiento del Compuesto [4] en un solvente en una condición ácida a temperatura ambiente. El Compuesto [5] se puede aislar como una sal, o como una forma libre después de la neutralización.

Un solvente preferible es un solvente alcohólico tal como etanol; un solvente éter tal como 1,4-dioxano; un solvente éster tal como acetato de etilo; un solvente de hidrocarburo halogenado tal como cloroformo; o un solvente mixto de éstos.

Un ácido preferible que se usa en la reacción es ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético.

Etapa 3

El Compuesto [Ia] se puede obtener por la transformación de un grupo diamino del Compuesto [5] o una sal de éste en un grupo urea.

Los reactivos usados en la reacción incluyen, por ejemplo, carbonato de dietilo, pirocarbonato de dietilo, 1,1'-carbonildiimidazol(CDI) y cloroformiato, con preferencia 1,1'-carbonildiimidazol(CDI).

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

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0°C a 110°C, con preferencia aproximadamente 0°C a 40°C.

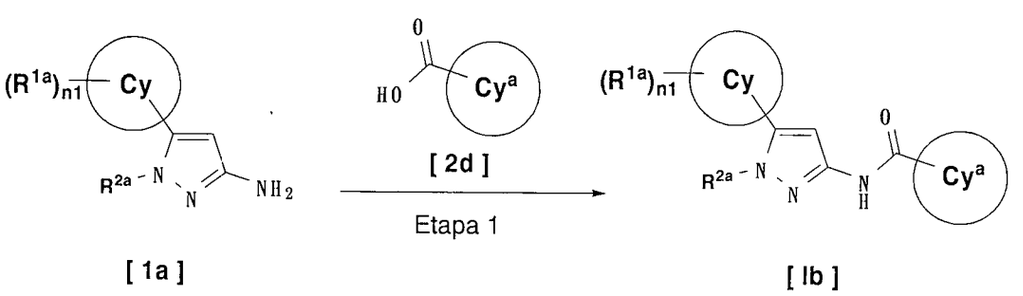
Cuando se usa una sal del Compuesto [5], la reacción se puede

realizar en presencia de una base tal como una amina orgánica tal como trietilamina; o una sal de metal alcalino tal como carbonato de sodio.

Cuando el Compuesto [I] o Compuesto [Ia] tiene un enantiómero o un isómero geométrico de éste, la reacción se puede realizar por medio de un compuesto ópticamente activo o un compuesto diastereómero individual disponible en el comercio, o tal compuesto obtenido por un método convencional. En forma alternativa, el compuesto ópticamente activo o el diastereómero individual del Compuesto [I] o Compuesto [Ia] se pueden obtener por la realización de la separación y purificación en forma apropiada durante el proceso de preparación. El compuesto para la separación y purificación incluye el Compuesto [I] o Compuesto [Ia], etc. Un método para separación y purificación incluye, por ejemplo, cromatografía en columna o HPLC preparativa.

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

Método de preparación 1-3



donde, cada símbolo de la Fórmula tiene el mismo significado definido anteriormente.

Etapa 1

De modo similar al Método de preparación 1-1 Etapa 1, se puede obtener el Compuesto [Ib] o su sal.

El Compuesto [2d] o su sal puede ser uno disponible en el

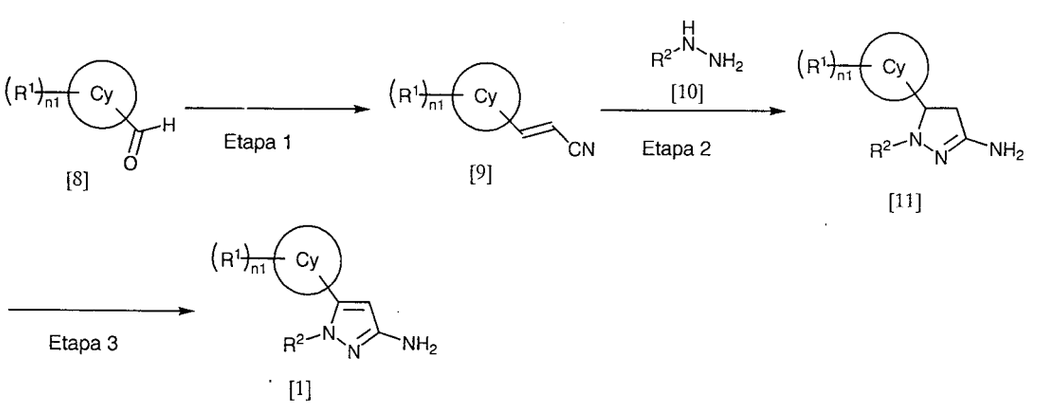
comercio, o se puede obtener con el siguiente Método de preparación 3 o un método convencional.

Cuando el Compuesto [Ib] tiene un enantiómero o un isómero geométrico, la reacción se puede llevar a cabo usando un compuesto ópticamente activo o compuesto diastereómero individual disponible en el comercio, o los compuestos que se obtienen por un método convencional. La sustancia ópticamente activa o forma de diastereómero individual del Compuesto [Ib] también se puede obtener adecuadamente por la realización de una separación-purificación durante el proceso de preparación. El Compuesto [Ib], etc. se menciona como un compuesto que se somete a separación-purificación. Como método de separación-purificación, se mencionan por ejemplo, cromatografía en columna, HPLC de aislamiento preparativo.

Método de preparación 2

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

Método de preparación 2-1



donde, cada símbolo tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

Etapa 1

El Compuesto [9] se puede obtener sometiendo al Compuesto [8] a la reacción de Wittig o la reacción de Horner-Wadswort-Emmons en un solvente en presencia de una base.

Un reactivo preferible usado en la reacción de Wittig es cloruro de cianometiltrifenil fosfonio y un reactivo preferible usado en la reacción de Horner-Wadswort-Emmons es cianometilfosfonato de dietilo.

La base incluye, por ejemplo, una base orgánica tal como trietilamina; o una base de metal alcalino tal como hidruro de sodio, ter-butóxido de potasio, carbonato de sodio y hexametildisilazida de litio (LiHMDS), con preferencia ter-butóxido de potasio.

Un solvente preferible es, por ejemplo, un solvente éter tal como tetrahidrofurano; un solvente de hidrocarburo tal como tolueno; un solvente polar tal como N,N-dimetilformamida; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente -78°C a 100°C, con preferencia aproximadamente 0°C a 40°C.

El Compuesto [8] puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede obtener por un método convencional.

Etapa 2

El Compuesto [11] o una sal de éste se puede obtener por la reacción del Compuesto [9] con el Compuesto [10] o una sal en un solvente en presencia de una base.

La base que se usa en la reacción incluye, por ejemplo, una base orgánica tal como trietilamina; y una base de metal alcalino tal como hidruro de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio, carbonato de sodio o hexametildisilazida de litio (LiHMDS), con preferencia etóxido de sodio.

Un solvente preferible es un solvente alcohólico tal como etanol; un solvente éter tal como tetrahidrofurano; un solvente de hidrocarburo tal

como tolueno; un solvente polar tal como N,N-dimetilformamida; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0°C a 150°C, con preferencia aproximadamente 20°C a 100°C.

El Compuesto [10] o una sal de éste puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede obtener por un método convencional.

Etapa 3

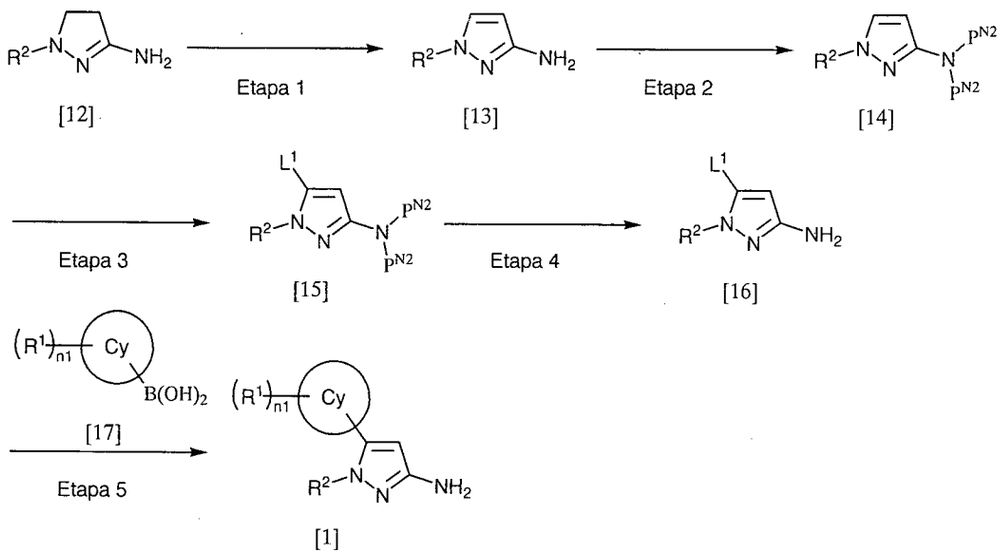
El Compuesto [1] o una sal de éste se puede obtener por la reacción del Compuesto [11] o una sal de éste con un agente oxidante en un solvente.

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

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

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0°C a 150°C, con preferencia aproximadamente 20°C a 150°C.

Método de preparación 2-2



donde, P^{N2} es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de un grupo amino; con preferencia, dos P^{N2}s se combinan entre sí con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 2,5-dimetilpirrol; L^1 es un grupo saliente, con preferencia un átomo de bromo o un átomo de yodo.; cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

Etapa 1

El Compuesto [13] o una sal de éste se puede obtener por el mismo procedimiento que en la Etapa 3 de Método de preparación 2-1.

El Compuesto [12] o una sal de éste puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede obtener por un método convencional.

Etapa 2

El Compuesto [14] se puede obtener por la introducción de P^{N2} en un grupo amino del Compuesto [13] o una sal de éste por una reacción de protección convencional. La reacción de protección se puede realizar por medio de condiciones adecuadas para cada una de las clases de P^{N2}. Por ejemplo, cuando dos P^{N2} se unen entre sí con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 2,5-dimetilpirrol, el Compuesto [14] se puede obtener por la reacción del Compuesto [13] o una sal de éste con 2,5-hexanodiona en un solvente en una condición ácida.

El ácido que se usa en la reacción incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico concentrado, ácido sulfúrico concentrado, ácido amidosulfónico, ácido p-toluensulfónico o ácido acético con preferencia ácido acético.

Un solvente preferible es, por ejemplo, un solvente alcohólico tal como etanol; un solvente éter tal como tetrahidrofurano; un solvente de hidrocarburo tal como tolueno; un solvente polar tal como N,N-dimetilformamida; un solvente de hidrocarburo halogenado tal como dicloroetano; o un solvente mixto de éstos. En forma alternativa, un ácido orgánico tal como ácido acético se puede usar como solvente.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0°C a 150°C, con preferencia aproximadamente 20°C a 120°C.

Etapa 3

El Compuesto [15] se puede obtener por la introducción de L^1 en el Compuesto [14] en un solvente en presencia de una base. Por ejemplo, cuando L^1 es un átomo de yodo, el Compuesto [15] se puede obtener por el yodado del Compuesto [14] en un solvente en presencia de una base.

La base que se usa en la reacción incluye, por ejemplo, n-butillitio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de litio o tetrametilpiperidida de litio, con preferencia n-butillitio.

El agente yodante incluye, por ejemplo, yodo, monocloruro de yodo, N-yodosuccinimida o 1-cloro-2-yodoetano, con preferencia yodo.

Un solvente preferible es, por ejemplo, un solvente éter tal como tetrahidrofurano; un solvente de hidrocarburo tal como tolueno; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente -100°C a 40°C, con preferencia aproximadamente -78°C a 20°C.

Etapa 4

El Compuesto [16] o una sal de éste se puede obtener por la eliminación de P^{N2} de Compuesto [15] por una reacción de desprotección convencional. La reacción de desprotección se puede realizar por medio de condiciones adecuadas para cada una de las clases de P^{N2}. Por ejemplo, cuando dos P^{N2}s se unen entre sí con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 2,5-dimetilpirrol, el Compuesto [16] o una sal de éste se puede obtener por el tratamiento del Compuesto [15] en un solvente en presencia de hidroxilamina. El Compuesto [16] se puede aislar como una sal, o como una forma libre después de la neutralización.

Un solvente preferible es un solvente alcohólico tal como etanol; agua; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente

40°C a 150°C, con preferencia aproximadamente 80°C a 130°C.

Etapa 5

El Compuesto [1] o una sal de éste se puede obtener sometiendo al Compuesto [16] o una sal de éste y el Compuesto [17] a la reacción de acoplamiento de Suzuki. Por ejemplo, el Compuesto [1] o una sal de éste se puede obtener por la reacción del Compuesto [16] o una sal de éste con el Compuesto [17] en un solvente con calentamiento en presencia de una base y un catalizador de paladio.

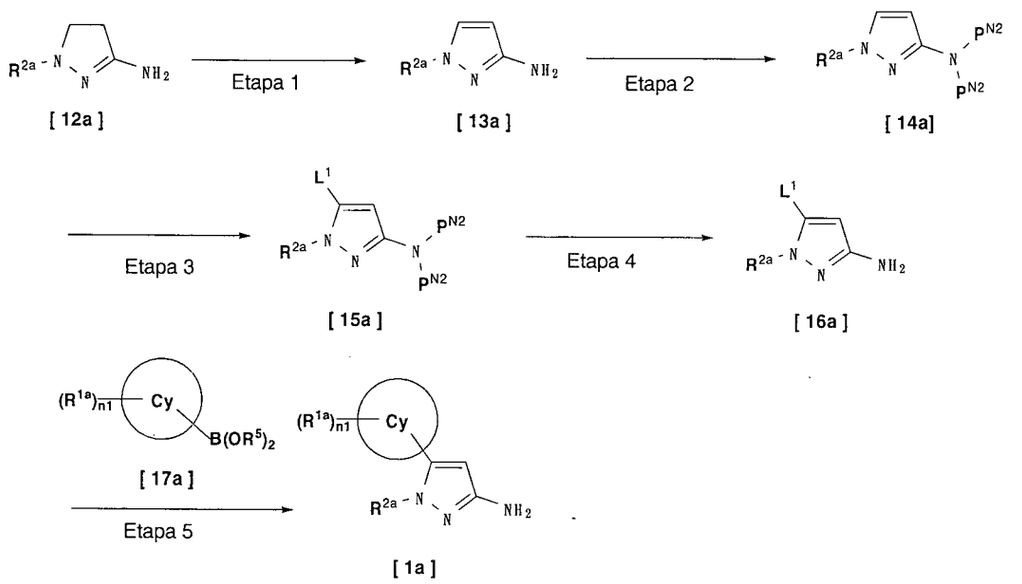
El catalizador de paladio usado en la reacción incluye, por ejemplo, Tetrakis(trifenilfosfino)paladio) o dicloruro de (bis(difenilfosfono)ferroceno)paladio-cloruro de metileno.

La base que se usa en la reacción incluye fosfato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio y trietilamina, etc.

Un solvente preferible es un solvente éter tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico y 1,2-dimetoxietano; un solvente alcohólico tal como metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol; un solvente de hidrocarburo tal como tolueno, hexano y xileno; un solvente polar tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo; o una combinación entre estos solventes y agua.

El Compuesto [17] puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede obtener por un método convencional. En forma alternativa, las reacciones de esta etapa se pueden realizar por medio de éster de ácido borónico.

Por el uso del Compuesto [12a] y Compuesto [17a] respectivamente en lugar del Compuesto [12] y Compuesto [17], el Compuesto [1a] se puede obtener de modo similar al Método de preparación 2-2.



donde, el Compuesto [17a] es éster de ácido borónico, y cada símbolo de la Fórmula tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

El Compuesto [12a] o su sal puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede obtener por un método convencional.

El Compuesto [17a] puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede obtener por un método convencional. Esta etapa se puede llevar a cabo por la reacción que usa un ácido borónico.

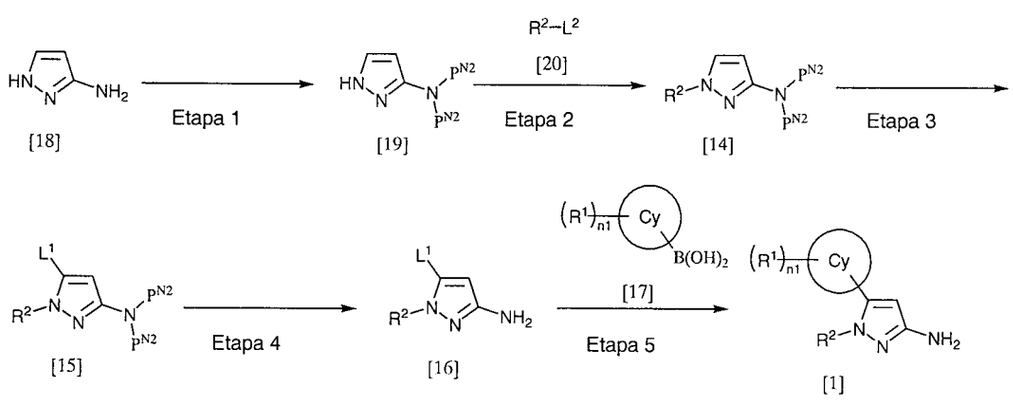
Los siguientes reactivos se mencionan como reactivos usados para obtener el Compuesto [17a].

Por ejemplo, cuando el anillo Cy es un grupo arilo C_{6-10} sustituido con un grupo saliente (con preferencia un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo p-toluensulfoniloxi, un grupo metansulfoniloxi o un grupo trifluorometansulfoniloxi) además de R^{1a}, se mencionan catalizador de paladio tal como acetato de paladio, cloruro de paladio, y tris(dibenciliden acetona)dipaladio; compuestos fosforosos orgánicos tal como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi bifenilo, 2-diciclohexil fosfino-2',4',6'-triisopropil bifenilo y 2-

diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo; compuestos de boro tal como bis(pinacolate)diboro; bases tales como acetato de potasio, carbonato de sodio, y carbonato de potasio.

Por ejemplo, cuando el anillo Cy es un grupo arilo C_{6-10} que no tiene un sustituyente diferente de R^{1a}, se mencionan reactivos de iridio tal como di-μ-metoxo bis(1,5-ciclo)(octadien)diiridio; compuestos de bipiridina tal como 4,4'-di-ter-butil-2,2'-bipiridina y 4,4'-dimetoxi-2,2'-bipiridina; compuestos de boro tal como bis(pinacolato)diboro.

Método de preparación 2-3



donde P^{N2} es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de un grupo amino; con preferencia, dos P^{N2} se unen entre sí con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 2,5-dimetilpirrol; L^1 es un grupo saliente, con preferencia un átomo de bromo o un átomo de yodo.; L^2 es un grupo saliente, con preferencia un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo dihidroxiborilo, un grupo p-toluensulfoniloxi o un grupo metansulfoniloxi; cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

Etapa 1

El Compuesto [19] se puede obtener por el mismo procedimiento de la Etapa 2 de Método de preparación 2-2.

Etapa 2

El Compuesto [14] se puede obtener por la reacción del Compuesto [19] con el Compuesto [20] en un solvente.

Por ejemplo, cuando R^2 es un grupo alquilo C_{1-8} o un grupo cicloalquilo C_{3-8} y L^2 es un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo p-toluensulfoniloxi o un grupo metansulfoniloxi, el Compuesto [14] se puede obtener por la reacción del Compuesto [19] con el Compuesto [20] en un solvente en presencia de una base.

La base que se usa en la reacción incluye, por ejemplo, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio, hidruro de sodio, con preferencia hidruro de sodio.

Un solvente preferible es, por ejemplo, un solvente éter tal como tetrahidrofurano; un solvente polar tal como N,N-dimetilformamida; un solvente alcohólico tal como etanol; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0°C a 100°C, con preferencia aproximadamente 0°C a 80°C.

Por ejemplo, cuando R^2 es un grupo arilo C_{6-10} y L^2 es un átomo de bromo o un átomo de yodo, el Compuesto [14] se puede obtener por la reacción del Compuesto [19] con el Compuesto [20] en un solvente en presencia de un reactivo metálico, un ligando y una base.

El reactivo metálico que se usa en la reacción incluye, por ejemplo, yoduro de cobre (I), óxido de cobre (I), cloruro de cobalto (II), cloruro de manganeso (II) o cloruro de hierro (III), con preferencia óxido de cobre (I).

El ligando usado en la reacción incluye, por ejemplo, salicilaldoxima, trans-1,2-ciclohexandiamina, 8-quinolinol, 1,10-fenantrolina, L-prolina, y con preferencia 8-quinolinol,.

La base que se usa en la reacción incluye, por ejemplo, hidróxido de potasio, trifosfato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o

ter-butóxido de sodio, con preferencia carbonato de cesio.

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

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 20°C a 150°C, con preferencia aproximadamente 80°C a 130°C.

Por ejemplo, cuando R^2 es un grupo arilo C_{6-10} y L^2 es un grupo dihidroxiborilo, el Compuesto [14] se puede obtener por la reacción del Compuesto [19] con el Compuesto [20] en un solvente en presencia de un reactivo de cobre y una base en aire a temperatura ambiente.

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

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

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

El Compuesto [20] puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede obtener por un método convencional.

Etapa 3

El Compuesto [15] se puede obtener por el mismo procedimiento de la Etapa 3 del Método de preparación 2-2.

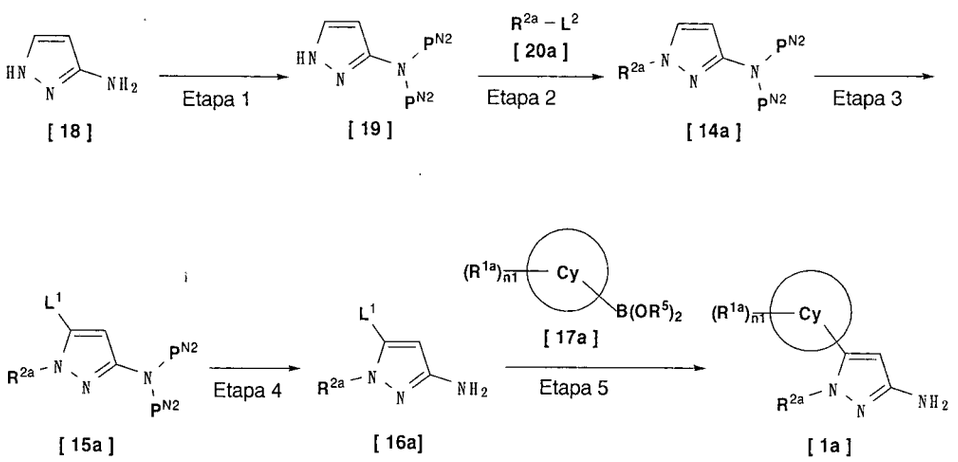
Etapa 4

El Compuesto [16] o una sal de éste se puede obtener por el mismo procedimiento de la Etapa 4 del Método de preparación 2-2.

Etapa 5

El Compuesto [1] o una sal de éste se puede obtener por el mismo procedimiento de la Etapa 5 del Método de preparación 2-2.

Por medio del Compuesto [20a] y el Compuesto [17a] respectivamente en lugar del Compuesto [20] y el Compuesto [17], El Compuesto [1a] se puede obtener de modo similar al Método de preparación 2-3.



donde, cada símbolo tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

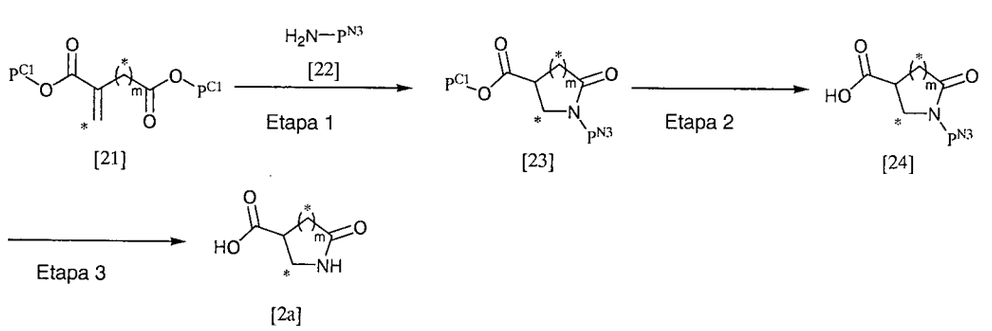
El Compuesto [20a] o su sal puede ser uno disponible en el comercio, o se puede obtener por un método convencional.

La reacción de la Etapa 5 se puede llevar a cabo usando un ácido borónico en lugar del Compuesto [17a].

Método de preparación 3

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

Método de preparación 3-1



donde P^{C1} es un grupo protector de a carboxi, grupo con preferencia a metilo, un grupo etilo, un grupo ter-butilo un grupo bencilo; P^{N3}

es un grupo protector de un grupo amino, con preferencia grupo 2,4-dimetoxibencilo; átomos de carbono con * están opcionalmente sustituidos con R^3 de modo de ser químicamente aceptable; cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

Etapa 1

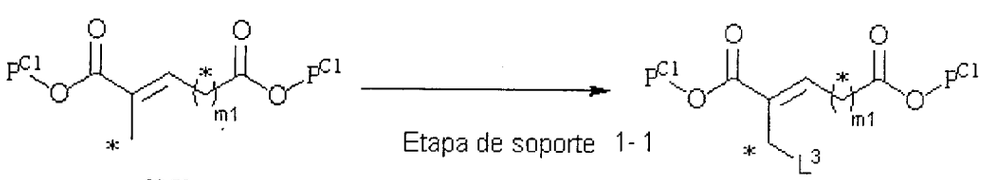
El Compuesto [23] se puede obtener por la reacción del Compuesto [21] con el Compuesto [22] en un solvente.

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

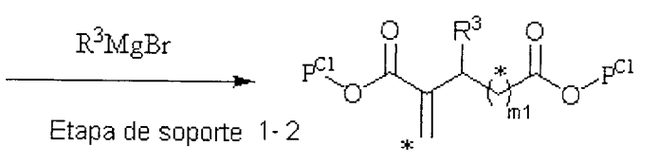
La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 20°C a 150°C, con preferencia aproximadamente 80°C a 130°C.

El Compuesto [21] puede ser un producto disponible comercial, o se puede obtener por la siguiente etapa de soporte 1 o un método convencional.

Etapa de soporte 1



[25] [26]



[21a]

donde P^{C1} es un grupo protector de un grupo carboxi, con preferencia un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ter-butilo o un grupo bencilo; m1 es 0, 1, 2 ó 3; L^3 es un grupo saliente con preferencia, un átomo de bromo; átomo de carbono con * están opcionalmente sustituidos con R^3 de modo de ser químicamente aceptables; cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

Etapa de soporte 1-1

El Compuesto [26] se puede obtener por la introducción L^3 en el Compuesto [25]. Por ejemplo, cuando L^3 es un átomo de bromo, el Compuesto [26] se puede obtener por la bromación en un solvente en presencia de un iniciador de reacción por radical.

Un iniciador de reacción por radical preferible es azobisisobutironitrilo (AIBN).

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

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

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 20°C a 130°C, con preferencia aproximadamente 40°C a 100°C.

El Compuesto [25] puede ser un producto disponible comercial, o se puede obtener por un método convencional.

Etapa de soporte 1-2

El Compuesto [21a] se puede obtener por la introducción R^3 en el Compuesto [26]. Por ejemplo, el Compuesto [21a] se puede obtener por la reacción del Compuesto [26] con un reactivo de Grignard en un solvente en presencia de un aditivo.

Un aditivo preferible es triamida hexametilfosfórica (HMPA).

Un solvente preferible es, por ejemplo, un solvente éter tal como

éter dietílico y tetrahidrofurano; un solvente polar tal como N,N-dimetilformamida; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente -78°C a 40°C, con preferencia aproximadamente -20°C a 25°C.

El reactivo de Grignard puede ser un producto disponible comercial, o se puede obtener por un método convencional.

Etapa 2

El Compuesto [24] o una sal de éste se puede obtener por la eliminación P^{C1} del Compuesto [23] por una reacción de desprotección convencional. La reacción de desprotección se puede realizar por medio de condiciones adecuadas para cada una de las clases de P^{C1}. Por ejemplo, cuando P^{C1} es un grupo metilo el Compuesto [24] o una sal de éste se puede obtener por la hidrólisis del Compuesto [23] en un solvente en presencia de una base.

La base incluye, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, con preferencia hidróxido de sodio.

Un solvente preferible es, por ejemplo, un solvente alcohólico tal como metanol; un solvente éter tal como tetrahidrofurano; agua; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0°C a 100°C, con preferencia aproximadamente 0°C a 40°C.

Etapa 3

El Compuesto [2a] o una sal de éste se puede obtener por la eliminación P^{N3} del Compuesto [24] o una sal de éste por una reacción de desprotección convencional. La reacción de desprotección se puede realizar por medio de condiciones adecuadas para cada una de las clases de P^{N3}. Por ejemplo, cuando P^{N3} es un grupo 2,4-dimetoxibencilo, el Compuesto [2a] o

una sal de éste se puede obtener por el tratamiento con un ácido en un solvente en presencia de un aditivo.

El ácido incluye, por ejemplo, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, con preferencia ácido trifluoroacético.

El aditivo incluye, por ejemplo, anisol y trietilsilano; con preferencia anisol.

Un solvente preferible es, por ejemplo, un solvente de hidrocarburo halogenado tal como diclorometano; un solvente de hidrocarburo tal como tolueno; agua; o un solvente mixto de éstos. En forma alternativa, un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético se puede usar como solvente.

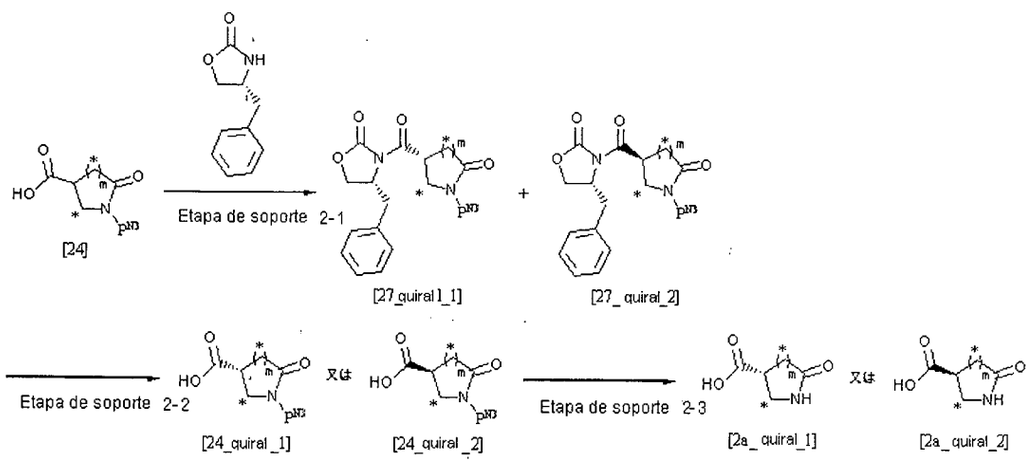
La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0°C a 130°C, con preferencia aproximadamente 25°C a 80°C.

Cuando el Compuesto [2a] tiene un isómero geométrico de éste, el diastereómero individual se puede obtener por la realización de la separación y purificación de forma apropiada durante el proceso de preparación. El compuesto para separación y purificación incluye el Compuesto [23], etc. Un método para separación y purificación incluye, por ejemplo, cromatografía en columna, o HPLC preparativa. En forma alternativa, la separación y purificación se pueden realizar después de aumentar la proporción de exceso de diastereómeros de una configuración preferible sometiendo el Compuesto [23] a una condición básica.

Los enantiómeros provenientes de un átomo de carbono asimétrico en el sitio α de un grupo carboxi del Compuesto [2a] se pueden someter a la separación y purificación como diastereómeros individuales, que se pueden obtener por la introducción de un auxiliar quiral, para dar un compuesto ópticamente activo del mismo. Por ejemplo, El Compuesto [2a_quiral_1] y [2a_quiral_2] se pueden obtener por el uso de (R)-4-bencil-2-oxazolidinona como el agente auxiliar quiral para el Compuesto [24] o una sal

de éste como se muestra en la siguiente Etapa de soporte 2.

Etapa de soporte 2



donde, los átomos de carbono con * están opcionalmente sustituidos con R^3 de modo de ser químicamente aceptables; cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

Etapa de soporte 2-1

El Compuesto [27_quiral_1] y el Compuesto [27_quiral_2] se pueden obtener por la reacción del Compuesto [24] o una sal de éste con (R)-4-bencil-2-oxazolidinona en un solvente en presencia de un agente condensante y un aditivo. En esta etapa, El Compuesto [27_quiral_1] y el Compuesto [27_quiral_2] se pueden separar y purificar por una cromatografía en columna de gel de sílice.

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

Un aditivo preferible es 4-dimetilaminopiridina, etc.

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

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0°C a 100°C, con preferencia aproximadamente 0°C a 40°C.

En forma alternativa, El Compuesto [27_quiral_1] y el

Compuesto [27_quiral_2] se pueden obtener por la conversión previa del Compuesto [24] en un cloruro de ácido, etc., y luego la reacción del compuesto resultante con (R)-4-bencil-2-oxazolidinona en presencia de una base.

Etapa de soporte 2-2

El Compuesto [24_quiral_1] o una sal de éste (o El Compuesto [24_quiral_2] o una sal de éste) se puede obtener sometiendo al Compuesto [27_quiral_1] (o El Compuesto [27_quiral_2]) a una reacción en un solvente en presencia de una base y un peróxido de hidrógeno acuoso.

La base que se usa en la reación es, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, con preferencia hidróxido de litio.

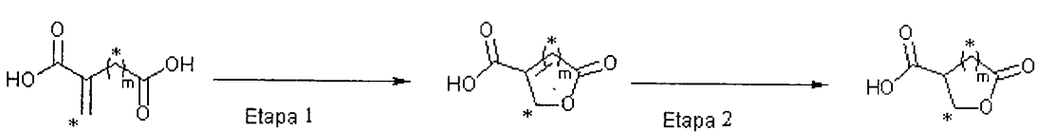
Un solvente preferible es, por ejemplo, un solvente éter tal como tetrahidrofurano; agua; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0°C a 50°C, con preferencia aproximadamente 0°C a 25°C.

Etapa de soporte 2-3

El Compuesto [2a_quiral_1] o una sal de éste (o El Compuesto [2a_quiral_2] o una sal de éste) se puede obtener por el mismo procedimiento de la Etapa 3 de Método de preparación 3-1.

Método de preparación 3-2



[28] [29] [2b]

donde los átomos de carbono con * están opcionalmente sustituidos con R^3 de modo de ser químicamente aceptables; cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

Etapa 1

El Compuesto [29] o una sal de éste se puede obtener por el tratamiento del Compuesto [28] o una sal de éste con bromo seguido por una base en un solvente.

La base incluye, por ejemplo, hidróxido de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, trietilamina, con preferencia hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de sodio.

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

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0°C a 100°C, con preferencia aproximadamente 25°C a 80°C.

El Compuesto [28] puede ser un producto disponible comercial, o se puede obtener por un método convencional.

Etapa 2

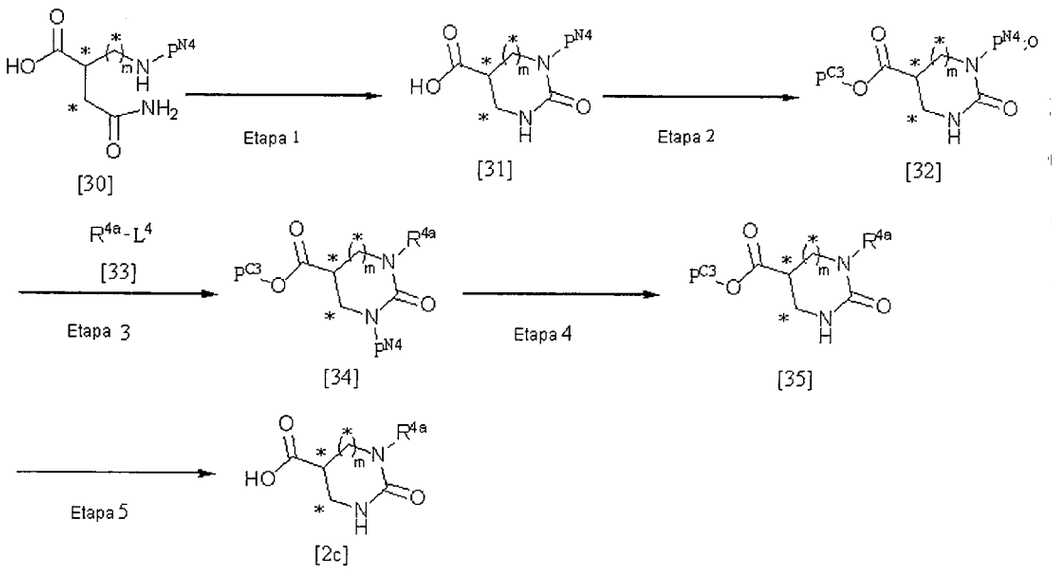
El Compuesto [2b] o una sal de éste se puede obtener por el tratamiento del Compuesto [29] o una sal de éste por medio de hidrogenación catalítica en un solvente en presencia de un catalizador metálico bajo atmósfera de hidrógeno.

El catalizador metálico incluye, por ejemplo, paladio en carbono, rodio con soporte de alúmina, níquel Raney, catalizador de Adams, con preferencia paladio en carbono.

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

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 25°C a 80°C, con preferencia aproximadamente 25°C a 50°C.

Método de preparación 3-3



donde P^{N4} es un grupo protector de un grupo amino, con preferencia grupo benciloxicarbonilo; P^{C3} es un grupo protector de un grupo carboxi, con preferencia un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ter-butilo o grupo bencilo; R^{4a} es un grupo alquilo C_{1-6}; L^4 es un grupo saliente con preferencia un átomo de halógeno; átomos de carbono con * están opcionalmente sustituidos con R^3 de modo de ser químicamente aceptables; cada uno de los otros símbolos tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

Etapa 1

El Compuesto [31] o una sal de éste se puede obtener sometiendo al Compuesto [30] o una sal de éste a la reacción de reordenamiento de Hoffman en la presencia de una base y bromo, seguido por reacción de ciclación intramolecular en un solvente.

La base incluye, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, con preferencia hidróxido de sodio.

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

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente -78°C a 100°C, con preferencia aproximadamente -40°C a 80°C.

El Compuesto [30] puede ser un producto disponible comercial, o se puede obtener por un método convencional.

Etapa 2

El Compuesto [32] se puede obtener por la introducción P^{C3} en un grupo carboxi del Compuesto [31] o una sal de éste por una reacción de protección convencional. La reacción de protección se puede realizar por medio de condiciones adecuadas para cada una de las clases de P^{C3}. Por ejemplo, P^{C3} es un grupo ter-butilo, el Compuesto [32] se puede obtener por la conversión previa del Compuesto [31] en un cloruro de ácido del mismo en un solvente, etc., y luego reacciona el compuesto resultante con alcohol ter-butílico en presencia de una base.

El reactivo usado en la reacción es, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, oxicloruro de fósforo, con preferencia oxicloruro de fósforo.

La base incluye, por ejemplo, una amina orgánica tal como trietilamina y piridina; un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio, con preferencia piridina.

Un solvente preferible es, por ejemplo, un solvente de hidrocarburo tal como tolueno; un solvente éter tal como tetrahidrofurano; un solvente de hidrocarburo halogenado tal como cloroformo; o un solvente mixto de éste.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0°C a 130°C, con preferencia aproximadamente 25°C a 80°C.

Etapa 3

El Compuesto [34] se puede obtener por el reordenamiento del P^{N4} del Compuesto [32], seguido por la introducción de R^{4a} en el compuesto reordenado en un solvente en presencia de una base.

Una base preferible es hidruro de sodio.

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

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0°C a 80°C, con preferencia aproximadamente 0°C a 25°C.

El Compuesto [33] puede ser un producto disponible comercial, o se puede obtener por un método convencional.

Etapa 4

El Compuesto [35] se puede obtener por la eliminación P^{N4} del Compuesto [34] por una reacción de desprotección convencional. La reacción de desprotección se puede realizar por medio de condiciones adecuadas para cada una de las clases de P^{N4}. Por ejemplo, cuando P^{N4} es un grupo benciloxicarbonilo, el Compuesto [35] se puede obtener al reducir el Compuesto [34] mediante hidrogenación catalítica en un solvente en presencia de a catalizador de paladio bajo atmósfera de hidrógeno.

El catalizador de paladio incluye, por ejemplo, paladio en carbono, hidróxido de paladio (II), con preferencia paladio en carbono.

Un solvente preferible es, por ejemplo, un solvente alcohólico tal como metanol; un solvente éter tal como tetrahidrofurano; un solvente éster tal como acetato de etilo; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 25°C a 80°C, con preferencia aproximadamente 25°C a 50°C.

Etapa 5

El Compuesto [2c] o una sal de éste se puede obtener por la eliminación P^{C3} del Compuesto [35] en una reacción de desprotección convencional. La reacción de desprotección se puede realizar por medio de condiciones adecuadas para cada una de las clases de P^{C3}. Por ejemplo, cuando P^{C3} es un grupo ter-butilo, el Compuesto [2c] se puede obtener por el tratamiento del Compuesto [35] en un solvente en una condición ácida.

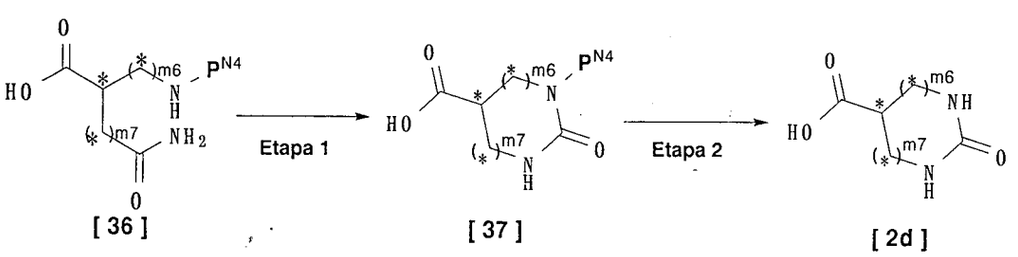
El ácido incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, con preferencia ácido trifluoroacético.

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

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0°C a 80°C, con preferencia aproximadamente 0°C a 40°C.

Cuando el Compuesto [2c] tiene un enantiómero de éste, la reacción se puede realizar por medio de un compuesto ópticamente activo disponible en el comercio o usando un producto obtenido del compuesto ópticamente activo por un método convencional.

Método de preparación 3-4



[36] [37] [2d]

donde, los átomos de carbono indicados por * en la Fórmula están opcionalmente sustituidos con R^{3a} dentro de un intervalo químicamente aceptable; además, cada símbolo tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

Etapa 1

El Compuesto [37] o una sal de éste se puede obtener de modo similar al Método de preparación 3-3 Etapa 1.

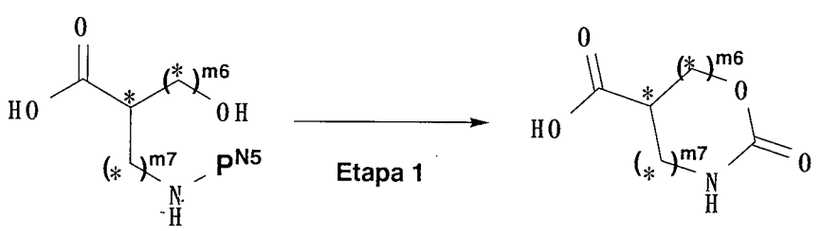
El Compuesto [36] o una sal de éste puede ser uno disponible en el comercio, o se puede obtener por un método convencional.

Etapa 2

El Compuesto [2d] o una sal de éste se puede obtener de modo similar al Método de preparación 3-3 Etapa 4.

Cuando el Compuesto [2d] tiene un enantiómero, la reacción se puede llevar a cabo por medio de un compuesto ópticamente activo disponible en el comercio o un compuesto ópticamente activo obtenido por un método convencional.

Método de preparación 3-5



[38] **[2e]**

donde, P^{N5} es un grupo protector de un grupo amino y es un grupo benciloxicarbonilo con preferencia; los átomos de carbono indicados por * están opcionalmente sustituidos con R^{3a} en un intervalo químicamente aceptable; además, cada símbolo tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

Etapa 1

El Compuesto [2e] o su sal se pueden obtener por la reacción del Compuesto [38] o su sal en presencia de una base en un solvente.

Como base, se mencionan hidróxido de sodio, hidróxido de

potasio, metóxido de sodio, se prefiere, por ejemplo, hidróxido de sodio.

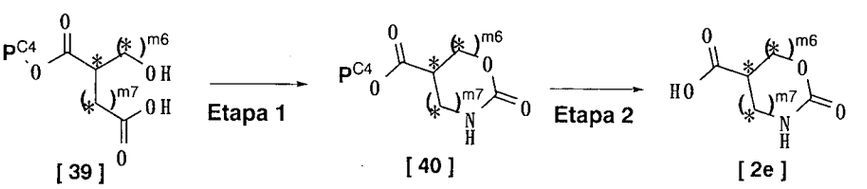
Como solvente, se prefiere, por ejemplo un solvente alcohólico tal como metanol y etanol; solvente éter tal como 1,4-dioxano; agua; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0 a 100 °C, y con preferencia es aproximadamente 25 a 50 °C.

El Compuesto [38] o su sal puede ser un producto disponible en el comercio, o se puede obtener por el método convencional.

Cuando el Compuesto [2e] tiene un enantiómero, una reacción se puede llevar a cabo usando un compuesto ópticamente activo comercial o compuesto obtenido a partir de éste por el método convencional.

Método de preparación 3-6



[39] [40] [2e]

donde, P^{C4} es un grupo protector de un grupo carboxi, y se prefieren un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ter-butilo y grupo bencilo, los átomos de carbono indicados por * están opcionalmente sustituidos con R^{3a} en un intervalo químicamente aceptable; además, cada símbolo tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

Etapa 1

El Compuesto [40] se puede obtener al someter el Compuesto [39] o su sal a la reacción de reordenamiento de Curtius después de una reacción de ciclación intramolecular en un solvente.

Como reactivo usado en la reacción, se menciona por ejemplo, azidodifenilfosforato.

Como solvente, se prefiere por ejemplo, un solvente de hidrocarburo tal como tolueno; un solvente alcohólico tal como etanol y ter-

butanol; solvente éter tal como 1,4-dioxano; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 40 a 140 °C, y con preferencia es aproximadamente 80 a 120 °C.

El Compuesto [39] o su sal puede ser un producto disponible en el comercio, o se puede obtener por el método convencional.

Etapa 2

El Compuesto [2e] o su sal se puede obtener por la eliminación de P^{C4} del Compuesto [40] por una reacción de desprotección ordinaria. La reacción de desprotección se puede llevar a cabo usando condiciones que son adecuadas de acuerdo con cada clase de P^{C4}, por ejemplo, cuando P^{C4} es bencilo, el Compuesto [2e] o su sal se puede obtener al reducir el Compuesto [40] mediante una hidrogenación catalítica en la presencia de un catalizador de paladio en un solvente bajo atmósfera de hidrógeno.

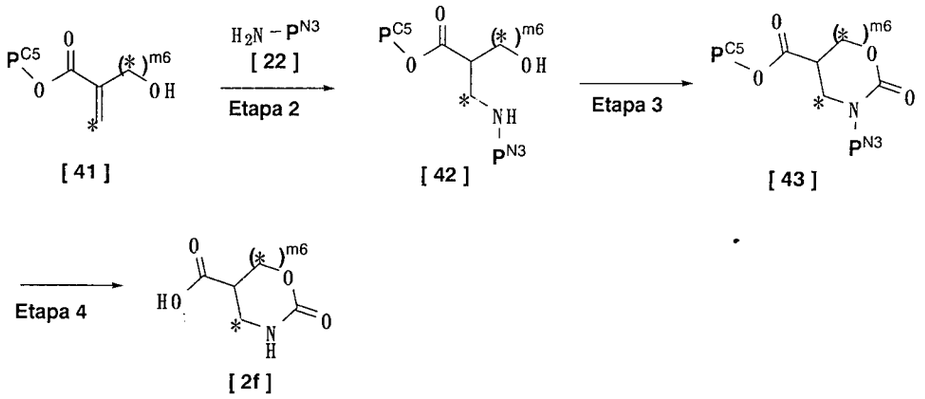
Como catalizador de paladio, se mencionan por ejemplo paladio en carbono, hidróxido de paladio(II), y se prefiere paladio en carbono.

Como solvente, se prefiere un solvente alcohólico tal como metanol; solvente éter tal como tetrahidrofurano; solvente éster tal como acetato de etilo; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 25 a 80 °C, y con preferencia es aproximadamente 25 a 50 °C.

Cuando el Compuesto [2e] tiene un enantiómero del mismo, a reacción se puede llevar a cabo usando un compuesto ópticamente activo comercial o compuesto obtenido a partir de éste por el método convencional.

Método de preparación 3-7



donde, P^{C5} es un grupo protector de un grupo carboxi, y se prefieren grupo metilo, grupo etilo, grupo ter-butilo, grupo bencilo; los átomos de carbono indicados por * están opcionalmente sustituidos con R^{3a} en un intervalo químicamente aceptable; además cada símbolo tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

Etapa 1

El Compuesto [42] se puede obtener por la reacción del Compuesto [41] con el Compuesto [22] en un solvente. El Compuesto [22] mismo se puede usar como solvente.

Como solvente, se prefiere, por ejemplo un solvente de hidrocarburo tal como tolueno; solvente alcohólico tal como metanol y etanol; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 20 a 150 °C, y con preferencia es aproximadamente 80 a 130 °C.

El Compuesto [41] puede ser un producto disponible en el comercio, o se puede obtener por el método convencional.

El Compuesto [22] puede ser un producto disponible en el comercio, o se puede obtener por el método convencional.

Etapa 2

El Compuesto [43] se puede obtener por la realización del conversión del grupo amino y un grupo hidroxi del Compuesto [42] en un solvente a un grupo carbamato.

Como reactivo usado para la reacción, se mencionan, por ejemplo carbonato de dietilo, pirocarbonato de dietilo, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), cloroformiato, y se prefiere 1,1'-carbonildiimidazol (CDI).

Como solvente, se prefiere un solvente de hidrocarburo halogenado tal como cloroformo; solvente éter tal como tetrahidrofurano; solvente de hidrocarburo tal como tolueno; solvente polar tal como piridina, acetonitrilo y N,N-dimetilformamida; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0 a 100 °C, y con preferencia es aproximadamente 0 a 40 °C.

Etapa 3

El Compuesto [2f] o su sal se puede obtener por la eliminación P^{N3} y P^{C5} del Compuesto [43] por la reacción de desprotección ordinaria. La reacción de desprotección se puede llevar a cabo usando condiciones que son adecuadas para cada clase de P^{N3} y P^{C5}, y por ejemplo, cuando P^{N3} es un grupo 2,4-dimetoxibencilo y P^{C5} es un grupo ter-butilo, el Compuesto [2f] o su sal se puede obtener al tratarlos con un ácido en la presencia de un aditivo en un solvente.

Como ácido se mencionan ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, y se prefiere ácido trifluoroacético.

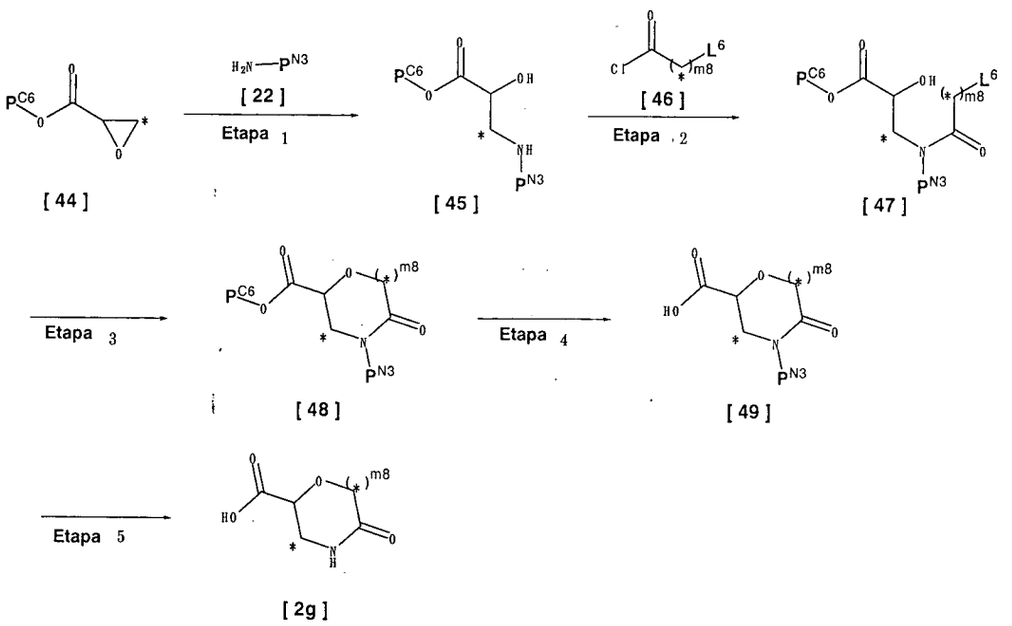
Como aditivo, se mencionan anisol, trietilsilano, y se prefiere anisol.

Como solvente, se prefiere por ejemplo un solvente de hidrocarburo halogenado tal como diclorometano; un solvente de hidrocarburo tal como tolueno; agua; o un solvente mixto de éstos. El ácido orgánico mismo

tal como un ácido trifluoroacético se puede usar como solvente.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0 a 130 °C, y con preferencia es aproximadamente 25 a 80 °C.

Método de preparación 3-8



donde, P^{C6} es un grupo protector de un grupo carboxi, y con preferencia es un grupo metilo, un grupo etilo o grupo ter-butilo; L^6 es un grupo saliente y con preferencia es un átomo de cloro o un átomo de bromo; los átomos de carbono indicados por * están opcionalmente sustituidos con R^{3a} dentro de un intervalo químicamente aceptable; además, cada símbolo tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

Etapa 1

El Compuesto [45] se puede obtener por la reacción del Compuesto [44] con el Compuesto [22] en un solvente.

El Compuesto [22] mismo se puede usar como solvente.

Como solvente, se prefiere, por ejemplo un solvente de hidrocarburo tal como tolueno; un solvente alcohólico tal como etanol y ter-butanol; solvente polar tal como acetonitrilo y N,N-dimetilformamida; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 20

a 150 °C, y con preferencia es aproximadamente 80 a 130 °C.

El Compuesto [44] puede ser un producto disponible en el comercio, o se puede obtener por el método convencional.

Etapa 2

El Compuesto [47] se puede obtener por la reacción del Compuesto [45] con el Compuesto [46] en presencia de una base en un solvente.

Como base, se mencionan amina orgánica tal como trietilamina y piridina; un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio y se prefiere trietilamina.

Como solvente, se prefiere, por ejemplo un solvente de hidrocarburo tal como tolueno; solvente éter tal como tetrahidrofurano; solvente de hidrocarburo halogenado tal como cloroformo; solvente polar tal como acetonitrilo; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente -20 a 130 °C, y con preferencia es aproximadamente 0 a 80 °C.

El Compuesto [48] puede ser un producto disponible en el comercio, o se puede obtener por el método convencional.

Etapa 3

El Compuesto [48] se puede obtener por la reacción del Compuesto [47] en presencia de una base en un solvente.

La base, incluye, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; ter-butóxido de potasio, hidruro de sodio, y se prefiere, ter-butóxido de potasio.

Como solvente, se prefiere, por ejemplo un solvente de hidrocarburo tal como tolueno; solvente éter tal como tetrahidrofurano; solvente alcohólico tal como ter-butanol; solvente polar tal como N,N-dimetilformamida; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0 a 130 °C, y con preferencia es aproximadamente 25 a 80 °C.

Etapa 4

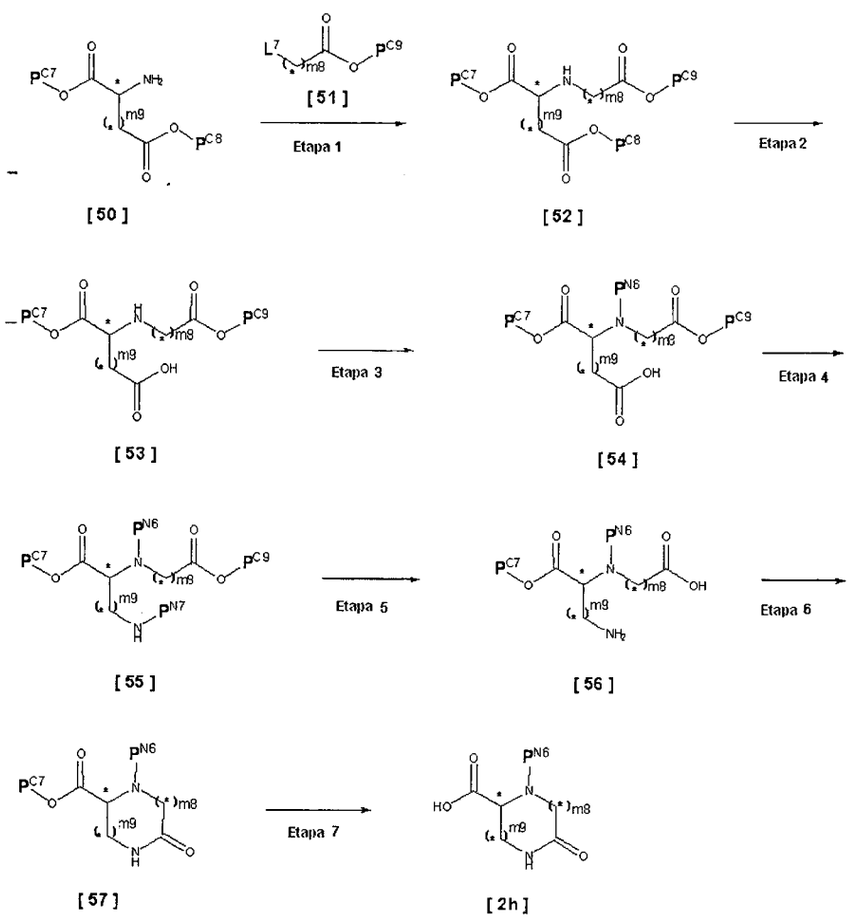
El Compuesto [59] o su sal se pueden obtener mediante el mismo procedimiento como la Etapa 2 del método de preparación 3-1.

Etapa 5

El Compuesto [2g] o su sal se puede obtener mediante el mismo procedimiento como la Etapa 3 del método de preparación 3-1.

Un enantiómero derivado de un átomo de carbono asimétrico de la posición alfa de un grupo carboxi de los Compuestos [2g] se puede obtener de modo similar Etapa de soporte 2 de Método de preparación 3-1.

Método de preparación 3-9



donde, P^{C7} es un grupo protector de un grupo carboxi y se prefieren un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ter-butilo, y grupo bencilo; P^{C8} es un grupo protector de un grupo carboxi y se prefieren un grupo metilo,

un grupo etilo, un grupo ter-butilo, o grupo bencilo; P^{C9} es un grupo protector de un grupo carboxi y se prefieren un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ter-butilo, o grupo bencilo; P^{N6} es un grupo protector de un grupo amino y con preferencia es un grupo ter-butoxicarbonilamino; P^{N7} es un grupo protector de un grupo amino y con preferencia es un grupo benciloxicarbonilo: L^7 es un grupo saliente y con preferencia es un átomo de cloro o un átomo de bromo: los átomos de carbono indicados por * están opcionalmente sustituidos con R^{3a} en un intervalo químicamente aceptable; además, cada símbolo tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

Etapa 1

El Compuesto [52] o su sal se puede obtener por la reacción del Compuesto [50] o su sal con el Compuesto [51] en presencia de una base en un solvente.

Como una base, se mencionan amina orgánica tal como trietilamina y piridina; un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio, y se prefiere, por ejemplo carbonato de potasio.

Como solvente, se prefiere, por ejemplo un solvente de hidrocarburo tal como tolueno; solvente éter tal como tetrahidrofurano; solvente de hidrocarburo halogenado tal como cloroformo; solvente polar tal como acetonitrilo; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0 a 130 °C, y con preferencia es aproximadamente 25 a 80 °C.

El Compuesto [50] o su sal puede ser un producto disponible en el comercio, o se puede obtener por el método convencional. El Compuesto [51] puede ser un producto disponible en el comercio, o se puede obtener por el método convencional.

Etapa 2

El Compuesto [53] o su sal se puede obtener por la eliminación P^{C8} del compuesto [52] o su sal por una reacción de desprotección ordinaria. La reacción de desprotección se puede llevar a cabo usando condiciones que son adecuadas de acuerdo con cada clase de P^{C8}, por ejemplo, cuando P^{C3} es un grupo ter-butilo, el Compuesto [53] o su sal se puede obtener de modo similar a la Etapa 5 del Método de preparación 3-3.

Etapa 3

El Compuesto [54] o su sal se puede obtener por la introducción de P^{N6} en un grupo amino del Compuesto [53] o su sal por una reacción de protección ordinaria. La reacción de protección se puede llevar a cabo usando condiciones que son adecuadas de acuerdo con cada clase de P^{N6}, por ejemplo, cuando P^{N6} es un grupo ter-butoxicarbonilamino, el Compuesto [54] o su sal se puede obtener por la reacción con bicarbonato de di-ter-butilo en presencia de una base en un solvente.

Como una base, se mencionan una amina orgánica tal como trietilamina y piridina; un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio e hidrogenocarbonato de sodio, se prefiere por ejemplo, trietilamina.

Como solvente, se prefiere por ejemplo un solvente de hidrocarburo tal como tolueno; solvente éter tal como tetrahidrofurano; solvente de hidrocarburo halogenado tal como cloroformo; solvente polar tal como acetonitrilo; agua; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0 a 130 °C, y con preferencia es aproximadamente 25 a 50 °C.

Etapa 4

El Compuesto [55] se puede obtener sometiendo el Compuesto [54] o su sal a la reacción de reordenamiento de Curtius en reacción en

presencia de alcohol en un solvente.

Como reactivo usado en la reacción, se menciona por ejemplo difenilfosforil azida.

Como alcohol usado en la reacción, se mencionan alcohol bencílico, ter-butanol, y se prefiere por ejemplo alcohol bencílico.

Como solvente, se prefiere, por ejemplo un solvente de hidrocarburo tal como tolueno; solvente éter tal como 1,4-dioxano; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 25 a 140 °C, y con preferencia es aproximadamente 80 a 120 °C.

Etapa 5

El Compuesto [56] o su sal se puede obtener por la eliminación P^{N7} y P^{C9} del Compuesto [55] por una reacción de desprotección ordinaria. La reacción de desprotección se puede llevar a cabo usando condiciones que son adecuadas de acuerdo con cada clase de P^{N7} y P^{C9}, por ejemplo, P^{N7} es un grupo benciloxicarbonilo, y P^{C9} es bencilo, el Compuesto [58] o su sal se puede obtener mediante la reducción del Compuesto [57] por hidrogenaciones catalíticas en la presencia de un catalizador metálico en un solvente.

Como catalizador metálico, se mencionan paladio en carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio (II), y se prefiere, paladio en carbono.

Como solvente, se prefieren, por ejemplo un solvente alcohólico tal como metanol y etanol; solvente éter tal como tetrahidrofurano, un solvente éster tal como acetato de etilo, agua, y/o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 25 a 80 °C, y con preferencia es aproximadamente 25 a 50 °C.

Etapa 6

El Compuesto [57] se puede obtener por la reacción del Compuesto [56] o su sal en presencia de agentes condensantes y aditivos en

un solvente.

Como un agente condensante, se prefieren diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC · HCl), diisopropilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o difenilfosforil azida.

Como un aditivo, se prefieren 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (HOAt), N-hidroxisuccinimida(HOSu), etc. En un caso se puede añadir como aditivos 4-Dimetilaminopiridina etc.

Como solvente, se prefiere un solvente de hidrocarburo halogenado tal como cloroformo; solvente éter tal como tetrahidrofurano; solvente polar tal como piridina, acetonitrilo y N,N-dimetilformamida; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0 a 100 °C, y con preferencia es aproximadamente 0 a 40 °C.

Cuando se usa una sal ácida del Compuesto [56], la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como una base orgánica tal como trietilamina; una sal de metal alcalino tal como carbonato de sodio, etc.

Etapa 7

El Compuesto [2h] o su sal se puede obtener por la eliminación P^{C7} del Compuesto [57] por una reacción de desprotección ordinaria. La reacción de desprotección se puede llevar a cabo usando condiciones que son adecuadas de acuerdo con cada clase de P^{C7}. Por ejemplo, cuando P^{C7} es un grupo metilo, el Compuesto [2h] o su sal se pueden obtener por la hidrólisis del Compuesto [57] en presencia de una base en un solvente.

Como una base, se mencionan hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y se prefiere, por ejemplo hidróxido de sodio.

Como solvente, se prefiere, por ejemplo un solvente alcohólico tal como metanol; solvente éter tal como tetrahidrofurano; agua; o un solvente mixto de éstos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0 a 100 °C, y con preferencia es aproximadamente 0 a 40 °C.

Cuando los Compuestos [2h] tienen un enantiómero, la reacción se puede llevar a cabo usando un compuesto ópticamente activo comercial o un compuesto obtenido a partir de éste por un método convencional.

Cuando se usan el Compuesto [2h] o su sal, el Compuesto [Ib] o su sal se puede obtener al tratar mediante el mismo procedimiento que el método de preparación 1-3, después de la eliminación P^{N6} por una reacción de desprotección ordinaria. La reacción de desprotección se puede llevar a cabo usando condiciones que son adecuadas de acuerdo con cada clase de P^{N6}. Por ejemplo, cuando P^{N6} es un grupo ter-butoxicarbonilo, se puede obtener el Compuesto [Ib] o su sal de modo similar al Método de preparación 1-2 Etapa 2.

EJEMPLOS

Las preparaciones de un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable se ilustran específicamente con los Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a éstos.

Las estereoquímicas en las fórmulas estructurales químicas de los compuestos se abrevian parcialmente en los Ejemplos.

Los aparatos y condiciones de medición usados en los ejemplos son los siguientes.

Condiciones de análisis de HPLC 1

Método de preparación para el solvente A: Dihidrato de fosfato

hidrógeno de sodio (2.34 g) se disolvió en agua (3000 ml) para ajustarse al pH 2.6 por medio de ácido fosfórico (1.02 ml).

Instrumento de medición: sistema HPLC SHIMADZU CORPORATION Cromatografía líquida de alto rendimiento Prominence

Columna: DAICEL CHIRALPAK AD-3R 4.6 mmφ × 150 mm

Temperatura de columna: 40°C

Fase móvil: (solvente A) 10 mM de regulador de pH de fosfato (sodio) (pH 2.6), (solvente B) acetonitrilo

Solvente A: Solvente B = 60:40 (flujo de 12 minutos).

Caudal: 0.5 ml/min

Detección: UV (220 nm)

Condiciones de análisis de HPLC 2

Preparación del solvente A: Dihidrato de dihidrógeno fosfato de sodio (2.34 g) se disolvió en agua (3000 ml), y su pH se ajustó a 2.6 usando ácido fosfórico (1.02 ml).

Instrumento de medición: sistema HPLC SHIMADZU CORPORATION Cromatografía líquida de alto rendimiento Prominence

Columna: DAICEL CHIRALPAK AD-3R 4.6 mmφ × 150 mm

Temperatura de columna: 40°C

Fase móvil: (solvente A) 10 mM de regulador de pH de fosfato (sodio) (pH 2.6), (solvente B) acetonitrilo

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

Caudal: 0.5 ml/min

Detección: UV (220 nm)

Condiciones de análisis de HPLC 3

Instrumento de medición: sistema HPLC SHIMADZU

CORPORATION Cromatografía líquida de alto rendimiento Prominence

Columna: DAICEL CHIRALCEL OD-3R 4.6 mmφ × 250 mm

Temperatura de columna: 40°C

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

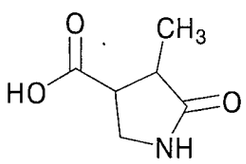
Solvente A: Solvente B = 10:90 constante (flujo de 30 minutos).

Caudal: 0.3 ml/min

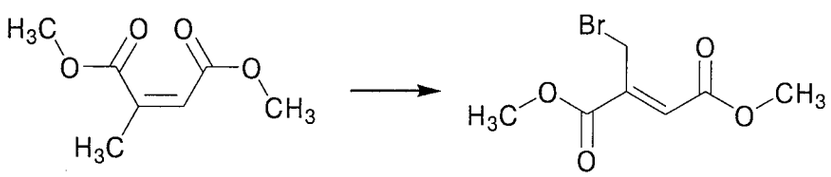
Detección: UV (254 nm)

Se usó RMN con 400 MHz.

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



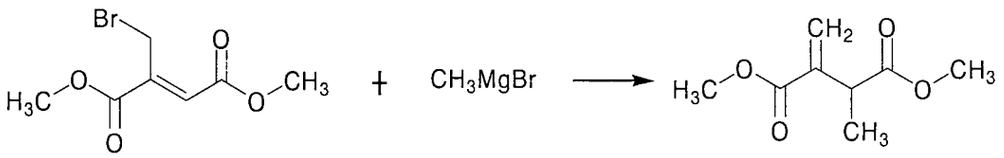
(1) dimetil éster del ácido (Z)-2-Bromometil-2-butenedioico



A una solución de dimetil éster del ácido (Z)-2-metil-2-butenedioico (15.3 g) en tetracloruro de carbono (300 ml) se añadieron N-bromosuccinimida (25.8 g) y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (319 mg), y la mezcla se agitó durante 36 horas a reflujo. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, la sustancia insoluble se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 18/1) para dar el compuesto del título (19.6 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.83 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 6.84 (s, 1H).

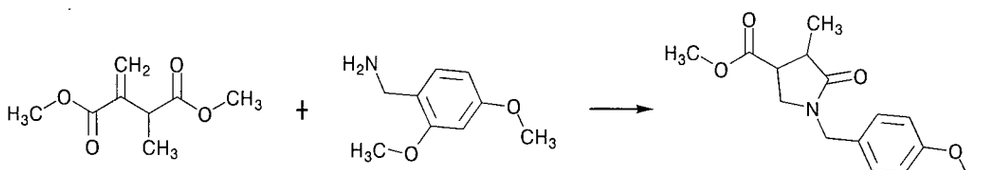
(2) dimetil éster del ácido 2-Metil-3-metilensuccínico



A una solución de dimetil éster del ácido (Z)-2-bromometil-2-butenodioico (19.3 g) y triamida del ácido hexametilfosfórico (70 ml) en éter dietílico (200 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 1.12 M en tetrahidrofurano, 100 ml) durante 1 hora a -20°C y se agitó durante 1 hora adicional. A esta mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 M (18 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml), y luego la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con éter dietílico (200 ml). La fase orgánica resultante se lavó con agua dos veces seguido por una solución acuosa saturada de cloruro de sodio una vez, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/cloroformo = 1/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (9.92 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.38 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 3.62 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 3.69 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.72 (s, 1H), 6.34 (s, 1H).

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

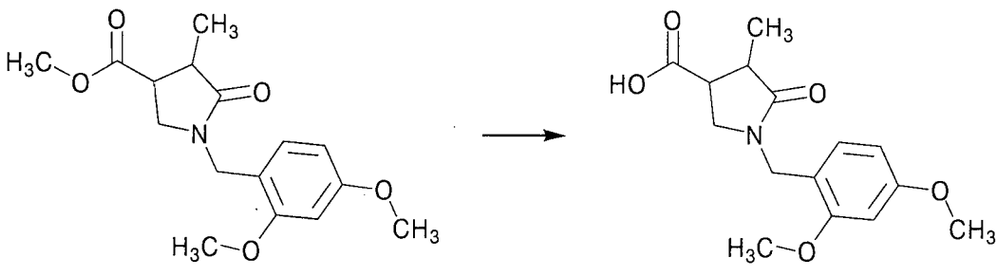


A una solución de dimetil éster del ácido 2-metil-3-metilenesuccínico (9.81 g) en tolueno (100 ml) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (9.72 g) y la mezcla se agitó durante 3 días a reflujo. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/cloroformo = 1/1 a 0/1) para dar el compuesto del título (14.2 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) cis δ: 1.13 (d, 3H, J = 7.5 Hz), 2.75-2.86 (m, 1H), 3.22-3.34 (m, 2H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.80 (bs, 6H), 4.41 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 4.47 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 6.42-6.48 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 1H). trans δ: 1.30 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 2.66-2.80 (m, 2H), 3.31-3.43 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 4.41 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 4.45 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 6.41-6.47 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 1H).

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

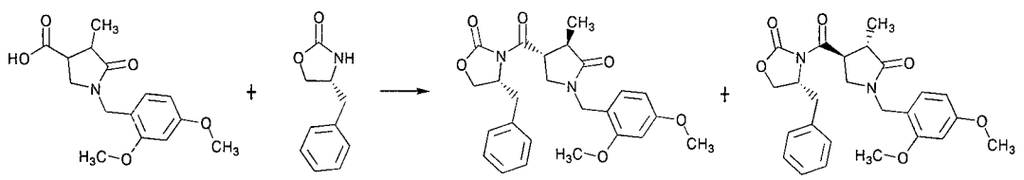


A una solución de una mezcla de metil éster del ácido (cis)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico y metil éster del ácido (trans)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (14.2 g) en metanol (150 ml) se añadió metóxido de sodio (aproximadamente solución 5 M en metanol, 28 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y luego se calentó a 55°C y se agitó durante 3 horas. A esta solución de reacción se añadió metóxido de sodio (aproximadamente solución 5 M en metanol, 10 ml), y la mezcla se agitó a 55°C durante 2 horas adicionales. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego agua (50 ml) se añadió a ésta, y la mezcla se agitó durante la noche. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar etanol. Al residuo resultante se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M (105 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica resultante

se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto crudo del compuesto del título (14.0 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.32 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 2.69-2.84 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 4.43 (s, 2H), 6.41-6.47 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 1H).

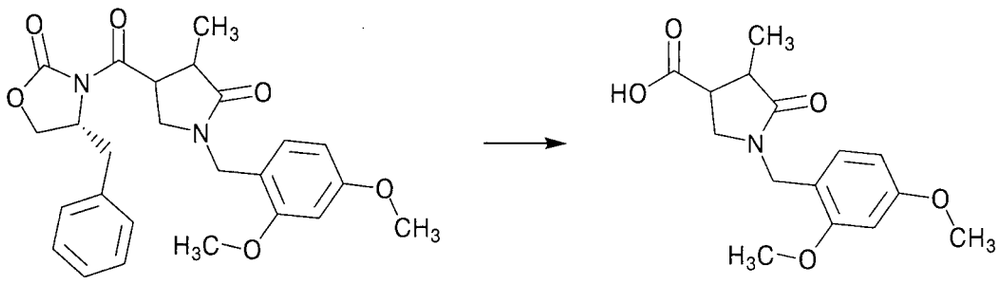
(5) Compuesto ópticamente activo de (R)-4-bencil-3-[(trans)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carbonil]-2-oxazolidinona



A una solución del producto crudo de ácido (trans)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (14.0 g) en cloroformo (60 ml) se añadieron sucesivamente (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (8.15 g), WSC·HCl (9.70 g), 4-dimetilaminopiridina (2.81 g), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Esta solución de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 a 1/3) para dar el compuesto del título (componente de polaridad menor 11.4 g, componente de polaridad mayor 10.1 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) componente de polaridad menor δ: 1.31 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.94-3.03 (m, 1H), 3.19-3.30 (m, 2H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.96-4.03 (m, 1H), 4.19-4.23 (m, 2H), 4.41 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 4.49 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 4.63-4.70 (m, 1H), 6.42-6.46 (m, 2H), 7.10-7.21 (m, 3H), 7.27-7.37 (m, 3H). componente de polaridad mayor δ: 1.26 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.67-2.75 (m, 1H), 2.97-3.08 (m, 1H), 3.15-3.24 (m, 1H), 3.63-3.93 (m, 8H), 4.17-4.28 (m, 3H), 4.36-4.56 (m, 2H), 4.63-4.73 (m, 1H), 6.39-6.56 (m, 2H), 7.11-7.21 (m, 3H), 7.27-7.39 (m, 3H).

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



A una solución de monohidrato de hidróxido de litio (1.26 g) en agua (30 ml) se añadió gota a gota 30 % en peso de solución acuosa de peróxido de hidrógeno (7.0 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A esta solución de reacción se añadió tetrahidrofurano 30 ml, y luego una solución del componente de polaridad menor de (R)-4-bencil-3-[(trans)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carbonil]-2-oxazolidinona (11.4 g) en tetrahidrofurano (90 ml) se añadió gota a gota a ésta y luego la mezcla se agitó durante 1 hora adicional. A esta solución de reacción se añadió gota a gota una solución de sulfito hidrógeno de sodio (7.18 g) en agua (50 ml), y luego la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetato de etilo = 1/1 a 1/2, cloroformo/metanol = 5/1) para proporcionar un producto crudo del compuesto del título (8.11 g). Un análisis del sólido mediante las condiciones de análisis de HPLC 1 mostró que un isómero con tiempo de retención más corto fue un producto principal.

Un isómero con tiempo de retención más corto (tiempo de retención 5.7 minutos)

Un isómero con tiempo de retención más largo (tiempo de retención 6.5 minutos)

En forma alternativa, el compuesto del título se puede preparar de acuerdo con el siguiente método.

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



Ácido (trans)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (1.0 g), (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol (434 mg), acetonitrilo (10 ml) y agua (0.9 ml) se mezclaron, y agitaron a reflujo para disolver. Esta solución mixta se agitó a 50°C durante 6 horas, y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Un sólido precipitado de esta solución mixta se recolectó por filtración, se lavó con acetonitrilo (6 ml), y se secó a presión reducida para proporcionar un sólido 1 del compuesto del título (572 mg). Un análisis del sólido 1 en condiciones de análisis de HPLC 1 mostró que un isómero con tiempo de retención más corto fue el producto principal.

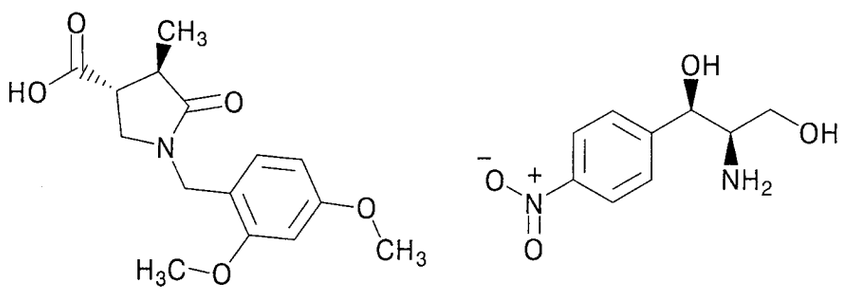
Un isómero con tiempo de retención más corto (tiempo de retención 5.7 minutos)

Un isómero con tiempo de retención más largo (tiempo de retención 6.5 minutos)

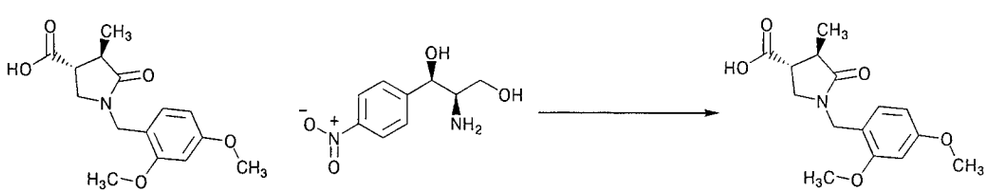
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.11 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.43-2.53 (m, 1H), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 1H), 3.14-3.22 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H, J = 9.3, 9.3 Hz), 3.38 (dd, 1H, J = 11.3, 4.8 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.19 (d, 1H, J = 14.5 Hz), 4.29 (d, 1H, J = 14.5 Hz), 4.73 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 6.46 (dd,

1H, J = 8.1, 2.4 Hz), 6.54 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.19 (d, 2H, J = 8.5 Hz).

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



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



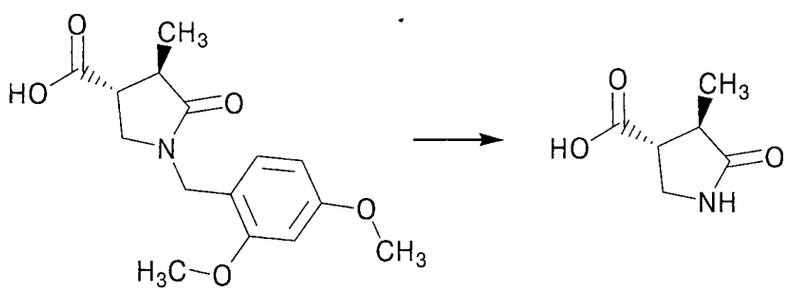
Una sal diastereomérica de ácido (3R,4R)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico y (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol (10.0 g) se mezcló con acetato de etilo (38 ml), hidrogenosulfato de potasio (2.4 g) y agua (38 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La fase orgánica se separó, y una fase acuosa separada se extrajo de nuevo dos veces con acetato de etilo (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron 2-propanol (2.2 ml) y éter diisopropílico (45 ml), y la mezcla se agitó. La sustancia insoluble se recolectó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de éter

diisopropílico, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (4.3 g). Un análisis de éste sólido en las condiciones de análisis de HPLC 1 mostró que un isómero con tiempo de retención más corto fue el producto principal.

Un isómero con tiempo de retención más corto (tiempo de retención 5.7 minutos)

Un isómero con tiempo de retención más largo (tiempo de retención 6.5 minutos)

(7) ácido (3R,4R)-4-Metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



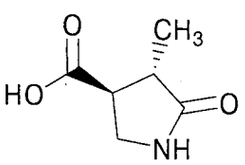
A un producto crudo de ácido (3R,4R)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (8.11 g) se añadieron anisol (3.76 ml) y ácido trifluoroacético (40 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter diisopropílico, y la mezcla se agitó. La sustancia insoluble se recolectó por filtración, y se secó a presión reducida para proporcionar un producto crudo del compuesto del título (2.23 g). Al sólido resultante se añadió etanol (8 ml), y se calentó la mezcla a reflujo para disolver, y luego la solución se agitó a temperatura ambiente. Un sólido precipitado de la solución mixta se recolectó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de etanol, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1.36 g).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.10 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.40 (dq, 1H, J = 9.0, 7.3 Hz), 2.83 (ddd, 1H, J = 9.0, 8.6, 7.6 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 10.0, 7.6

Hz), 3.37 (dd, 1H, J = 10.0, 8.6 Hz), 7.66 (s, 1H), 12.58 (s, 1H).

Asimismo, el componente de polaridad alta de (R)-4-bencil-3-[(trans)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carbonil]-2-oxazolidinona (10.1 g) se sometió a las mismas reacciones y pos-tratamiento como se describió anteriormente para proporcionar ácido (3S,4S)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (1.53 g) como el isómero óptico del compuesto del título.

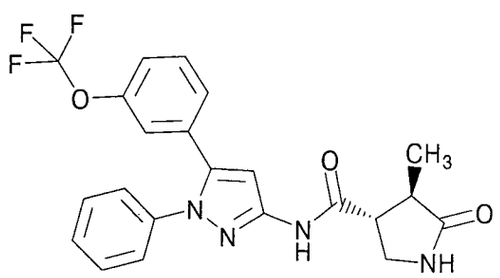
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.10 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.40 (dq, 1H, J = 9.0, 7.3 Hz), 2.83 (ddd, 1H, J = 9.0, 8.6, 7.6 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 10.0, 7.6 Hz), 3.37 (dd, 1H, J = 10.0, 8.6 Hz), 7.66 (s, 1H), 12.58 (s, 1H).



Preparación 2

EJEMPLO 1

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



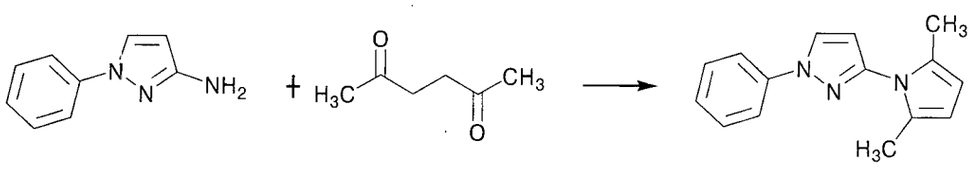
(1) 1-Fenil-1H-pirazol-3-ilamina



A una solución de 1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilamina (50.0 g) en N,N-dimetilformamida (150 ml) y 1,4-dioxano (500 ml) se añadió 3,4,5,6-tetracloro-1,4-benzoquinona (84.0 g) bajo enfriamiento con hielo durante 20 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (400 ml) bajo enfriamiento con hielo durante 25 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla fue filtrada a través de Celite para remover la sustancia insoluble, y se eluyó con acetato de etilo (250 ml×3), y luego el filtrado se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica resultante se lavó sucesivamente con agua (300 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (300 ml). La fase acuosa separada se extrajo dos veces con acetato de etilo (300 ml). A las fases orgánicas combinadas se añadieron sulfato de sodio anhidro (50 g) y gel de sílice (50 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Esta mezcla se filtró con gel de sílice (100 g) en Celite, y se sometió a elución con acetato de etilo (250 ml×3). El filtrado se concentró, y éter diisopropílico (500 ml) se añadió al residuo resultante, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La sustancia insoluble se recolectó por filtración, se lavó dos veces con éter diisopropílico (100 ml), y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (12.2 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.81 (br s, 2H), 5.85 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.69 (d, 1H, J = 2.4 Hz).

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

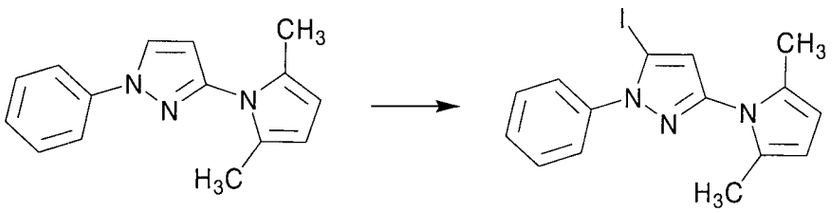


A una solución de 1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (32.7 g) en ácido acético (330 ml) se añadió 2,5-hexanodiona (25 ml), y la mezcla se agitó

durante 3 horas a reflujo. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego ácido acético, se concentró a presión reducida, y luego se añadió tolueno (100 ml) a la misma y la mezcla se concentró adicionalmente. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo 100/1 a 20/1) para dar el compuesto del título (41.8 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.19 (s, 6H), 5.90 (s, 2H), 6.39 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.72-7.73 (m, 2H), 7.98 (d, 1H, J = 2.4 Hz).

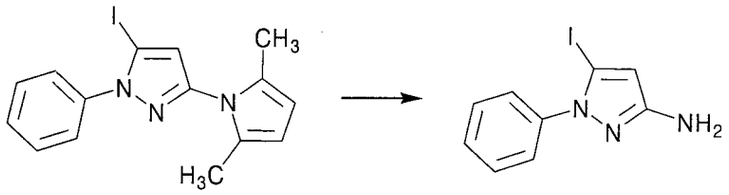
(3) 3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-5-yodo-1-fenil-1H-pirazol



A una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1-fenil-1H-pirazol (14.6 g) en tetrahidrofurano (80 ml) enfriada a -78°C se añadió n-butillitio (solución 1.6 M en n-hexano, 24 ml) durante 5 minutos, y luego la mezcla se agitó durante 1 hora. A esta mezcla se añadió a solución de yodo (15.7 g) en tetrahidrofurano (30 ml) durante 10 minutos, y la mezcla se agitó durante 1.5 horas adicionales. A esta mezcla se añadieron sucesivamente agua (5 ml) y una solución saturada acuosa de sulfito ácido de sodio (30 ml), y luego la mezcla se calentó a 0°C, y se añadió agua adicional (150 ml) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Un precipitado sólido se recolectó por filtración, se lavó con agua y una pequeña cantidad de metanol, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (13.0 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.19 (s, 6H), 5.88 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.44-7.53 (m, 3H), 7.57-7.60 (m, 2H).

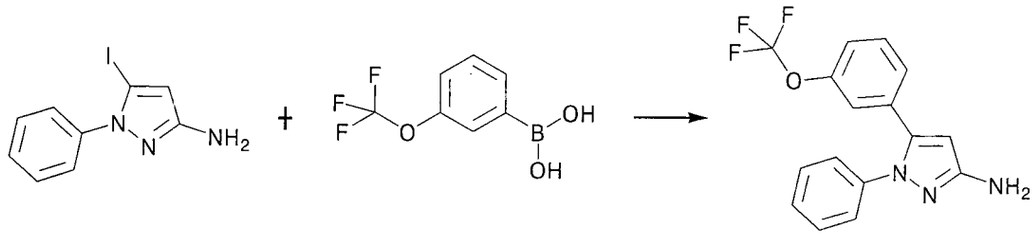
(4) 5-Yodo-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina



A una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-5-yodo-1-fenil-1H-pirazol (12.2 g) en etanol/agua (2/1.180 ml) se añadieron sucesivamente cloruro de hidroxilamonio (46.6 g) y trietilamina (9.3 ml), y la mezcla se agitó a 95°C durante 72 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una solución acuosa 8 M de hidróxido de sodio (80 ml), y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Esta fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título (9.1 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.77 (br s, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.35-7.51 (m, 5H).

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

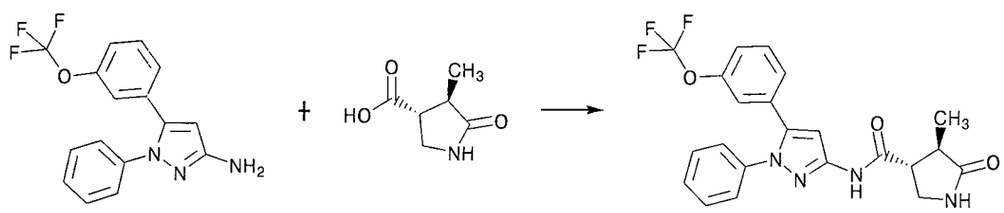


A una solución de 5-yodo-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (605 mg) en éter etilen glicol dimetílico (12 ml) se añadieron sucesivamente ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico (481 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (6 ml), triciclohexilfosfina (119 mg), acetato de paladio (48 mg), y la mezcla se agitó durante 2 horas a reflujo. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la misma y luego la mezcla se filtró

a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (298 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.79 (br s, 2H), 5.95 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.13-7.34 (m, 8H).

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



A una solución de 1-fenil-5-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-1H-pirazol-3-ilamina (79 mg) en N,N-dimetilformamida (0.8 ml) se añadieron sucesivamente ácido (3R,4R)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (46 mg) preparado en la Preparación 1, HOBt·H_2O (57 mg) y WSC·HCl (71 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta solución de reacción se añadieron agua y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina con gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (63 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.55 (ddd, 1H, J = 9.3, 8.8, 8.8 Hz), 3.04 (dq, 1H, J = 9.3, 7.3 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.8, 8.8

Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.8, 8.8 Hz), 7.03 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.26 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 7.35-7.45 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.68 (s, 1H), 10.99 (s, 1H).

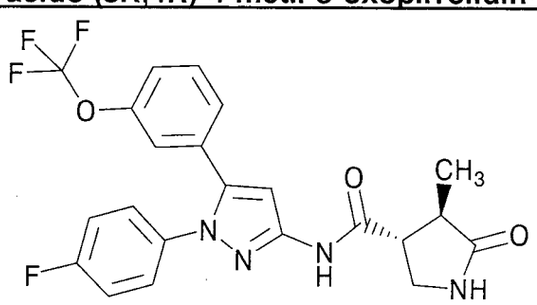
(7) Cristales de ([1-fenil-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-3-il]amida) del ácido (3R,4R)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

El compuesto del título se disolvió en acetato de etilo a 90°C, y se recritalizó por la adición de heptano a la misma temperatura para proporcionar un cristal del compuesto del título. Además, el cristal correspondiente se suspendió como antes en agua a 100°C para dar otros cristales del compuesto del título.

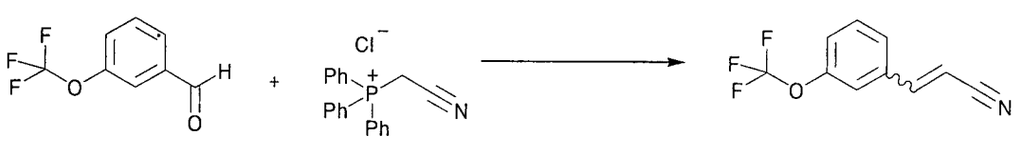
Preparación 3

EJEMPLO 2

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



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



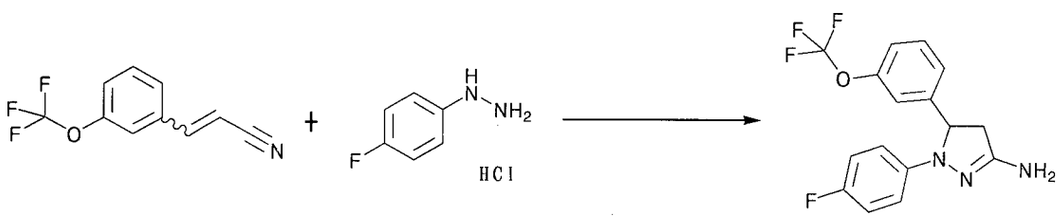
A una suspensión de cloruro de (cianometil)trifenilfosfonio (2.89 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió ter-butóxido de potasio (942 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta solución de reacción se añadió 3-trifluorometoxibenzaldehído (1.33 g) bajo enfriamiento con hielo, y luego la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante la noche. A esta solución de reacción se añadió n-hexano (20 ml), y la sustancia insoluble se filtró, y luego el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (1.28 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) forma (E) δ: 5.92 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.27-7.49 (5H, m).

isómero (Z) δ: 5.55 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.35-7.52 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 8.0 Hz).

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

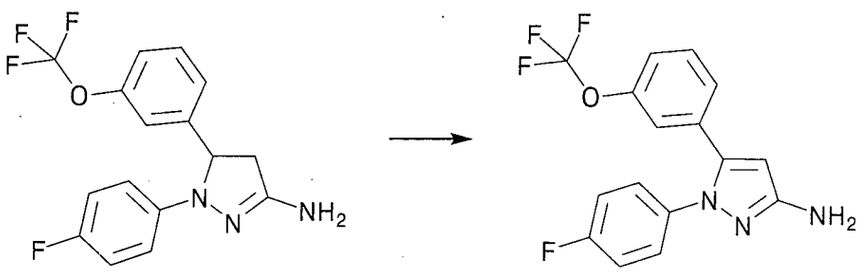


A una solución de una mezcla de (E)-3-(3-(trifluorometoxi)fenilo)acrilonitrilo y (Z)-3-(3-(trifluorometoxi)fenilo)acrilonitrilo (1.28 g) en etanol (13 ml) se añadieron sucesivamente clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (979 mg) y etóxido de sodio (20 % en peso solución en etanol, 5.0 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a reflujo. Esta solución de reacción se concentró a presión reducida, y luego se añadió agua a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (1.29 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.79 (dd, 1H, J = 16.3, 8.8 Hz), 3.41 (dd, 1H, J = 16.3, 11.0 Hz), 3.98 (s, 2H), 4.83 (dd, 1H, J = 11.0, 8.8 Hz), 6.72-6.87 (m, 4H), 7.14 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.25 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.38 (dd,

1H, J = 7.9, 7.7 Hz).

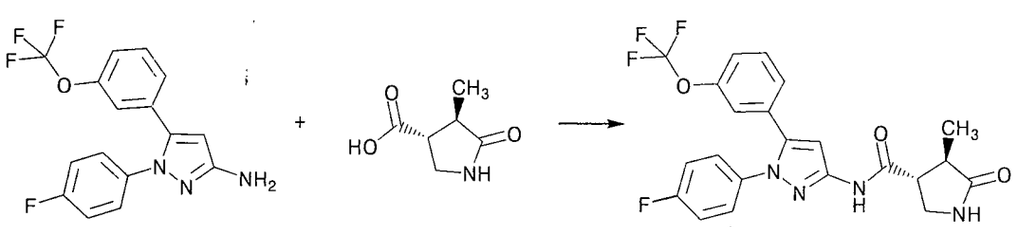
(3) 1-(4-Fluorofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-3-ilamina



A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilamina (1.29 g) en tolueno (10 ml) se añadió carbono activado (pH 5 a 8, 0.64 g), y la mezcla se agitó durante 2 horas bajo atmçosfera de oxígeno con enfriamiento a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, el carbono activado se filtró a través de Celite, y el filtrado se eluyó con acetato de etilo. Este filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se agregó un solvente mixto de éter diisopropílico/n-hexano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La sustancia insoluble se recolectó por filtración y después se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (652 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.78 (bs, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.97-7.05 (m, 3H), 7.13-7.21 (m, 4H), 7.334 (t, 1H, J = 8.0 Hz).

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



A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-3-ilamina (90 mg) en N,N-dimetilformamida (0.9 ml) se añadieron ácido (3R,4R)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (50 mg) preparado en la

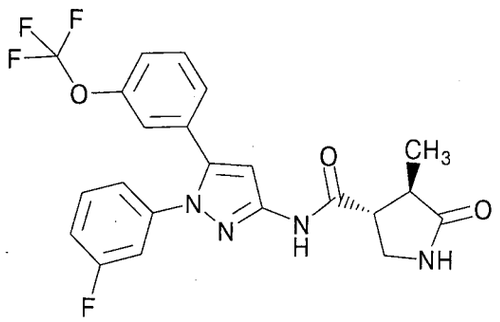
Preparación 1, HOBt·H_2O (61 mg) y WSC·HCl (77 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta mezcla se añadieron agua y una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina con gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (80 mg).

1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 2.54 (dq, 1H, J = 9.3, 7.1 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J = 9.3, 9.2, 8.4 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 9.2, 8.6 Hz), 3.44 (dd, 1H, J = 8.6, 8.4 Hz), 7.03 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.25-7.38 (m, 6H), 7.53 (dd, 1H, J = 8.2, 7.9 Hz), 7.68 (s, 1H), 10.98 (s, 1H).

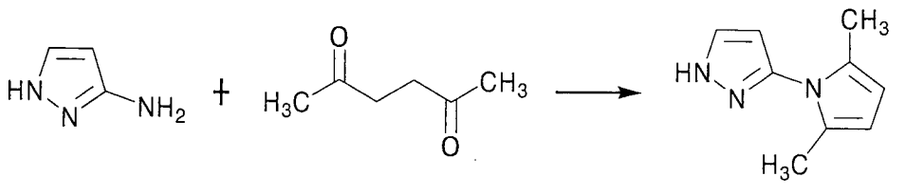
Preparación 4

EJEMPLO 3

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



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

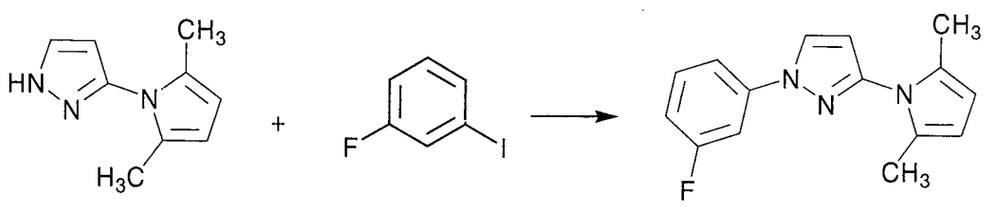


A una solución de 3-aminopirazol (100 g) en ácido acético (1000 ml) se añadió 2,5-hexanodiona (148ml), y la mezcla se agitó durante 2.4 horas

a reflujo. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (1000 ml) a la misma, y el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido resultante se lavó con agua (1000 ml), y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (183 g).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 2.00 (s, 6H), 5.74 (s, 2H), 6.27 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 12.90 (s, 1H).

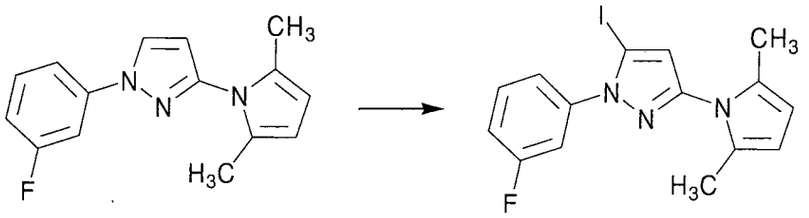
(2) 3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol



A una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1H-pirazol (6.8 g) en N-metil-2-pirrolidona (68 ml) se añadieron sucesivamente carbonato de cesio (27.4 g), 8-quinolinol (1.2 g), óxido de cobre (I) (0.6 g) y 1-fluoro-3-yodobenceno (7.4 ml), y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió tolueno (80 ml), y luego la mezcla se filtró a través de Celite. Después de añadir una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (80 ml) al filtrado, la mezcla se extrajo con tolueno. La fase orgánica resultante se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el compuesto del título (10.4 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.19 (s, 6H), 5.90 (s, 2H), 6.41 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 6.97-7.02 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.48-7.49 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.97 (d, 1H, J = 2.6 Hz).

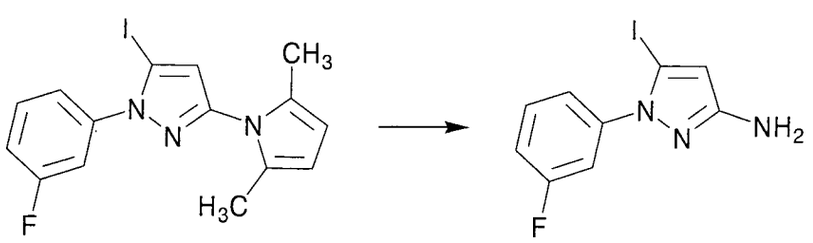
(3) 3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-1-(3-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol



A una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol (10.4 g) en tetrahidrofurano (100 ml) enfriado a -78°C se añadió n-butillitio (solución en hexano 1.6 M, 31 ml) durante 10 minutos, y luego la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se añadió gota a gota a solución de yodo (12.4 g) en tetrahidrofurano (20 ml) durante 10 minutos, y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. A la mezcla se añadieron sucesivamente 20% en peso de una solución acuosa de tiosulfato de sodio y una solución acuosa saturada de amonio, y luego la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió un solvente mixto de n-hexano/acetato de etilo (2/1), y la mezcla se agitó. La sustancia insoluble se recolectó por filtración, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (4.5 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.19 (s, 6H), 5.88 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H).

(4) 1-(3-Fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina

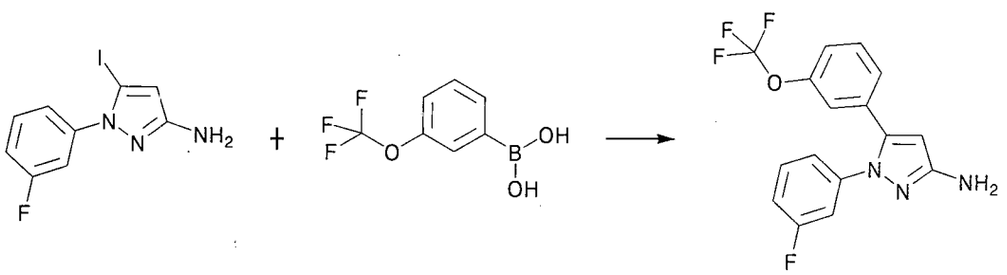


A una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1-(3-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol (4.5 g) en etanol/agua (2/1.81 ml) se añadieron sucesivamente cloruro de hidroxilamonio (16.3 g) y trietilamina (3.3 ml), y la

mezcla se agitó a 95°C durante 17 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (3.2 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.78 (br s, 2H), 6.03 (s, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.32-7.43 (m, 2H).

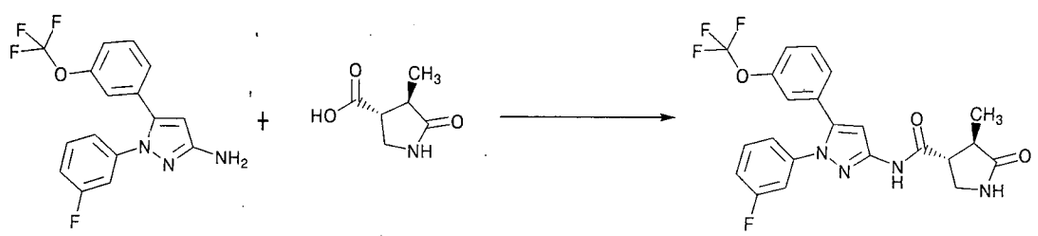
(5) 1-(3-Fluorofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-3-ilamina



A una solución de 1-(3-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (263 mg) en etilenglicol dimetiléter (5 ml) se añadieron sucesivamente ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico (197 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (2.5 ml), triciclohexilfosfina (49 mg), acetato de paladio (20 mg), y la mezcla se agitó durante 2 horas a reflujo. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y luego la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (234 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.82 (br s, 2H), 5.96 (s, 1H), 6.92-7.02 (m, 3H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.17-7.38 (m, 4H).

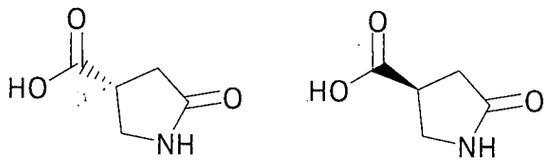
(6) [1-(3-fluorofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (3R,4R)-4-Metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



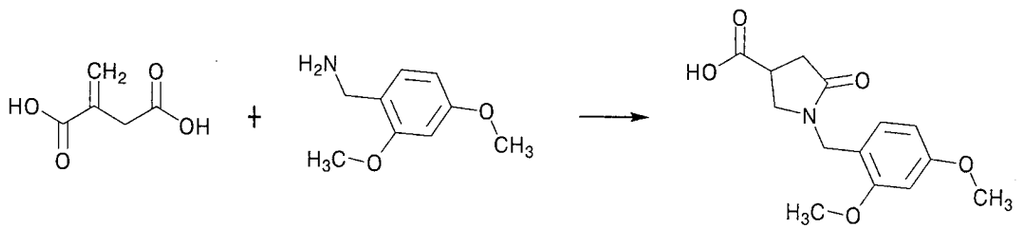
A una solución de 1-(3-fluorofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-3-ilamina (68 mg) en N,N-dimetilformamida (0.7 ml) se añadieron sucesivamente ácido (3R,4R)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (38 mg) preparado en la Preparación 1, HOBt·H_2O (46 mg) y WSC·HCl (58 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta solución de reacción se añadieron agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina con gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (33 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.54 (dq, 1H, J = 9.3, 7.3 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J = 9.3, 8.9, 8.5 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.9, 8.7 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.7, 8.5 Hz), 7.04 (s, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.56 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.68 (s, 1H), 11.03 (s, 1H).

Preparación 5: Síntesis de ácido (R) y (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



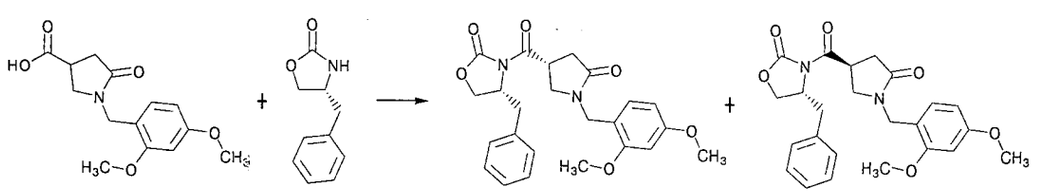
(1) ácido 1-(2,4-Dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



A una solución de ácido itacónico (65.3 g) en tolueno (400 ml) se añadió a solución de 2,4-dimetoxibencilamina (84.0 g) en tolueno (100 ml), y la mezcla se agitó durante 15 horas a reflujo. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter dietílico (600 ml), y la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con éter dietílico y una pequeña cantidad de acetato de etilo, y luego se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (127 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.66-2.82 (m, 2H), 3.20 (dt, 1H, J = 17.3, 7.6 Hz), 3.49-3.53 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 4.40 (d, 1H, J = 14.6 Hz), 4.46 (d, 1H, J = 14.6 Hz), 6.42-6.47 (m, 2H), 7.14 (t, 1H, J = 4.5 Hz).

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

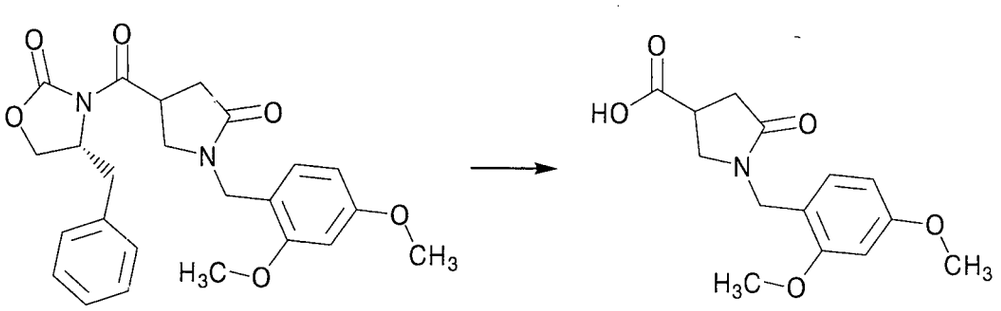


A una solución de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (31.7 g) en cloroformo (300 ml) se añadieron sucesivamente (R)-4-

bencil-2-oxazolidinona (20.0 g), WSC·HCl (23.8 g) y 4-dimetilaminopiridina (6.90 g) bajo enfriamiento con hielo, la mezcla se agitó durante 15 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Esta mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 a 1/9) para dar el compuesto del título (componente de polaridad menor 26.4 g, componente de polaridad mayor 13.3 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) componente de polaridad menor δ: 2.72-2.83 (m, 3H), 3.27 (dd, 1H, J = 13.4, 3.5 Hz), 3.46-3.57 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.15-4.29 (m, 3H), 4.40-4.48 (m, 2H), 4.61-4.69 (m, 1H), 6.42-6.47 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 3H), 7.27-7.37 (m, 3H). componente de polaridad mayor δ: 2.62-2.72 (m, 2H), 2.86 (dd, 1H, J = 16.9, 5.8 Hz), 3.17 (dd, 1H, J = 13.4, 3.2 Hz), 3.40 (dd, 1H, J = 10.4, 5.1 Hz), 3.66 (dd, 1H, J = 10.4, 8.8 Hz), 3.72 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.16-4.26 (m, 3H), 4.40 (d, 1H, J = 14.6 Hz), 4.50 (d, 1H, J = 14.6 Hz), 4.61-4.69 (m, 1H), 6.40-6.45 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 3H), 7.27-7.34 (m, 3H).

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



A una solución de monohidrato de hidróxido de litio (3.29 g) en agua (50 ml) se añadió gota a gota 30% en peso de solución acuosa de peróxido de hidrógeno (17.5 ml) bajo enfriamiento con un baño de hielo-cloruro de sodio, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esta solución de reacción se añadió tetrahidrofurano (30 ml), y luego una solución del

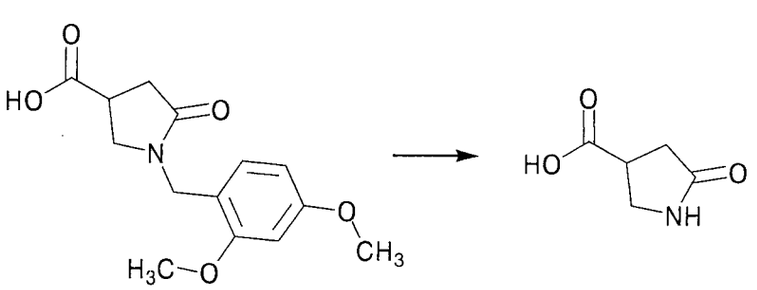
componente de polaridad menor de (R)-4-bencil-3-[1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carbonil]-2-oxazolidinona (26.4 g) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 1 hora adicional. A esta solución de reacción se añadió lentamente una solución de sulfito ácido de sodio (18.7 g) en agua (60 ml), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente al eliminar el baño, y luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetato de etilo = 1/1 a 1/2, cloroformo/metanol = 5/1) para dar el compuesto del título (14.3 g). Un análisis de éste sólido en las condiciones de análisis de HPLC 2 mostró que un isómero con tiempo de retención más corto fue el producto principal.

Un isómero con tiempo de retención más corto (tiempo de retención 4.1 minutos)

Un isómero con tiempo de retención más largo (tiempo de retención 4.6 minutos)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.66-2.82 (m, 2H), 3.20 (dt, 1H, J = 17.3, 7.6 Hz), 3.49-3.53 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 4.40 (d, 1H, J = 14.6 Hz), 4.46 (d, 1H, J = 14.6 Hz), 6.42-6.47 (m, 2H), 7.14 (t, 1H, J = 4.5 Hz).

(4) Compuesto ópticamente activo de ácido 5-oxopirrolidin-3-carboxílico

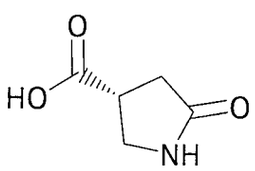


A un compuesto ópticamente activo de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (14.3 g) se añadieron anisol (8.4

ml) y ácido trifluoroacético (100 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter diisopropílico (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La sustancia insoluble se recolectó por filtración, se lavó con éter diisopropílico, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (4.96 g).

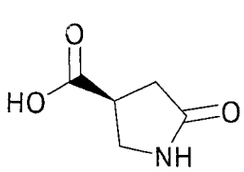
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 2.26-2.40 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 12.58 (s, 1H); $[\alpha]_D^{25}$ +37 (c 0.10, CH_3OH).

Se mostró que el compuesto resultante fue ácido (R)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico por comparación de una rotación específica del compuesto con la descrita en la bibliografía (Tetrahedron: Asymmetry 12 (2001) 3241-3249).



Asimismo, el componente de polaridad mayor de (R)-4-bencil-3-[1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carbonil]-2-oxazolidinona se sometió a las mismas reacciones y pos-tratamiento como se describió anteriormente para proporcionar ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (2.83 g) como el isómero óptico.

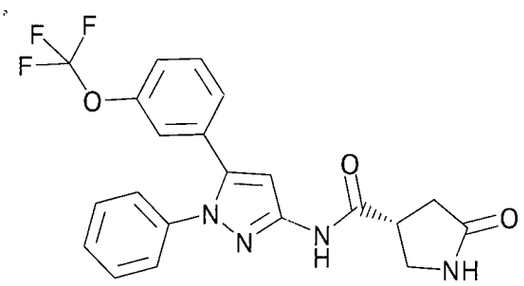
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 2.26-2.40 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 12.58 (s, 1H); $[\alpha]_D^{25}$ -40 (c 0.10, CH_3OH).



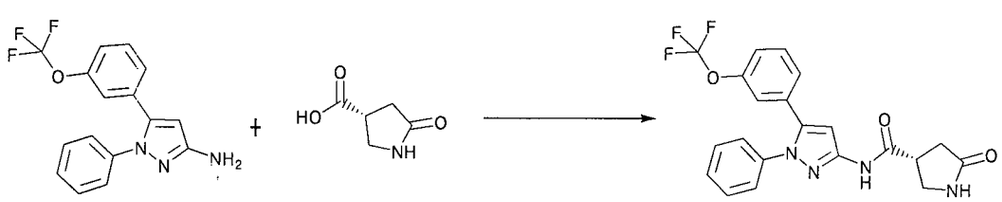
Preparación 6

EJEMPLO 4

Síntesis de [1-fenil-5-(3-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (R)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



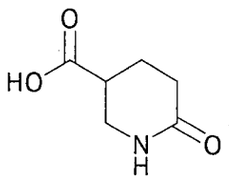
(1) [1-fenil-5-(3-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (R)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



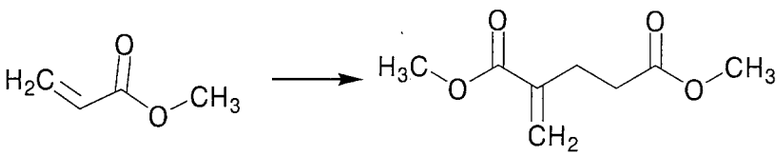
A una solución de 1-fenil-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-3-ilamina (40 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 2 en N,N-dimetilformamida (0.3 ml) se añadieron sucesivamente ácido (R)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (24 mg) preparado en la Preparación 5, HOBt·H_2O (29 mg) y WSC·HCl (36 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esta solución de reacción se añadieron una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y agua, y la mezcla se agitó. La sustancia insoluble se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (45 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 2.35-2.42 (m, 2H), 3.31-3.54 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.32-7.46 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).

[Preparación 7]: Síntesis de compuesto ópticamente activo de ácido 6-oxopiperidin-3-carboxílico



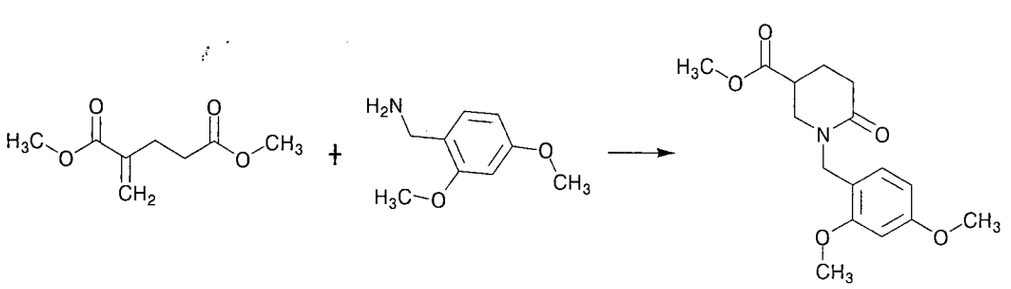
(1) dimetil éster del ácido 2-Metilenpentanodioico



A una solución de 2,8,9-triisopropil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo(3,3,3)indecano (4.62 g) en tetrahidrofurano (180 ml) se añadió gota a gota a solución de acrilato de metilo (40.5 ml) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente, y luego la mezcla se agitó durante la noche. Esta solución de reacción se concentró a presión reducida, y luego éter diisopropílico, n-hexano y cloroformo se añadieron al residuo resultante, y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida. Al sólido precipitado se añadió éter diisopropílico, la mezcla se agitó, y luego la sustancia insoluble se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1 a 4/1) para dar el compuesto del título (19.2 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.53 (td, 2H, J = 7.6, 1.3 Hz), 2.65 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.61 (q, 1H, J = 1.3 Hz), 6.20 (d, 1H, J = 1.3 Hz).

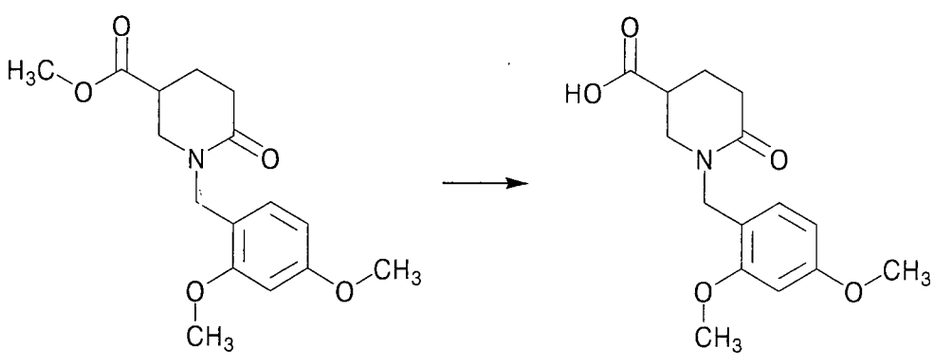
(2) metil éster del ácido 1-(2,4-Dimetoxibencil)-6-oxopiperidin-3-carboxílico



A una solución de dimetil éster del ácido 2-metilenpentanodioico (19.2 g) en tolueno (195 ml) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (16.6 ml), y la mezcla se agitó durante 3 días a reflujo. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto crudo del compuesto del título (26.8 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.93-2.05 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.74-2.83 (m, 1H), 3.45 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 3.68 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.54 (d, 1H, J = 14.6 Hz), 4.62 (d, 1H, J = 14.6 Hz), 6.44-6.48 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 1H).

(3) ácido 1-(2,4-Dimetoxibencil)-6-oxopiperidin-3-carboxílico

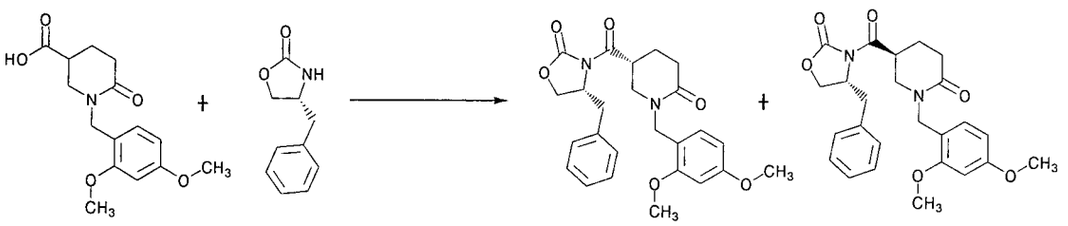


A una solución del producto crudo de metil éster del ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-6-oxopiperidin-3-carboxílico (26.8 g) en metanol/tetrahidrofurano (1/1, 174 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (174 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. A esta solución de reacción se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (174 ml), la mezcla se agitó. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (15.1 g).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.77-1.90 (m, 1H), 1.95-2.06 (m, 1H), 2.25-2.41 (m, 2H), 2.75-2.86 (m, 1H), 3.31 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 3.74 (s, 3H),

3.78 (s, 3H), 4.34 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 4.43 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 6.47 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.56 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 12.56 (br s, 1H).

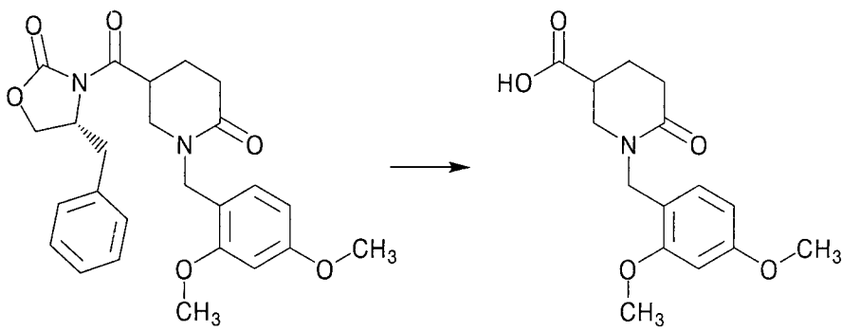
(4) Compuesto ópticamente activo de 5-((R)-4-Bencil-2-oxooxazolidin-3-carbonil)-1-(2,4-dimetoxibencil)piperidin-2-ona



A una solución de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-6-oxopiperidin-3-carboxílico (3.39 g) en cloroformo (15 ml) se añadieron sucesivamente (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (2.04 g), WSC·HCl (2.44 g) y 4-dimetilaminopiridina (706 mg) a temperatura ambiente , y la mezcla se agitó durante la noche. Esta mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetato de etilo = 4/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (componente de polaridad menor 3.37 g, componente de polaridad mayor 2.72 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) componente de polaridad menor δ: 1.91-2.02 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.50-2.66 (m, 2H), 2.73-2.81 (m, 1H), 3.18-3.25 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.51-3.60 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.84-3.93 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 2H), 4.53-4.65 (m, 3H), 6.42-6.47 (m, 2H), 7.14-7.38 (m, 6H). componente de polaridad mayor ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.92-2.14 (m, 2H), 2.47-2.67 (m, 3H), 3.14-3.23 (m, 1H), 3.44-3.59 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.91-4.01 (m, 1H), 4.14-4.26 (m, 2H), 4.54-4.68 (m, 3H), 6.42-6.49 (m, 2H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 3H).

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



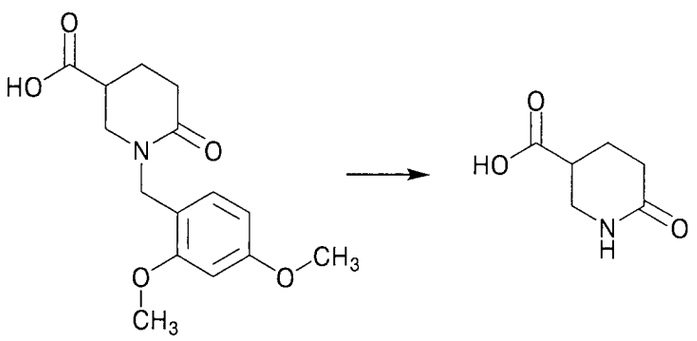
A una solución de hidróxido de litio monohidrato (316 mg) en agua (10 ml) se añadió gota a gota 30% en peso de solución acuosa de peróxido de hidrógeno (1.8 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A esta solución de reacción se añadió tetrahidrofurano (10 ml), y luego a solución del componente de polaridad menor de 5-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-carbonil)-1-(2,4-dimetoxibencil)piperidin-2-ona (3.37 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó durante 1 hora adicional. A esta solución de reacción se añadió una solución acuosa de sulfito ácido de sodio (1.81 g) se añadió gota a gota, y luego la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 30 minutos. Esta solución mixta se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió acetato de etilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La sustancia insoluble se recolectó por filtración, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1.36 g). Un análisis de éste sólido en condiciones de análisis de HPLC 2 mostró que un isómero con tiempo de retención más corto fue el producto principal.

Un isómero con tiempo de retención más corto (tiempo de retención 4.5 minutos)

Un isómero con tiempo de retención más largo (tiempo de

retención 6.6 minutos)

(6) Compuesto ópticamente activo de ácido 6-oxopiperidin-3-carboxílico



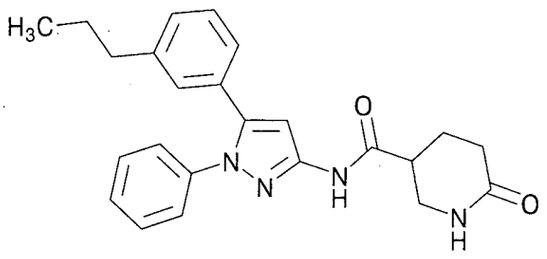
A un compuesto ópticamente activo de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-6-oxopiperidin-3-carboxílico (1.36 g) se añadieron anisol (758 µl) y ácido trifluoroacético (10 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 6 horas. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter diisopropílico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La sustancia insoluble se recolectó por filtración, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (628 mg)

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.75-1.88 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.11-2.24 (m, 2H), 2.66-2.73 (m, 1H), 3.21-3.32 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H).

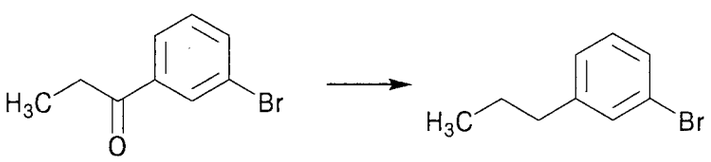
Asimismo, el componente de polaridad mayor de 5-((R)-4-bencil-2-oxoxazolidinona-3-carbonil)-1-(2,4-dimetoxibencil)piperidin-2-ona se sometió a las mismas reacciones y pos-tratamiento como se describió anteriormente para proporcionar un isómero óptico del compuesto del título (485 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.75-1.88 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.11-2.24 (m, 2H), 2.66-2.73 (m, 1H), 3.21-3.32 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H).

Preparación 8: Ejemplo 5: Síntesis de compuesto ópticamente activo de [1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida) del ácido (6-oxopiperidin-3-carboxílico



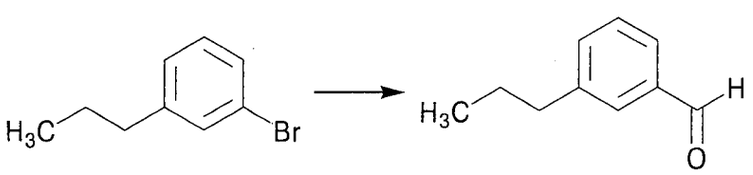
(1) 1-Bromo-3-propilbenceno



A una solución de 3-bromopropiofenona (25 g) en ácido trifluoroacético (250 ml) se añadió gota a gota trietilsilano (94 ml) bajo enfriamiento con hielo durante 20 minutos, y la mezcla se agitó durante 20 minutos adicionales. Esta solución de reacción se calentó a 80°C, y se agitó durante la noche. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, y se concentró de nuevo a presión reducida después de añadir tolueno. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano) para dar el compuesto del título (16.6 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.95 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.64 (tq, 2H, J = 7.7, 7.4 Hz), 2.57 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H).

(2) 3-Propilbenzaldehído

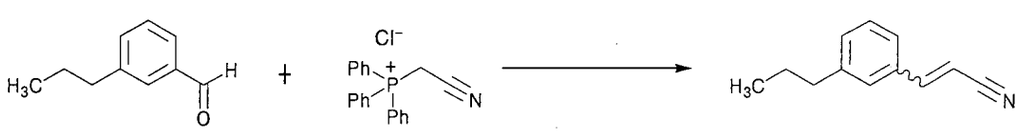


A una solución de 1-bromo-3-propilbenceno (16.6 g) en tetrahidrofurano (83 ml) enfriado a -78°C se añadió gota a gota n-butillitio

(solución en hexano 2.66 M, 34 ml) durante 9 minutos, y luego la mezcla se agitó durante 1 hora. A esta solución de reacción se añadió N,N-dimetilformamida (7.7 ml) durante 6 minutos, y la mezcla se agitó durante 20 minutos adicionales. A esta solución de reacción se añadió solución de ácido clorhídrico 4 M/1,4-dioxano (23 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos, y luego la mezcla se agitó después de calentar a temperatura ambiente. A esta solución mixta se añadió agua (83 ml), seguido por a solución acuosa de ácido clorhídrico 6 M (12 ml), y luego se extrajo con n-hexano (80 ml). La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto crudo del compuesto del título (14.0 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.95 (t,3H, J = 7.3 Hz), 1.68 (tq, 2H, J = 7.7, 7.3 Hz), 2.67 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.67-7.72 (m, 2H), 9.98-10.01 (m, 1H).

(3) Mezcla de (E)-3-(3-propilfenil)acrilonitrilo y (Z)-3-(3-propilfenil)acrilonitrilo

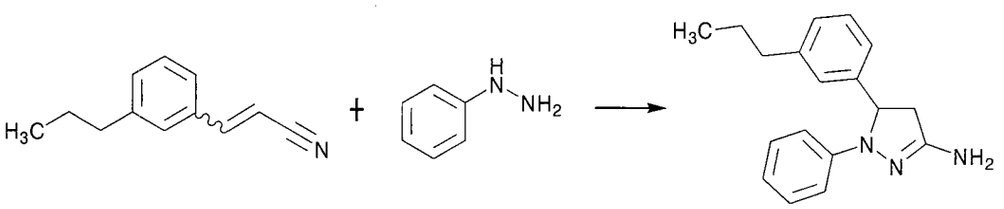


A una suspensión de cloruro de (cianometil) trifenilfosfonio (34 g) en tetrahidrofurano (110 ml) se añadió en partes ter-butóxido de potasio (13 g) bajo enfriamiento con hielo, y luego la mezcla se agitó durante 1 hora. A esta solución de reacción se añadió una solución de un producto crudo de 3-propil benzaldehído (14.0 g) en tetrahidrofurano (30 ml) durante 7 minutos bajo enfriamiento con hielo, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esta mezcla se añadió n-hexano (280 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo, y luego la sustancia insoluble se filtró con Celite, y se eluyó con n-hexano (840 ml). Al residuo resultante

mediante la concentración del filtrado se añadió un solvente mixto de n-hexano/acetato de etilo (5/1, 120 ml), y la mezcla se agitó. La sustancia insoluble se filtró a través de Celite, y eluyó con un solvente mixto de n-hexano/acetato de etilo (10/1). El filtrado se concentró, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 25/1) para dar el compuesto del título (11.4 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) forma (E) δ: 0.95 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.65 (tq, 2H, J = 7.7, 7.5 Hz), 2.60 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 5.87 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 7.22-7.41 (m, 5H). forma (Z) δ: 0.95 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.67 (tq, 2H, J = 7.7, 7.5 Hz), 2.64 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 5.42 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 7.23-7.42 (m, 2H), 7.58-7.66 (m, 2H).

(4) 1-Fenil-5-(3-propilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilamina

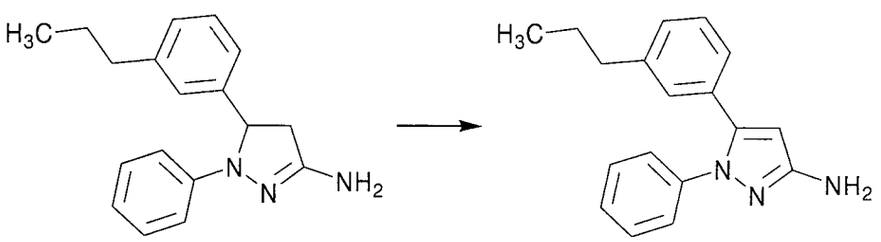


A una solución de etóxido de sodio (20% en peso en etanol, 31 ml) en etanol (66 ml) se agitó y añadió gota a gota fenilhidrazina (6.4 ml) a temperatura ambiente, y luego la mezcla se agitó durante 40 minutos. A esta solución de reacción se añadió gota a gota a solución de la mezcla de (E)-3-(3-propilfenil)acrilonitrilo y (Z)-3-(3-propilfenil)acrilonitrilo (11.1 g) en etanol (33 ml), y luego la mezcla se agitó durante la noche a reflujo. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió agua (30 ml). Después, el pH de la solución de reacción se ajustó a 7 por la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 M bajo enfriamiento con hielo. Esta solución mixta se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. Al residuo

resultante se añadió tolueno, y la mezcla se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió tolueno, y se concentró de nuevo a presión reducida para proporcionar un producto crudo del compuesto del título (18.6 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.91 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.61 (tq, 2H, J = 7.7, 7.5 Hz), 2.56 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 16.3, 8.5 Hz), 3.41 (dd, 1H, J = 16.3, 11.3 Hz), 3.96 (s, 2H), 4.90 (dd, 1H, J = 11.3, 8.5 Hz), 6.67-6.72 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 2H), 7.02-7.37 (m, 6H).

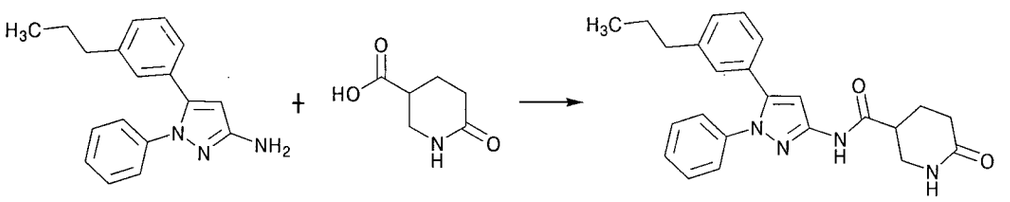
(5) 1-Fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-ilamina



A una solución del producto crudo de 1-fenil-5-(3-propilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilamina (18.6 g) en tolueno (185 ml) se añadió carbono activado (pH 5 - 8, 9.29 g), y la mezcla se agitó durante la noche bajo atmósfera de oxígeno a reflujo. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego el carbono activado se filtró a través de Celite, y eluyó con acetato de etilo. Este filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en tolueno (185 ml), y a la solución se añadió carbono activado fresco (pH 5 - 8, 9.29 g), y la mezcla se agitó durante la noche bajo atmósfera de oxígeno a reflujo. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego el carbono activado se filtró a través de Celite, y eluyó con acetato de etilo. Este filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (8.68 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.82 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.49 (tq, 2H, J = 7.6, 7.3 Hz), 2.47 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.75 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 7.15-7.30 (m, 6H).

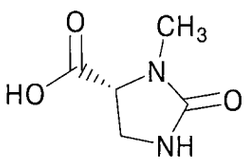
(6) Compuesto ópticamente activo de [1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido 6-oxopiperidin-3-carboxílico

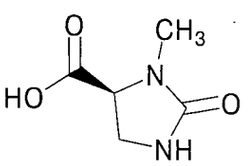


A una solución de 1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-ilamina (56 mg) en tetrahidrofurano (1.5 ml) se añadieron sucesivamente un compuesto ópticamente activo de ácido 6-oxopiperidin-3-carboxílico (43 mg) sintetizado en la Preparación 7 (derivado de un componente de polaridad menor de 5-((R)-4-bencil-2-oxoxazolidin-3-carbonil)-1-(2,4-dimetoxibencil)piperidin-2-ona), $HOBt \cdot H_2O$ (46 mg) y WSC·HCl (58 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esta solución de reacción se añadió una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica separada se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina con gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (50 mg).

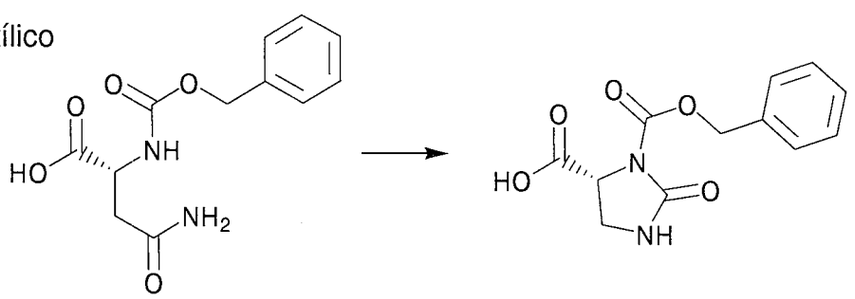
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 1.83-2.03 (m, 2H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.84 (tt, 1H, J = 10.7, 3.6 Hz), 3.24-3.31 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.19-7.43 (m, 6H), 7.51 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).

Preparación 9: Síntesis de ácido (R)-3-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico y ácido (S)-3-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico





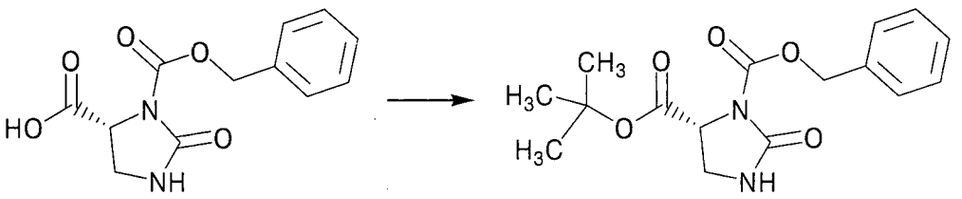
(1) 1-bencil éster del ácido (R)-2-Oxoimidazolidin-1,5-dicarboxílico



A una solución de hidróxido de sodio (743 mg) en agua (15 ml) se añadió gota a gota bromo (318 µl) bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. A esta solución de reacción se añadió Z-D-asparagina (1.5 g), y luego la mezcla se calentó a 55°C, y se agitó durante 3 horas. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se lavó dos veces con éter dietílico (15 ml). A la fase acuosa resultante se añadió gota a gota una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 M hasta que el pH alcanzó 1. Esta solución mixta se dejó decantar a 4°C durante la noche. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1.1 g).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 3.22 (dd, 1H, J = 10.0, 3.3 Hz), 3.65 (dd, 1H, J = 10.0, 10.2 Hz), 4.68 (dd, 1H, J = 10.2, 3.3 Hz), 5.16 (d, 1H, J = 14.8 Hz), 5.19 (d, 1H, J = 14.8 Hz), 7.29-7.39 (m, 5H), 7.57 (s, 1H), 13.25 (br s, 1H).

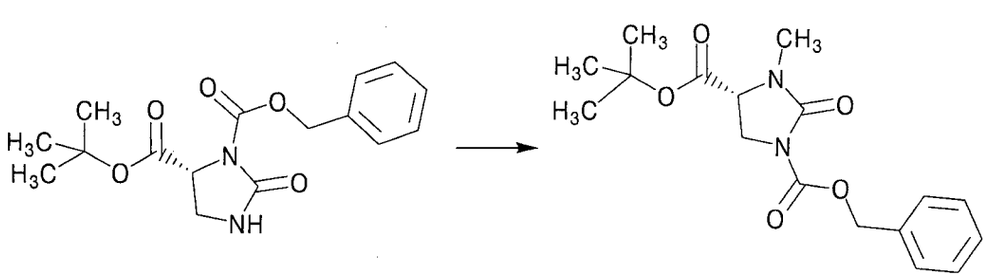
(2) 1-bencil ester 5-ter-butil éster del ácido (R)-2-Oxoimidazolidin-1,5-dicarboxílico



A una solución de 1-bencil éster del ácido (R)-2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxílico (534 mg) en cloroformo (2.6 ml) se añadieron sucesivamente piridina (1.0 ml) y ter-butilalcohol (1.5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó. Esta solución de reacción se enfrió en hielo, y se añadió oxicloruro de fósforo (0.23 ml) y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Esta solución de reacción se enfrió en hielo, y se añadió una solución acuosa de acetato de sodio 20% (20 ml) y luego también se añadió cloroformo (5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Esta solución mixta se extrajo con cloroformo, y la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 0.1 M, agua, una solución saturada acuosa de carbono hidrógeno de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto del compuesto del título (467 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.39 (s, 9H), 3.38 (dd, 1H, J = 9.8, 3.3 Hz), 3.71 (dd, 1H, J = 9.8, 9.8 Hz), 4.62 (dd, 1H, J = 9.8, 3.3 Hz), 5.24 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 5.29 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 6.00 (br s, 1H), 7.28-7.41 (m, 5H).

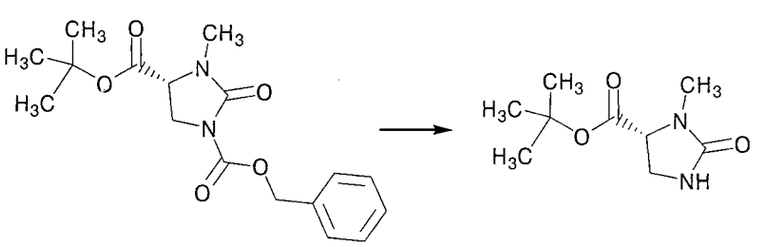
(3) 1-bencil éster 4-ter-butil éster del ácido (R)-3-Metil-2-oxoimidazolidin-1,4-dicarboxílico



A una solución del producto bruto de 1-bencil éster 5-ter-butil éster del ácido (R)-2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxílico (318 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hidruro de sodio (42 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 40 minutos. A esta solución de reacción se añadió yoduro de metilo (309 µl), y luego la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 4 horas. Esta solución de reacción se enfrió en hielo, y se añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla se agitó. Esta solución mixta se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (167 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.48 (s, 9H), 2.91 (s, 3H), 3.81-3.85 (m, 1H), 3.96-4.02 (m, 2H), 5.27 (d, 1H, J = 13.1 Hz), 5.30 (d, 1H, J = 13.1 Hz), 7.29-7.45 (m, 5H).

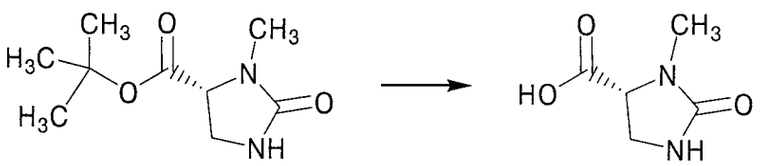
(4) ter-butil éster del ácido (R)-3-Metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico



A una solución de 1-bencil éster 4-ter-butil éster del ácido (R)-3-metil-2-oxoimidazolidin-1,4-dicarboxílico (167 mg) en metanol (1.7 ml) se añadió 10 % en peso de paladio en carbón a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 15 horas bajo una presión de 1 atmósfera de hidrógeno. Bajo una atmósfera de nitrógeno, esta solución de reacción se filtró a través de Celite, y eluyó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (94 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.50 (s, 9H), 2.86 (s, 3H), 3.41-3.46 (m, 1H), 3.62-3.67 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H, J = 9.8, 6.1 Hz), 4.38 (br s, 1H).

(5) ácido (R)-3-Metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico

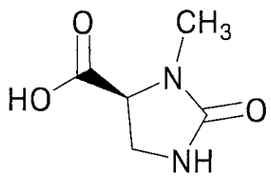


A una solución de ter-butil éster del ácido (R)-3-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico (94 mg) en cloroformo (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. Esta solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió tolueno (3 ml) adicional, y la mezcla se concentró de nuevo. Al residuo resultante se añadió éter dietílico (0.5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó. A continuación, se añadió n-hexano (2 ml), y la mezcla se agitó adicionalmente. La sustancia insoluble se recolectó por filtración, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (52 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 2.66 (s, 3H), 3.18 (dd, 1H, J = 9.2, 5.7 Hz), 3.51 (dd, 1H, J = 9.2, 9.9 Hz), 4.12 (dd, 1H, J = 9.9, 5.7 Hz), 6.42 (br s, 1H), 12.99 (br s, 1H).

Asimismo, Z-L-asparagina se sometió a las mismas reacciones y pos-tratamiento como se describió anteriormente para proporcionar ácido (S)-3-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico (686 mg) como el isómero óptico del compuesto del título.

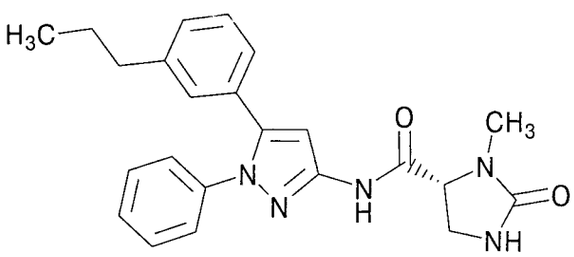
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 2.66 (s, 3H), 3.18 (dd, 1H, J = 9.2, 5.7 Hz), 3.51 (dd, 1H, J = 9.2, 9.9 Hz), 4.12 (dd, 1H, J = 9.9, 5.7 Hz), 6.42 (br s, 1H), 12.99 (br s, 1H).



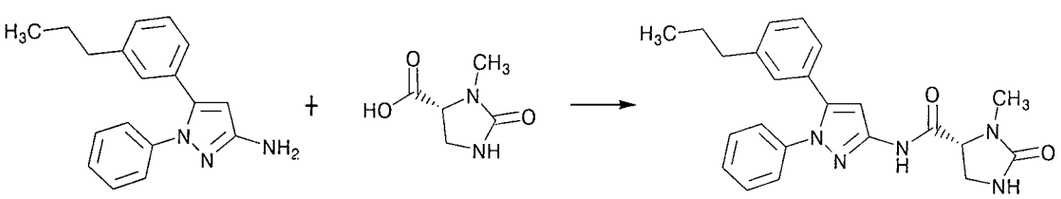
Preparación 10

EJEMPLO 6

Síntesis de [1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (R)-3-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico



(1) ([1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida) del ácido ((R)-3-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico

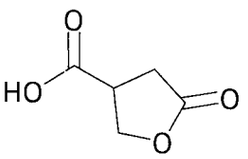


A una solución de 1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-ilamina (56 mg) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 8 en N,N-dimetilformamida (0.6 ml) se añadieron sucesivamente ácido (R)-3-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico (38 mg) preparado en la Preparación 9, HOBt□H_2O (46 mg) y WSC□HCl (58 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta solución de reacción se añadieron una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se

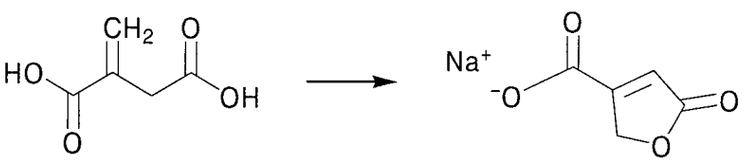
purificó por cromatografía en capa fina con gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (40 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.46 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.64 (s, 3H), 3.21 (dd, 1H, J = 8.8, 6.3 Hz), 3.54 (dd, 1H, J = 9.4, 8.8 Hz), 4.28 (dd, 1H, J = 9.4, 6.3 Hz), 6.44 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.20-7.44 (m, 6H), 11.02 (s, 1H).

Preparación 11: Síntesis de ácido 5-oxotetrahidrofurano-3-carboxílico



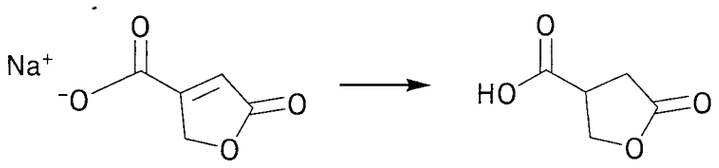
(1) 5-Oxo-2,5-dihidrofurano-3-carboxilato de sodio



A una solución de ácido itacónico (26.0 g) en agua (35 ml) se añadió gota a gota bromo (10.3 ml) a temperatura ambiente mientras se mantiene una temperatura de la solución de reacción inferior a 45°C, y luego la mezcla se agitó a 30°C durante 15 minutos. A esta solución de reacción se añadió en partes hidrogenocarbonato de sodio (33.6 g), y luego la mezcla se calentó a 55°C. A esta solución de reacción se añadió gota a gota a solución de carbonato de sodio (10.6 g) en agua (15 ml), y luego la mezcla se agitó durante 20 minutos. Esta solución de reacción se enfrió en hielo, y se agitó durante 1 hora. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua fría y etanol, y luego se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (16.8 g).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 4.83 (d, 2H, J = 2.0 Hz), 5.93-5.95 (m, 1H).

(2) ácido 5-Oxotetrahidrofurano-3-carboxílico



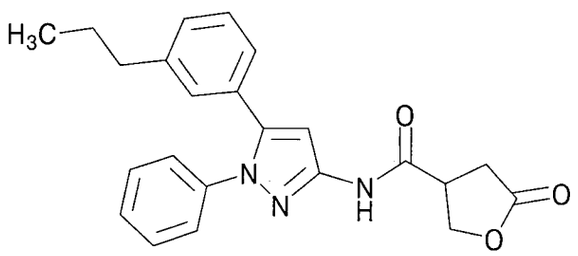
A una solución de 5-oxo-2,5-dihidrofurano-3-carboxilato de sodio (150 mg) en agua (3 ml) se añadió 10% en peso de paladio en carbono (30 mg), y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente bajo una presión de 1 atmósfera de hidrógeno. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió una cantidad apropiada de amberlite IR-120 a la solución de reacción, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y luego se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, acetato de etilo se añadió al residuo resultante, la mezcla se secó sobre sulfato de sodio, y luego se concentró de nuevo a presión reducida para dar el compuesto del título (83 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 2.64 (dd, 1H, J = 17.6, 6.2 Hz), 2.75 (dd, 1H, J = 17.6, 9.4 Hz), 3.39-3.49 (m, 1H), 4.34 (dd, 1H, J = 8.8, 5.4 Hz), 4.44 (dd, 1H, J = 8.8, 8.2 Hz), 12.82 (br s, 1H).

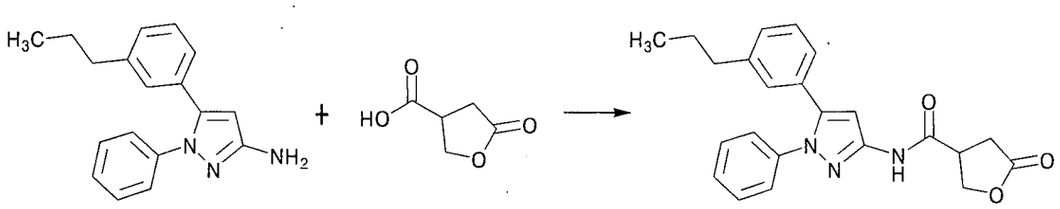
Preparación 12

EJEMPLO 7

Síntesis de [1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (5-oxotetrahidrofurano-3-carboxílico



(1) [1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido 5-Oxotetrahidrofurano-3-carboxílico



A una solución de 1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-ilamina (109 mg) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 8 en N,N-dimetilformamida/tetrahidrofurano (1/1, 2 ml) se añadió sucesivamente ácido 5-oxotetrahidrofurano-3-carboxílico (82 mg) preparado en la Preparación 9, HOBt□H_2O (96 mg), WSC□HCl (121 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esta solución de reacción se añadió una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica separada se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina con gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (96 mg).

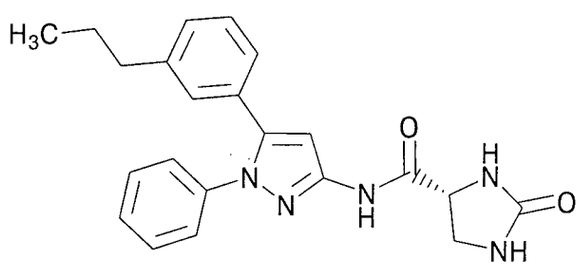
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.38-1.50 (m,

2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.69 (dd, 1H, J = 17.4, 5.9 Hz), 2.81 (dd, 1H, J = 17.4, 9.0 Hz), 3.56-3.65 (m, 1H), 4.34 (dd, 1H, J = 8.8, 5.0 Hz), 4.47-4.55 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.20-7.30 (3H, m), 7.31-7.43 (3H, m), 11.00 (s, 1H).

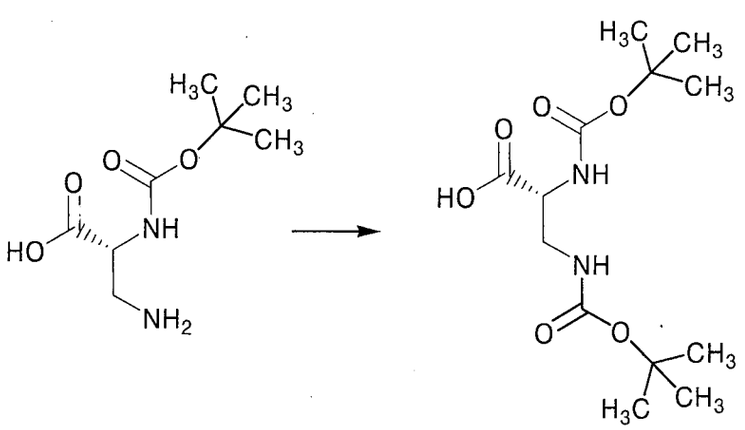
Preparación 13

EJEMPLO 8

Síntesis de [1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (R)-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico



(1) ácido (R)-2,3-Bis-ter-butoxicarbonilaminopropiónico

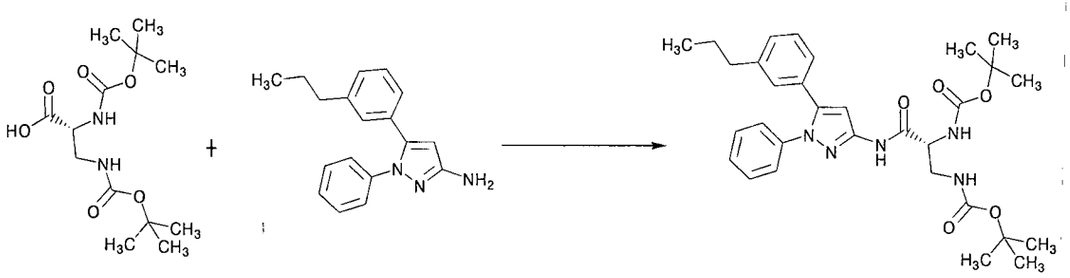


A una solución de dicarbonato de di-ter-butilo (513 mg) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió ácido N-Boc-(R)-2,3-diaminopropiónico (400 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 20 minutos, y luego se calentó a 50°C, y se agitó durante 20 minutos. La mezcla se enfrió de nuevo a temperatura ambiente, y luego se añadió trietilamina (546 µl), y la mezcla se agitó durante 2 horas. A esta solución de reacción se añadieron agua y una solución acuosa de ácido cítrico 10% en peso y se extrajo con acetato de etilo.

La fase orgánica resultante se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/etanol = 1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (557 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.37 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 3.23 (dd, 2H, J = 6.2, 6.0 Hz), 3.99 (dt, 1H, J = 8.2, 6.2 Hz), 6.78 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 12.52 (br s, 1H).

(2) ter-butil éster del ácido [(R)-2-Ter-butoxicarbonilamino-2-[1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoil]-etil]carbámico

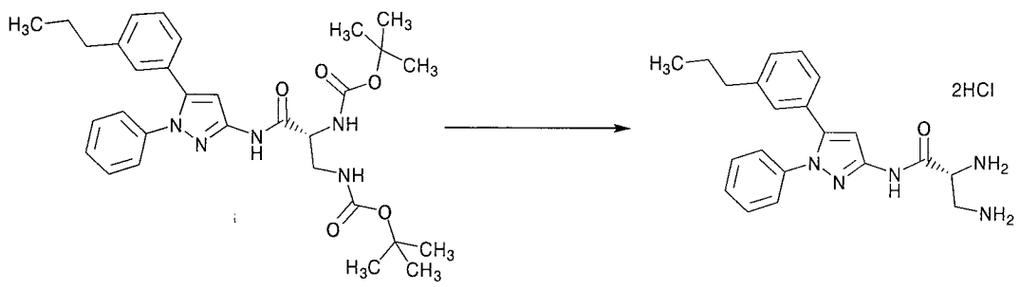


A una solución de 1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-ilamina (177 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 8 en DMF (1.8 ml) se añadieron ácido (R)-2,3-bis-ter-butoxicarbonilaminopropiónico (292 mg), HOBt□H_2O (147 mg) y WSC□HCl (184 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta solución de reacción se añadieron agua y una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (329 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.83 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.45 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 1.50 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 2.49 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.61-3.64 (br m, 2H), 4.38-4.41 (br m, 1H), 5.06 (br s, 1H), 5.94 (br s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.05-

7.35 (m, 9H), 8.94 (br s, 1H).

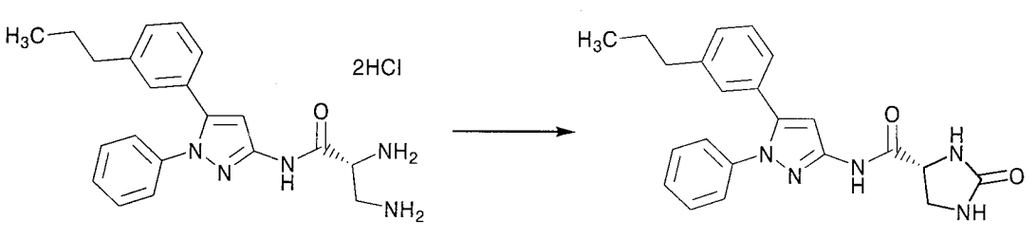
(3) dihidrocloruro de (R)-2,3-Diamino-N-[1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



A una solución de ter-butil éster del ácido [(R)-2-ter-butoxicarbonilamino-2- [1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoil]-etil]carbámico (328 mg) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Esta solución de reacción se concentró, y luego se añadió n-hexano (4 ml), y la mezcla se agitó. La sustancia insoluble se recolectó por filtración, se lavó con n-hexano, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (181 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.57 (s, 1H), 4.38-4.41 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.11-7.31 (m, 9H), 8.56 (br s, 4H).

(4) [1-fenil-5-(3-propil-fenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (R)-2-Oxoimidazolidin-4-carboxílico

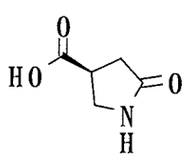


A una solución de dihidrocloruro de (R)-2,3-diamino-N- [1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (181 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (67 mg),y trietilamina (116 µl) a

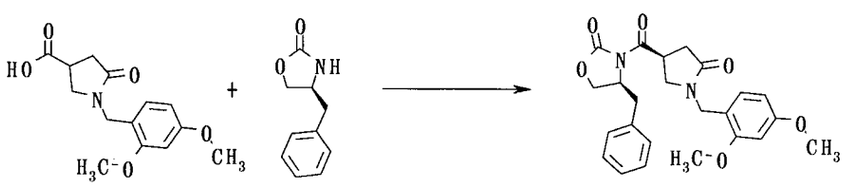
temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 16 horas. A esta solución de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina con gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (76 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.4 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.35 (dd, 1H, J = 9.4, 5.6 Hz), 3.59 (dd, 1H, J = 9.4, 9.4 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 9.4, 5.6 Hz), 6.34 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.06-7.41 (m, 8H), 10.71 (s, 1H).

Preparación 14: Síntesis de ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



(1) (S)-4-Benzil-3-[(S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carbonil]-2-oxazolidinona

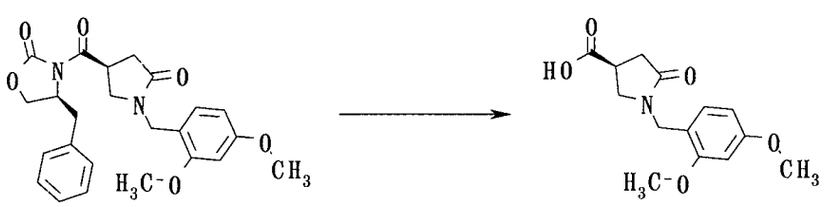


A una solución de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (20 g) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 5 en cloroformo (200 ml) se añadieron sucesivamente (S)-4-bencil-2-oxazolidinona(15.2 g) y WSC□HCl(16.4 g), 4-(dimetilamino)piridina (4.4 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. Esta solución de reacción se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio 5% en peso y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se

secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 a 1/3), se sometió a secado azeotrópico con tolueno, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (17.2 g).

H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.72-2.83 (m, 3H), 3.27 (dd, 1H, J = 13.4, 3.5 Hz), 3.46-3.57 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.15-4.29 (m, 3H), 4.40-4.48 (m, 2H), 4.61-4.69 (m, 1H), 6.42-6.47 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 3H), 7.27-7.37 (m, 3H).

(2) ácido (S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



A una solución de monohidrato de hidróxido de litio (2.0 g) en agua (45 ml) se añadió gota a gota una solución acuosa de peróxido de hidrógeno 30% en peso (11 ml) en un baño de enfriamiento de hielo-cloruro de sodio, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esta solución de reacción se añadió tetrahidrofurano (36 ml), y luego una solución de (S)-4-bencil-3-[(S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carbonil]-2-oxazolidinona(17.2 g) en tetrahidrofurano (144 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó durante 20 minutos adicionales. A esta solución de reacción se añadió lentamente una solución acuosa de hidrogenosulfito de sodio 10% en peso (131 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora después de retirar el baño y luego se extrajo con acetato de etilo (180 ml). La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

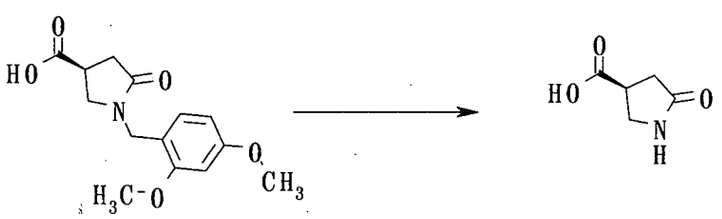
(eluyente: acetato de etilo a cloroformo/metanol = 9/1). Al producto resultante (6.7 g) se añadió éter diisopropílico (13.4 ml), la mezcla se agitó a 70°C, y luego se enfrió a 0°C con agitación. Se recolectó un sólido de esta suspensión por filtración, se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (5.5 g). Un análisis de este sólido en condiciones de análisis de HPLC 1 mostró que un isómero con tiempo de retención más largo fue el producto principal.

Un isómero con tiempo de retención más corto (tiempo de retención 4.7 minutos)

Un isómero con tiempo de retención más largo (tiempo de retención 5.4 minutos)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.66-2.82 (m, 2H), 3.20 (dt, 1H, J = 17.3, 7.6 Hz), 3.49-3.53 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 4.40 (d, 1H, J = 14.6 Hz), 4.46 (d, 1H, J = 14.6 Hz), 6.42-6.47 (m, 2H), 7.14 (t, 1H, J = 4.5 Hz).

(3) ácido (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



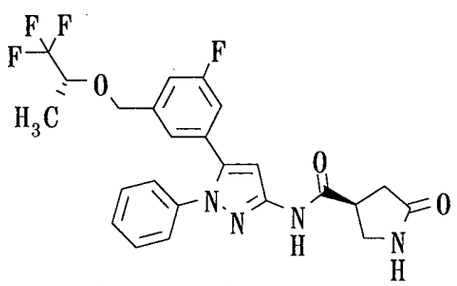
Al ácido (S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico ácido(5.3 g) se añadieron anisol (3.1 ml) y ácido trifluoroacético (26.5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 4 horas a reflujo. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se secó en forma azeotrópica con tolueno. Al residuo resultante se añadió éter diisopropílico (53 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El sólido se recolectó de esta suspensión por filtración, se lavó con éter diisopropílico, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (2.4 g).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 2.26-2.40 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 12.58 (s, 1H)

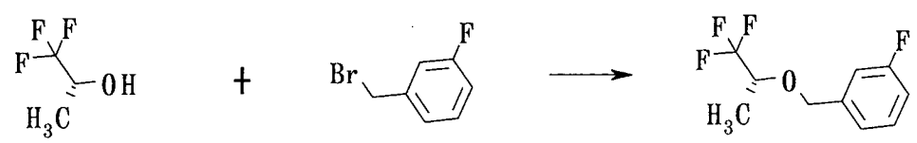
Preparación 15

EJEMPLO 235

Síntesis de [5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-il]amida del ácido(S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



(1) 1-Fluoro-3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)benceno

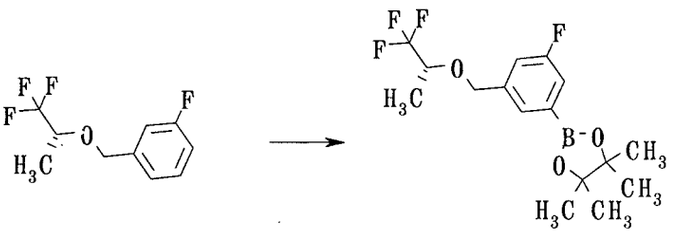


Bajo una atmósfera de argón, una suspensión de hidruro de sodio (76 mg, 60% en peso de dispersión en aceite) en N,N-dimetilformamida (2.0 ml) se enfrió a 0°C, se añadió una solución de N,N-dimetilformamida (2.0 ml) en (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (219 mg) y la mezcla se agitó durante 25 minutos. Luego, se añadió una solución de 1-bromometil-3-fluorobenceno (297 mg) en N,N-dimetilformamida (2.0 ml), y luego la mezcla se agitó durante 2 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el compuesto del título (242 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.35 (d, 3H, J = 6.47 Hz), 3.84 (qq, 1H, J =

6.47, 9.40 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 12.00Hz), 4.76 (d, 1H, J = 12.00 Hz), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 1H)

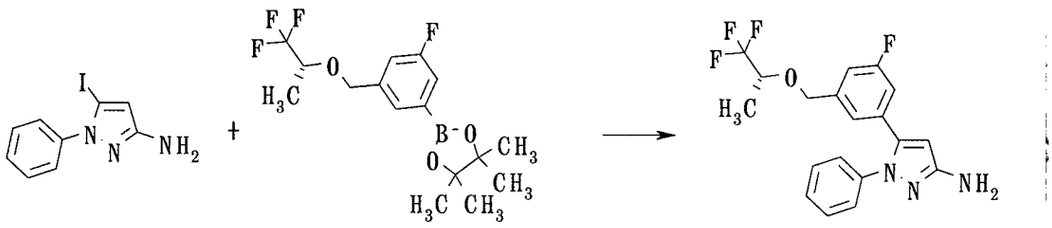
(2) 2-[3-Fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 1-fluoro-3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)benceno (159 mg) en tetrahidrofurano (3.0 ml) se añadieron sucesivamente bispinacolato diboro (202 mg), 4,4'-di-ter-butil-2,2'-dipiridil (10 mg) y di-μ-metoxobis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (12 mg) a temperatura ambiente, y luego la mezcla se agitó durante 16 horas a reflujo. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se añadieron una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo, la mezcla se filtró a través de Celite, y se extrajo con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 85/15) para dar el compuesto del título (49 mg).

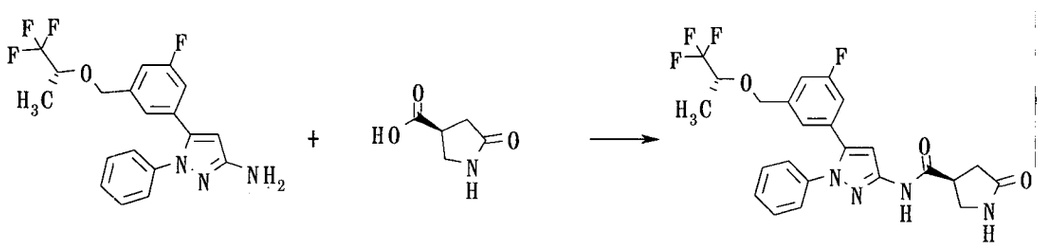
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.35 (m, 15H), 3.83 (qq, 1H, J = 6.47, 9.40 Hz), 4.62 (d, 1H, J = 12.00Hz), 4.75 (d, 1H, J = 12.00 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 9.60 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 9.60 Hz), 7.49 (s, 1H).

(3) 5-[3-Fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina



A 2-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (49 mg) se añadieron sucesivamente una solución de 5-yodo-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (36 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 2 en 1,2-dimetoxietano (1.0 ml), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0.5 ml), triciclohexilfosfina (7.3 mg) y acetato de paladio (II) (3.0 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo, la mezcla se filtró a través de Celite, y se extrajo con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1) para dar el compuesto del título (37 mg).

(4) [5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico



A una solución de 5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-

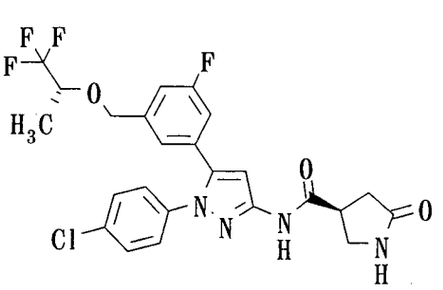
metiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (37 mg) en N,N-dimetilacetamida (1.0 ml) se añadieron sucesivamente ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico (16 mg) preparado en la Preparación 14 y WSC□HCl (23 mg) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 5.2 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y luego el sólido precipitado se recolectó por filtración. Este sólido se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1). Al sólido resultante se añadieron agua y pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Un solido se recolectó de esta suspensión por filtración, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (20 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.18 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.36-2.38 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 1H), 4.10 (qq, 1H, J = 6.5, 9.4 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 6.96-3.98 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).

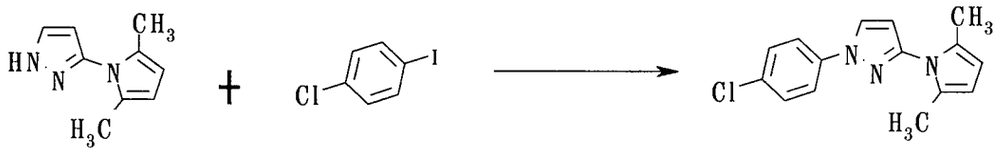
Preparación 16

EJEMPLO 236

Síntesis de [1-(4-clorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico



(1) 1-(4-Clorofenil)-3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1H-pirazol



Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1H-pirazol (3.06 g) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 4 en N-metilpirrolidona (31 ml) se añadieron sucesivamente carbonato de cesio (12.37 g), 8-quinolinol (0.55 g), óxido de cobre (I) (0.27 g), y 1-cloro-4-yodobenceno (6.79 g) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se añadió tolueno (30 ml), la mezcla se filtró a través de Celite, y también se sometió a elución con tolueno. El filtrado se lavó sucesivamente con una solución de hidróxido de sodio 1 N, agua, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 9/1) para dar el compuesto del título (4.98 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.19 (s, 6H), 5.90 (s, 2H), 6.40 (d, 1H, J = 2.65 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 8.82 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.82 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 2.65 Hz).

(2) 1-(4-Clorofenil)-3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-5-yodo-1H-pirazol



Bajo una atmósfera de argón, una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol (4.98 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se enfrió a -78°C, se añadió n-butillitio (13.7 ml, 1.6 M solución en n-hexano) y

la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esta solución de reacción se añadió gota a gota una solución de yodo (5.58 g) en tetrahidrofurano (10 ml), la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esta solución de reacción se añadieron una solución acuosa de sulfito de sodio 20% en peso y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. Al residuo del sólido resultante se añadió un solvente mixto de acetato de etilo /n-hexano=1/2, la mezcla se agitó. Un sólido se recolectó de esta suspensión por filtración, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (4.19 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.18 (s, 6H), 5.88 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.47 (d, 2H, J = 9.04 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 9.04 Hz).

(3) 1-(4-Clorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina

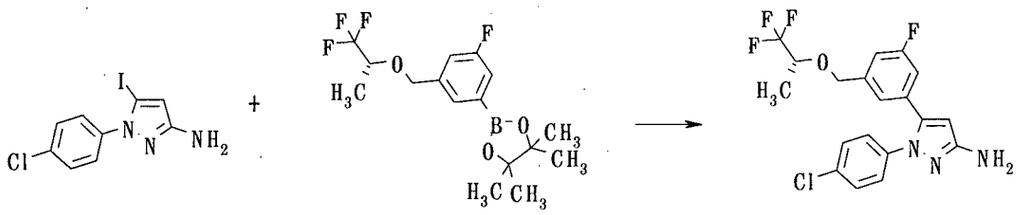


A una suspensión de 1-(4-clorofenil)-3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-5-yodo-1H-pirazol (4.19 g) en etanol/agua (2/1, 72 ml) se añadieron sucesivamente cloruro de hidroxilamonio (14.64 g), trietilamina (2.9 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 95°C durante 86 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 M, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo

= 2/1) para dar el compuesto del título (1.87 g).

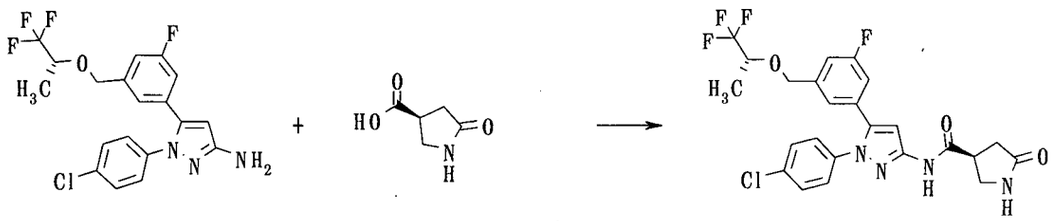
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.77 (br s, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.39-7.50 (m, 4H).

(4) 1-(4-Clorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina



Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 1-(4-clorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (35 mg) en 1,2-dimetoxietano (0.7 ml) se añadieron sucesivamente 2-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (46 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 15, una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0.35 ml), triciclohexilfosfina (6.1 mg) y acetato de paladio (II) (2.5 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, se sometió a elución con acetato de etilo. El filtrado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: n-hexano/ acetato de etilo 1/1) para dar el compuesto del título.

(5) [1-(4-clorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico



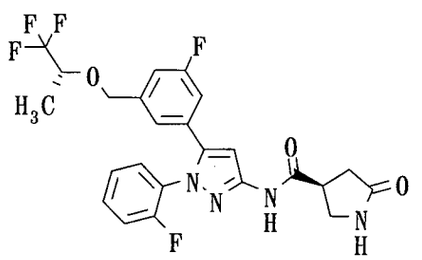
A una solución de 1-(4-clorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (aproximadamente 0.110 mol) preparada en la etapa previa en N,N-dimetilacetamida (0.5 ml) se añadieron sucesivamente ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico (17 mg) preparado en la Preparación 14 y WSC HCl (32 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 0.5 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y luego el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1) para proporcionar el compuesto del título (18 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.34 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.27 (dd, 2H, J = 6.6, 2.0 Hz), 7.48 (dd, 2H, J = 6.6, 2.0 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.91 (s, 1H).

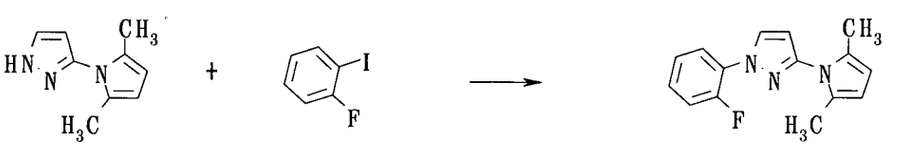
Preparación 17

EJEMPLO 237

Síntesis de [1-(2-fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico

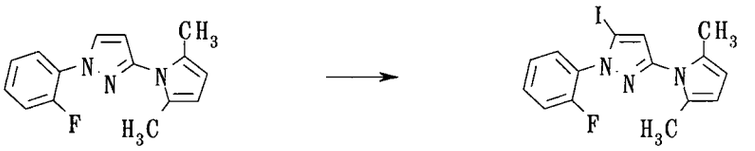


(1) 3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol



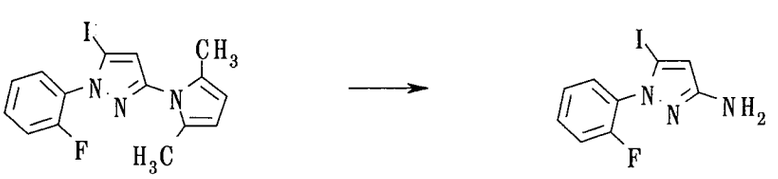
A una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1H-pirazol (1.00 g) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 4 en N-metilpirrolidona (10 ml) se añadieron sucesivamente 1-fluoro-2-yodobenceno (1.08 ml), óxido de cobre (I) (89 mg), 8-quinolinol (180 mg) y carbonato de cesio (4.04 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 110°C durante 3 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se añadió tolueno, y la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó sucesivamente con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (1.19 g).

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



Bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol (1.19 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se enfrió a -78°C, n-butillitio (3.5 ml, solución 1.6 M en hexano) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esta solución de reacción se añadió gota a gota una solución de yodo (1.42 g) en tetrahidrofurano (5 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esta mezcla de reacción se añadió una solución saturada acuosa de sulfito de sodio y una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió a solvente mixto de n-hexano/acetato de etilo (=6/1), la mezcla se agitó. Se recolectó un sólido de esta suspensión por filtración, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1.23 g).

(3) 1-(2-Fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina

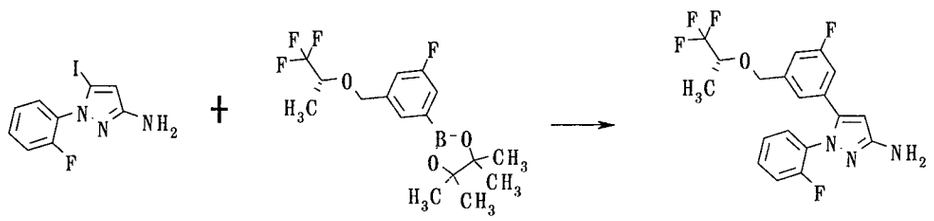


A una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1-(2-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol (1.23 g) en etanol/agua (2/1,18 ml) mezcla se añadieron sucesivamente cloruro de hidroxilamonio (4.47 g) y trietilamina (0.9 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 90°C durante 24 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una solución acuosa de hidróxido de

sodio 8 M, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (0.61 g).

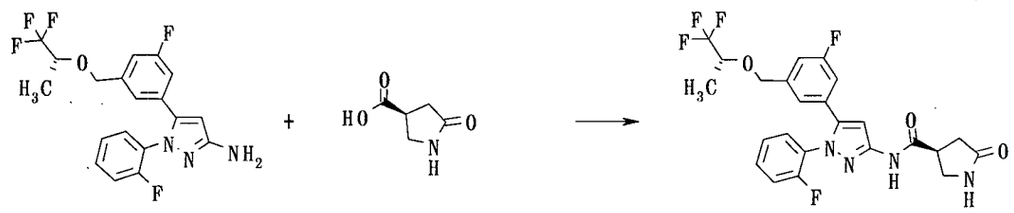
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.76 (br s, 2H), 6.03 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 2H).

(4) 1-(2-Fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina



A una solución de 1-(2-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (38 mg) en 1,4-dioxano (0.4ml) se añadieron sucesivamente 2-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (52 mg), preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 15, acetato de paladio (II) (3 mg), triciclohexilfosfina (7 mg), solución acuosa de carbonato de potasio 2 M (0.2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 105°C durante 4 horas. Después de eliminar la fase acuosa de esta mezcla de reacción, la fase orgánica se filtró a través del gel de sílice (5 g), y se sometió a elución con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: n-hexano/ acetato de etilo 1/1) para dar el compuesto del título.

(5) [1-(2-fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico



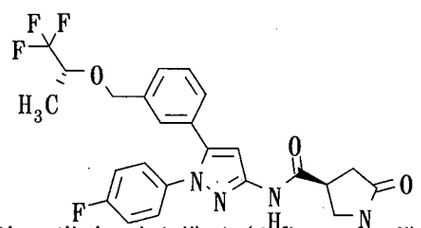
A una solución de 1-(2-fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (aproximadamente 0.125 mmol) preparada en la etapa previa en dimetilformamida (0.5 ml) se añadieron sucesivamente ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico (18 mg) preparado en la Preparación 14 y WSC HCl (29 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1). Al sólido resultante se añadieron agua y pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Se recolectó un sólido de esta suspensión por filtración, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (32 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.29 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.59 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.29-3.40 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H, J = 9.2 Hz), 3.67-3.80 (m, 2H), 4.52 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 6.08 (s, 1H), 6.85 (dt, 1H, J = 9.6, 2.0 Hz), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.22 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.34-7.22 (m, 2H), 8.69 (s, 1H).

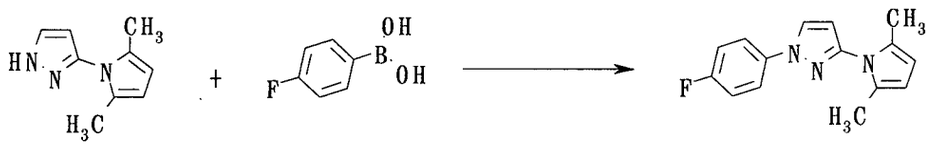
Preparación 18

EJEMPLO 238

Síntesis de [1-(4-fluorofenil)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico



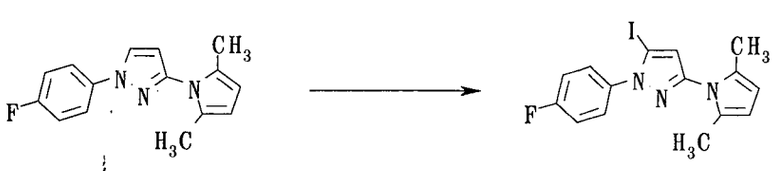
(1) 3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol



A una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1H-pirazol (500 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación ácido 4,4-fluorofenilborónico (651 mg) y acetato de cobre (II) (563 mg) en cloroformo (5 ml) se añadió piridina (0.50 ml) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 40 horas. Esta solución de reacción se se filtró a través de gel de sílice, y se sometió a elución con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el compuesto del título (599 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.19 (s, 6H), 5.90 (s, 2H), 6.39 (d, 1H, J = 2.56 Hz), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.67-7.70 (m, 2H), 7.91 (d, 1H, J = 2.56 Hz).

(2) 3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol



Bajo una atmósfera de argón, una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol (599 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) se enfrió a -78°C, n-butillitio (1.8 ml, solución en n-hexano 1.6 M) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esta solución de reacción se añadió gota a gota una solución de yodo (715 mg) en tetrahidrofurano (2 ml), la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. A esta mezcla de reacción se añadió una solución saturada acuosa de sulfito de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió un solvente mixto de acetato de etilo /n-hexano (=1/5), y la mezcla se agitó. Se recolectó un sólido de esta suspensión por filtración, se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (625 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.18 (s, 6H), 5.88 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H).

(3) 1-(4-Fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina

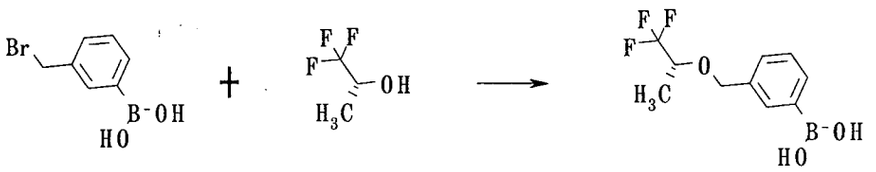


A una suspensión de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol (625 mg) en etanol/agua (2/1,12.5 ml) se añadieron sucesivamente cloruro de hidroxilamonio (2.28 g) y trietilamina (0.46 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 95°C durante 15 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 M, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró

a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (318 mg).

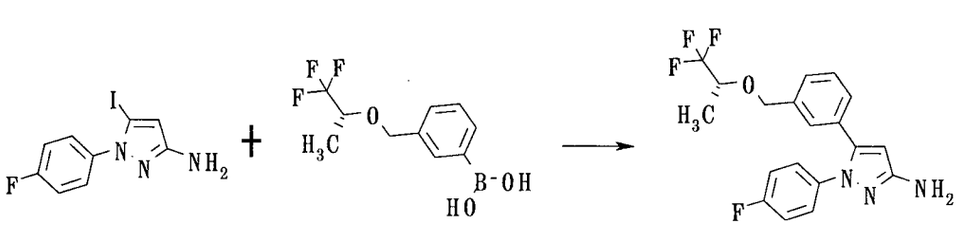
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.75 (br s, 2H), 6.00 (s, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 2H).

(4) Ácido (R)-3-[1,1,1-Trifluoropropan-2-iloxi]fenil borónico



Una solución de (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (212 mg) en N,N-dimetilformamida (1.5 ml) se enfrió a 0°C, e hidruro de sodio (74 mg, 60% en peso de dispersión en aceite), ácido 3-(bromometil)fenil borónico (100 mg) se añadieron sucesivamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta mezcla de reacción se añadieron agua y una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (147 mg).

(5) 1-(4-Fluorofenil)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina

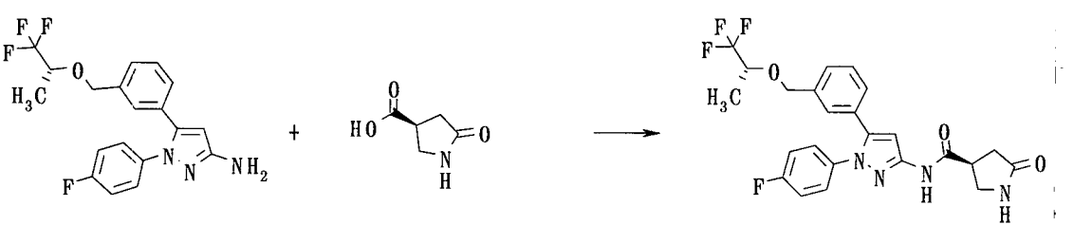


A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (70 mg) en 1,2-dimetoxietano (0.7ml) se añadieron sucesivamente ácido (R)-3-[1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi]fenil borónico (104 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0.35 ml), triciclohexilfosfina (13.0 mg) y acetato de

paladio (II) (5.2 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C durante 15 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y se sometió a elución con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (52 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.28 (d, 3H, J = 6.51 Hz), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.76-3.78 (m, 1H), 4.56 (d, 1H, J = 11.86 Hz), 4.66 (d, 1H, J = 11.86 Hz), 5.92 (s, 1H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.15-7.21 (m, 4H), 7.29-7.29 (m, 2H).

(6) [1-(4-fluorofenil)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico



A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (52 mg) en N,N-dimetilacetamida (0.5 ml) se añadieron sucesivamente ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico (20 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 5 y WSC HCl (40 mg) a temperatura ambiente , y la mezcla se agitó durante 0.5 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y luego el sólido precipitado se recolectó por filtración. Este sólido se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1). Al sólido resultante se añadieron agua y una pequeña cantidad de

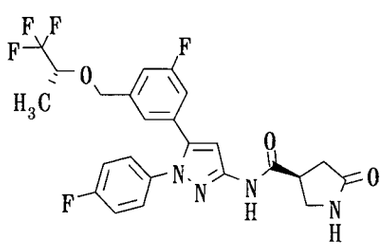
metanol, y la mezcla se agitó. Se recolectó un sólido por filtración de esta suspensión, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (37 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.38-2.39 (m, 2H), 3.33-3.34 (m, 1H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 1H), 4.09-4.11 (m, 1H), 4.59 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.18-7.39 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).

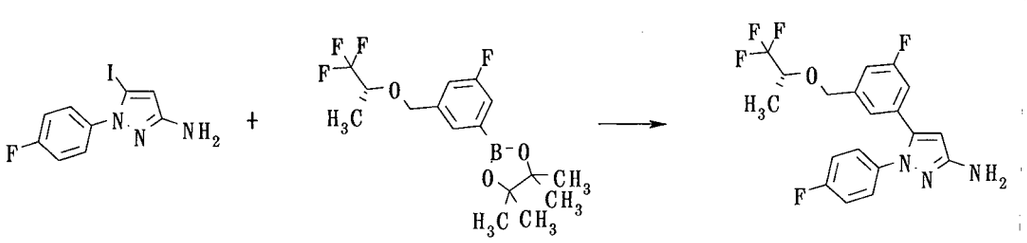
Preparación 19

EJEMPLO 239

Síntesis de [1-(4-fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico



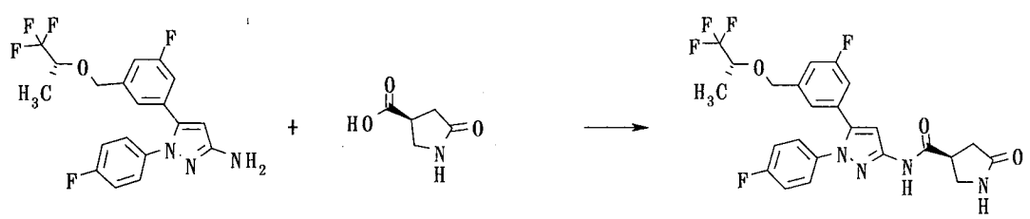
(1) 1-(4-Fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina



A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (38 mg) preparado en la Preparación 18 en 1,4-dioxano (0.4 ml) se añadieron sucesivamente 2-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (52 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 15, acetato de paladio (II) (3 mg),

triciclohexilfosfina (7 mg) y una solución acuosa de carbonato de potasio 2 M (0.2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó 105°C durante 4 horas. Después de eliminar una fase acuosa de la mezcla de reacción, una fase orgánica se filtró a través de gel de sílice (5 g), y se sometió a elución con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: n-hexano/ acetato de etilo 1/1) para dar el compuesto del título.

(2) [1-(4-fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico

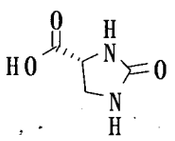


A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina preparada en la etapa previa (aproximadamente 0.125 mmol) en dimetilformamida (0.5 ml) se añadieron sucesivamente ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico (18 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 14 y WSC□HCl (29 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1). Al sólido resultante se añadieron agua y una pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Se recolectó un sólido de esta suspensión por filtración, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (31 mg).

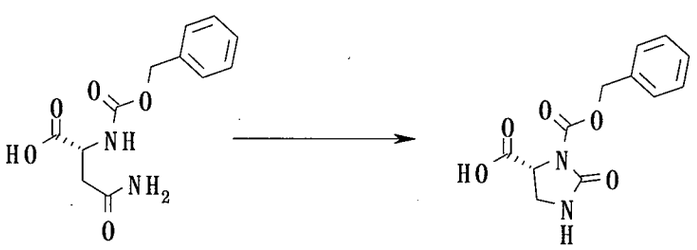
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.31 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.61 (dd, 1H, J =

16.8, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 16.8, 8.4 Hz), 3.31-3.42 (m, 1H), 3.61 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.67-3.83 (m, 2H), 4.55 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.65 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 6.04 (s, 1H), 6.85 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 6.98-7.10 (m, 5H), 7.19-7.25 (m, 2H), 8.48 (s, 1H).

Preparación 20: Síntesis de ácido (R)-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico



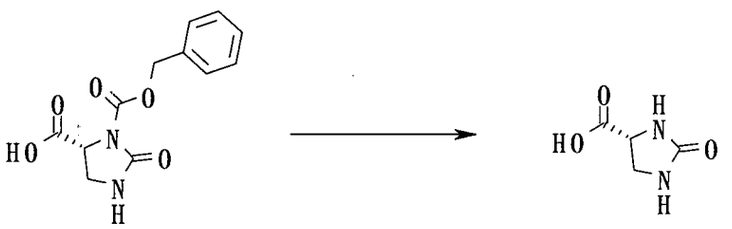
(1) 1-bencil éster del ácido (R)-2-Oxoimidazolidin-1,5-dicarboxílico



Bajo enfriamiento con hielo, a una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (124 ml) se añadió gota a gota bromo (6.60 ml), y luego después de añadir ácido (R)-2-benciloxicarbonilaminosuccinámico (10.0 g), la mezcla se agitó a 55°C durante 3 horas. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó dos veces con éter dietílico, y luego se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 M (21 ml). Esta mezcla de reacción se dejó decantar a 4°C durante 3 días, y un precipitado sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (6.16 g).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 3.19-3.22 (m, 1H), 3.63 (dd, 1H, J = 10.2, 5.0 Hz), 4.67 (dd, 1H, J = 10.2, 3.3 Hz), 5.14-5.18 (m, 2H), 7.28-7.40 (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 13.24 (br s, 1H).

(2) ácido (R)-2-Oxoimidazolidin-4-carboxílico



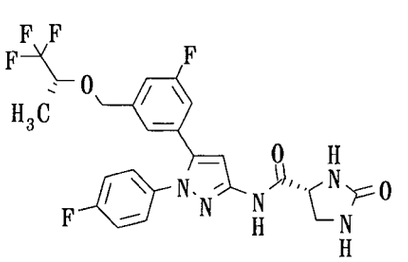
Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 1-bencil éster del ácido (R)-2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxílico (1.61 g) en mezcla de metanol/tetrahidrofurano (4/1, 20 ml) se añadió paladio en carbono 10% (161 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 24 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Bajo una atmósfera de nitrógeno, el paladio en carbono de esta solución de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron éter diisopropílico y n-hexano, y la mezcla se agitó. Se recolectó un sólido de esta suspensión por filtración, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (565 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 3.27 (ddd, 1H, J = 9.8, 4.8, 0.8 Hz), 3.54 (dd, 1H, J = 9.8, 9.8 Hz), 4.10 (dd, 1H, J = 9.8, 4.8 Hz), 6.24 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 12.83 (br s, 1H).

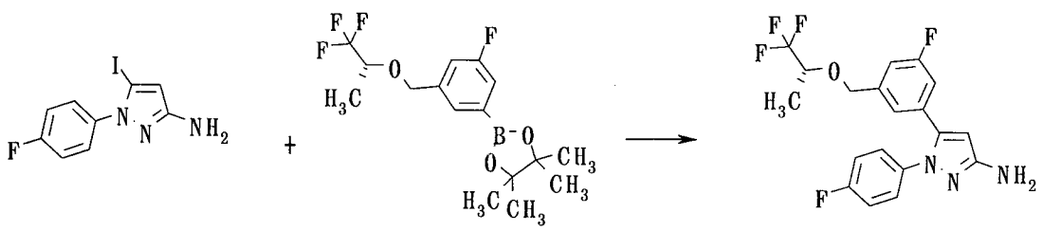
Preparación 21

EJEMPLO 240

Síntesis de [1-(4-fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (R)-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico

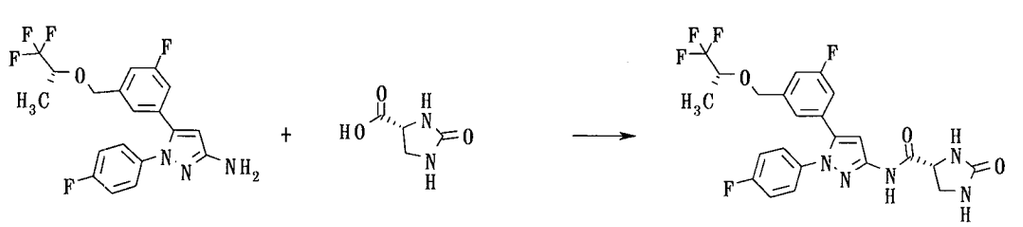


(1) 1-(4-Fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina



A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (84 mg) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 18 en 1,4-dioxano (1.0 ml) se añadieron sucesivamente 2-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (106 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 15, acetato de paladio (II) (7 mg), triciclohexilfosfina (17 mg) y una solución acuosa de carbonato de potasio 2 M (0.5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 105°C durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después de eliminar una fase acuosa, la fase orgánica se filtró a través de gel de sílice (5 g), y se sometió a elución con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: n-hexano/ acetato de etilo 3/2) para dar el compuesto del título.

(2) [1-(4-fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida de ácido (R)-2-Oxoimidazolidin-4-carboxílico



A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-

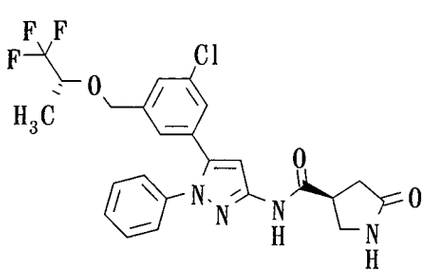
trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (aproximadamente 0.277 mmol) preparada en la etapa previa en cloroformo (1 ml) se añadieron sucesivamente ácido (R)-2-Oxoimidazolidin-4-carboxílico (40 mg) y WSC□HCl (64 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. Esta mezcla de reacción se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1). Al sólido resultante se añadieron agua y pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Se recolectó un sólido de esta suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (56 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 3.35 (dd, 1H, J = 8.6, 6.2 Hz), 3.58 (dd, 1H, J = 9.3, 8.6 Hz), 4.12 (tq, 1H, J = 9.7, 6.0 Hz), 4.31 (dd, 1H, J = 9.3, 6.2 Hz), 4.60 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 6.33 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.18 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.23-7.35 (m, 4H), , 10.72 (s, 1H).

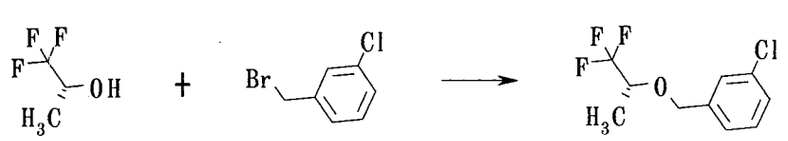
Preparación 22

EJEMPLO 241

Síntesis de {5-[3-cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-il}amida del ácido(S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico



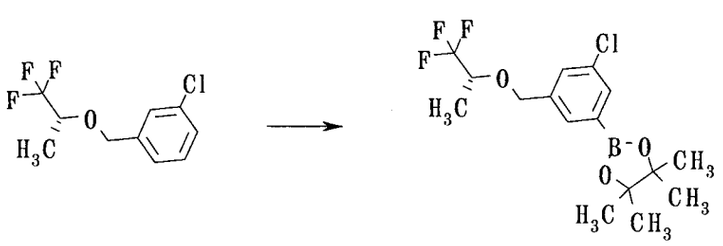
(1) 1-Cloro-3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)benceno



Bajo una atmósfera de argón, una suspensión de hidruro de sodio (77 mg, 60% en peso de dispersión en aceite) en N,N-dimetilformamida (2.0 ml) se enfrió a 0°C, se añadió una solución de (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (213 mg) en N,N-dimetilformamida (2.0 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Luego, se añadió una solución de 1-bromometil-3-clorobenceno (311 mg) en N,N-dimetilformamida (2.0 ml) y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/ acetato de etilo =1/0 a 19/1) para dar el compuesto del título (307 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.35 (d, 3H, J = 6.47 Hz), 3.84 (qq, 1H, J = 6.47, 9.40 Hz), 4.62 (d, 1H, J = 12.00Hz), 4.73 (d, 1H, J = 12.00 Hz), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.34 (s 1H)

(2) 2-[3-Cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano

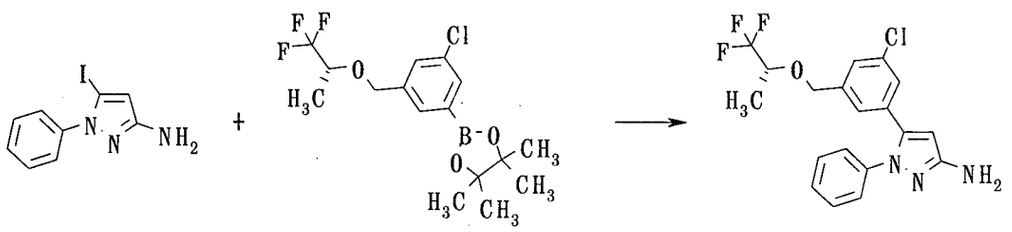


Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 1-cloro-3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)benceno (307 mg) en tetrahidrofurano (6.0 ml) se añadieron sucesivamente bispinacolato diboro (362 mg), 4,4'-di-ter-butil-2,2'-dipiridil (18 mg) y di-μ-metoxobis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (22 mg) a temperatura ambiente, y luego la mezcla se calentó a reflujo durante 13 horas. Después de enfriar esta mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y

acetato de etilo, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el compuesto del título (374 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.35 (m, 15H), 3.83 (qq, 1H, J = 6.47, 9.40 Hz), 4.59 (d, 1H, J = 12.00Hz), 4.73 (d, 1H, J = 12.00 Hz), 7.46 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 9.60 Hz), 7.72 (s, 1H).

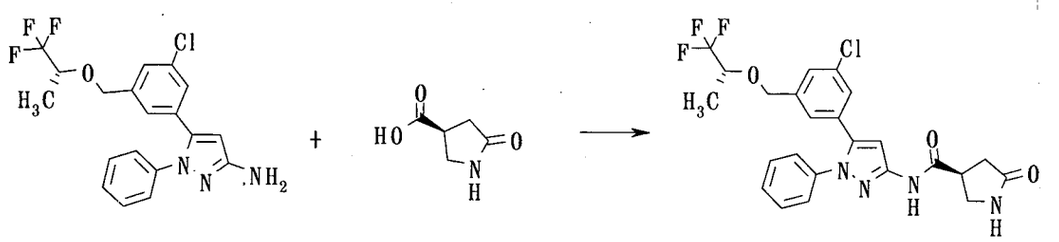
(3) 5-[3-Cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina



Bajo una atmósfera de argón, a 2-[3-cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (269 mg) se añadieron sucesivamente una solución de 5-yodo-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (181 mg) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 2 en 1,2-dimetoxietano (2.0 ml), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (1.0 ml), triciclohexilfosfina (36 mg) y acetato de paladio (II) (15 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo, la mezcla se filtró a través de Celite, y se sometió a elución con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión

reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/7) para dar el compuesto del título (196 mg).

(4) [5-[3-cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico



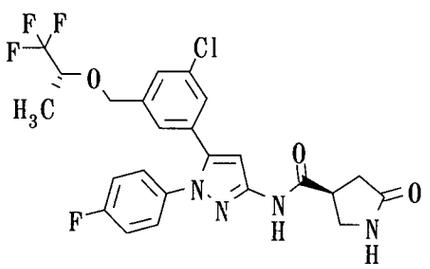
A una solución de 5-[3-cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (79 mg) en N,N-dimetilacetamida (1.0 ml) se añadieron sucesivamente ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico (31 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 14 y WSC HCl (47 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y luego el sólido precipitado se recolectó por filtración. Este sólido se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1). Al sólido resultante se añadieron agua y pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Se recolectó un sólido de esta suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (60 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.18 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.36-2.38 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 1H), 4.10 (qq, 1H, J = 6.5, 9.40 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 6.98 (s, 1H), 7.19-7.20 (m, 2H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).

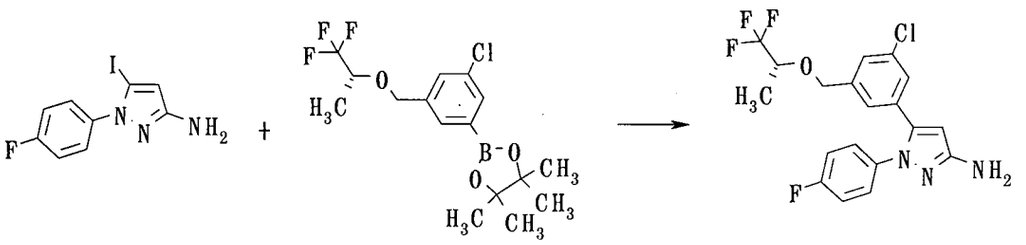
Preparación 23

EJEMPLO 242

Síntesis de [5-[3-cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico



(1) 5-[3-Cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-ilamina

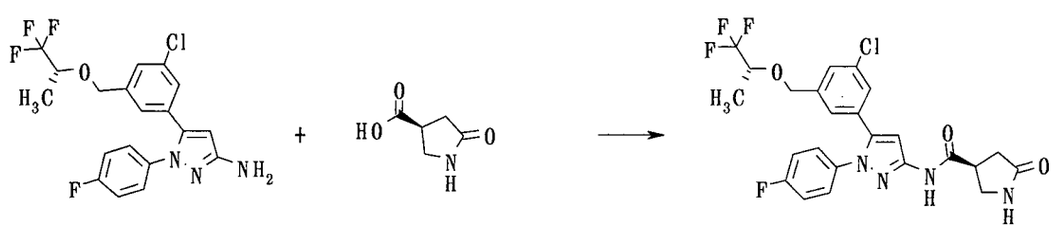


A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (50 mg)preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 18 en 1,2-dimetoxietano (0.5 ml) se añadieron sucesivamente 2-[3-cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (72 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 22, una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0.25 ml), triciclohexilfosfina (9.3 mg) y acetato de paladio (II) (3.7 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y se sometió a elución con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y

luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (79 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.29 (d, 3H, J = 6.47 Hz), 3.75 (qq, 1H, J = 6.47, 9.40 Hz), 3.78 (br s, 2H), 4.50 (d, 1H, J = 12.02 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 12.02 Hz), 5.93 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 3H), 7.18-7.20 (m, 3H), 7.26-7.28 (m, 1H).

(2) [5-[3-cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico



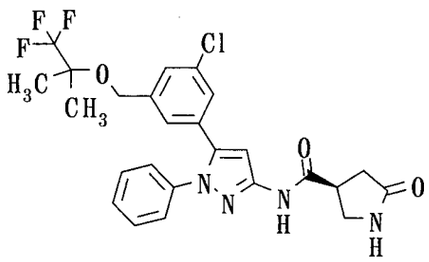
A una solución de 5-[3-cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-ilamina (79 mg) en cloroformo (0.4 ml) se añadieron sucesivamente ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico (26 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 14 y WSC HCl (47 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1). Al sólido resultante se añadieron agua y pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Se recolectó un sólido de esta suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (43 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.18 (d, 3H, J = 6.47 Hz), 2.36-2.38 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 1H), 4.10 (qq, 1H, J = 6.5, 9.4 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 6.97 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.23-7.32 (m, 5H), 7.37 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).

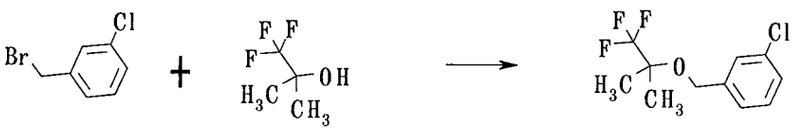
Preparación 24

EJEMPLO 243

Síntesis de [5-[3-cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico



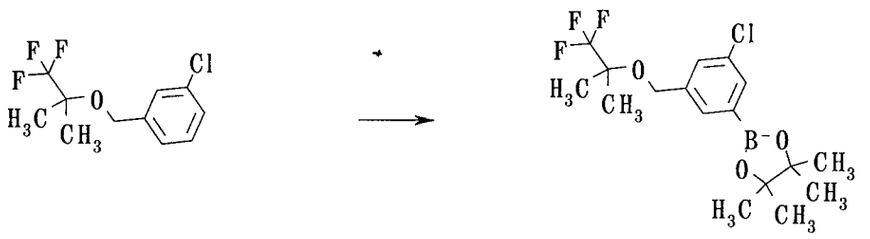
(1) 1-Cloro-3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoximetil)benceno



A una suspensión enfriado a 0°C de hidruro de sodio (126 mg, 60% en peso de dispersión en aceite) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió gota a gota, 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol (320 µL) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esta mezcla de reacción se añadió gota a gota 1-bromometil-3-clorobenceno (320µL), y la mezcla se agitó durante 3 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 40/1) para dar el compuesto del título (389 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.45 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 7.15-7.30 (m, 3H), 7.34 (s, 1H).

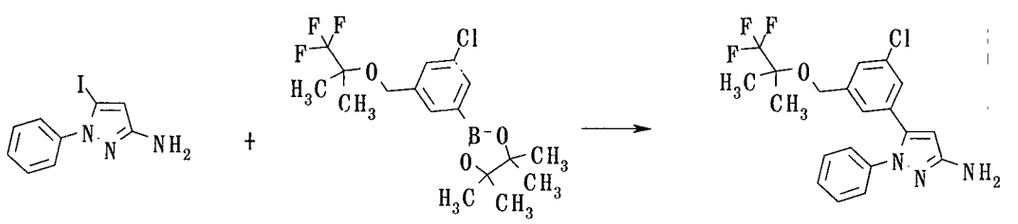
(2) 2-[3-Cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 1-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoximetil)benceno (389 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadieron sucesivamente bispinacolato diboro(430 mg), 4,4'-di-ter-butil-2,2' -dipiridil (21 mg), di-μ-metoxobis(1, 5-ciclooctadiene)diiridio (I) (29 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflux for 13 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 100/1 a 20/1) para dar el compuesto del título (481 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.34 (s, 12H), 1.44 (s, 6H), 4.57 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.69 (s, 1H).

(3) 5-[3-Cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina

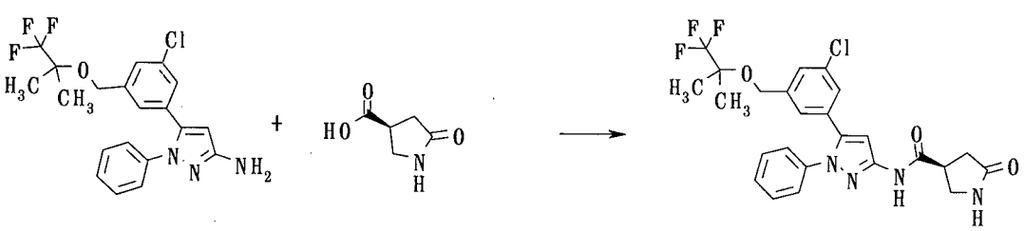


Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 5-yodo-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (40 mg) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 2 en 1,2-dimetoxietano (1.0 ml) se añadieron sucesivamente 2-[3-cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-

dimetiletoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (64 mg), acetato de paladio (II) (3 mg), triciclohexilfosfina (8 mg) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0.5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C durante 13 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/ acetato de etilo 3/2 a 1/1) para dar el compuesto del título (62 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.35 (s, 6H), 3.77 (br s, 2H), 4,46 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 4H), 7.28-7.33 (m, 2H).

(4) {5-[3-cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-il}amida) del ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico



Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 5-[3-cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (62 mg) en N,N-dimetilacetamida (1 ml) se añadieron sucesivamente ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico (26 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 14, WSC HCl (40 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1). Al sólido resultante se añadieron agua y una pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Se recolectó un sólido de esta suspensión por filtración, y se secó a presión reducida para dar el

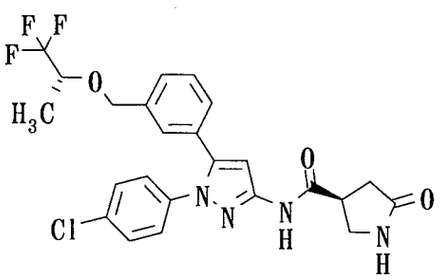
compuesto del título (35 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.32 (s, 6H), 2.37-2.42 (m, 2H), 3.33-3.53 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.33-7.45 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).

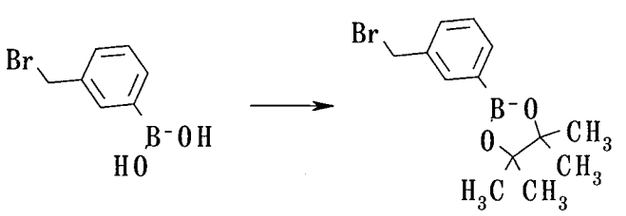
Preparación 25

EJEMPLO 244

Síntesis [1-(4-clorofenil)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida de ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico



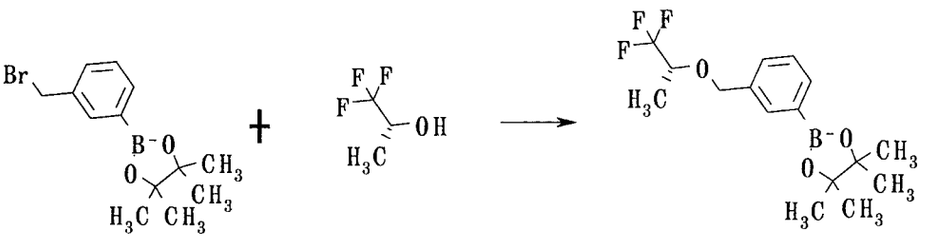
(1) 2-(3-Bromometilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



A una solución de ácido 3-(bromometil)fenil borónico (3.13 g) en acetato de etilo (45 ml) se añadieron sucesivamente pinacol (1.72 g) y sulfato de magnesio anhidro (15 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 8 horas. La sustancia insoluble se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (4.43 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.33 (s, 12H), 4.49 (s, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H).

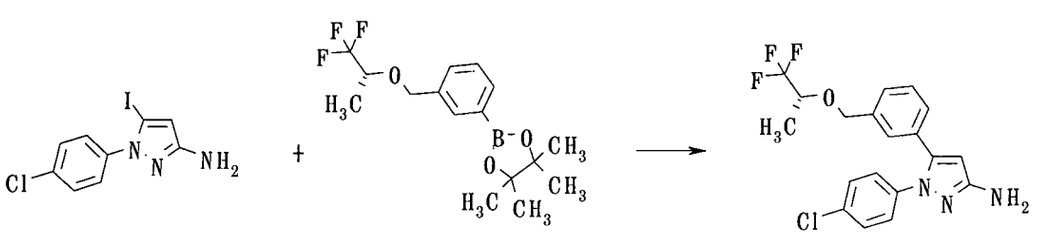
(2) 4,4,5,5-Tetrametil-2-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenilo)-[1,3,2]dioxaborolano



Bajo corriente de argón, a una solución de (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (3.32 g) en N,N-dimetilformamida (43 ml) se añadió en partes hidruro de sodio (1.16 g, 60% en peso de dispersión en aceite) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Luego, 2-(3-bromometilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (4.32 g) se añadió a esta y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esta mezcla de reacción se añadieron sucesivamente agua y una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 19/1) para dar el compuesto del título (3.43 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.31 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.35 (s, 12H), 3.77-3.89 (m, 1H), 4.62 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 4.76 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.46-7.54 (m, 1H), 7.71-7.81 (m, 2H).

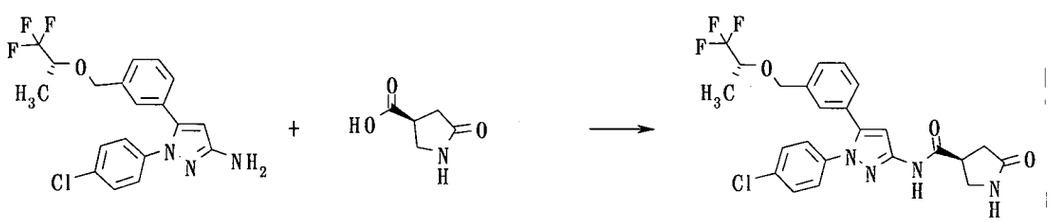
(3) 1-(4-Clorofenil)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina



A una solución de 11-(4-clorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (40 mg) preparada en la Preparación 16 en 1,4-dioxano (0.4 ml) se añadieron

sucesivamente 4,4,5,5-tetrametil-2-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenilo)-[1,3,2]dioxaborolano (50 mg), acetato de paladio (II) (3 mg), triciclohexilfosfina (7 mg) y carbonato de potasio 2 M en agua (0.2 ml) a temperatura ambiente , y la mezcla se agitó a 105°C durante 4 horas. Después de eliminar una fase acuosa de la mezcla de reacción, la fase orgánica se filtró a través de gel de sílice (5 g), y se sometió a elución con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título.

(4) [1-(4-clorofenil)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico



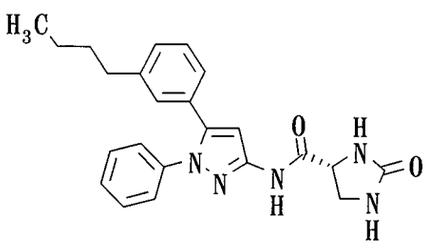
A una solución de 1-(4-clorofenil)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (aproximadamente 0.125 mmol) preparada en la etapa previa en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadieron sucesivamente ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 14 (18 mg) y WSC HCl (29 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1). Al sólido resultante se añadieron agua y pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Se recolectó un sólido de esta suspensión por filtración, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (33 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.29 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.61 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.68-3.82 (m, 2H), 4.57 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.68 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 5.90 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.24 (br s, 1H), 7.28-7.35 (m, 4H), 8.38 (s, 1H).

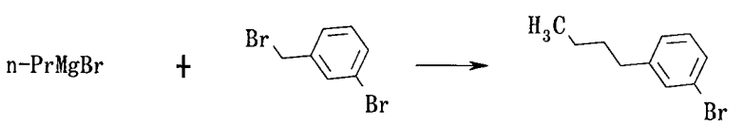
Preparación 26

EJEMPLO 245

Síntesis de [5-(3-butilfenil)-1-fenil-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (R)-2-Oxoimidazolidin-4-carboxílico



(1) 1-Bromo-3-butilbenceno

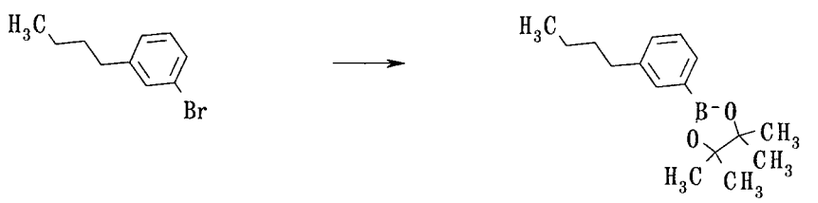


Bajo corriente de nitrógeno, a una solución de 1-bromo-3-bromometilbenceno (25 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadieron sucesivamente gota a gota bromuro de n-propilmagnesio (60 ml, solución en tetrahidrofurano 2 M) y tetraclorocuprato de litio (5 ml, solución en tetrahidrofurano 0.1 M) a -78°C. Luego, esta mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. Bajo enfriamiento con hielo, a esta mezcla de reacción se añadieron sucesivamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase acuosa resultante se extrajo de nuevo con acetato de etilo (100 ml), la fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), y se secó sobre sulfato de sodio

anhidro. Esta fase orgánica se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/ acetato de etilo =1/0 a 100/1) para dar el compuesto del título (8.5 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.91 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.31-1.35 (m, 2H), 1.55-1.59 (m, 2H), 2.56 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H).

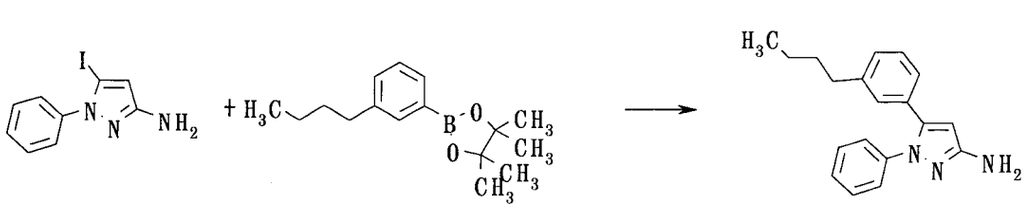
(2) 2-(3-Butilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 1-bromo-3-butilbenceno (1.44 g) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadieron bispinacolato diboro (1.97 g), aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (II) diclorometano (287 mg) y acetato de potasio (2.07 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 15 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y la sustancia insoluble se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 30/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (1.37 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.92 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.31-1.41 (m, 14H), 1.59-1.61 (m, 2H), 2.61 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.59-7.65 (m, 2H).

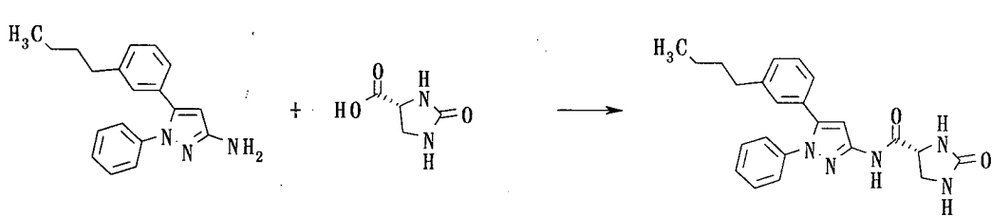
(3) 5-(3-Butilfenil)-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina



A una solución de 5-yodo-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (1.00 g) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 2 en 1,2-dimetoxietano (20 ml) se añadieron sucesivamente 2-(3-butilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (1.37 g), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (10 ml), triciclohexilfosfina (197 mg) y acetato de paladio (79 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a reflujo durante 3 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución saturada acuosa de carbono hidrógeno de sodio, y luego la sustancia insoluble se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 a 2/3) para dar el compuesto del título (880 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.85 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.17-1.27 (m, 2H), 1.40-1.47 (m, 2H), 2.49 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.75 (br s, 2H), 5.90 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 7.13-7.29 (m, 6H).

(4) [5-(3-butilfenil)-1-fenil-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (R)-2-Oxoimiadazolidin-4-carboxílico



A una solución de 5-(3-butilfenil)-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (40 mg) en N,N-dimetilformamida (0.4 ml) se añadieron sucesivamente ácido (R)-2-Oxoimidazolidin-4-carboxílico (21 mg) preparado por los mismos procedimientos que la Preparación 20, HATU (63 mg), diisopropiletilamina (29 µL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de

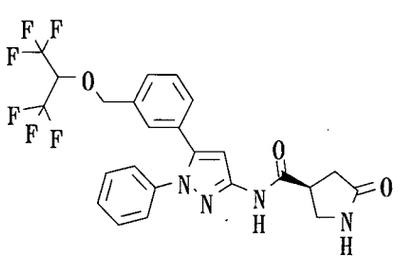
etilo. La fase orgánica resultante se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: hexano/acetona=1/5). Al sólido resultante se añadió éter diisopropílico, y la mezcla se agitó. Se recolectó un sólido de esta suspensión por filtración, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (12 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.82 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.15 (tq, 2H, J = 7.4 Hz, 7.4Hz), 1.39 (tt, 2H, J = 7.4 Hz, 7.4Hz), 2.48 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.36 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 5.6Hz), 3.59 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 9.2Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 5.6Hz), 6.33 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.32-7.43 (m, 3H), 10.70 (s, 1H).

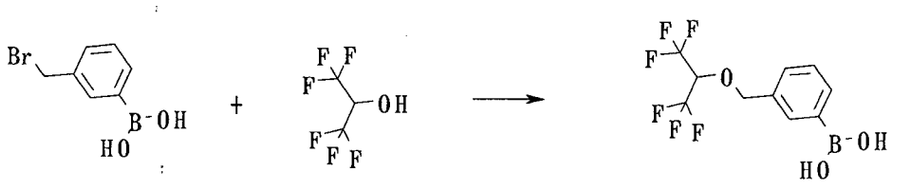
Preparación 27

EJEMPLO 246

Síntesis de [1-fenil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico



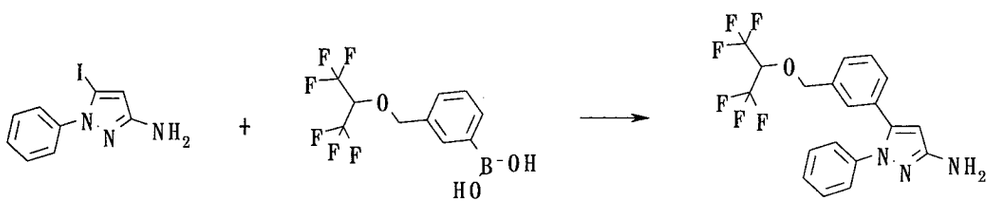
(1) ácido 3-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-iloxi)fenil borónico



Una suspensión de hidruro de sodio (149 mg, 60 % en peso de

dispersión en aceite) en N,N-dimetilformamida (3.0 ml) se enfrió a 0°C, se añadió (R)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (392 mg), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Luego, se añadió ácido 3-(bromometil)fenil borónico (200 mg), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta mezcla de reacción se añadieron sucesivamente agua y una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto del compuesto del título (1.0 g).

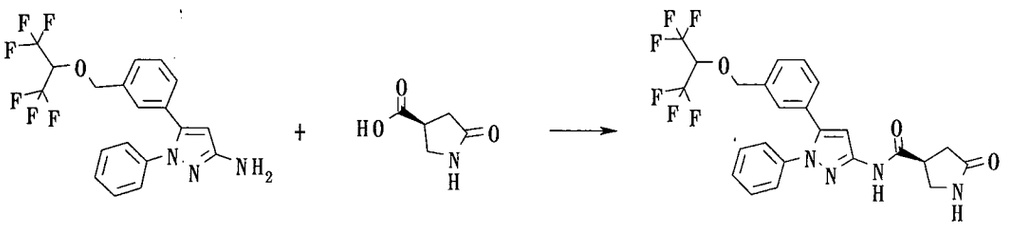
(2) 1-Fenil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina



A ácido 3-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-iloxi)fenil borónico (1.0 g) se añadieron sucesivamente una solución de 5-yodo-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (180 mg) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 2 en 1,2-dimetoxietano (2.0 ml), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (1.0 ml), triciclohexilfosfina (35 mg) y acetato de paladio (II) (18 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y se sometió a elución con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/7) para dar el compuesto del título (151 mg).

(3) [1-fenil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletoximetil)fenil]-1H-

pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico



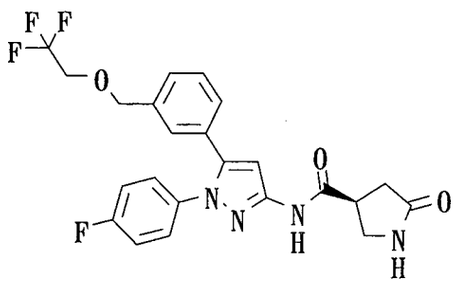
A una solución de 1-fenil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (78 mg) en N,N-dimetilacetamida (1.0 ml) se añadieron sucesivamente ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico (29 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 5 y WSC□HCl (44 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y luego el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1). Al sólido resultante se añadieron agua y pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Se recolectó un sólido de esta suspensión por filtración, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (54 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 2.36-2.38 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 5.53-5.59 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.17-7.18 (m, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 6H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).

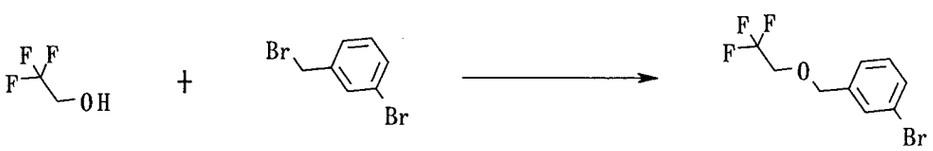
Preparación 28

EJEMPLO 247

Síntesis de [1-(4-fluorofenil)-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico



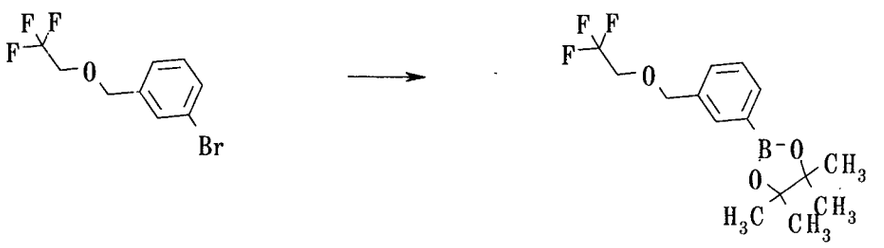
(1) 1-Bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)benceno



Bajo una atmósfera de nitrógeno, una suspensión de hidruro de sodio (352 mg, 60% en peso de dispersión en aceite) en tetrahidrofurano (10 ml) se enfrió a 0°C, se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (0.63 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Luego, se añadió bromuro de 3-bromobencilo (2.00 g), y luego la mezcla se agitó a reflujo durante 1 hora. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (2.05 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.84 (q, 2H, J = 8.68 Hz), 4.65 (s, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.49-7.51 (m, 1H).

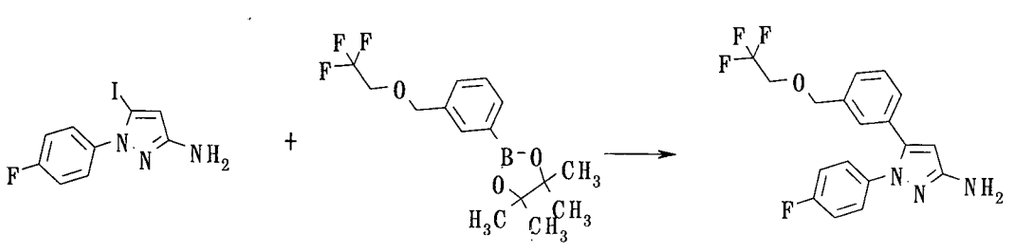
(2) 4,4,5,5-Tetrametil-2-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-[1,3,2]dioxaborolano



Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 1-bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)benceno (2.05 g) en 1,4-dioxano (21 ml) se añadieron sucesivamente bispinacolato diboro (2.12 g), acetato de potasio (2.24 g) y aducto de diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen)dicloropaladio (II) (310 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 19 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y luego se sometió a elución con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 30/1) para dar el compuesto del título (1.69 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.35 (s, 12H), 3.81 (q, 2H, J = 8.67 Hz), 4.68 (s, 2H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.47-7.48 (m, 1H), 7.76-7.78 (m, 2H).

(3) 1-(4-Fluorofenil)-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina

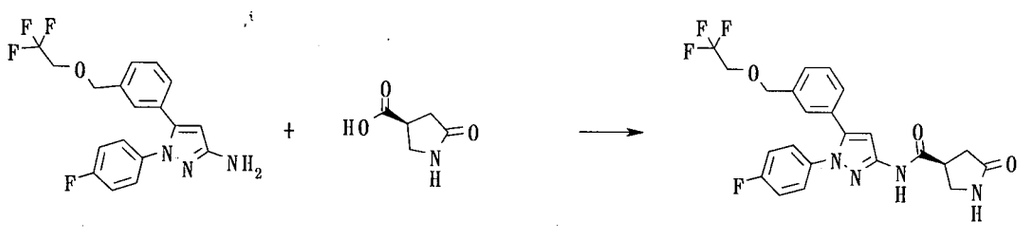


Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (70 mg) preparada en la Preparación 18 en 1,2-dimetoxietano (0.7 ml) se añadieron sucesivamente 4,4,5,5-tetrametil-2-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-[1,3,2]dioxaborolano (80 mg), una solución

acuosa de carbonato de sodio 2 M (0.35 ml), triciclohexilfosfina (13.0 mg) y acetato de paladio (II) (5.2 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y se sometió a elución con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (43 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.74 (q, 2H, J = 8.61 Hz), 3.77 (br s, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 4H), 7.29-7.31 (m, 2H).

(4) [1-(4-fluorofenil)-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico



A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (43 mg) en N,N-dimetilacetamida (0.4 ml) se añadieron sucesivamente ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico (17 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 5 y WSC HCl (34 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 0.5 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y luego el sólido precipitado se recolectó por filtración. Este sólido se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1). Al sólido resultante se añadieron agua y pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Se recolectó un sólido de esta suspensión por filtración, y

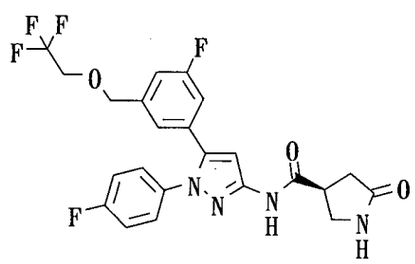
se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (26 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.98 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.61 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.18-7.40 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).

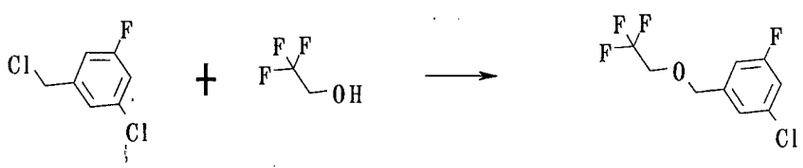
Preparación 29

EJEMPLO 248

Síntesis de [1-(4-fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico



(1) 1-Cloro-3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)benceno

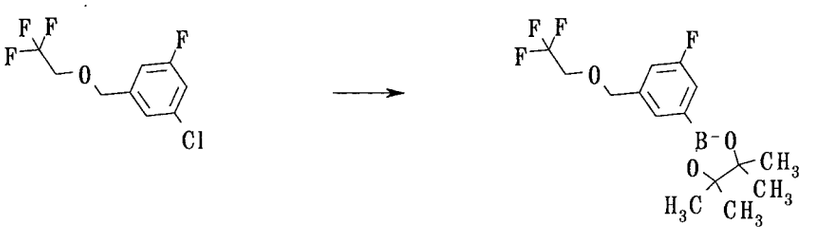


Bajo corriente de argón, a una suspensión de hidruro de sodio (601 mg, 60% en peso de dispersión en aceite) en dimetilformamida (13 ml) se añadió gota a gota trifluoroetanol (1.08 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esta solución de reacción se añadió gota a gota a solución de 1-cloro-3-fluoro-5-clorometilbenceno (2.23 g) en dimetilformamida (9 ml), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con a solvente mixto de n-hexano/ acetato de etilo =1/1. Esta fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 9/1) para dar el compuesto del título (2.85 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.87 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 4.64 (s, 2H), 6.97 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.05 (dt, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.13 (br s, 1H).

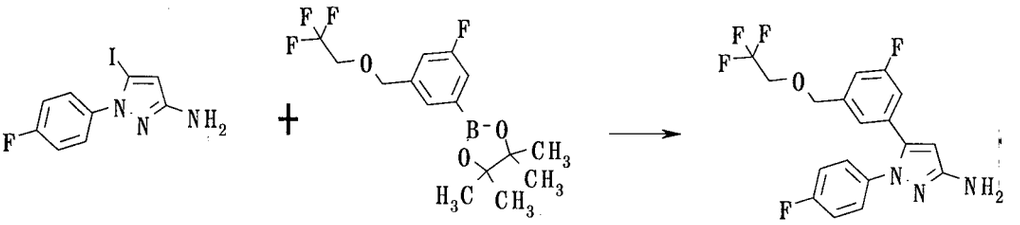
(2) 2-[3-Fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 1-cloro-3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)benceno (2.65 g) en 1,4-dioxano (60 ml) se añadieron sucesivamente bispinacolato diboro(3.41 g), acetato de potasio (3.33 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (521 mg) y dipaladio de tris(dibencilidenacetona) (0) (253 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a reflujo durante 6 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se filtró a través de Celite, y se sometió a elución con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 19/1). El producto bruto resultante se suspendió en n-hexano, y la sustancia insoluble se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2.71 g).

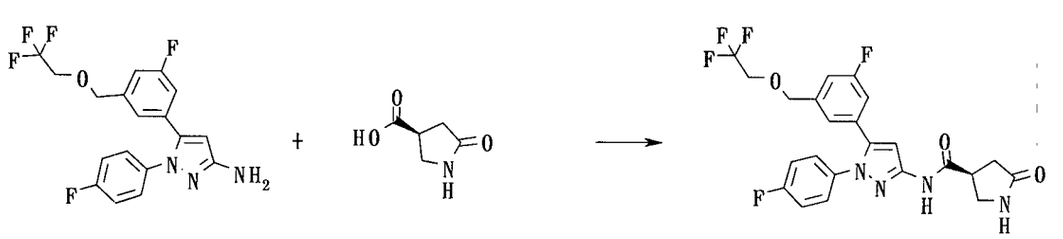
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.35 (s, 12H), 3.83 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 4.67 (s, 2H), 7.18 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.44 (dd, 1H, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.50 (br s, 1H).

(3) 1-(4-Clorofenil)-5-[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina



A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (38 mg) en 1,4-dioxano (0.4 ml) preparado en la Preparación 18 se añadieron sucesivamente 2-[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (50 mg), acetato de paladio (II) (3 mg), triciclohexilfosfina (7 mg) y carbonato de potasio 2 M en agua (0.2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 105°C durante 4 horas. Después de eliminar una fase acuosa de la mezcla de reacción, la fase orgánica se filtró a través de gel de sílice (5 g), y se sometió a elución con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: n-hexano/ acetato de etilo 1/1) para dar el compuesto del título.

(4) Síntesis de [1-(4-fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico



A una solución de 1-(4-clorofenil)-5-[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (aproximadamente 0.125 mmol) preparada en la etapa previa en N,N-dimetilformamida (0.5 ml) se añadieron sucesivamente ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 14 (18 mg) y WSC□HCl

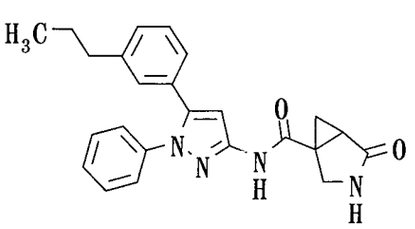
(29 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1). Al sólido resultante se añadieron agua y pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Se recolectó un sólido de esta suspensión por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (33 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.61 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.61 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.71 (dd, 1H, J = 9.6, 7.2 Hz), 3.79 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 4.59 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.89 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 6.99-7.10 (m, 5H), 7.19-7.24 (m, 2H), 8.48 (s, 1H).

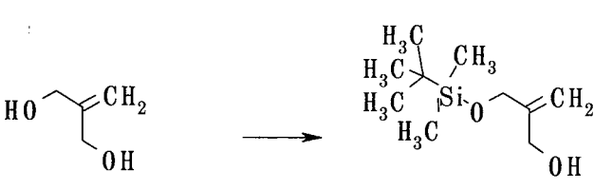
Preparación 30

EJEMPLO 249

Síntesis de [1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido 4-oxo-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1-carboxílico



(1) 2-(ter-Butildimetilsilaniloximetil)-2-propen-1-ol

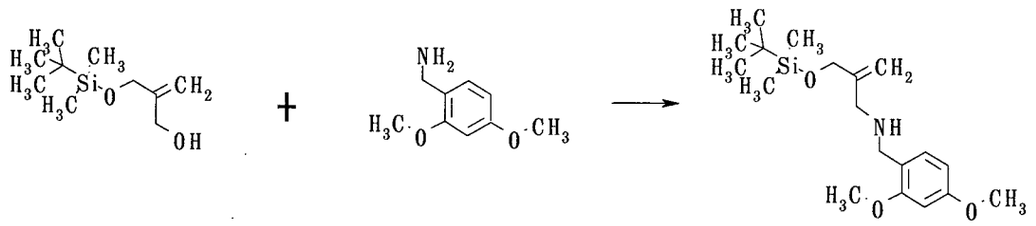


Bajo una atmósfera de argón, a una suspensión de hidruro de sodio (490mg, 60% en peso de dispersión en aceite) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron sucesivamente 2-metilen-1,3-propanodiol (1 ml) y ter-

butildimetilclorosilano (2.22 g) a 0°C, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título (1.62 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.09 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.96 (t, 1H, J = 3.09 Hz), 4.18 (d, 2H, J = 3.09 Hz), 4.25 (s, 2H), 5.08 (d, 1H, J = 1.32 Hz), 5.10 (d, 1H, J = 1.32 Hz).

(2) [2-(ter-Butildimetilsilaniloximetil)alil]-(2,4-dimetoxibencil) amina

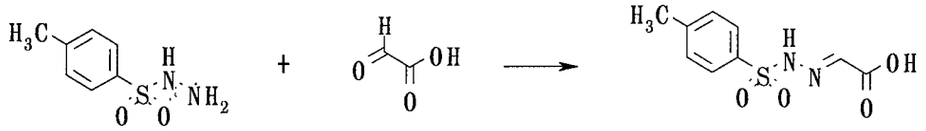


A una solución de 2-(ter-butildimetilsilaniloximetil)-2-propen-1-ol (1.58 g) en cloroformo (16 ml) se añadieron sucesivamente trietilamina (2.2 ml) y cloruro de metansulfonilo (0.73 ml) a 0°C, y luego la mezcla se agitó durante 2 horas. A esta solución de reacción se añadieron sucesivamente trietilamina (1.2 ml) y 2,4-dimetoxibencilamina (1.3 ml), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y la fase orgánica se separó de la mezcla, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (1.14 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.07 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 3.21 (s, 2H), 3.69

(s, 2H), 3.80 (s, 6H), 4.18 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 6.41-6.45 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, J = 7.91 Hz).

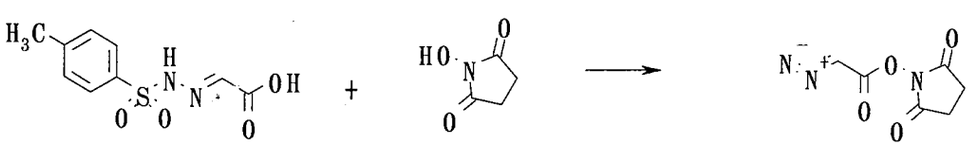
(3) Ácido (E)-2-(2-Tosilhidrazono)acético



Al monohidrato de ácido glioxílico (644 mg) se añadió agua (7 ml). La suspensión resultante se disolvió en agua por calentamiento a 65°C, se añadió p-toluenhidrazida (1.30 g) en una solución acuosa de ácido clorhídrico 2.5 M (4.2 ml), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recolectó por filtración, y se lavó con agua. El sólido resultante se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1.42 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.46 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.38 (d, 2H, J = 8.14 Hz), 7.83 (d, 2H, J = 8.14 Hz), 8.46 (s, 1H).

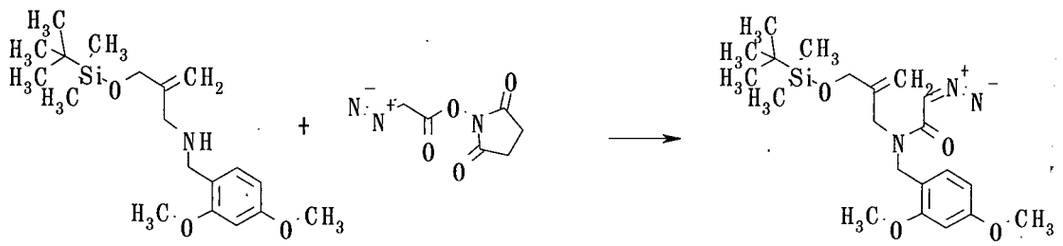
(4) 2,5-dioxopirrolidin-1-il éster del ácido Diazoacético ester



Bajo una atmósfera de argón, a una solución de ácido (E)-2-(2-tosilhidrazono)acético (1.42 g) en 1,4-dioxano (14 ml) se añadieron sucesivamente N-hidroxisuccinimida (677 mg) y diciclohexilcarbodiimida (1.21 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 17 horas. Esta mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y eluyó con 1,4-dioxano. Este filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/éter dietílico=1/3) para dar el compuesto del título (579 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.85 (s, 4H), 5.11 (s, 1H).

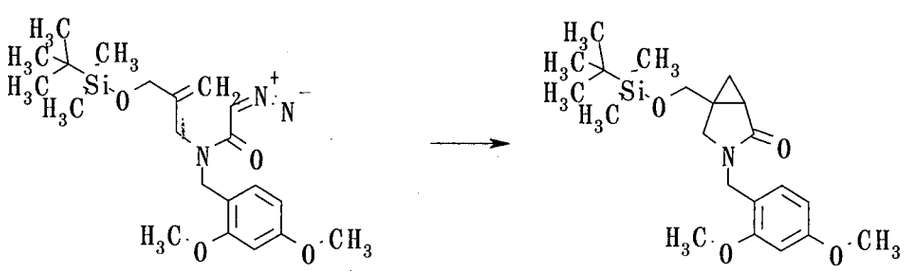
(5) N-[2-(ter-Butildimetilsilaniloximetil)alil]-2-diazo-N-(2,4-dimetoxibencil)acetamida



A una solución de [2-(ter-butildimetilsilaniloximetil)alil]-(2,4-dimetoxibencil)amina (384 mg) en cloroformo (3.8 ml) se añadieron sucesivamente trietilamina (0.23 ml) y diazoacetato 2,5-dioxopirrolidin-1-il éster (200 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 16 horas. Esta mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título (223 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.06 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.88-3.91 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 6.43-6.47 (m, 3H).

(6) 5-(ter-Butildimetilsilaniloximetil)-3-(2,4-dimetoxibencil)-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-ona

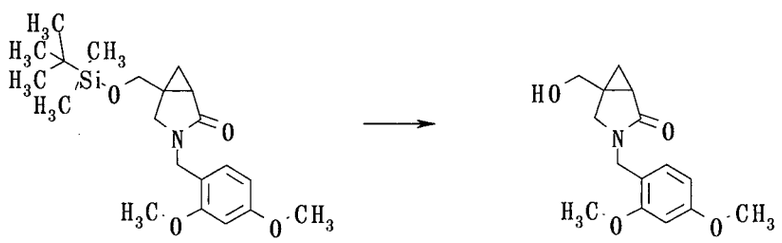


Bajo una atmósfera de argón, a una solución de N-[2-(ter-butildimetilsilaniloximetil)alil]-2-diazo-N-(2,4-dimetoxibencil)acetamida (43 mg) en benzotrifluoruro (0.4 ml) se añadió acetato de rodio (II) dihidrato dimérico (2.4 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante 24 horas. Esta mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo

resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (14.2 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.01 (s, 6H), 0.72 (dd, 1H, J = 4.42, 3.61 Hz), 0.85 (s, 9H), 1.11 (dd, 1H, J = 8.84, 4.42 Hz), 1.81 (dd, 1H, J = 8.84, 3.61 Hz), 3.16 (d, 1H, J = 10.47 Hz), 3.36 (d, 1H, J = 10.47 Hz), 3.62 (d, 1H, J = 10.70 Hz), 3.70 (d, 1H, J = 10.70 Hz), 3.79 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.25 (d, 1H, J = 14.65 Hz), 4.38 (d, 1H, J = 14.65 Hz), 6.40-6.44 (m, 2H), 7.06-7.09 (m, 1H).

(7) 3-(2,4-Dimetoxibencil)-5-hidroximetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-ona



A una solución de 5-(ter-butildimetilsilaniloximetil)-3-(2,4-dimetoxibencil)-3-azabociclo[3,1,0]hexano-2-on (14.2 mg) en tetrahidrofurano (0.3 ml) se añadió fluoruro de n-butilamonio (54 µl, solución en tetrahidrofurano 1.0 M) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Esta mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo a cloroformo/metanol =9/1) para dar el compuesto del título (9.2 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.77 (dd, 1H, J = 4.84, 3.43 Hz), 1.12 (dd, 1H, J = 8.87, 4.84 Hz), 1.85 (dd, 1H, J = 8.87, 3.43 Hz), 3.23 (d, 1H, J = 10.07 Hz), 3.45 (d, 1H, J = 10.07 Hz), 3.66 (d, 1H, J = 11.69 Hz), 3.70 (d, 1H, J = 11.69 Hz), 3.79 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.21 (d, 1H, J = 14.51 Hz), 4.43 (d, 1H, J = 14.51 Hz), 6.41-6.44 (m, 2H), 7.07-7.10 (m, 1H).

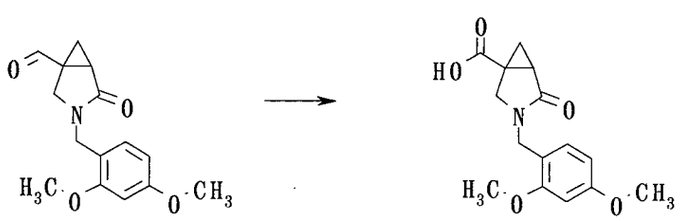
(8) 3-(2,4-Dimetoxibencil)-4-oxo-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1-

carbaldehído



Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 3-(2,4-dimetoxibencil)-5-hidroximetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-ona (9.2 mg) en dimetilsulfóxido/cloroformo (2/1.135 µl) se añadieron sucesivamente trietilamina (23 µl) y complejo de trióxido de azufre-piridina (10.6 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto del compuesto del título (10.8 mg).

(9) Acido 3-(2,4-Dimetoxibencil)-4-oxo-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1-carboxílico

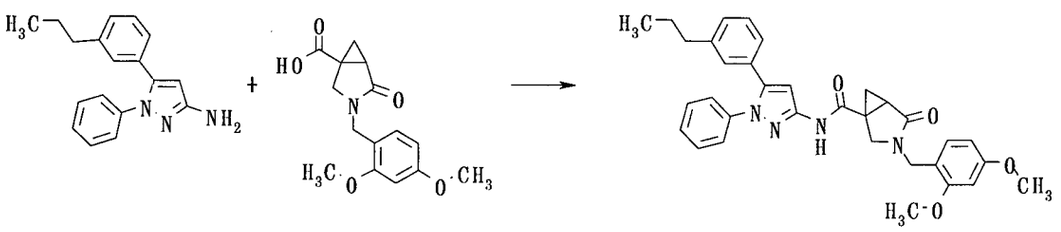


Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 3-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1-carbaldehído (10.8 mg) en ter-butanol/tetrahidrofurano /agua (4/3/1,0.5 ml) se añadió dihidrato de dihidrógeno fosfato de sodio (20.2 mg) a temperatura ambiente. Esta mezcla de reacción se enfrió a 0°C, 2-metil-2-buteno (18 µl) y cloruro de sodio (9.0 mg) se añadieron sucesivamente y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y luego se añadió agua a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta

fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1) para dar el compuesto del título (3.7 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.69-0.71 (m, 1H), 1.68-1.71 (m, 1H), 2.25-2.28 (m, 1H), 3.11 (d, 1H, J = 11.28 Hz), 3.49 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.75 (d, 1H, J = 11.28 Hz), 3.98 (d, 1H, J = 13.30 Hz), 4.42 (d, 1H, J = 13.30 Hz), 6.33-6.38 (m, 2H), 6.95-6.98 (m, 1H).

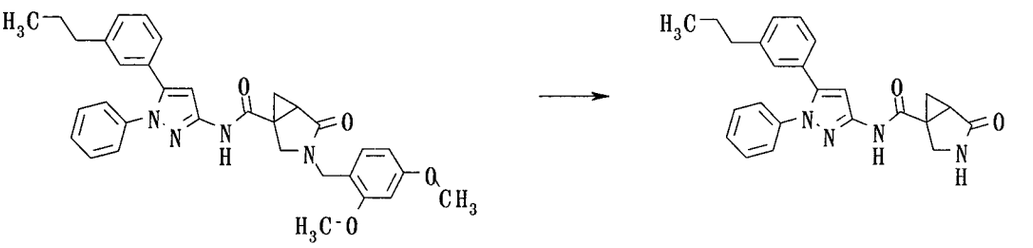
(10) [1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido 3-(2,4-Dimetoxibencil)-4-oxo-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1-carboxílico



A una solución de 1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-ilamina preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 2-2 (3.5 mg) en N,N-dimetilformamida (0.5 ml) se añadieron sucesivamente ácido 3-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico (3.7 mg) y WSC·HCl (3.6 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 14 horas. A esta mezcla de reacción se añadieron diisopropiletilamina (3.3 µl) y HATU (7.3 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas adicionales. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (6.3 mg).

(11) [1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido 4-

Oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico



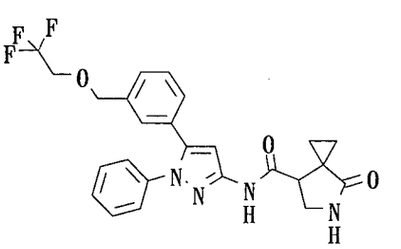
A [1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido 3-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico (6.3 mg) se añadieron sucesivamente anisol (2 µl) y ácido trifluoroacético (0.5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. Esta mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1) para dar el compuesto del título (0.3 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.83-0.88 (m, 4H), 1.22-1.28 (m, 3H), 1.95 (dd, 1H, J = 9.27, 4.84 Hz), 2.49 (t, 2H, J = 8.50 Hz), 3.60 (d, 1H, J = 10.07 Hz), 4.01 (d, 1H, J = 10.07 Hz), 5.14 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.04-7.34 (m, 9H), 7.83 (s, 1H).

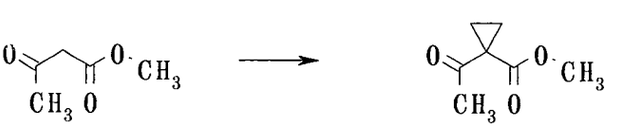
Preparación 31

EJEMPLO 250

Síntesis de [1-fenil-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida del ácido 4-oxo-5-azabispiro[2,4]heptano-7-carboxílico



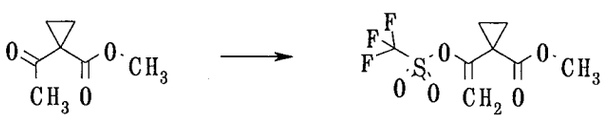
(1) metil éster del ácido 1-acetilciclopropanocarboxílico



A una solución de acetoacetato de metilo (3 ml) en acetona (30 ml) se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (11.54 g) y 1.2-dibromoetano (2.4 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 65°C durante 17 horas. Esta mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto del título (2.17 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.48 (s, 4H), 2.47 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

(2) metil éster del ácido 1-(1-Trifluorometansulfoniloxivinil)ciclopropanocarboxílico



Bajo una atmósfera de argón, a una solución de diisopropilamina (2.37 ml) en tetrahidrofurano (11 ml) se añadió n-butillitio (10.4 ml, solución en hexano 1.6 M) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 0.5 horas. A -78°C, una solución de metil éster del ácido 1-acetilciclopropanocarboxílico (2.17 g) en tetrahidrofurano (11 ml) y la mezcla se agitó durante 0.5 horas. Luego, se añadió N-fenil bis (trifluorometansulfonimida) (6.00 g) y la mezcla se agitó durante 0.5 horas, y luego se agitó a 0°C durante 1 hora adicional. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (4.36 g).

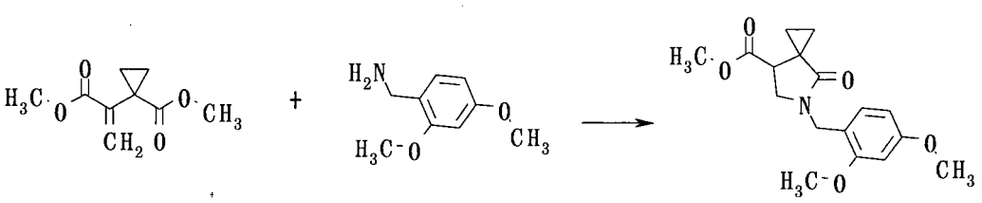
(3) metil éster del ácido 1-(1-Metoxicarbonilvinil)ciclopropanocarboxílico



A una solución de metil éster del ácido 1-(1-trifluorometansulfoniloxivinil)ciclopropancarboxílico preparada en la etapa previa (4.36 g) en N,N-dimetilformamida/metanol (1/2, 66 ml) mezcla se añadieron sucesivamente trietilamina (6.4 ml) y dicloruro de bis (trifenilfosfina)paladio (II) (1.07 g) a temperatura ambiente, y el aire del recipiente de reacción se reemplazó con óxido de carbono a presión normal. Esta solución de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente, y el óxido de carbono del recipiente de reacción se reemplazó con nitrógeno. A esta mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, la mezcla se filtró a través de Celite, y se sometió a elución con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 8/1) para dar el compuesto del título (720 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.03 (dd, 2H, J = 7.33, 4.07 Hz), 1.51 (dd, 2H, J = 7.33, 4.07 Hz), 3.65 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.64 (d, 1H, J = 0.93 Hz), 6.31 (d, 1H, J = 0.93 Hz).

(4) metil éster del ácido 5-(2,4-Dimetoxibencil)-4-oxo-5-azaspiro[2,4]heptano-7-carboxílico

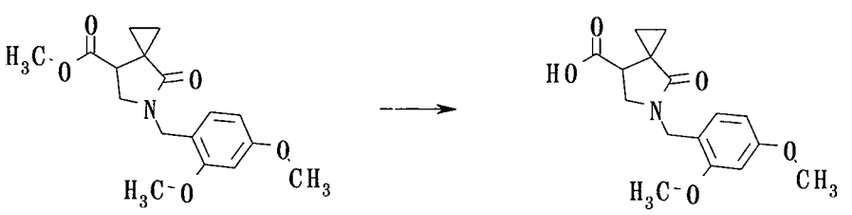


A una solución de metil éster del ácido 1-(1-metoxicarbonilvinil)ciclopropanocarboxílico (720 mg) en tolueno (3.6 ml) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (587µl) a temperatura ambiente, y luego la mezcla se agitó a reflujo durante 20 horas. Esta mezcla de reacción se

concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (567 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.81-0.84 (m, 2H), 1.09-1.12 (m, 1H), 1.22-1.28 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H, J = 8.84, 5.23 Hz), 3.48 (dd, 1H, J = 10.00, 8.84 Hz), 3.66 (dd, 1H, J = 10.00, 5.23 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.45 (d, 1H, J = 14.77 Hz), 4.51 (d, 1H, J = 14.77 Hz), 6.45-6.47 (m, 2H), 7.16-7.18 (m, 1H).

(5) ácido 5-(2,4-Dimetoxibencil)-4-oxo-5-azaspiro[2,4]heptan-7-carboxílico

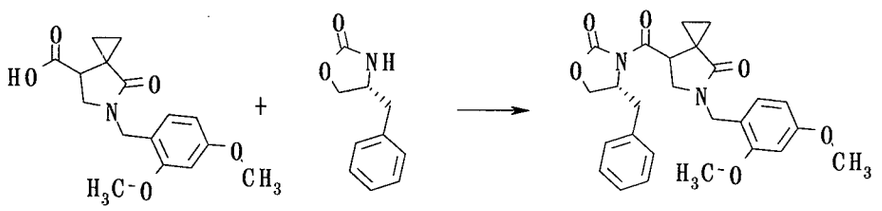


A una solución de metil éster del ácido 5-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-5-azaspiro[2,4]heptano-7-carboxílico (2.02 g) en mezcla de tetrahidrofurano /metanol (1/1, 12 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (12 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. A esta solución de reacción se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M (6 ml), y la mezcla se agitó, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, la solución se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. Al sólido resultante se añadió éter diisopropílico (8 ml), y la mezcla se agitó. Se recolectó un sólido de esta suspensión por filtración, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1.59 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.83-0.88 (m, 1H), 0.95-1.00 (m, 1H), 1.12-1.18 (m, 1H), 1.21-1.28 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H, J = 8.61, 5.12 Hz), 3.49 (dd, 1H,

J = 10.23, 8.61 Hz), 3.64 (dd, 1H, J = 10.23, 5.12 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.43 (d, 1H, J = 14.65 Hz), 4.50 (d, 1H, J = 14.65 Hz), 6.42-6.45 (m, 2H), 7.13-7.16 (m, 1H).

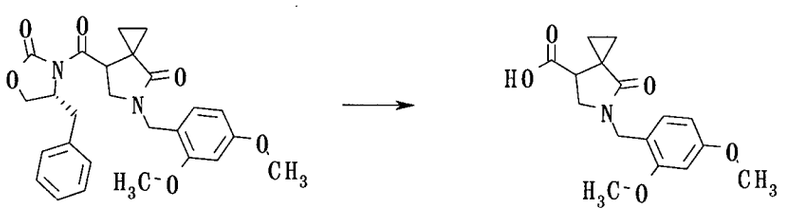
(6) Sustancia ópticamente activa de 7-((R)-4-Bencil-2-oxooxazolidin-3-carbonil)-5-(2,4-dimetoxibencil)-5-azaspiro[2,4]heptan-4-ona



A una solución de ácido 5-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-5-azaspiro[2,4]heptan-7-carboxílico (1.59 g) en cloroformo (16 ml) se añadieron sucesivamente (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (1.11 g), WSC·HCl (1.20 g) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (318 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 4 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y la fase orgánica se separó de la solución, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para separar un componente de polaridad menor como el compuesto del título (1.39 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.77-0.82 (m, 1H), 1.11-1.17 (m, 2H), 1.26-1.30 (m, 1H), 2.67 (dd, 1H, J = 13.23, 10.37 Hz), 3.38 (dd, 1H, J = 13.23, 3.42 Hz), 3.49-3.55 (m, 1H), 3.65 (dd, 1H, J = 10.37, 3.42 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.17-4.19 (m, 2H), 4.34-4.36 (m, 1H), 4.48 (d, 1H, J = 15.00 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 15.00 Hz), 4.64-4.68 (m, 1H), 6.45-6.50 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 3H), 7.29-7.37 (m, 3H).

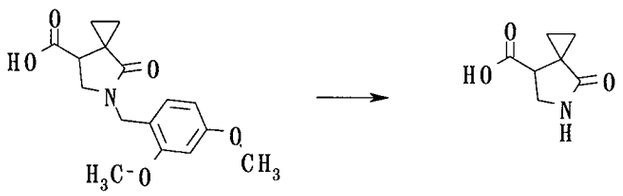
(7) Compuesto ópticamente activo de ácido 5-(2,4-Dimetoxibencil)-4-oxo-5-azaspiro[2,4]heptano-7-carboxílico



A una solución de hidróxido de litio monohidrato (142 mg) en agua (5 ml) se añadió peróxido de hidrógeno (0.8 ml, 30% solución acuosa) a -5°C, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esta mezcla de reacción se añadieron sucesivamente tetrahidrofurano (5 ml) y una solución de sustancia ópticamente activa de 7-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-carbonil)-5-(2,4-dimetoxibencil)-5-azaspiro[2,4]heptano-4-ona (1.39 g) en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora adicional. A esta mezcla de reacción se añadió a solución de sulfito hidrógeno de sodio (815 mg) en agua (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: solo acetato de etilo). Al sólido resultante se añadió éter diisopropílico/ acetato de etilo/n-hexano (10/1/5, 10 ml), y la mezcla se agitó. Se recolectó un sólido de esta suspensión por filtración, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (372 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 0.83-0.89 (m, 3H), 0.94-0.97 (m, 1H), 3.07-3.11 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.28 (d, 1H, J = 14.89 Hz), 4.34 (d, 1H, J = 14.89 Hz), 6.49 (dd, 1H, J = 8.37, 2.33 Hz), 6.57 (d, 1H, J = 2.33 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 8.37 Hz), 12.56 (br s, 1H).

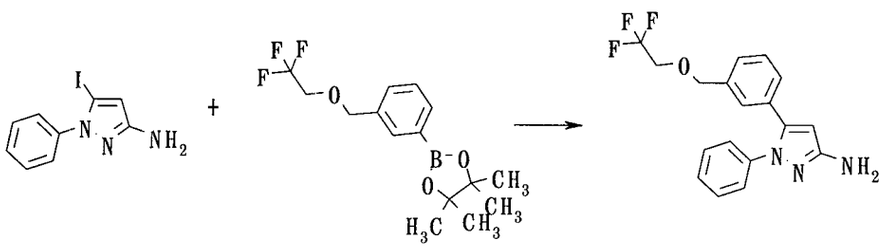
(8) Compuesto ópticamente activo de ácido 4-Oxo-5-azaspiro[2,4]heptan-7-carboxílico



A un compuesto ópticamente activo de ácido 5-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-5-azaspiro[2,4]heptan-7-carboxílico (372 mg) se añadieron sucesivamente anisol (159 µl) y ácido trifluoroacético (5.6 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. Esta mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió éter diisopropílico (10 ml). El sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (144 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 0.77-0.82 (m, 3H), 0.86-0.91 (m, 1H), 3.12 (t, 1H, J = 6.75 Hz), 3.48 (d, 2H, J = 6.75 Hz), 7.70 (br s, 1H), 12.51 (br s, 1H).

(9)1-Fenil-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina

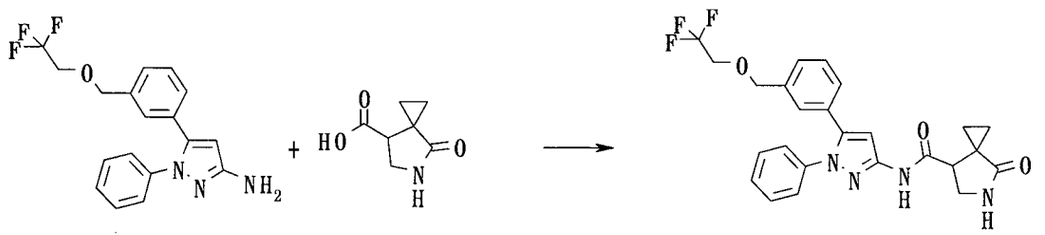


A una solución de 5-yodo-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 2 (221 mg) en 1,2-dimetoxietano (2.2 ml) se añadieron sucesivamente 4,4,5,5-tetrametil-2-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-[1,3,2]dioxaborolano preparado en la Preparación 28 (269 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (1.1 ml), triciclohexilfosfina (43.4 mg) y acetato de paladio (II) (17.4 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C durante 12 horas. A esta mezcla de reacción se añadió una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente, y luego la mezcla se

filtró a través de Celite, y se sometió a elución con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (258 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.66 (q, 2H, J = 8.7 Hz), 3.77 (br s, 2H), 4.57 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 7.12-7.33 (m, 9H).

(10) Compuesto ópticamente activo de [1-fenil-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida del ácido 4-Oxo-5-azabispiro[2,4]heptan-7-carboxílico



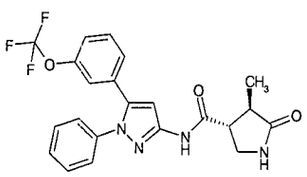
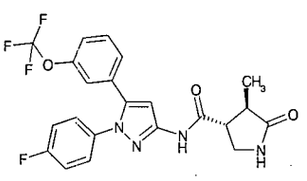
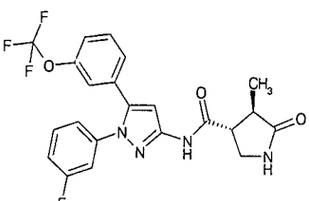
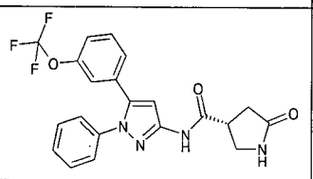
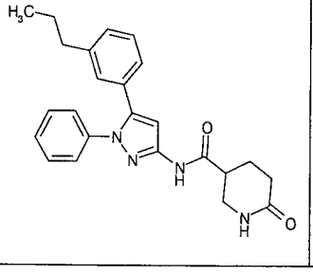
A una solución de 1-fenil-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (19.5 mg) en N,N-dimetilacetamida (0.2 ml) se añadieron sucesivamente compuesto ópticamente activo de ácido 4-oxo-5-azaspiro[2,4]heptan-7-carboxílico (10.5 mg) y WSC·HCl (16.1 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 0.5 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y luego el sólido precipitado se recolectó por filtración, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (15.4 mg).

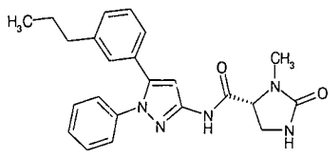
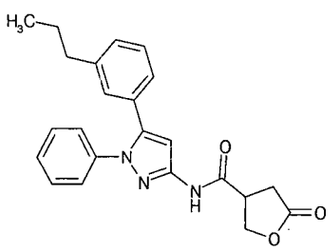
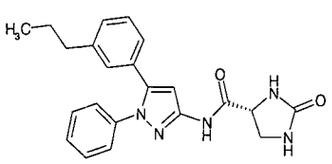
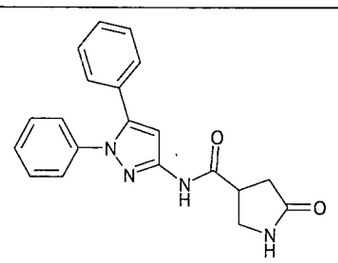
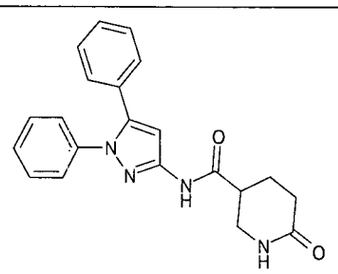
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 0.66-0.71 (m, 1H), 0.78-0.82 (m, 1H), 0.88-0.99 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.97 (q, 2H, J = 9.30 Hz), 4.61 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.31-7.41 (m, 5H), 7.72 (s, 1H), 10.73 (s, 1H).

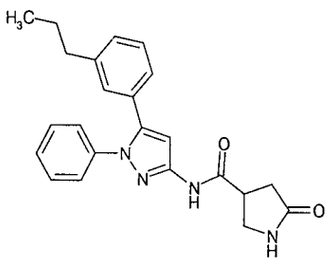
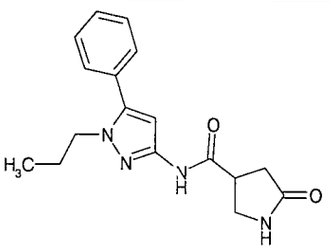
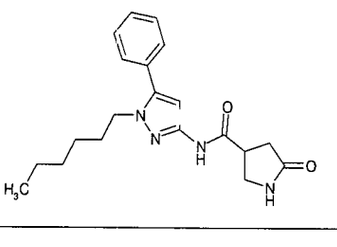
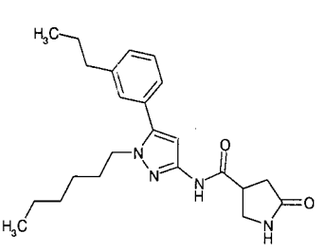
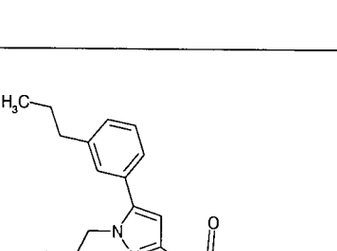
Compuestos de Ejemplos 9 a 234 y 251 a 605 se prepararon de

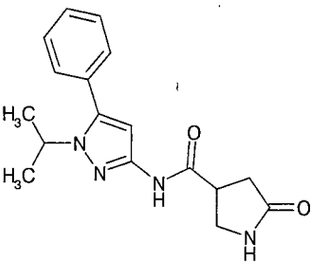
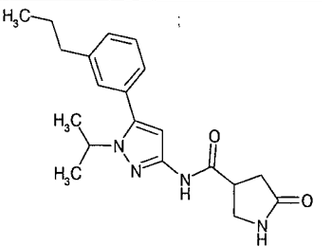
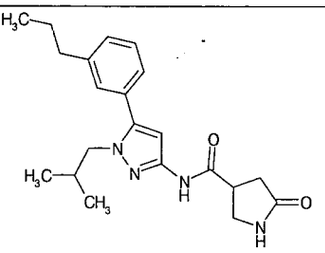
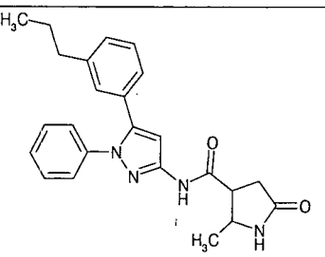
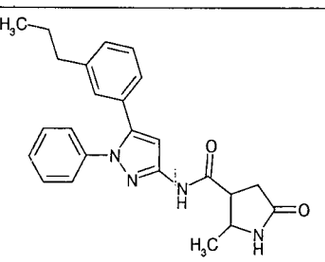
acuerdo con los mismos procedimientos que los descritos en las Preparaciones anteriores. Los compuestos de los Ejemplos 9 a 234 se muestran en los siguientes Cuadros 1 junto con los compuestos de los Ejemplos 1 – 8. Los compuestos de los Ejemplos 251 a 605 se muestran en los siguientes Cuadros 2 junto con los Compuestos de Ejemplos 235 - 250.

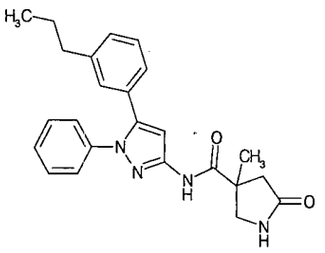
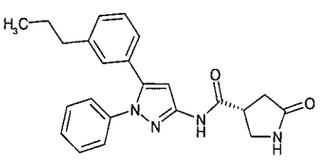
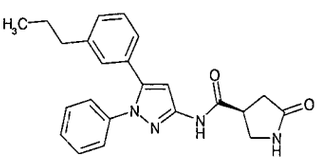
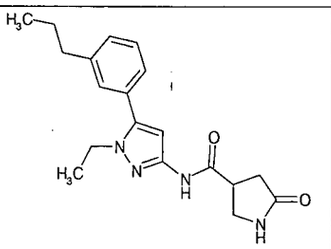
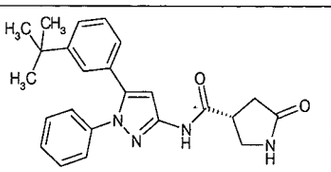
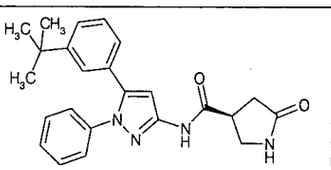
CUADRO 1

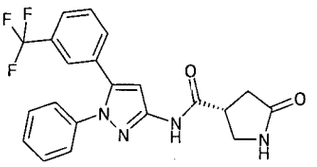
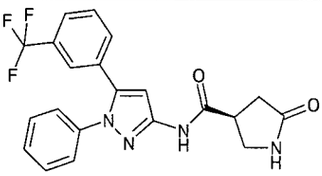
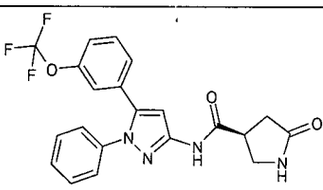
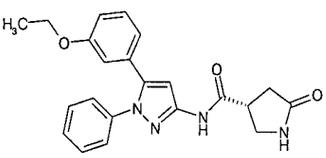
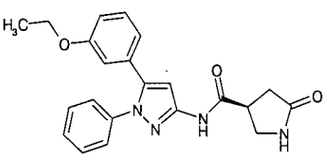
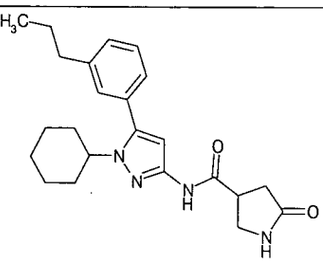
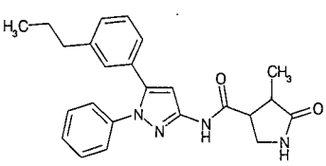
Ej. No.	Estructura molecular	RMN	MS (M+H)	MS (M-H)	Comentarios
1		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.55 (dq, 1H, J = 9.2, 7.3 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J = 9.2, 8.7, 8.5 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 9.2, 8.7 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 9.2, 8.5 Hz), 7.03 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.68 (s, 1H), 10.99 (s, 1H).	445	443	forma (3R, 4R)
2		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 2.54 (dq, 1H, J = 9.3, 7.1 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J = 9.3, 9.2, 8.4 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 9.2, 8.6 Hz), 3.44 (dd, 1H, J = 8.6, 8.4 Hz), 7.03 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.25-7.38 (m, 6H), 7.53 (dd, 1H, J = 8.2, 7.9 Hz), 7.68 (s, 1H), 10.98 (s, 1H).	463	461	forma (3R, 4R)
3		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.54 (dq, 1H, J = 9.3, 7.3 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J = 9.3, 8.9, 8.5 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.9, 8.7 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.7, 8.5 Hz), 7.04 (s, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.56 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.68 (s, 1H), 11.03 (s, 1H).	463	461	forma (3R, 4R)
4		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.35-2.42 (m, 2H), 3.31-3.54 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.32-7.46 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).	431	429	forma R
5		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 1.83-2.03 (m, 2H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.84 (tt, 1H, J = 10.7, 3.6 Hz), 3.24-3.31 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.19-7.43 (m, 6H), 7.51 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).	403	401	Sustancia ópticamente activa Isómero óptico de Ejemplo 96

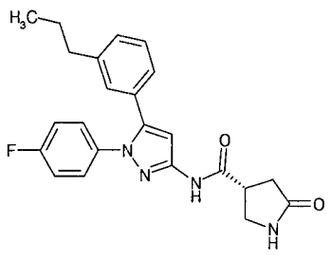
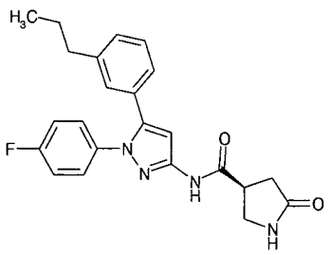
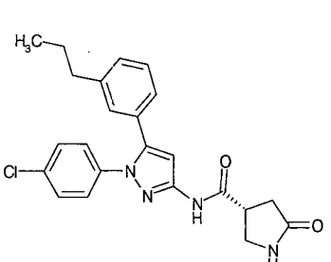
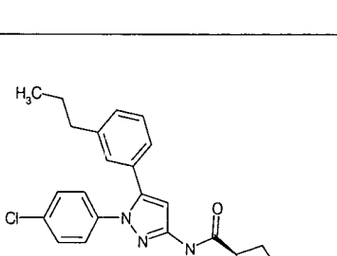
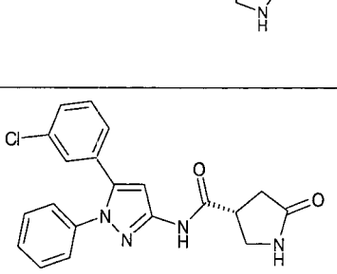
6		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.46 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.64 (s, 3H), 3.21 (dd, 1H, J = 8.8, 6.3 Hz), 3.54 (dd, 1H, J = 9.4, 8.8 Hz), 4.28 (dd, 1H, J = 9.4, 6.3 Hz), 6.44 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.20-7.44 (m, 6H), 11.02 (s, 1H).	404	402	forma R
7		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.38-1.50 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.69 (dd, 1H, J = 17.4, 5.9 Hz), 2.81 (dd, 1H, J = 17.4, 9.0 Hz), 3.56-3.65 (m, 1H), 4.34 (dd, 1H, J = 8.8, 5.0 Hz), 4.47-4.55 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.20-7.30 (3H, m), 7.31-7.43 (3H, m), 11.00 (s, 1H).	390	388	Racemato
8		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.35 (dd, 1H, J = 8.8, 6.2 Hz), 3.59 (dd, 1H, J = 9.4, 8.8 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 9.4, 6.2 Hz), 6.34 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.15-7.43 (m, 7H), 10.71 (s, 1H).	390	388	forma R
9		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.36-2.42 (m, 2H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.37-3.47 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 4H), 7.31-7.42 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	347	345	Racemato
10		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.83-2.03 (m, 2H), 2.12-2.29 (m, 2H), 2.79-2.90 (m, 1H), 3.25-3.37 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 4H), 7.31-7.42 (m, 6H), 7.50 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	361	359	Racemato

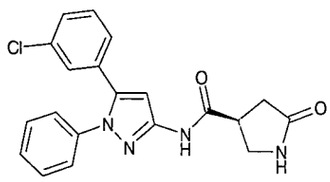
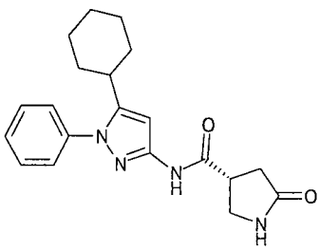
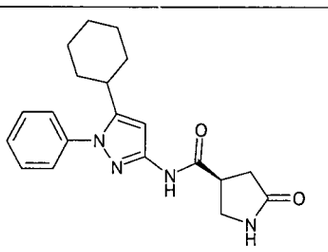
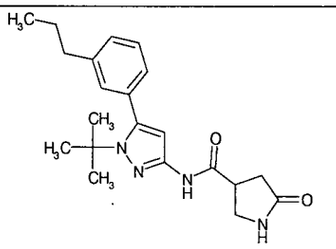
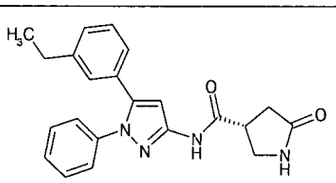
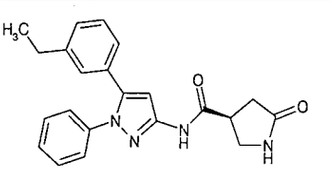
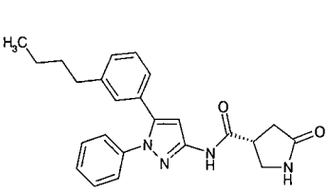
11		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 2.37-2.42 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	389	387	Racemato
12		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.73 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.70 (tq, 2H, J = 7.1, 7.5 Hz), 2.33-2.38 (m, 2H), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.95 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 6.59 (s, 1H), 7.43-7.54 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 10.65 (s, 1H).	313	311	Racemato
13		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.06-1.20 (m, 6H), 1.62-1.71 (m, 2H), 2.33-2.38 (m, 2H), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.99 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 6.58 (s, 1H), 7.43-7.53 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 10.65 (s, 1H).	355	353	Racemato
14		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 0.90 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.07-1.20 (m, 6H), 1.62 (tq, 2H, J = 7.1, 7.7 Hz), 1.64-1.70 (m, 2H), 2.32-2.38 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.98 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 6.57 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.40 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.60 (s, 1H), 10.64 (s, 1H).	397	395	Racemato
15		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.73 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.90 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.63 (tq, 2H, J = 7.5, 7.5 Hz), 1.70 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 2.34-2.38 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.95 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 6.57 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.60 (s, 1H), 10.64 (s, 1H).	355	353	Racemato

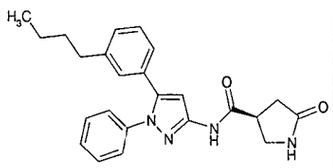
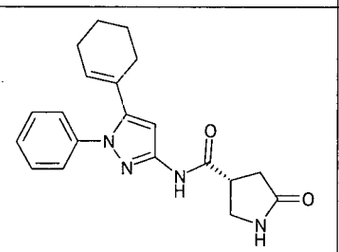
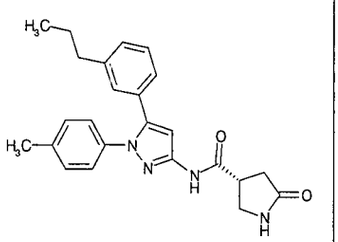
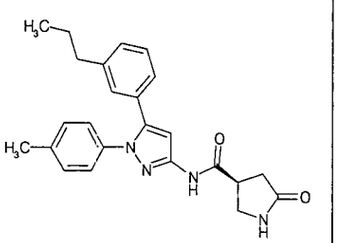
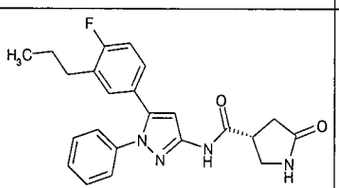
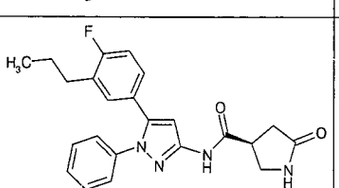
16		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.35 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 2.29-2.42 (m, 2H), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 4.46 (sep, 1H, J = 6.4Hz), 6.55 (s, 1H), 7.40-7.54 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 10.71 (s, 1H).	313	311	Racemato
17		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.91 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.34 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 1.63 (tq, 2H, J = 7.5, 7.7 Hz), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 4.46 (sep, 1H, J = 6.4 Hz), 6.53 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.29 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.41 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.60 (s, 1H), 10.70 (s, 1H).	355	353	Racemato
18		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.71 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 0.89 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.62 (tq, 2H, J = 7.4, 7.4 Hz), 1.94-2.08 (m, 1H), 2.28-2.42 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.23-3.51 (m, 3H), 3.82 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 6.58 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 3H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 10.64 (s, 1H)	369	367	Racemato
19		1H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.83 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.11 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.50 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.45-2.63 (m, 3H), 2.68-2.81 (m, 2H), 3.96-4.06 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.02-7.08 (m, 3H), 7.12 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.28-7.38 (m, 3H), 9.55 (s, 1H).	403	401	Diastereómero único (Racemato) isómero cis-trans de Ejemplo 20
20		1H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.83 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.09 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 1.44-1.56 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.32 (dd, 1H, J = 17.0, 8.8 Hz), 2.49 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.95 (dd, 1H, J = 17.0, 8.7 Hz), 3.21 (q, 1H, J = 8.6 Hz), 3.83-3.92 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.02-7.07 (m, 3H), 7.12 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.17-7.26 (m, 3H), 7.29-7.37 (m, 3H), 9.32 (s, 1H).	403	401	Diastereómero único (Racemato) isómero cis-trans de Ejemplo 19

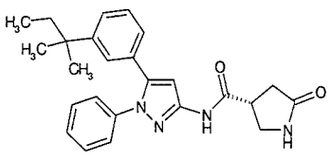
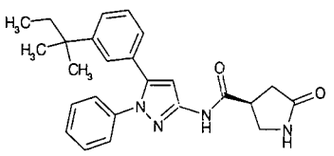
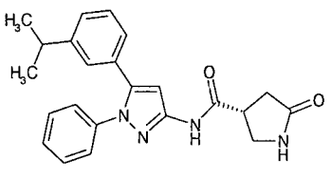
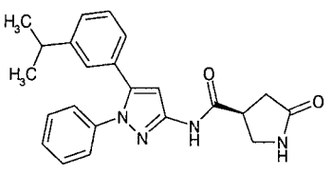
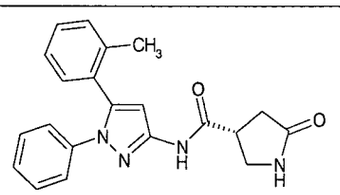
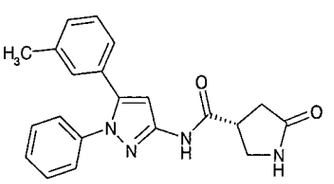
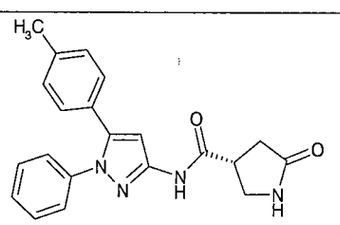
21		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.38-1.49 (m, 5H), 2.15 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.74 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 3.14 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 3.65 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 6.90 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07 (dt, 1H, J = 7.7, 1.4 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.31-7.43 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 10.58 (s, 1H).	403	401	Racemato
22		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.38-1.50 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.36-2.49 (m, 4H), 3.33-3.54 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.19-7.43 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	389	387	forma R
23		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.38-1.50 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.36-2.49 (m, 4H), 3.33-3.54 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.19-7.43 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	389	387	forma S
24		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.90 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.62 (tq, 2H, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.31-2.39 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.24-3.52 (m, 3H), 4.01 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 6.57 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 10.64 (s, 1H)	341	339	Racemato
25		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.09 (s, 9H), 2.35-2.42 (m, 2H), 3.32-3.55 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.28-7.44 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	403	401	forma R
26		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.09 (s, 9H), 2.35-2.42 (m, 2H), 3.32-3.55 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.28-7.44 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	403	401	forma S

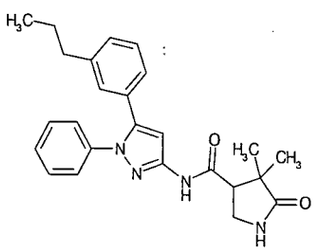
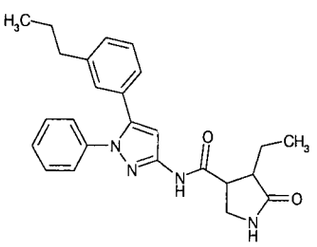
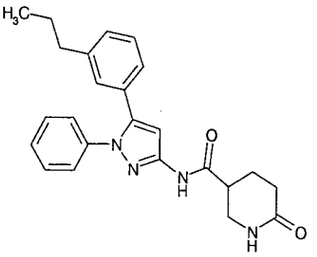
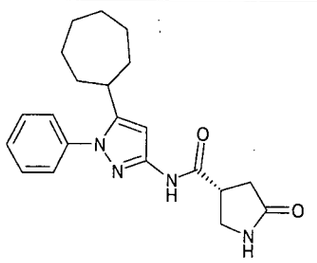
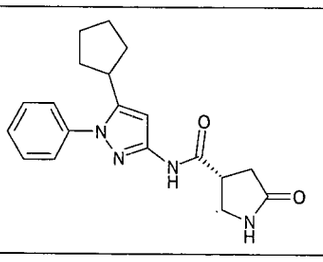
27		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.35-2.43 (m, 2H), 3.32-3.54 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.34-7.75 (m, 8H), 10.91 (s, 1H).	415	413	forma R
28		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.35-2.43 (m, 2H), 3.32-3.54 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.34-7.75 (m, 8H), 10.91 (s, 1H).	415	413	forma S
29		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.35-2.42 (m, 2H), 3.31-3.54 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.32-7.46 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).	431	429	forma S
30		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.24 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 2.35-2.42 (m, 2H), 3.34-3.54 (m, 3H), 3.91 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 6.72-6.80 (m, 2H), 6.88-6.93 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.31-7.44 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	391	389	forma R
31		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.24 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 2.35-2.42 (m, 2H), 3.34-3.54 (m, 3H), 3.91 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 6.72-6.80 (m, 2H), 6.88-6.93 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.31-7.44 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	391	389	forma S
32		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.90 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.03-1.27 (m, 3H), 1.54-1.69 (m, 3H), 1.71-1.89 (m, 6H), 2.28-2.37 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.42 Hz), 3.22-3.53 (m, 3H), 3.94-4.08 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 10.68 (s, 1H)	395	393	Racemato
33		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.08 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.38-1.50 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.52-2.58 (m, 1H), 3.03 (ddd, 1H, J = 9.2, 8.8, 8.7 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 9.2, 8.8 Hz), 3.44 (dd, 1H, J = 9.2, 8.7 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.20-7.43 (m, 6H), 7.67 (s, 1H), 10.94 (s, 1H).	403	401	trans (Racemato)

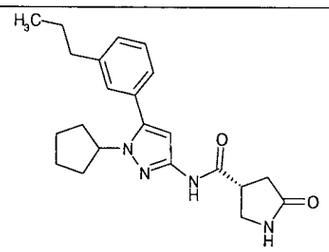
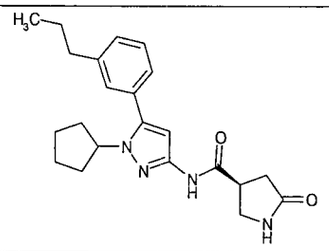
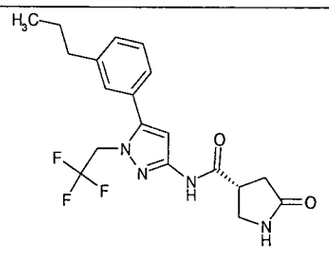
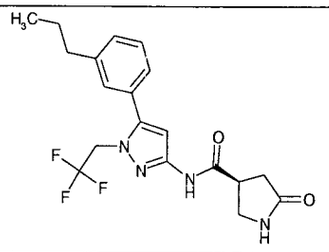
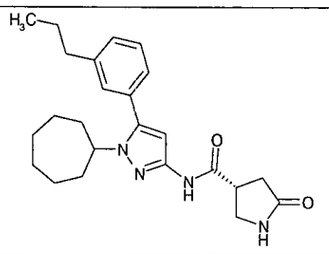
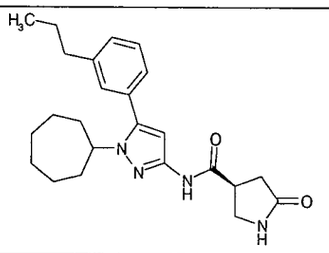
34		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.46 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.47 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.22-7.30 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	407	405	forma R
35		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.46 (tq, 2H, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.47 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.21-7.30 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	407	405	forma S
36		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.47 (tq, 2H, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.48 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.28-3.37 (m, 1H), 3.37-3.47 (m, 1H), 3.47-3.55 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.24 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.30 (dd, 1H, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.46 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	423	421	forma R
37		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.47 (tq, 2H, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.48 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.31-3.36 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.24 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.30 (dd, 1H, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.46 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	423	421	forma S
38		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.35-2.42 (m, 2H), 3.32-3.54 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.34-7.46 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	381	379	forma R

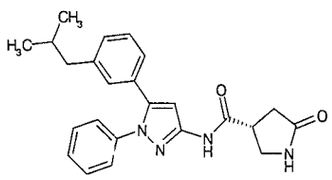
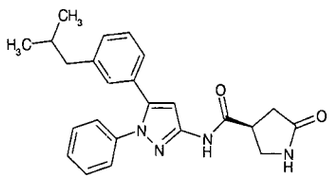
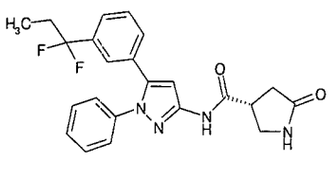
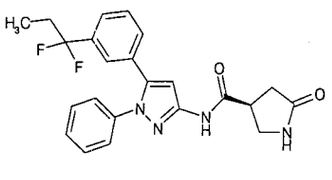
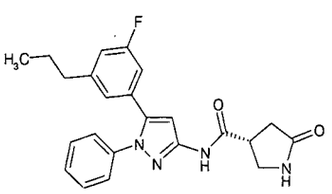
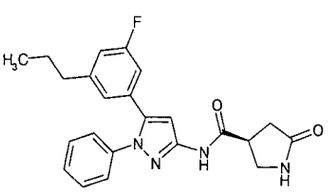
39		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.35-2.42 (m, 2H), 3.32-3.54 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.34-7.46 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	381	379	forma S
40		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.09-1.37 (m, 5H), 1.55-1.83 (m, 5H), 2.31-2.40 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.27-3.50 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 7.40-7.56 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 10.67 (s, 1H).	353	351	forma R
41		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.09-1.37 (m, 5H), 1.55-1.83 (m, 5H), 2.31-2.40 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.27-3.50 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 7.40-7.56 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 10.67 (s, 1H).	353	351	forma S
42		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.88 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.55-1.67 (m, 2H), 2.29-2.37 (m, 2H), 2.60 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.24-3.51 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 10.57 (s, 1H)	369	367	Racemato
43		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.05 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.52 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 3.32-3.54 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.16-7.29 (m, 4H), 7.31-7.43 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	375	373	forma R
44		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.05 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.52 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 3.32-3.54 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.16-7.29 (m, 4H), 7.31-7.43 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	375	373	forma S
45		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.82 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.15 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 1.39 (tt, 2H, J = 7.6, 7.5 Hz), 2.36-2.49 (m, 4H), 3.31-3.54 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.20-7.42 (m, 6H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	403	401	forma R

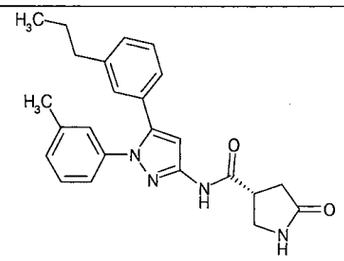
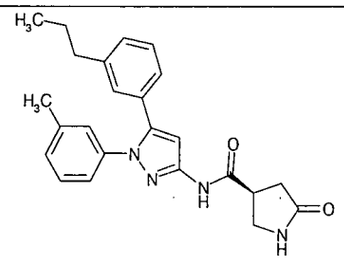
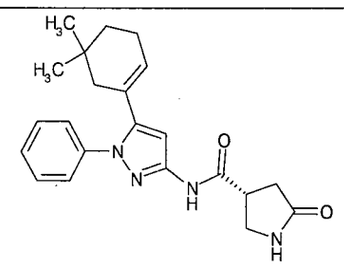
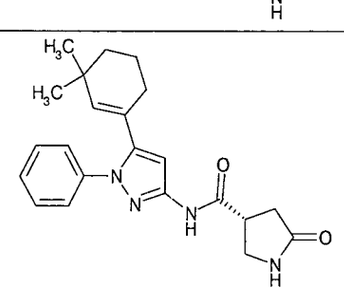
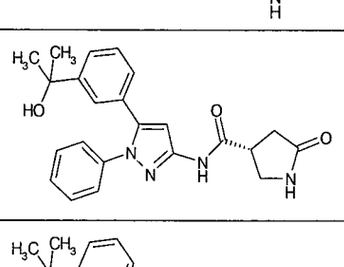
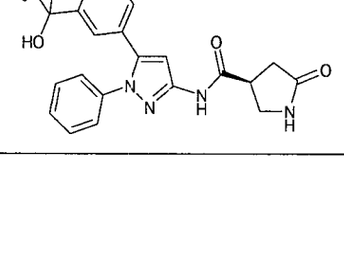
46		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.82 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.15 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 1.39 (tt, 2H, J = 7.6, 7.5 Hz), 2.36-2.49 (m, 4H), 3.31-3.54 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.20-7.42 (m, 6H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	403	401	forma S
47		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.49-1.61 (m, 4H), 1.92-2.10 (m, 4H), 2.33-2.38 (m, 2H), 3.25-3.51 (m, 3H), 5.75-5.81 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.33-7.51 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).	351	349	forma R
48		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.45 (tq, 2H, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.31 (s, 3H), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.47 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.10 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.26 (dd, 1H, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).	403	401	forma R
49		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.45 (tq, 2H, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.31 (s, 3H), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.47 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.10 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.26 (dd, 1H, J = 7.7, 7.3 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).	403	401	forma S
50		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.43 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.35-2.41 (m, 2H), 2.50 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.33-3.53 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.08-7.44 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	407	405	forma R
51		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.43 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.35-2.41 (m, 2H), 2.50 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.33-3.53 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.08-7.44 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	407	405	forma S

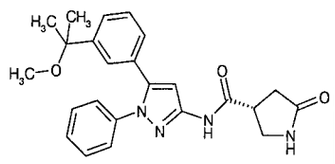
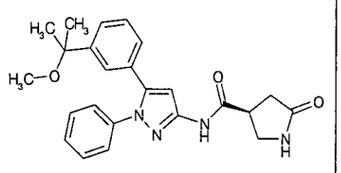
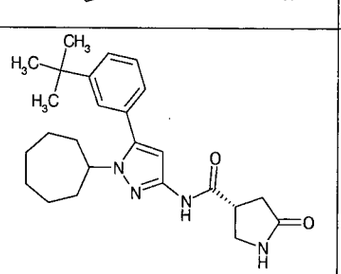
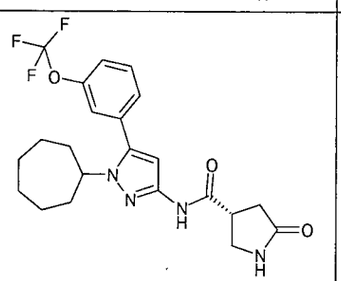
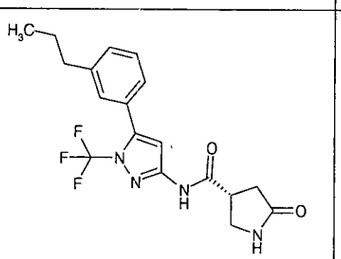
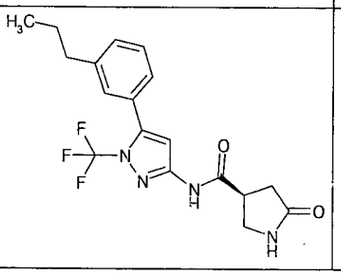
52		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.46 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.05 (s, 6H), 1.41 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 2.34-2.43 (m, 2H), 3.32-3.55 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.19-7.44 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	417	415	forma R
53		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.46 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.05 (s, 6H), 1.41 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 2.34-2.43 (m, 2H), 3.32-3.55 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.19-7.44 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	417	415	forma S
54		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.04 (d, 6H, J = 7.1 Hz), 2.36-2.42 (m, 2H), 2.77-2.79 (m, 1H), 3.32-3.54 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.11 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.18-7.44 (m, 7H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	389	387	forma R
55		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.04 (d, 6H, J = 7.1 Hz), 2.36-2.42 (m, 2H), 2.77-2.79 (m, 1H), 3.32-3.54 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.11 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.18-7.44 (m, 7H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	389	387	forma S
56		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.95 (s, 3H), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.13-7.15 (m, 2H), 7.22-7.35 (m, 7H), 7.63 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).	361	359	forma R
57		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.25 (s, 3H), 2.38-2.39 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.13 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 4H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	361	359	forma R
58		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.30 (s, 3H), 2.38-2.39 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.11 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.22-7.23 (m, 2H), 7.31-7.41 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	361	359	forma R

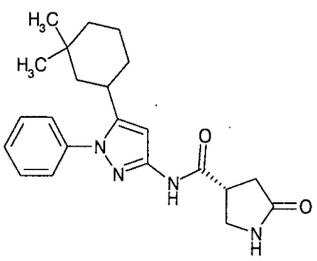
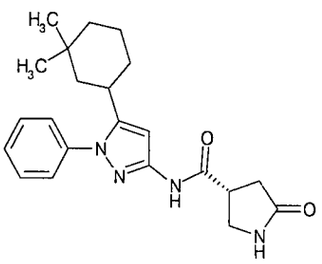
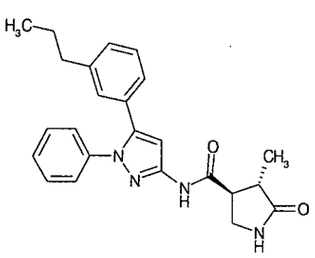
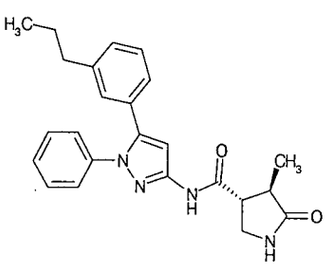
59		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.95 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.39-1.50 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.13 (dd, 1H, J = 7.3, 6.8 Hz), 3.29-3.35 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H, J = 9.6, 6.8 Hz), 6.91 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.31-7.43 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 10.79 (s, 1H).	417	415	Racemato
60		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.90 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.42-1.46 (m, 3H), 1.63-1.76 (m, 1H), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.52-2.57 (m, 1H), 3.11-3.22 (m, 2H), 3.39-3.48 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.31-7.43 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 10.98 (s, 1H).	417	415	Forma trans (Racemato)
61		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 1.83-2.03 (m, 2H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.84 (tt, 1H, J = 10.7, 3.6 Hz), 3.24-3.31 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.19-7.43 (m, 6H), 7.51 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).	403	401	Racemato
62		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.25-1.87 (m, 12H), 2.31-2.38 (m, 2H), 2.81-2.90 (m, 1H), 3.26-3.50 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 7.38-7.56 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 10.67 (s, 1H).	367	365	forma R
63		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.44-1.59 (m, 4H), 1.63-1.76 (m, 2H), 1.81-1.96 (m, 2H), 2.31-2.38 (m, 2H), 2.99-3.11 (m, 1H), 3.26-3.51 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 7.40-7.55 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 10.68 (s, 1H).	339	-	forma R

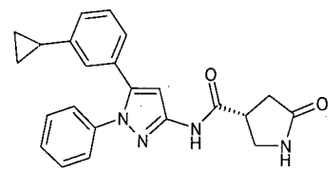
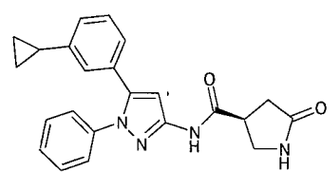
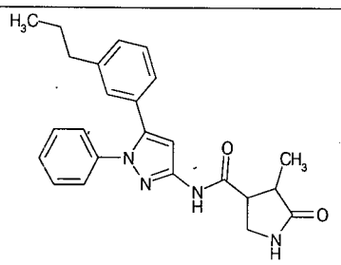
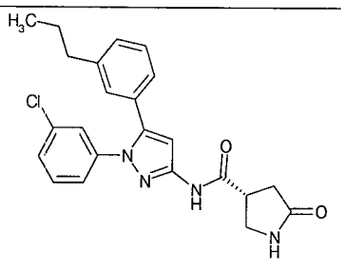
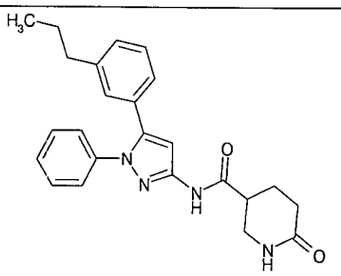
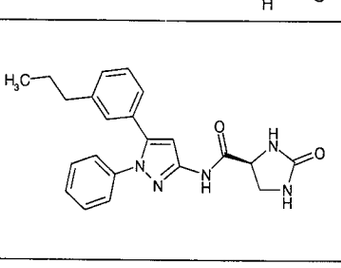
64		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.90 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.48-1.68 (m, 4H), 1.74-2.03 (m, 6H), 2.27-2.43 (2H, m), 2.62 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.25-3.50 (3H, m), 4.61 (1H, quin, J = 7.4 Hz), 6.53 (1H, s), 7.20-7.30 (3H, m), 7.38-7.44 (1H, m), 7.61 (1H, s), 10.66 (1H, s)	381	379	forma R
65		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.90 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.48-1.68 (m, 4H), 1.74-2.03 (m. 6H), 2.27-2.41 (2H, m), 2.62 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.25-3.50 (3H, m), 4.61 (1H, quin, J = 7.5 Hz), 6.53 (1H, s), 7.20- 7.30 (3H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 7.60 (1H, s), 10.66 (1H, s)	381	379	forma S
66		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.62 (2H, tq, J = 7.5, 7.6 Hz), 2.37 (2H, d, J = 8.4 Hz), 2.63 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.27-3.53 (3H, m), 4.88 (2H, q, J = 8.8 Hz), 6.73 (1H, s), 7.25-7.34 (3H, m), 7.40-7.46 (1H, m), 7.62 (1H, s), 10.83 (1H, s)	395	393	forma R
67		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.62 (2H, tq, J = 7.5, 7.6 Hz), 2.37 (2H, d, J = 8.2 Hz), 2.63 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.28- .52 (3H, m), 4.88 (2H, q, J = 8.8 Hz), 6.73 (1H, s), 7.25-7.34 (3H, m), 7.40-7.46 (1H, m), 7.62 (1H, s), 10.83 (1H, s)	395	393	forma S
68		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.28-1.42 (2H, m), 1.46-1.80 (8H, m), 1.82-2.06 (4H. m), 2.28-2.42 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.26-3.52 (3H, m), 4.19-4.29 (1H, m), 6.53 (1H, s), 7.18-7.24 (2H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.39-7.45 (1H, m), 7.60 (1H, s), 10.68 (1H, s)	409	407	forma R
69		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.28-1.42 (2H, m), 1.46-1.80 (8H, m), 1.82-2.06 (4H. m), 2.28-2.42 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.26-3.52 (3H, m), 4.19-4.29 (1H, m), 6.53 (1H, s), 7.18-7.24 (2H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.39-7.45 (1H, m), 7.60 (1H, s), 10.68 (1H, s)	409	407	forma S

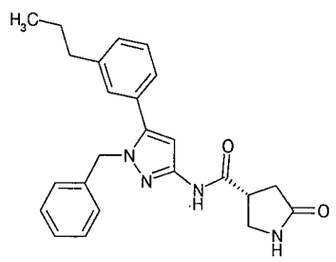
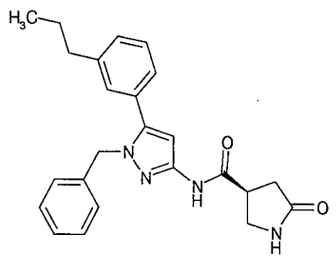
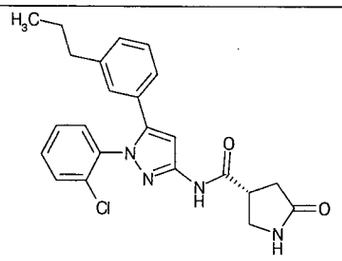
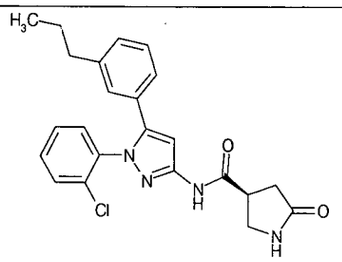
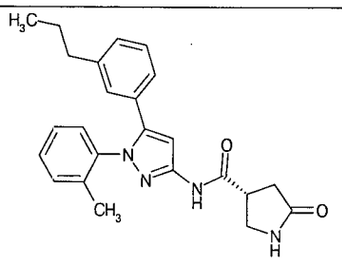
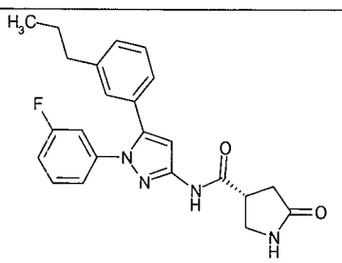
70		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.74 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 1.64 (tsep, 1H, J = 6.6, 7.1 Hz), 2.34 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 2.39-2.41 (m, 2H), 3.34-3.36 (m, 2H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	403	401	forma R
71		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.74 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 1.64 (tsep, 1H, J = 6.6, 7.1 Hz), 2.34 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 2.39-2.41 (m, 2H), 3.34-3.36 (m, 2H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	403	401	forma S
72		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.76 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 2.06 (tq, 2H, J = 16.5, 7.6 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 3H), 7.34-7.52 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	425	423	forma R
73		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.76 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 2.06 (tq, 2H, J = 16.5, 7.6 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 3H), 7.34-7.52 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	425	423	forma S
74		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.76 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.7, 7.4 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.46 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 6.96 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 7.24-7.25 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	407	405	forma R
75		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.76 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.7, 7.4 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.46 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 6.96 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 7.24-7.25 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	407	405	forma S

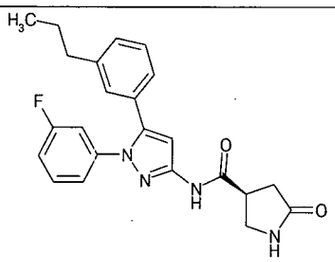
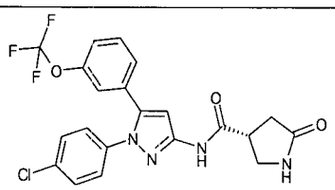
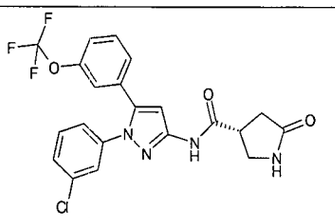
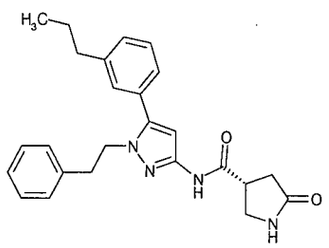
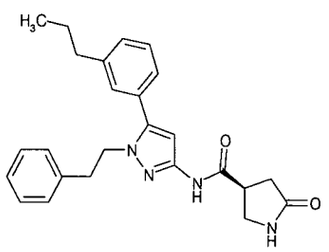
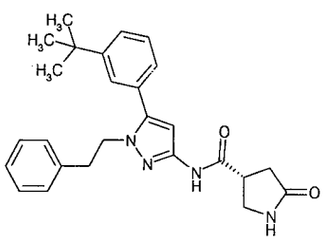
76		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.76 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.43 (2H, tq, J = 7.4, 7.4 Hz), 2.24 (3H, s), 2.35-2.41 (2H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.28-3.53 (3H, m), 6.88 (1H, s), 6.93-7.02 (2H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 7.21-7.30 (2H, m), 7.64 (1H, s), 10.84 (1H, s)	403	401	forma R
77		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.76 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.43 (2H, tq, J = 7.4, 7.4 Hz), 2.24 (3H, s), 2.35-2.41 (2H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.28-3.53 (3H, m), 6.88 (1H, s), 6.93-7.02 (2H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 7.21-7.30 (2H, m), 7.64 (1H, s), 10.84 (1H, s)	403	401	forma S
78		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.82 (s, 6H), 1.29 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 1.75-1.80 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 2H), 2.32-2.39 (m, 2H), 3.27-3.51 (m, 3H), 5.71-5.77 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.33-7.50 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.75 (s, 1H).	379	377	forma R
79		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.86 (s, 6H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.31-2.39 (m, 2H), 3.27-3.51 (m, 3H), 5.34 (1H, s), 6.64 (s, 1H), 7.32-7.51 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.75 (s, 1H).	379	377	forma R
80		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.27 (s, 6H), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.21-7.46 (m, 8H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	405	403	forma R
81		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.27 (s, 6H), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.21-7.46 (m, 8H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	405	403	forma S

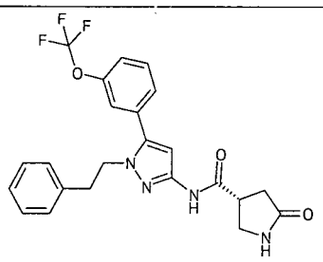
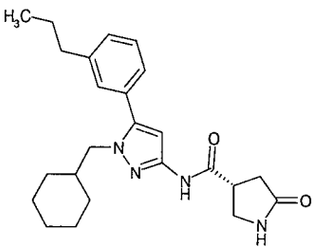
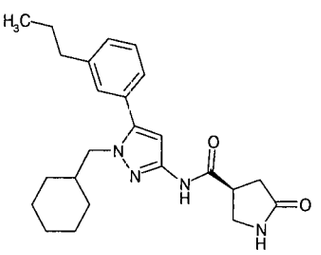
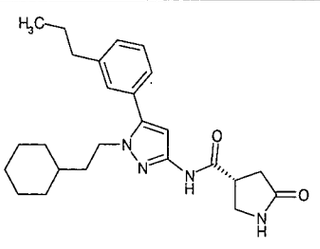
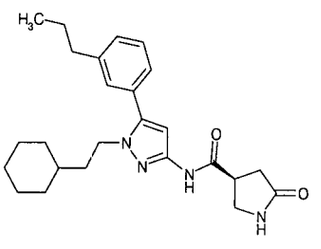
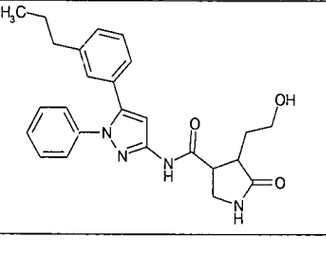
82		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.27 (s, 6H), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.34-3.35 (m, 1H), 3.41-3.44 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H). 7.33-7.42 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	419	417	forma R
83		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.27 (s, 6H), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.34-3.35 (m, 1H), 3.41-3.44 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.33-7.42 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	419	417	forma S
84		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.28-1.42 (11H, m), 1.46-1.56 (4H, m), 1.65-1.80 (2H, m), 1.82-2.06 (4H, m), 2.28-2.41 (2H, m), 3.25-3.50 (3H, m), 4.18-4.29 (1H, m), 6.53 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.36 (1H, s), 7.43(1H, t, J = 7.7 Hz), 7.61 (1H, s), 10.70 (1H, s)	423	421	forma R
85		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.28-1.42 (2H, m), 1.45-1.60 (4H, m), 1.65-1.79 (2H, m), 1.83-2.04 (4H, m), 2.28-2.41 (2H, m), 3.25-3.50 (3H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 6.61 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.43-7.52 (1H, m), 7.68-7.71 (2H, m), 10.74 (1H, m)	451	449	forma R
86		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.89 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.61 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 2.37-2.40 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.31 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 7.7, 7.9 Hz), 7.65 (s, 1H), 11.17 (s, 1H).	381	379	forma R
87		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.89 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.61 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.31 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 8.1, 8.1 Hz), 7.65 (s, 1H), 11.18 (s, 1H).	381	379	forma S

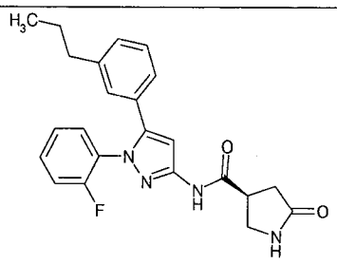
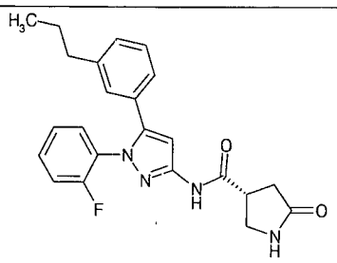
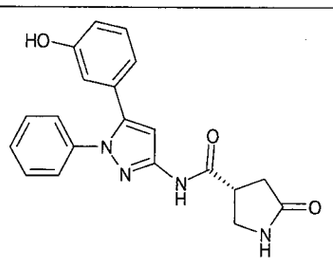
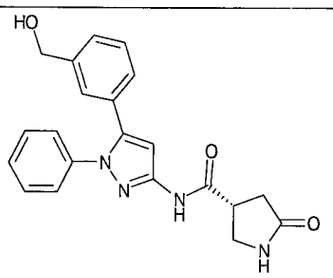
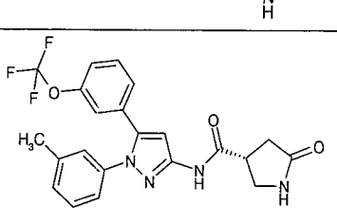
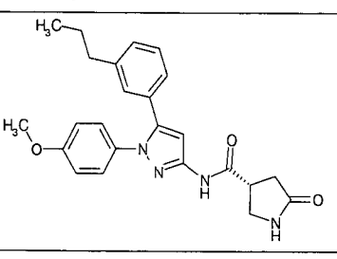
88		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.75 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 1.08-1.47 (m, 6H), 1.49-1.60 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 1H), 2.33 (dd, 1H, J = 16.5, 8.9 Hz), 2.38 (dd, 1H, J = 16.5, 7.7 Hz), 2.87 (tt, 1H, J = 12.1, 3.2 Hz), 3.30 (dd, 1H, J = 8.5, 6.0 Hz), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.47 (dd, 1H, J = 8.5, 8.5 Hz), 6.58 (s, 1H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 10.68 (s, 1H).	381	379	Sustancia ópticamente activa Distereómero de Ejemplo 89 Tiempo de retención en las condiciones de análisis de HPLC 2 (17.02 minutos)
89		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.75 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 1.08-1.48 (m, 6H), 1.50-1.59 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 1H), 2.33 (dd, 1H, J = 16.5, 8.9 Hz), 2.38 (dd, 1H, J = 16.5, 8.1 Hz), 2.87 (tt, 1H, J = 12.1, 3.0 Hz), 3.30 (dd, 1H, J = 8.7, 6.2 Hz), 3.32-3.43 (m, 1H), 3.47 (dd, 1H, J = 8.7, 8.3 Hz), 6.58 (s, 1H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 10.68 (s, 1H).	381	379	Sustancia ópticamente activa Diastereómero de Ejemplo 88 Tiempo de retención en las condiciones de análisis de HPLC 2 (20.77 minutos)
90		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.08 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.5 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.54 (dq, 1H, J = 8.9, 6.9 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J = 8.9, 8.9, 8.9 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.9, 8.9 Hz), 3.44 (dd, 1H, J = 8.9, 8.9 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H, J = 1.6, 1.6 Hz), 7.07 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.6, 1.6 Hz), 7.17 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.6, 1.6 Hz), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 10.94 (s, 1H).	403	401	forma (3S, 4S)
91		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.08 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.5 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.54 (dq, 1H, J = 8.9, 6.9 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J = 8.9, 8.9, 8.9 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.9, 8.9 Hz), 3.44 (dd, 1H, J = 8.9, 8.9 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H, J = 1.6, 1.6 Hz), 7.07 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.6, 1.6 Hz), 7.17 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.6, 1.6 Hz), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 10.94 (s, 1H).	403	401	forma (3R, 4R)

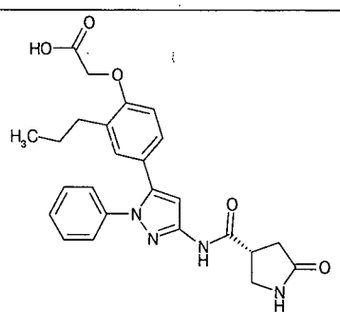
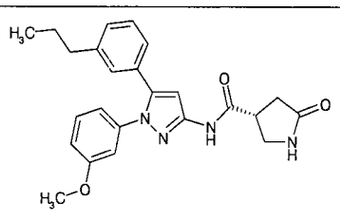
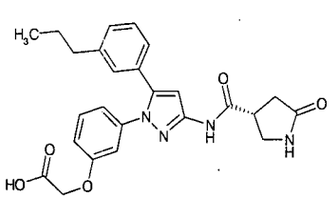
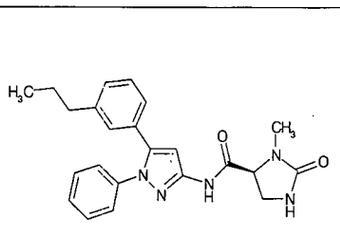
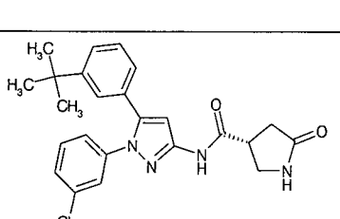
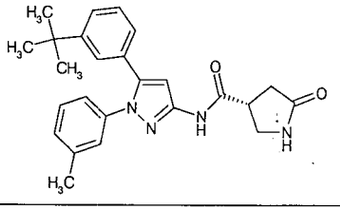
92		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.46-0.48 (m, 2H), 0.85-0.90 (m, 2H), 1.81-1.87 (m, 1H), 2.38-2.39 (m, 2H), 3.35-3.38 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.21-7.22 (m, 3H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	387	385	forma R
93		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.46-0.48 (m, 2H), 0.85-0.90 (m, 2H), 1.81-1.87 (m, 1H), 2.38-2.39 (m, 2H), 3.35-3.38 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.21-7.22 (m, 3H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	387	385	forma S
94		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.98 (d, 3H, J = 7.4 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.59-2.68 (m, 1H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.20-7.43 (6H, m), 7.63 (s, 1H), 10.81 (s, 1H).	403	401	Forma cis (Racemato)
95		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.46 (2H, tq, J = 7.4, 7.4 Hz), 2.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 2.45-2.52 (2H, m), 3.29-3.53 (3H, m), 6.91 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.09-7.24 (3H, m), 7.27-7.35 (2H, s), 7.36-7.43 (2H, m), 7.65 (1H, s), 10.90 (1H, s)	423	421	forma R
96		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 1.83-2.03 (m, 2H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.84 (tt, 1H, J = 10.7, 3.6 Hz), 3.24-3.31 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.19-7.43 (m, 6H), 7.51 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).	403	401	Sustancia ópticamente activa Isómero óptico de Ejemplo 5
97		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.35 (dd, 1H, J = 8.8, 6.2 Hz), 3.59 (dd, 1H, J = 9.4, 8.8 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 9.4, 6.2 Hz), 6.34 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.15-7.43 (m, 7H), 10.71 (s, 1H).	390	388	forma S

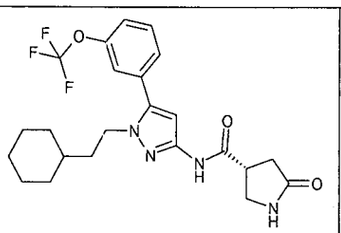
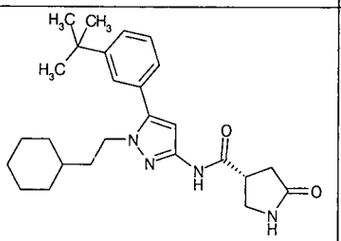
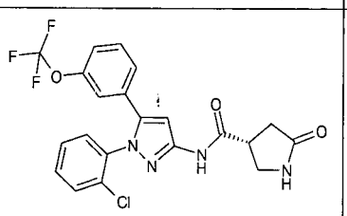
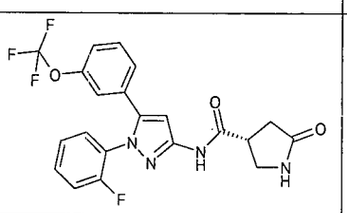
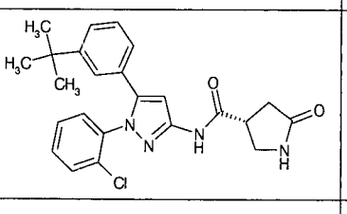
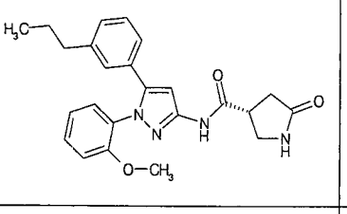
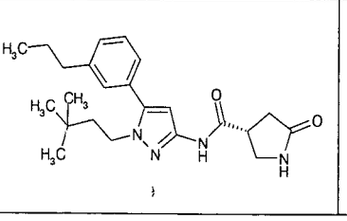
98		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.86 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.56 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.56 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.27-3.34 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.44-3.49 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.21-7.32 (m, 6H), 7.37 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.62 (s, 1H), 10.71 (s, 1H).	403	401	forma R
99		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.86 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.56 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.56 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.27-3.34 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.44-3.49 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.21-7.32 (m, 6H), 7.37 (dd, 1H, J = 7.9, 7.7 Hz), 7.62 (s, 1H), 10.71 (s, 1H).	403	401	forma S
100		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.71 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.39 (2H, tq, J = 7.4, 7.5 Hz), 2.36-2.46 (4H, m), 3.31-3.54 (3H, m), 6.93-6.99 (2H, m), 7.04 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.11 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.43-7.62 (4H, m), 7.65 (1H, s), 10.82 (1H, s)	423	421	forma R
101		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.71 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.39 (2H, tq, J = 7.4, 7.5 Hz), 2.36-2.46 (4H, m), 3.31-3.54 (3H, m), 6.93-6.99 (2H, m), 7.04(2H, d, J = 7.7 Hz), 7.11 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.43-7.62 (4H, m), 7.65 (1H, s), 10.82 (1H, s)	423	421	forma S
102		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.71 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38 (2H, tq, J = 7.2, 7.5 Hz), 1.89 (3H, s), 2.36-2.45 (4H, m), 3.31-3.54 (3H, m), 6.91-6.97 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.65 (1H, s), 10.77 (1H, s)	403	401	forma R
103		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.46 (2H, tq, J = 7.1, 7.4 Hz), 2.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 2.45-2.53 (3H, m), 3.30-3.55 (3H, m), 6.91 (1H, s), 7.00-7.15 (4H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.38-7.46 (1H, m), 7.65 (1H, s), 10.90 (1H, s)	407	405	forma R

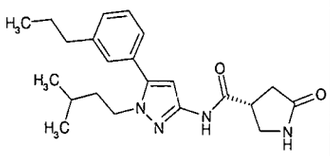
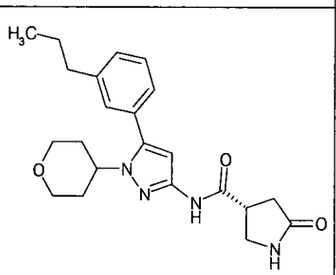
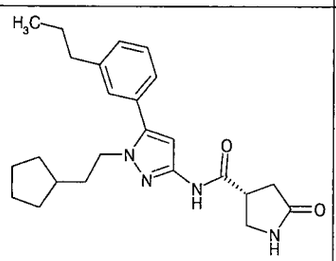
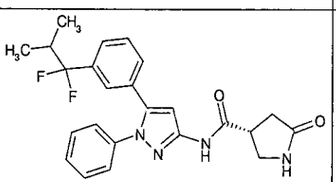
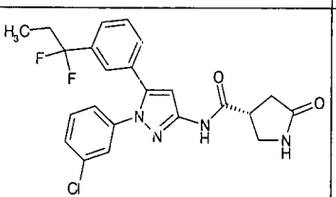
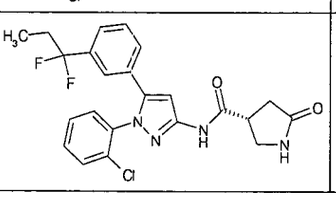
104		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.46 (2H, tq, J = 7.1, 7.4 Hz), 2.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 2.45-2.53 (3H, m), 3.30-3.55 (3H, m), 6.91 (1H, s), 7.00-7.15 (4H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.38-7.46 (1H, m), 7.65 (1H, s), 10.90 (1H, s)	407	405	forma S
105		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.36-2.42 (m, 2H), 3.30-3.54 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.27 (dt, 2H, J = 9.3, 2.6 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.49 (dt, 2H, J = 9.3, 2.6 Hz), 7.55 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.65 (s, 1H), 10.94 (s, 1H).	465	463	forma R
106		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.35-2.43 (m, 2H), 3.33-3.54 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.34-7.47 (m, 5H), 7.56 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.65 (s, 1H), 10.94 (s, 1H).	465	463	forma R
107		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.88 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.55 (tq, 2H, J = 6.9, 7.3 Hz), 2.34-2.40 (m, 2H), 2.51 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.06 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 1H), 4.15 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 6.53 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.00 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.17-7.26 (m, 4H), 7.31 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).	417	415	forma R
108		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.88 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.55 (tq, 2H, J = 6.9, 7.3 Hz), 2.34-2.40 (m, 2H), 2.51 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.06 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 1H), 4.15 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 6.53 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.00 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.17-7.26 (m, 4H), 7.31 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).	417	415	forma S
109		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.26 (s, 9H), 2.35-2.39 (m, 2H), 3.06 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 1H), 4.17 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 6.54 (s, 1H), 6.94-6.99 (m, 2H), 6.99 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.14-7.24 (m, 4H), 7.34 (dd, 1H, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).	431	429	forma R

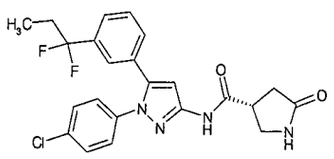
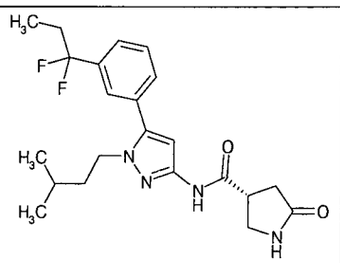
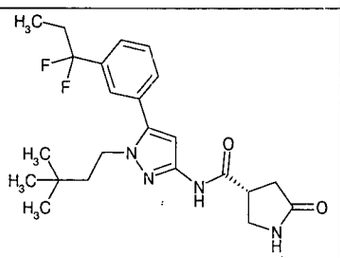
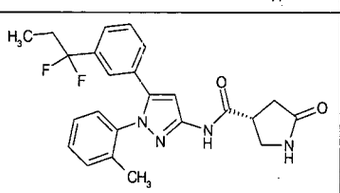
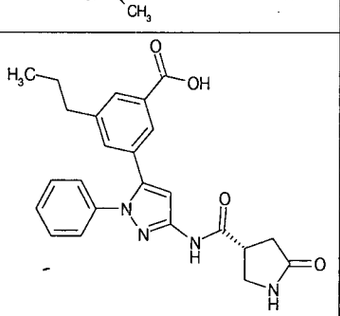
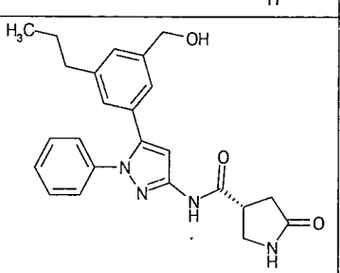
110		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.35-2.40 (m, 2H), 3.03 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.29-3.35 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 1H), 4.19 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 6.59 (s, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.14-7.23 (m, 4H), 7.40 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.79 (s, 1H).	459	457	forma R
111		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.67-0.81 (m, 2H), 0.89 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.99-1.14 (m, 3H), 1.37-1.46 (m, 2H), 1.48-1.67 (m, 3H), 1.62 (tq, 2H, J = 7.3, 7.3 Hz), 1.69-1.80 (m, 1H), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.84 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 6.57 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.40 (dd, 1H, J = 8.1, 7.7 Hz), 7.62 (s, 1H), 10.65 (s, 1H).	409	407	forma R
112		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.67-0.80 (m, 2H), 0.89 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.99-1.13 (m, 3H), 1.37-1.46 (m, 2H), 1.48-1.67 (m, 3H), 1.62 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 1.69-1.79 (m, 1H), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.84 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 6.57 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.40 (dd, 1H, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.62 (s, 1H), 10.65 (s, 1H).	409	407	forma S
113		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.71-0.83 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.97-1.13 (m, 4H), 1.41-1.48 (m, 2H), 1.49-1.67 (m, 5H), 1.63 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.26-3.34 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 4.01 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 6.56 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.62 (s, 1H), 10.66 (s, 1H).	423	421	forma R
114		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.71-0.84 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.99-1.11 (m, 4H), 1.41-1.49 (m, 2H), 1.50-1.68 (m, 5H), 1.63 (tq, 2H, J = 7.3, 7.7 Hz), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 3.26-3.35 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 4.01 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 6.56 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.62 (s, 1H), 10.66 (s, 1H).	423	421	forma S
115		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.38-1.59 (m, 1H), 1.80-1.93 (m, 1H), 2.46 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.58-2.70 (m, 1H), 3.12-3.24 (m, 2H), 3.41-3.53 (m, 3H), 4.57 (t, 1H, J = 5.0 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.20-7.43 (m, 6H), 7.72 (s, 1H), 10.93 (s, 1H).	433	431	Forma trans (Race-mato)

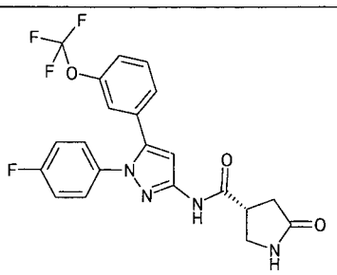
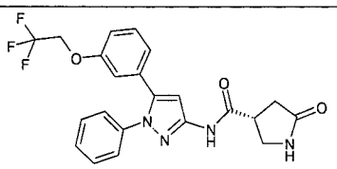
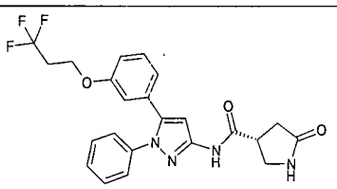
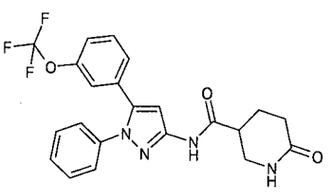
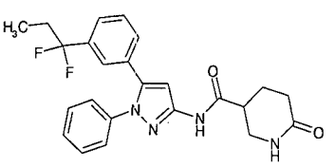
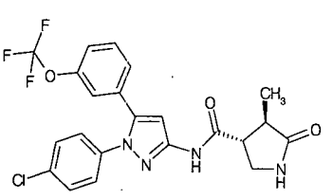
116		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.73 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.41 (2H, tq, J = 7.3, 7.4 Hz), 2.36-2.47 (4H, m), 3.30-3.55 (3H, m), 6.93-7.01 (2H, m), 7.06 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.28-7.37 (2H, m), 7.45-7.57 (2H, m), 7.65 (1H, s), 10.84 (1H, s)	407	405	forma S
117		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.74 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.41 (2H, tq, J = 7.3, 7.4 Hz), 2.35-2.48 (4H, m), 3.30-3.55 (3H, m), 6.93-7.01 (2H, m), 7.06 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.28-7.37 (2H, m), 7.45-7.58 (2H, m), 7.65 (1H, s), 10.84 (1H, s)	407	405	forma R
118		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.31-2.41 (m, 2H), 3.30-3.53 (m, 3H), 6.60-6.66 (m, 2H), 6.72-6.77 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.14 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 7.29-7.44 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	363	361	forma R
119		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.36-2.42 (m, 2H), 3.33-3.54 (m, 3H), 4.45 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 5.21 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 6.90 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.20-7.44 (m, 8H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	377	375	forma R
120		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.26 (s, 3H), 2.36-2.41 (m, 2H), 3.33-3.54 (m, 3H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.29 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.53 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.65 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	445	443	forma R
121		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.45 (2H, tq, J = 7.3, 7.6 Hz), 2.36-2.41 (2H, m), 2.42-2.50 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.29-3.54 (3H, m), 3.76 (3H, s), 6.86 (1H, s), 6.91-6.98 (2H, m), 7.00 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.12-7.19 (3H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.64 (1H, s), 10.8 (1H, m)	419	417	forma R

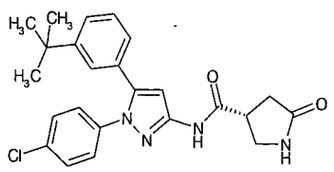
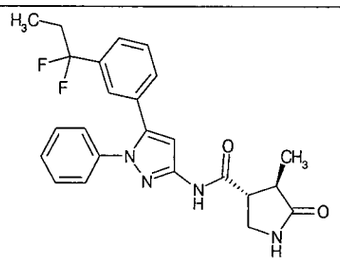
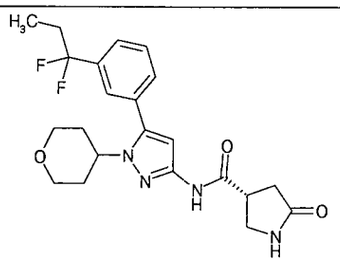
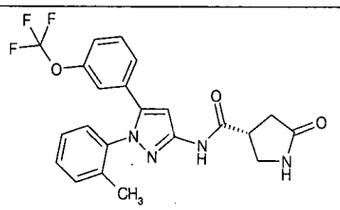
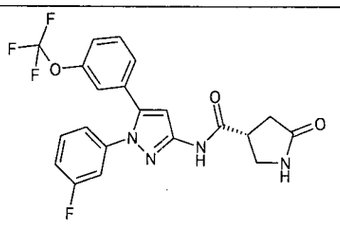
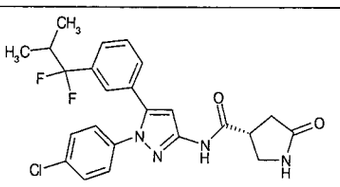
122		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.76 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.41 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.31-2.46 (m, 4H), 3.36-3.54 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 6.77-6.92 (m, 3H), 7.06 (dd, 1H, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.20-7.44 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).	463	461	forma R
123		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.35-1.55 (2H, m), 2.35-2.55 (4H, m), 3.25-3.6 (3H, m), 3.65 (3H, s), 6.7-6.83 (2H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.22-7.38 (2H, m), 7.64 (1H, s), 10.87 (1H, s)	419	417	forma R
124		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.79 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.47 (2H, tq, J = 7.3, 7.4 Hz), 2.36-2.42 (2H, m), 2.45-2.52 (2H, m), 2.99-3.55 (3H, m), 4.59 (2H, s), 6.75 (1H, dd, J = 8.0, 1.1 Hz), 6.80 (1H, t, J = 2.2Hz), 6.86-6.92 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.23-7.32 (2H, m), 7.64 (1H, s), 10.88 (1H, s), 13.01 (1H, s)	463	461	forma R
125		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.46 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.64 (s, 3H), 3.21 (dd, 1H, J = 8.8, 6.3 Hz), 3.54 (dd, 1H, J = 9.4, 8.8 Hz), 4.28 (dd, 1H, J = 9.4, 6.3 Hz), 6.44 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.20-7.44 (m, 6H), 11.02 (s, 1H).	404	402	forma S
126		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.13 (9H, s), 2.39 (2H, d, J = 7.9 Hz), 3.30-3.55 (3H, m), 6.94 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.17-7.26 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.33-7.48 (4H, m), 7.65 (1H, s), 10.90 (1H, s)	437	435	forma R
127		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.10 (9H, s), 2.25 (3H, s), 2.36-2.42 (2H, m), 3.3-3.55 (3H, m), 6.91 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.04-7.10 (2H, m), 7.14-7.23 (2H, m), 7.24-7.41 (3H, m), 7.65 (1H, s), 10.84 (1H, s)	417	415	forma R

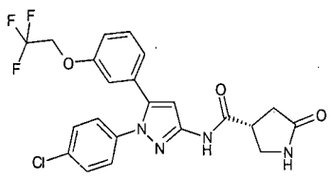
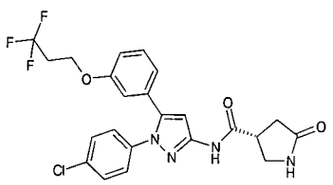
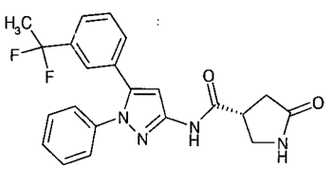
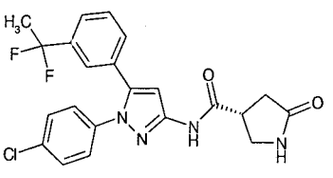
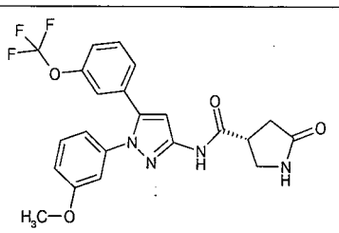
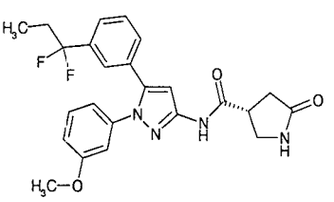
128		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.69-0.85 (m, 2H), 0.94-1.14 (m, 4H), 1.38-1.61 (m, 7H), 2.31-2.40 (m, 2H), 3.26-3.51 (m, 3H), 4.04 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 6.66 (s, 1H), 7.45-7.69 (m, 5H), 10.71 (s, 1H).	465	463	forma R
129		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.69-0.84 (m, 2H), 0.95-1.13 (m, 4H), 1.32 (s, 9H), 1.40-1.64 (m, 7H), 2.32-2.39 (m, 2H), 3.26-3.51 (m, 3H), 4.01 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 6.57 (s, 1H), 7.25 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.38-7.52 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 10.67 (s, 1H).	437	435	forma R
130		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.40 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 2.40 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.34 (dd, 1H, J = 8.5, 8.6 Hz), 3.42 (dddd, 1H, J = 8.4, 8.5, 8.5, 8.6 Hz), 3.51 (dd, 1H, J = 8.5, 8.5 Hz), 7.01 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.47-7.56 (m, 3H), 7.60-7.66 (m, 3H), 10.88 (s, 1H).	465	463	forma R
131		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.40 (2H, d, J = 7.9Hz), 3.30-3.55 (3H, m), 7.07 (2H, s), 7.29-7.40 (4H, m), 7.47-7.56 (2H, m), 7.60 (1H, dt, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.65 (1H, s), 10.90 (1H, s)	449	447	forma R
132		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.06 (9H, s), 2.36-2.43 (2H, m), 3.30-3.55 (3H, m), 6.96-7.03 (2H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.25-7.36 (2H, m), 7.43-7.58 (3H, m), 7.59-7.69 (2H, m), 10.82 (1H, s)	437	435	forma R
133		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.72 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (2H, tq, J = 7.2, 7.4 Hz), 2.30-2.45 (4H, m), 3.29-3.53 (6H, m), 6.85 (1H, s), 6.93 (1H, s), 6.96-7.11 (4H, m), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.40 (1H, t, d = 7.9 Hz), 7.63 (1H, s), 10.72 (1H, s)	419	417	forma R
134		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.82 (s, 9H), 0.89 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.57-1.69 (m, 4H), 2.32-2.39 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.26-3.40 (m, 2H), 3.47 (t, 1H, J = 8.5 Hz), 3.96-4.05 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.24-7.31 (m, 3H), 7.41 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.62 (s, 1H), 10.66 (s, 1H).	397	395	forma R

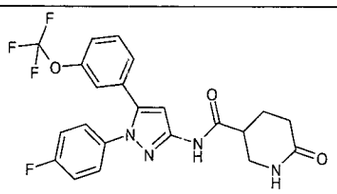
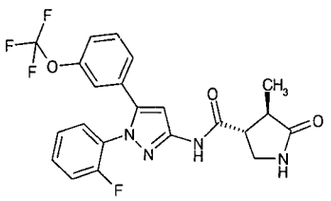
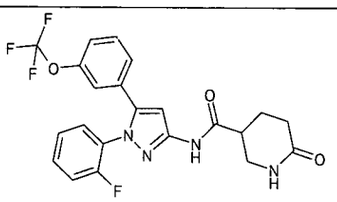
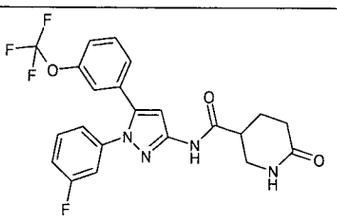
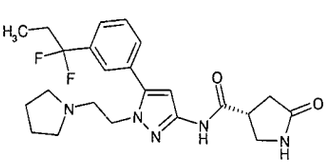
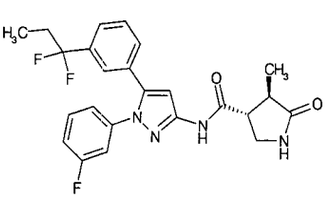
135		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.75 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 0.89 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.36-1.43 (m, 1H), 1.52-1.69 (m, 4H), 2.32-2.39 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.26-3.50 (m, 3H), 4.01 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 6.57 (s, 1H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.41 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.62 (s, 1H), 10.65 (s, 1H).	383	381	forma R
136		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.91 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.63 (tq, 2H, J = 7.5, 7.7 Hz), 1.75-1.82 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 2H), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.63 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 3.25-3.34 (m, 3H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 2H), 4.24-4.33 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.30 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.62 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).	397	395	forma R
137		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.87-0.98 (m, 2H), 0.89 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.32-1.43 (m, 2H), 1.43-1.72 (m, 7H), 1.62 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 4.00 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 6.57 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.62 (s, 1H), 10.65 (s, 1H).	409	407	forma R
138		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (d, 6H, J = 6.7 Hz), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.36-2.42 (m, 2H), 3.32-3.54 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.24 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.32-7.55 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	439	437	forma R
139		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 2.10 (tq, 2H, J = 16.5, 7.3 Hz), 2.36-2.42 (m, 2H), 3.32-3.55 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.39-7.58 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	459	457	forma R
140		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.69 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 2.02 (tq, 2H, J = 16.0, 7.4 Hz), 2.38-2.41 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.41-7.65 (m, 8H), 10.86 (s, 1H).	459	457	forma R

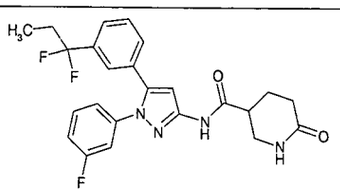
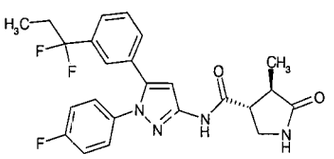
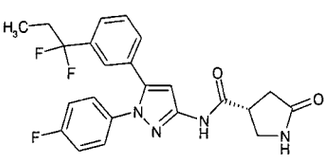
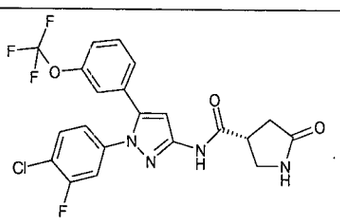
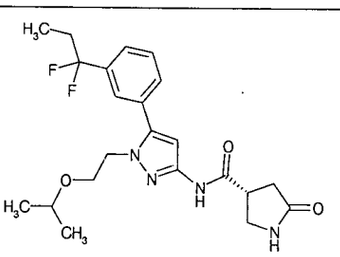
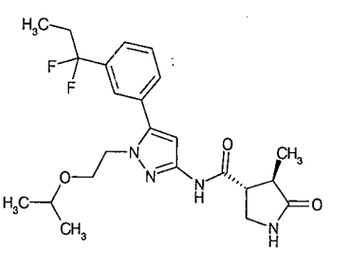
141		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 2.10 (tq, 2H, J = 16.2, 7.4 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.49-3.52 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 3H), 7.42-7.54 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	459	457	forma R
142		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.74 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 0.92 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.39 (tsep, 1H, J = 6.4, 7.0 Hz), 1.57 (dt, 2H, J = 7.0, 7.5 Hz), 2.27 (tq, 2H, J = 16.5, 7.5 Hz), 2.33-2.41 (m, 2H), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 4.02 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 6.65 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.58-7.67 (m, 4H), 10.70 (s, 1H).	419	417	forma R
143		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.82 (s, 9H), 0.92 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.58-1.66 (m, 2H), 2.27 (tq, 2H, J = 16.5, 7.5 Hz), 2.33-2.39 (m, 2H), 3.27-3.34 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.58-7.67 (m, 4H), 10.70 (s, 1H).	433	431	forma R
144		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.69 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.89 (3H, s), 1.92-2.08 (2H, m), 2.36-2.43 (2H, m), 3.3-3.55 (3H, m), 7.05 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.25-7.50 (7H, m), 7.65 (1H, s), 10.81 (1H, s)	439	437	forma R
145		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.76 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.36-2.43 (m, 2H), 2.44-2.49 (m, 2H), 3.35-3.54 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.23 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 7.30-7.44 (m, 3H), 7.59-7.72 (m, 3H), 10.87 (s, 1H).	433	431	forma R
146		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.74 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.40 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.35-2.45 (m, 4H), 3.33-3.54 (m, 3H), 4.43 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 5.17 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 6.76 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, J = 5.3 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 7.31-7.43 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	419	417	forma R

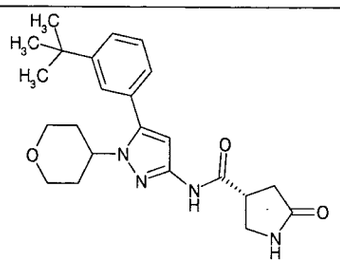
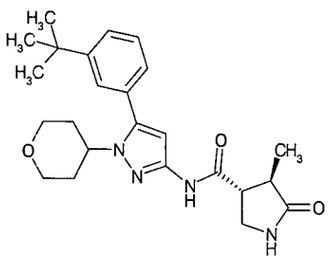
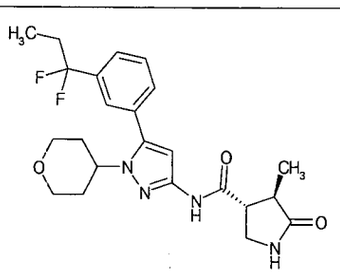
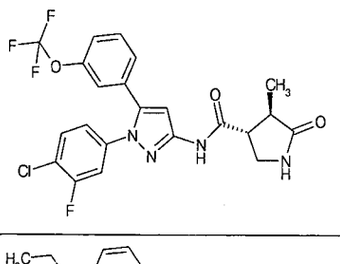
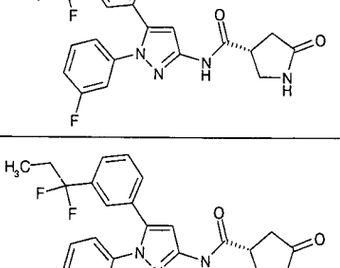
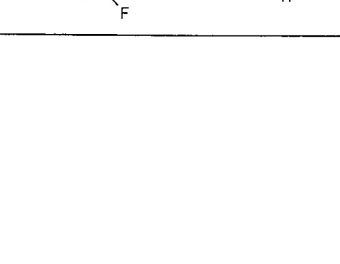
147		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.35-2.42 (m, 2H), 3.33-3.54 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.24-7.40 (m, 6H), 7.53 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).	449	447	forma R
148		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.30-3.55 (3H, m), 4.73 (2H, q, J = 8.9 Hz), 6.80 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.97(1H, s), 6.98-7.08 (2H, m), 7.20-7.45 (6H, m), 7.64 (1H, s), 10.87 (1H, s)	445	443	forma R
149		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 2.61-2.76 (2H, m), 3.30-3.55 (3H, m), 4.11 (2H, t, J = 5.7 Hz), 6.77-6.84 (2H, m), 6.91-6.98 (2H, m), 7.21-7.44 (6H, m), 7.64 (1H, s), 10.86 (1H, s)	459	457	forma R
150		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.84-1.98 (m, 2H), 2.14-2.29 (m, 2H), 2.81-2.88 (m, 1H), 3.27-3.33 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.34-7.54 (m, 7H), 10.88 (s, 1H).	445	443	Sustancia óptica-mente activa (La misma configura-ción que el Ejemplo 5)
151		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.76 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.88-2.28 (m, 6H), 2.82-2.87 (m, 1H), 3.30-3.32 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 3H), 7.34-7.52 (m, 7H), 10.87 (s, 1H).	439	437	Sustancia óptica-mente activa (La misma configura-ción que el Ejemplo 5)
152		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.54 (dq, 1H, J = 9.6, 7.2 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J = 8.6, 9.0, 9.6 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 9.0, 8.4 Hz), 3.44 (dd, 1H, J = 8.6, 8.4 Hz), 7.03 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 11.02 (s, 1H).	479	477	forma (3R, 4R)

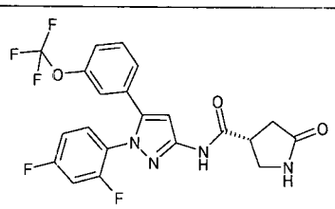
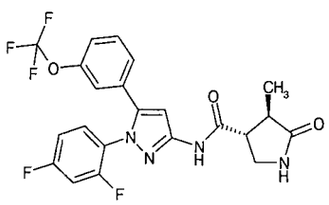
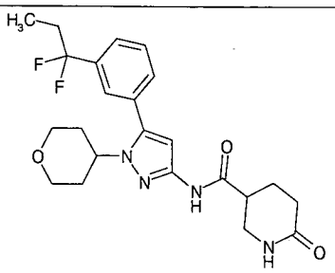
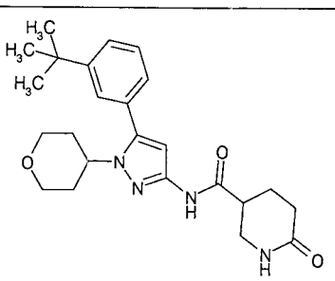
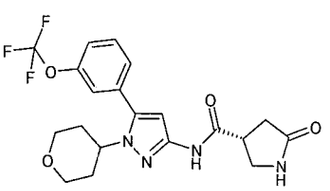
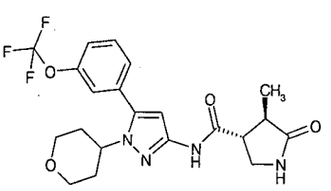
153		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.13 (s, 9H), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.34 (dd, 1H, J = 7.4, 8.1 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	437	435	forma R
154		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.76 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.09 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.06 (tq, 2H, J = 16.5, 7.5 Hz), 2.55 (dq, 1H, J = 9.7, 7.3 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J = 8.5, 9.1, 9.7 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.5, 9.1 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.5, 8.5 Hz), 7.02 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.34-7.45 (m, 4H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 10.98 (s, 1H).	439	437	forma (3R, 4R)
155		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.94 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.75-1.85 (m, 2H), 2.00-2.13 (m, 2H), 2.28 (tq, 2H, J = 16.5, 7.5 Hz), 2.33-2.39 (m, 2H), 3.26-3.34 (m, 3H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 2H), 4.21-4.31 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.57-7.68 (m, 4H), 10.76 (s, 1H).	433	431	forma R
156		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.91 (3H, s), 2.36-2.43 (2H, m), 3.30-3.55 (3H, m), 6.97 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.25-7.43 (6H, m), 7.47 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, s), 10.82 (1H, s)	445	443	forma R
157		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.13-7.26 (m, 3H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.56 (dd, 1H, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.65 (s, 1H), 10.94 (s, 1H).	449	447	forma R
158		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.80 (d, 6H, J = 7.0 Hz), 2.23-2.40 (m, 3H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.26 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.46-7.56 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	473	471	forma R

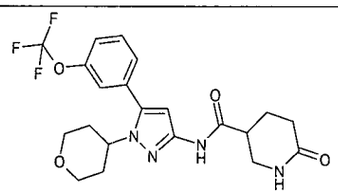
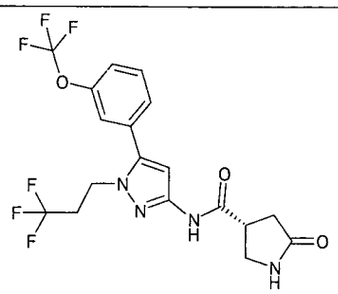
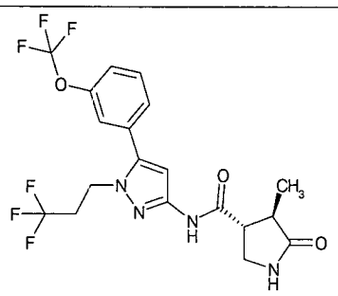
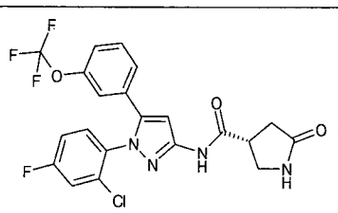
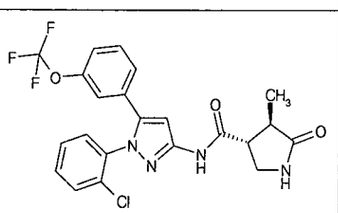
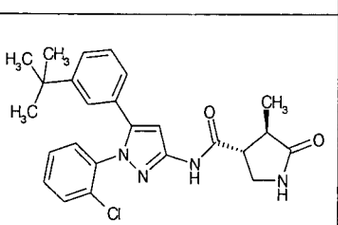
159		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 4.76 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 6.98 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.32 (dd, 1H, J = 7.4, 8.0 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).	479	477	forma R
160		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.37-2.40 (m, 2H), 2.71 (tq, 2H, J = 5.9, 11.0 Hz), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 4.15 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.84 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.26 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.30 (dd, 1H, J = 7.9, 8.4 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	493	491	forma R
161		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.84 (t, 3H, J = 18.8 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.33-7.54 (m, 7H), 7.64 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	411	409	forma R
162		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.89 (t, 3H, J = 19.0 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 3.33 (dd, 1H, J = 8.6, 8.6 Hz), 3.42 (ddt, 1H, J = 8.1, 8.6, 8.6 Hz), 3.51 (dd, 1H, J = 8.6, 8.6 Hz), 7.01 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.40 (s, 1H), 7.49 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.50 (dd, 1H, J = 7.4, 7.7 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	445	443	forma R
163		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39 (2H, d, J = 8.2 Hz).3.30-3.55 (3H, m), 3.67 (3H, s), 6.76 (1H, dd, J = 7.6, 1.4 Hz), 6.83 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 6.99 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.34-7.41 (2H, m), 7.54 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, s), 10.92 (1H, s)	461	459	forma R
164		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.08 (2H, m), 2.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 3.30-3.55 (3H, m), 3.66 (3H, s), 6.76 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 6.81 (1H, t, J=2.2 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 6.98 (1H, s), 7.24-7.32 (2H, m), 7.41-7.56 (3H, m), 7.64 (1H, s), 10.91 (1H, s)	455	453	forma R

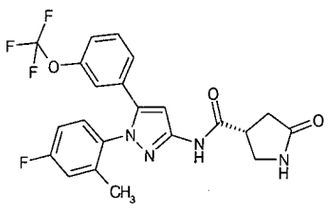
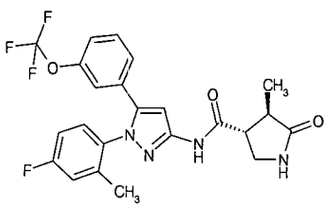
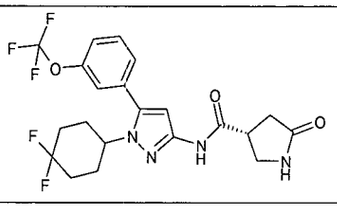
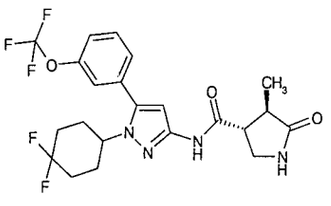
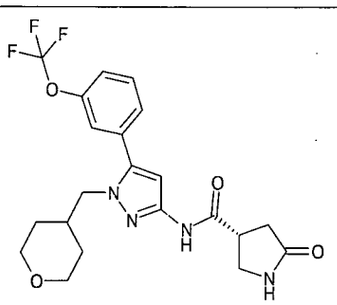
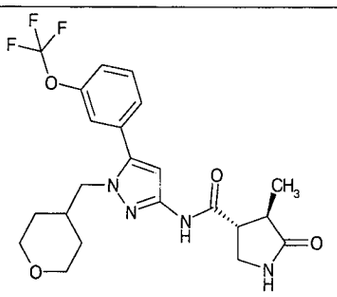
165		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.86-1.99 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 2H), 2.80-2.88 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.25-7.37 (m, 6H), 7.51-7.54 (m, 2H), 10.87 (s, 1H).	463	461	Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5)
166		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 2.55 (dq, 1H, J = 9.3, 7.0 Hz), 3.03 (ddd, 1H, J = 9.1, 9.2, 9.3 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 9.2, 8.8 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 9.1, 8.8 Hz), 7.08 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.31-7.37 (m, 4H), 7.49-7.62 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 10.99 (s, 1H).	463	461	forma (3R, 4R)
167		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.87-1.99 (m, 2H), 2.19-2.24 (m, 2H), 2.83-2.85 (m, 1H), 3.27-3.32 (m, 2H), 7.06-7.07 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 4H), 7.50-7.59 (m, 4H), 10.88 (s, 1H).	463	461	Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5)
168		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.88-1.98 (m, 2H), 2.13-2.33 (m, 2H), 2.83-2.86 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.14-7.26 (m, 3H), 7.39-7.58 (m, 5H), 10.92 (s, 1H).	463	461	Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5)
169		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.93 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.55-1.57 (m, 4H), 2.23-2.36 (m, 8H), 2.77 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.28-3.32 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.47-3.49 (m, 1H), 4.07 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.65 (s, 1H), 7.61-7.66 (m, 5H), 10.71 (s, 1H).	446	444	forma R
170		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.09 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.10 (tq, 2H, J = 16.4, 7.4 Hz), 2.54 (dq, 2H, J = 9.3, 7.3 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J = 8.7, 8.8, 9.3 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.7, 8.8 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.7, 8.7 Hz), 7.03-7.28 (m, 5H), 7.41-7.53 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 11.01 (s, 1H).	457	455	forma (3R, 4R)

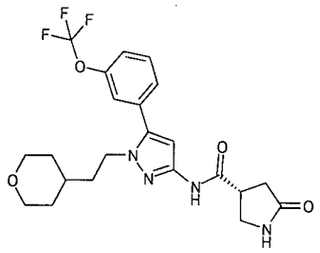
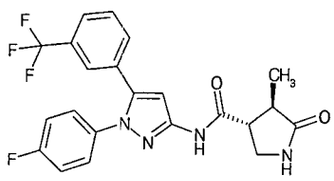
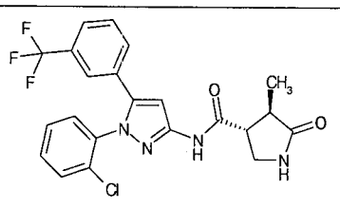
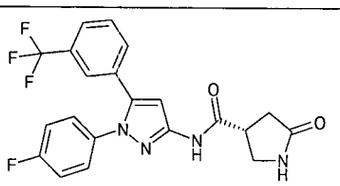
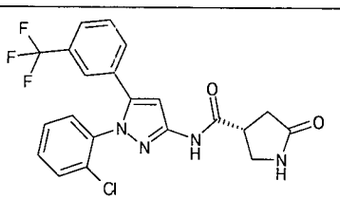
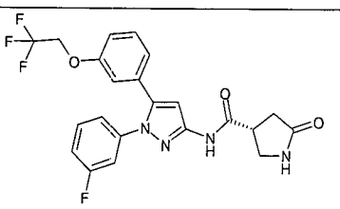
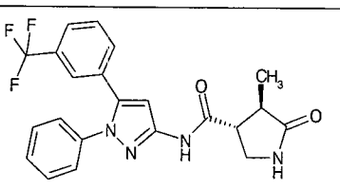
171		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.90-2.23 (m, 6H), 2.83-2.86 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.04-7.24 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.41-7.56 (m, 5H), 10.90 (s, 1H).	457	455	Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5)
172		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.08 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.09 (tq, 2H, J = 16.5, 7.4 Hz), 2.54 (dq, 1H, J = 9.3, 7.4 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J = 9.3, 8.8, 8.4 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.8, 8.6 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.6, 8.4 Hz), 7.02 (s, 1H), 7.24-7.32 (m, 5H), 7.41-7.53 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 10.97 (s, 1H).	457	455	forma (3R, 4R)
173		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.09 (tq, 2H, J = 16.5, 7.5 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.34-3.35 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.50-3.52 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.23-7.32 (m, 5H), 7.42-7.54 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	443	441	forma R
174		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.31-2.33 (m, 2H), 3.23-3.28 (m, 1H), 3.36-3.38 (m, 1H), 3.43-3.45 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H, J = 8.4, 8.4 Hz), 10.71 (s, 1H).	483	481	forma R
175		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.93 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.99 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 2.26 (tq, 2H, J = 16.5, 7.5 Hz), 2.34-2.39 (m, 2H), 3.28-3.33 (m, 1H), 3.34-3.51 (m, 3H), 3.75 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 4.07 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 6.65 (s, 1H), 7.57-7.64 (m, 3H), 7.68 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.77 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).	435	433	forma R
176		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.93 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.99 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.07 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 2.26 (tq, 2H, J = 16.5, 7.5 Hz), 2.51 (dq, 1H, J = 6.9, 9.7 Hz), 3.01 (ddd, 1H, J = 8.3, 8.9, 9.7 Hz), 3.20 (dd, 1H, J = 8.9, 8.9 Hz), 3.42 (dd, 1H, J = 8.3, 8.3 Hz), 3.44 (sep, 1H, J = 6.0 Hz), 3.75 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 4.08 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 6.68 (s, 1H), 7.57-7.71 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).	449	447	forma (3R, 4R)

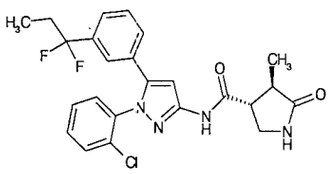
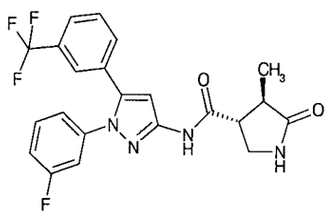
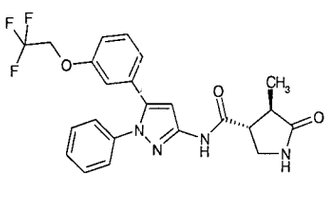
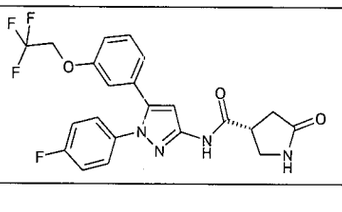
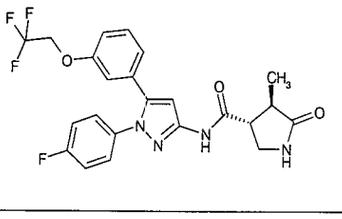
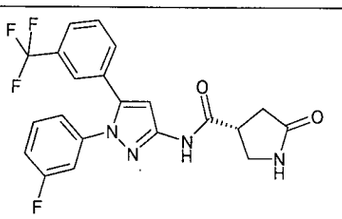
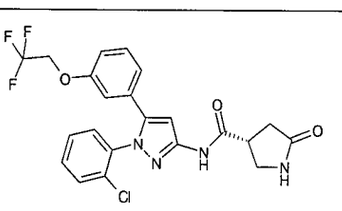
177		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.32 (s, 9H), 1.76-1.85 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.30-2.41 (m, 2H), 3.26-3.35 (m, 3H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 1H), 3.89-3.96 (m, 2H), 4.24-4.34 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.26 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.3, 1.0 Hz), 7.40 (dd, 1H, J = 1.6, 1.3 Hz), 7.45 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.51 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.6, 1.0 Hz), 7.62 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).	411	409	forma R
178		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.06 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.33 (s, 9H), 1.76-1.85 (m, 2H), 2.02-2.16 (m, 2H), 2.52 (dq, 1H, J = 9.7, 6.9 Hz), 3.01 (ddd, 1H, J = 8.5, 9.1, 9.7 Hz), 3.18 (dd, 1H, J = 9.1, 9.1 Hz), 3.26-3.35 (m, 2H), 3.41 (dd, 1H, J = 8.5, 8.5 Hz), 3.88-3.97 (m, 2H), 4.24-4.35 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.27 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.6, 1.0 Hz), 7.40 (dd, 1H, J = 1.6, 1.6 Hz), 7.45 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.51 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.6, 1.0 Hz), 7.65 (s, 1H), 10.81 (s, 1H).	425	423	forma (3R, 4R)
179		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.94 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.06 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 1.75-1.85 (m, 2H), 2.01-2.14 (m, 2H), 2.28 (tq, 2H, J = 16.5, 7.5 Hz), 2.52 (dq, 1H, J = 9.7, 7.3 Hz), 3.02 (ddd, 1H, J = 8.5, 8.9, 9.7 Hz), 3.18 (dd, 1H, J = 8.9, 8.9 Hz), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.42 (dd, 1H, J = 8.5, 8.5 Hz), 3.87-3.97 (m, 2H), 4.21-4.32 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.58-7.69 (m, 4H), 10.85 (s, 1H).	447	445	forma (3R, 4R)
180		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.03 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 2.46 (dq, 1H, J = 9.3, 7.0 Hz), 2.97 (ddd, 1H, J = 9.7, 9.3, 8.7 Hz), 3.15 (dd, 1H, J = 8.3, 8.7 Hz), 3.38 (dd, 1H, J = 8.3, 9.7 Hz), 6.59 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.40 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H, J = 8.8, 8.1 Hz), 10.79 (s, 1H).	497	495	forma (3R, 4R)
181		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 2.10 (tq, 2H, J = 16.4, 7.4 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.50-3.52 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.04-7.24 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.41-7.54 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 10.93 (s, 1H).	443	441	forma R
182		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.71 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 2.02 (tq, 2H, J = 15.7, 7.4 Hz), 2.37-2.39 (m, 2H), 3.33-3.34 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.48-3.50 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.42-7.63 (m, 6H), 10.86 (s, 1H).	443	441	forma R

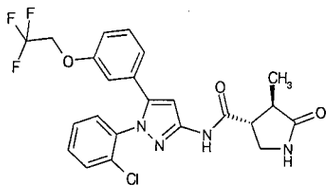
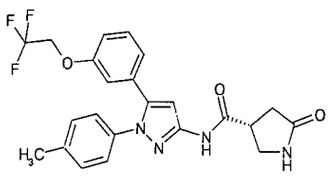
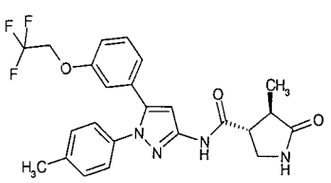
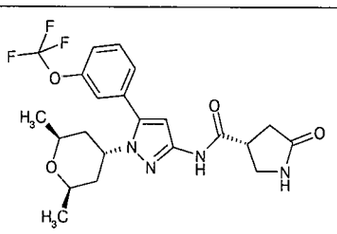
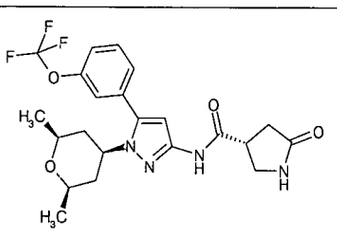
183		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.37-2.39 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H, J = 8.1, 8.1 Hz), 7.79-7.82 (m, 1H), 8.12-8.13 (m, 1H), 10.91 (s, 1H).	467	465	forma R
184		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.54 (dq, 1H, J = 9.3, 7.2 Hz), 3.03 (ddd, 1H, J = 8.5, 9.0, 9.3 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 8.5, 9.0 Hz), 3.44 (dd, 1H, J = 8.5, 9.0 Hz), 6.86 (s, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.60-7.61 (m, 2H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.78-7.83 (m, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 10.99 (s, 1H).	481	479	forma (3R, 4R)
185		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.94 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.75-1.99 (m, 4H), 2.01-2.35 (m, 4H), 2.28 (tq, 2H, J = 16.5, 7.5 Hz), 2.76-2.86 (m, 1H), 3.23-3.35 (m, 4H), 3.87-3.96 (m, 2H), 4.21-4.31 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.57-7.68 (m, 3H), 10.74 (s, 1H).	447	445	Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5)
186		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.32 (s, 9H), 1.75-1.99 (m, 4H), 2.02-2.28 (m, 4H), 2.76-2.85 (m, 1H), 3.22-3.36 (m, 4H), 3.89-3.97 (m, 2H), 4.24-4.33 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.26 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.3, 1.4 Hz), 7.39 (dd, 1H, J = 1.5, 1.4 Hz), 7.45 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.51 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.5, 1.3 Hz), 10.71 (s, 1H).	425	423	Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5)
187		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.79-1.82 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 2H), 2.35 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 2.36 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 3.30-3.49 (m, 3H), 3.90-3.93 (m, 2H), 4.25-4.30 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 8.0, 8.0 Hz), 10.77 (s, 1H).	439	437	forma R
188		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.06 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.78-1.84 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 2H), 2.53 (dq, 1H, J = 9.3, 7.1 Hz), 3.01 (ddd, 1H, J = 8.6, 9.3, 9.4 Hz), 3.18 (dd, 1H, J = 9.4, 8.5 Hz), 3.28-3.34 (m, 2H), 3.41 (dd, 1H, J = 8.6, 8.5 Hz), 3.90-3.93 (m, 2H), 4.25-4.30 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.65-7.69 (m, 2H), 10.85 (s, 1H).	453	451	forma (3R, 4R)

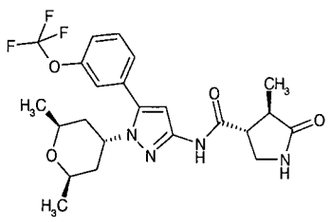
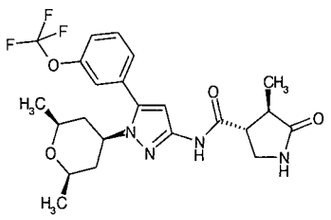
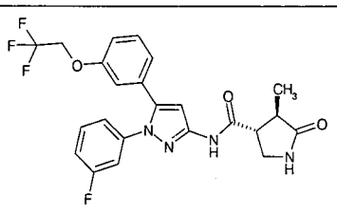
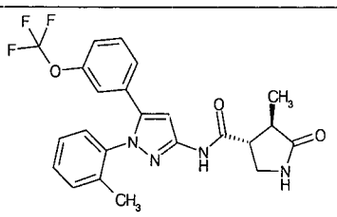
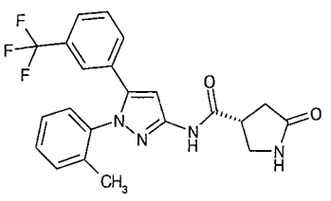
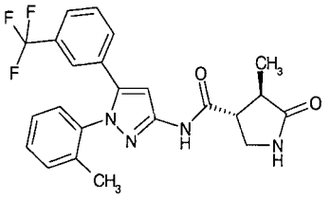
189		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.79-2.27 (m, 8H), 2.79-2.83 (m, 1H), 3.23-3.36 (m, 4H), 3.90-3.93 (m, 2H), 4.26-4.29 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.45-7.52 (m, 4H), 7.66 (dd, 1H, J = 7.9, 7.9 Hz), 10.75 (s, 1H).	453	451	Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5)
190		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.36 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 2.82 (tq, 2H, J = 6.9, 11.3 Hz), 3.30 (dd, 1H, J = 8.5, 5.6 Hz), 3.39 (ddt, 1H, J = 8.5, 5.6, 8.5 Hz), 3.48 (dd, 1H, J = 8.5, 8.5 Hz), 4.25 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 6.70 (s, 1H), 7.50 (ddd, 1H, J = 7.5, 1.3, 1.3 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 1.3, 1.3 Hz), 7.54 (ddd, 1H, J = 7.5, 1.3, 1.3 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 7.5, 7.5 Hz), 10.76 (s, 1H).	451	449	forma R
191		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.06 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.52 (dq, 1H, J = 9.7, 7.3 Hz), 2.83 (tq, 2H, J = 6.9, 11.3 Hz), 3.01 (ddd, 1H, J = 8.3, 8.9, 9.7 Hz), 3.20 (dd, 1H, J = 8.9, 8.9 Hz), 3.42 (dd, 1H, J = 8.3, 8.3 Hz), 4.25 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 6.72 (s, 1H), 7.51 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.3, 1.3 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 1.3, 1.3 Hz), 7.54 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.3, 1.3 Hz), 7.66 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 10.84 (s, 1H).	465	463	forma (3R, 4R)
192		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.37 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 2.38 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 3.32 (dd, 1H, J = 6.5, 8.5 Hz), 3.41 (dddd, 1H, J = 6.5, 7.7, 8.5, 8.6 Hz), 3.49 (dd, 1H, J = 8.5, 8.5 Hz), 6.80 (s, 1H), 7.47-7.57 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.66-7.71 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).	483	481	forma R
193		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.56 (dq, 1H, J = 9.3, 7.2 Hz), 3.03 (ddd, 1H, J = 9.0, 9.3, 9.3 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.4, 9.0 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.4, 9.3 Hz), 7.02 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.47-7.56 (m, 3H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 10.96 (s, 1H).	479	477	forma (3R, 4R)
194		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.06 (s, 9H), 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.56 (dq, 1H, J = 9.3, 7.2 Hz), 3.03 (ddd, 1H, J = 9.0, 9.2, 9.3 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.5, 9.2 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.5, 9.0 Hz), 7.01 (s, 1H), 7.01-7.02 (m, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).	451	449	forma (3R, 4R)

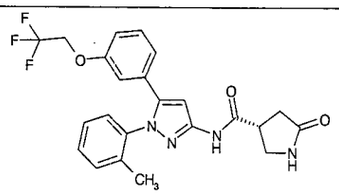
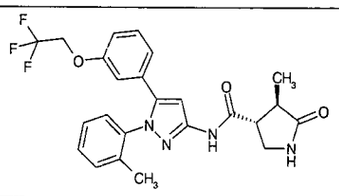
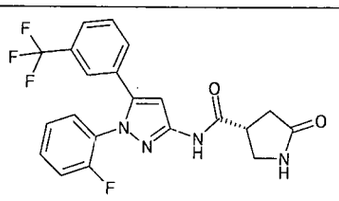
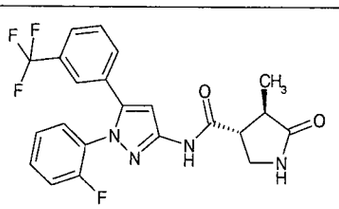
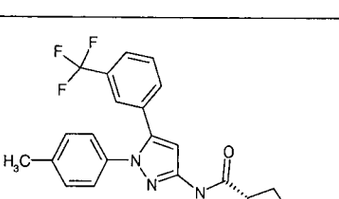
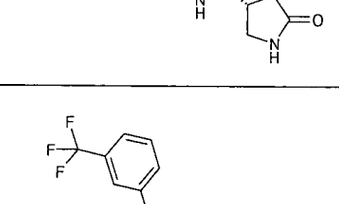
195		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.91 (s, 3H), 2.39 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 2.39 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 3.34 (dd, 1H, J = 8.5, 6.5 Hz), 3.42 (dddd, 1H, J = 6.5, 8.3, 8.5, 8.6 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 8.5, 8.5 Hz), 7.00 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.14 (td, 1H, J = 8.5, 2.9 Hz), 7.24 (dd, 1H, J = 9.7, 2.9 Hz), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H, J = 8.7, 5.5 Hz), 7.49 (dd, 1H, J = 8.7, 8.0 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).	463	461	forma R
196		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.91 (s, 3H), 2.55 (dq, 1H, J = 9.2, 7.2 Hz), 3.03 (ddd, 1H, J = 8.5, 9.1, 9.2 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.7, 9.1 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.5, 8.7 Hz), 7.01 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.15 (dt, 1H, J = 2.8, 8.0 Hz), 7.24 (dd, 1H, J = 9.7, 2.8 Hz), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H, J = 8.0, 9.7 Hz), 7.49 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.68 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	477	475	forma (3R, 4R)
197		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.93-2.13 (m, 8H), 2.34-2.36 (m, 2H), 3.27-3.49 (m, 3H), 4.28-4.33 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 7.9, 7.9 Hz), 10.77 (s, 1H).	473	471	forma R
198		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.05 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.92-2.13 (m, 8H), 2.53 (dq, 1H, J = 9.3, 7.2 Hz), 3.00 (ddd, 1H, J = 8.6, 9.0, 9.3 Hz), 3.18 (dd, 1H, J = 8.6, 9.0 Hz), 3.41 (dd, 1H, J = 8.4, 8.6 Hz), 4.28-4.33 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.67-7.69 (m, 1H), 10.86 (s, 1H).	487	485	forma (3R, 4R)
199		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.96-1.10 (m, 2H), 1.27-1.35 (m, 2H), 1.90-2.03 (m, 1H), 2.36 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 3.11-3.20 (m, 2H), 3.30 (dd, 1H, J = 8.3, 5.6 Hz), 3.38 (ddt, 1H, J = 8.5, 5.6, 8.3 Hz), 3.47 (dd, 1H, J = 8.3, 8.3 Hz), 3.69-3.77 (m, 2H), 3.92 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 6.67 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H, J = 1.2, 1.2 Hz), 7.48 (ddd, 1H, J = 8.9, 1.2, 1.2 Hz), 7.52 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.2, 1.2 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H, J = 8.9, 7.7 Hz), 10.71 (s, 1H).	453	451	forma R
200		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.98-1.10 (m, 2H), 1.06 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.27-1.36 (m, 2H), 1.90-2.03 (m, 1H), 2.51 (dq, 1H, J = 9.7, 6.9 Hz), 3.00 (ddd, 1H, J = 8.5, 9.1, 9.7 Hz), 3.11-3.20 (m, 2H), 3.19 (dd, 1H, J = 9.1, 9.1 Hz), 3.41 (dd, 1H, J = 8.5, 8.5 Hz), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.92 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 6.70 (s, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.52 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.3, 1.3 Hz), 7.66 (dd, 1H, J = 8.9, 7.7 Hz), 7.66 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).	467	465	forma (3R, 4R)

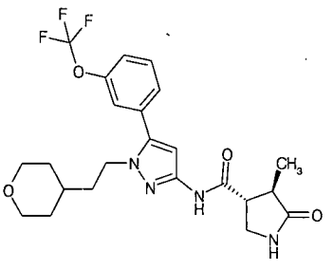
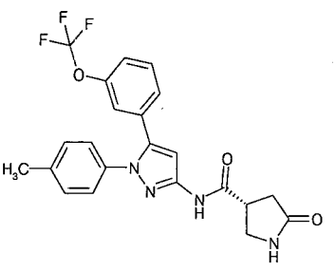
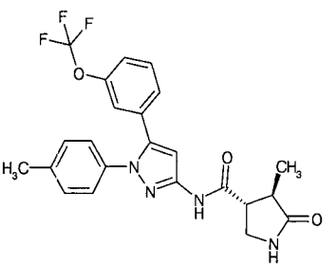
201		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.98-1.11 (m, 2H), 1.20-1.35 (m, 3H), 1.61 (dt, 2H, J = 7.1, 6.7 Hz), 2.36 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 3.07-3.18 (m, 2H), 3.30 (dd, 1H, J = 8.7, 5.6 Hz), 3.38 (ddt, 1H, J = 8.5, 5.6, 8.7 Hz), 3.47 (dd, 1H, J = 8.7, 8.7 Hz), 3.67-3.75 (m, 2H), 4.06 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 6.67 (s, 1H), 7.48 (ddd, 1H, J = 7.3, 1.2, 1.2 Hz), 7.49 (dd, 1H, J = 1.2, 1.2 Hz), 7.53 (ddd, 1H, J = 7.9, 1.2, 1.2 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H, J = 7.9, 7.3 Hz), 10.71 (s, 1H).	467	465	forma R
202		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 2.54-2.57 (m, 1H), 3.04 (ddd, 1H, J = 18.1, 8.4, 4.2 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 9.0, 4.5 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.5, 4.2 Hz), 7.07 (s, 1H), 7.26-7.34 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.61 (dd, 1H, J = 7.7, 3.8 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 10.99 (s, 1H).	447	445	forma (3R, 4R)
203		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.54-2.60 (m, 1H), 3.04 (ddd, 1H, J = 18.1, 8.6, 4.3 Hz), 3.24 (dd, 1H, J = 8.8, 4.4 Hz), 3.46 (dd, 1H, J = 8.7, 4.4 Hz), 7.15 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.49-7.68 (m, 8H), 10.97 (s, 1H).	463	461	forma (3R, 4R)
204		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.34-3.35 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.26-7.34 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.73 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 10.91 (s, 1H).	433	431	forma R
205		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39-2.40 (m, 2H), 3.35-3.53 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.48-7.69 (m, 8H), 10.89 (s, 1H).	449	447	forma R
206		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.53 (m, 3H), 4.77 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.98 (s, 1H), 7.02-7.15 (m, 4H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 10.91 (s, 1H).	463	461	forma R
207		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 2.57 (dq, 1H, J = 9.3, 7.0 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J = 9.3, 9.3, 9.3 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.5, 9.3 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.5, 9.3 Hz), 7.07 (s, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.67-7.73 (m, 2H), 11.00 (s, 1H).	429	427	forma (3R, 4R)

208		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.69 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.02 (tq, 2H, J = 16.2, 7.4 Hz), 2.56 (dq, 1H, J = 9.3, 7.2 Hz), 3.03 (ddd, 1H, J = 8.5, 9.1, 9.3 Hz), 3.24 (dd, 1H, J = 8.8, 9.1 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.5, 8.8 Hz), 7.09 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.41-7.54 (m, 5H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 10.94 (s, 1H).	473	471	forma (3R, 4R)
209		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.56 (dq, 1H, J = 9.3, 7.2 Hz), 3.05 (ddd, 1H, J = 8.6, 9.2, 9.3 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 9.0, 9.2 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.6, 9.0 Hz), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 11.03 (s, 1H).	447	445	forma (3R, 4R)
210		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.55 (dq, 1H, J = 9.3, 7.2 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J = 8.6, 9.2, 9.3 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.6, 8.7 Hz), 3.44 (dd, 1H, J = 8.7, 9.2 Hz), 4.73 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 6.80 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.99 (s, 1H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.33-7.43 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).	459	457	forma (3R, 4R)
211		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.75 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 6.80 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.97 (s, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	463	461	forma R
212		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.55 (dq, 1H, J = 9.3, 7.2 Hz), 3.03 (ddd, 1H, J = 8.6, 9.3, 9.3 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 8.8, 9.3 Hz), 3.44 (dd, 1H, J = 8.6, 8.8 Hz), 4.75 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 6.79-6.81 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.03-7.06 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 5H), 7.67 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).	477	475	forma (3R, 4R)
213		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.39-3.53 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.56-7.66 (m, 4H), 7.75 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 10.95 (s, 1H).	433	431	forma R
214		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.41 (m, 2H), 3.34-3.52 (m, 3H), 4.70 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 6.76 (dd, 1H, J = 7.9, 2.0 Hz), 6.94 (dd, 1H, J = 2.0, 2.0 Hz), 7.00 (dd, 1H, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.05 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, J = 7.9, 8.1 Hz), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).	479	477	forma R

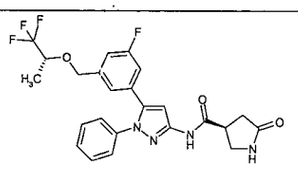
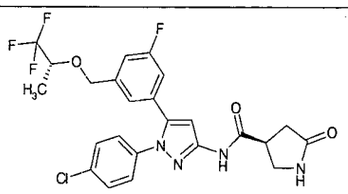
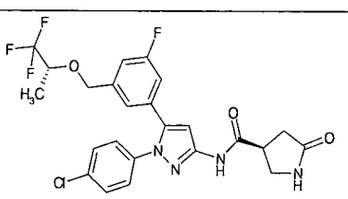
215		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.57 (dq, 1H, J = 9.3, 7.2 Hz), 3.03 (ddd, 1H, J = 8.5, 8.8, 9.3 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.6, 8.8 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.5, 8.6 Hz), 4.71 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 6.75-6.77 (m, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, J = 8.3, 8.3 Hz), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	493	491	forma (3R, 4R)
216		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.31 (s, 3H), 2.38 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 3.33 (dd, 1H, J = 8.4, 8.5 Hz), 3.41 (ddt, 1H, J = 8.4, 8.5, 8.6 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 8.4, 8.4 Hz), 4.73 (q, 2H, J = 8.9 Hz), 6.79 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.95 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.03 (dd, 1H, J = 8.0, 2.4 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.28 (dd, 1H, J = 7.7, 8.0 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	459	457	forma R
217		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.7 Hz), 2.31 (s, 3H), 2.55 (dq, 1H, J = 9.3, 7.7 Hz), 3.03 (ddd, 1H, J = 9.3, 9.4, 9.5 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 8.7, 9.4 Hz), 3.44 (dd, 1H, J = 8.7, 9.5 Hz), 4.74 (q, 2H, J = 9.0 Hz), 6.78-6.80 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.12 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.21 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.28 (dd, 1H, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.67 (s, 1H), 10.94 (s, 1H).	473	471	forma (3R, 4R)
218		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.08 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.79-1.82 (m, 2H), 2.38-2.43 (m, 2H), 3.32-3.56 (m, 3H), 4.26-4.29 (m, 2H), 4.67-4.69 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.55 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 10.04 (s, 1H).	467	465	Anillo lactama: forma R Tetrahidro pirano anillo: forma (2R, 4S, 6S)
219		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.15 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.63-1.72 (m, 2H), 1.82-1.85 (m, 2H), 2.39-2.44 (m, 2H), 3.35-3.37 (m, 1H), 3.42-3.49 (m, 1H), 3.53-3.57 (m, 3H), 4.36-4.41 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.27 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 10.07 (s, 1H).	467	465	Anillo lactama: forma R Anillo tetrahidro pirano: forma (2R, 4R, 6S)

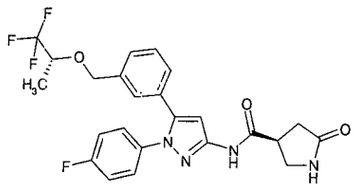
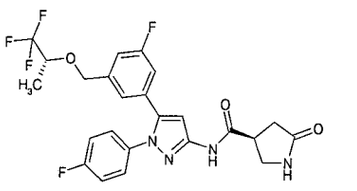
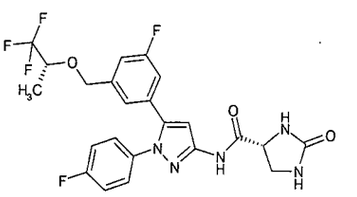
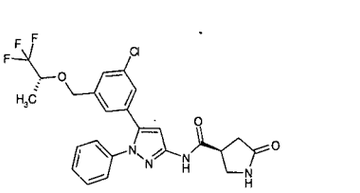
220		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.07 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.13 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.80-1.83 (m, 2H), 2.53 (dq, 1H, J = 9.3, 6.9 Hz), 3.05 (ddd, 1H, J = 8.5, 9.1, 9.3 Hz), 3.26 (dd, 1H, J = 8.5, 8.9 Hz), 3.48 (dd, 1H, J = 8.9, 9.1 Hz), 4.24-4.30 (m, 2H), 4.66-4.69 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.55 (dd, 1H, J = 8.1, 8.1 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 10.09 (s, 1H).	481	479	Anillo lactama: forma (3R, 4R) Anillo tetrahidropirano: forma (2R, 4S, 6S)
221		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.14 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 1.17 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 2H), 2.55 (dq, 1H, J = 9.3, 7.3 Hz), 3.06 (ddd, 1H, J = 8.5, 8.9, 9.3 Hz), 3.27 (dd, 1H, J = 8.5, 9.3 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 8.9, 9.3 Hz), 3.54-3.60 (m, 2H), 4.35-4.40 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 10.14 (s, 1H).	481	479	Anillo lactama: forma (3R, 4R) Anillo tetrahidropirano: forma (2R, 4R, 6S)
222		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.55-2.57 (m, 1H), 3.04 (ddd, 1H, J = 8.8, 4.4, 2.2 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 9.0, 4.5 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.8, 4.4 Hz), 4.77 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.00 (s, 1H), 7.16-7.32 (m, 7H), 7.67 (s, 1H), 10.99 (s, 1H).	477	475	forma (3R, 4R)
223		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.07 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.90 (3H, s), 2.48-2.60 (1H, m), 3.02 (1H, ddd, J = 9.3, 9.0, 8.8 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 9.0, 8.8 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 9.0, 8.8 Hz), 6.97 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.24-7.42 (6H, m), 7.45 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.66 (1H, s), 10.90 (1H, s)	459	457	forma (3R, 4R)
224		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.90 (3H, s), 2.34-2.44 (2H, m), 3.30-3.55 (3H, m), 7.10 (1H, s), 7.24-7.42 (5H, m), 7.49-7.58 (2H, m), 7.59-7.68 (2H, m), 10.82 (1H, s)	429	427	forma R
225		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.08 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.91 (3H, s), 2.48-2.60 (1H, m), 3.03 (1H, ddd, J = 8.8, 8.8, 8.8 Hz), 3.23 (1H, dd, J = 9.0, 8.6 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 9.0, 8.6 Hz), 7.12 (1H, s), 7.26-7.42 (5H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 7.60-7.69 (2H, m), 10.91 (1H, s)	443	441	forma (3R, 4R)

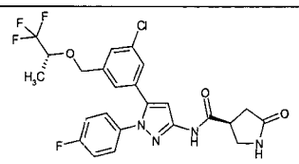
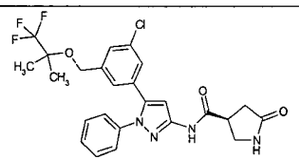
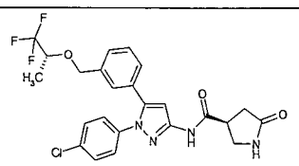
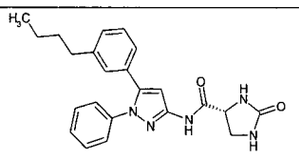
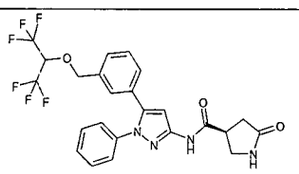
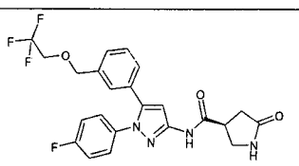
226		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.90 (s, 3H), 2.37-2.39 (br m, 2H), 3.32-3.51 (m, 3H), 4.65 (q, 2H, J = 8.9 Hz), 6.74 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.88 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H, J = 8.1, 2.6 Hz), 7.02 (s, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.76 (s, 1H)	459	457	forma R
227		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.90 (s, 3H), 2.37-2.39 (m, 2H), 3.32-3.51 (m, 3H), 4.65 (q, 2H, J = 8.9 Hz), 6.74 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.88 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H, J = 8.1, 2.6 Hz), 7.02 (s, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.76 (s, 1H)	473	471	forma (3R, 4R)
228		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.90 (s, 3H), 2.37-2.39 (m, 2H), 3.32-3.51 (m, 3H), 4.65 (q, 2H, J = 8.9 Hz), 6.74 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.88 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H, J = 8.1, 2.6 Hz), 7.02 (s, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.76 (s, 1H)	433	431	forma R
229		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.52-2.59 (m, 1H), 3.04 (ddd, 1H, J = 8.5, 8.5, 8.5 Hz), 3.24 (dd, 1H, J = 8.9, 8.9 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.5, 8.5 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.49-7.64 (m, 4H), 7.65-7.75 (m, 2H), 11.00 (s, 1H)	447	445	forma (3R, 4R)
230		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.31 (s, 3H), 2.37 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32 (dd, 5H, J = 8.5, 6.0 Hz), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.49 (dd, 1H, J = 8.5, 8.5 Hz), 7.00 (s, 1H), 7.12 (dd, 2H, J = 6.5, 1.9 Hz), 7.21 (dd, 2H, J = 6.5, 2.1 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.58 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 10.88 (s, 1H).	429	427	forma R
231		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.07 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.53 (dq, 1H, J = 9.5, 7.2 Hz), 3.02 (ddd, 1H, J = 9.5, 9.0, 9.0 Hz), 3.21 (dd, 1H, J = 9.0, 9.0 Hz), 3.43 (dd, 1H, J = 9.0, 9.0 Hz), 7.03 (s, 1H), 7.13 (dd, 2H, J = 6.4, 2.0 Hz), 7.21 (dd, 2H, J = 6.4, 1.9 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.58 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.66 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 10.97 (s, 1H).	443	441	forma (3R, 4R)

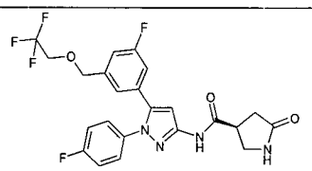
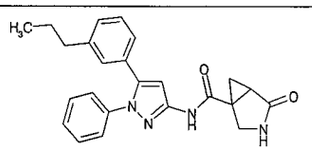
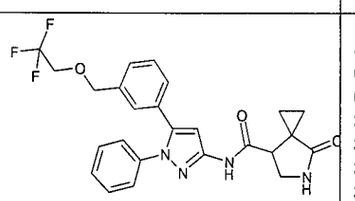
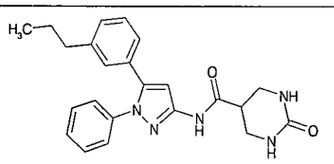
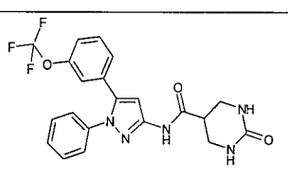
232		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.97-1.11 (m, 2H), 1.06 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.20-1.35 (m, 3H), 1.61 (dt, 2H, J = 7.3, 6.5 Hz), 2.51 (dq, 1H, J = 9.7, 6.9 Hz), 3.00 (ddd, 1H, J = 8.5, 9.1, 9.7 Hz), 3.08-3.16 (m, 2H), 3.19 (dd, 1H, J = 9.1, 9.1 Hz), 3.41 (dd, 1H, J = 8.5, 8.5 Hz), 3.67-3.75 (m, 2H), 4.06 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 6.69 (s, 1H), 7.48 (ddd, 1H, J = 7.1, 1.4, 1.4 Hz), 7.49 (dd, 1H, J = 1.4, 1.4 Hz), 7.54 (ddd, 1H, J = 7.9, 1.4, 1.4 Hz), 7.66 (dd, 1H, J = 7.9, 7.1 Hz), 7.66 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).	481	479	forma (3R, 4R)
233		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.32 (s, 3H), 2.39 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 3.33 (dd, 1H, J = 8.7, 5.6 Hz), 3.42 (ddt, 1H, J = 8.5, 5.6, 8.7 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 8.7, 8.7 Hz), 6.98 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H, J = 1.2, 1.2 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.32 (ddd, 1H, J = 8.1, 1.2, 1.2 Hz), 7.35 (ddd, 1H, J = 8.1, 1.2, 1.2 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 8.1, 8.1 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	445	443	forma R
234		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.32 (s, 3H), 2.54 (dq, 1H, J = 9.7, 7.3 Hz), 3.03 (ddd, 1H, J = 8.7, 9.1, 9.7 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 9.1, 9.1 Hz), 3.44 (dd, 1H, J = 8.7, 8.7 Hz), 7.01 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H, J = 1.1, 1.3 Hz), 7.14 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.32 (ddd, 1H, J = 8.1, 1.1, 1.3 Hz), 7.35 (ddd, 1H, J = 8.1, 1.1, 1.3 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 8.1, 8.1 Hz), 7.68 (s, 1H), 10.98 (s, 1H).	459	457	forma (3R, 4R)

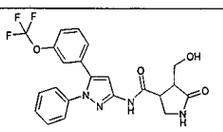
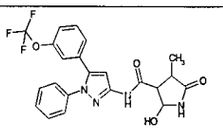
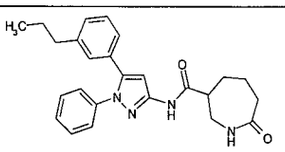
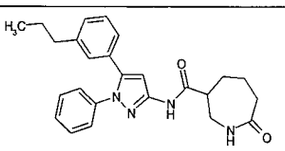
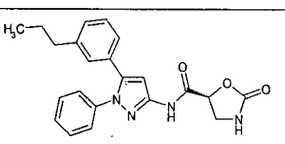
CUADRO 2

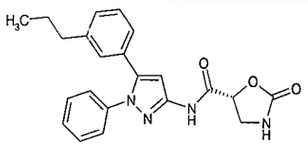
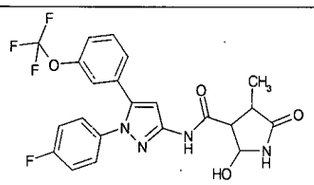
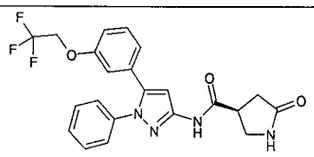
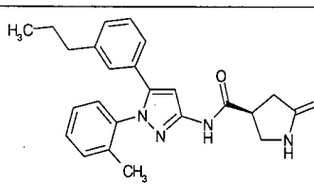
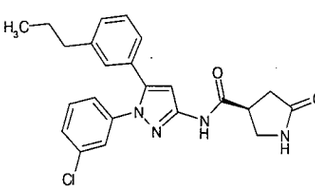
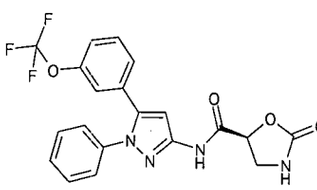
Ejemplo No.	Estructura molecular	RMN□400MHz□	MS(M+H)	MS(M-H)	Comentarios
235		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 6.96-6.98 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.16 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	491	489	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
236		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.27 (dd, 2H, J = 6.6, 2.0 Hz), 7.48 (dd, 2H, J = 6.6, 2.0 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.91 (s, 1H).	525	523	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
237		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.29 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.59 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.29-3.40 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H, J = 9.2 Hz), 3.67-3.80 (m, 2H), 4.52 (d, 1H, J = 12.0 Hz) , 4.63 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 6.08 (s, 1H) , 6.85 (dt, 1H, J = 9.6, 2.0 Hz), 6.98-7.04 (m, 2H) , 7.09-7.17 (m, 2H) , 7.22 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.34-7.44 (m, 2H), 8.69 (s, 1H).	509	507	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S

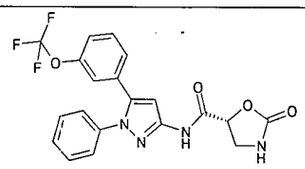
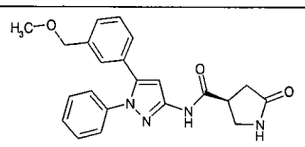
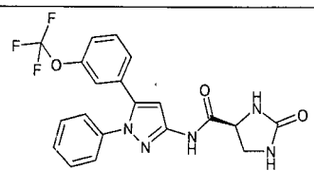
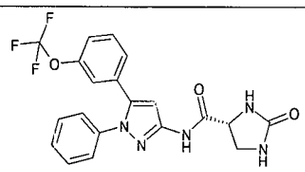
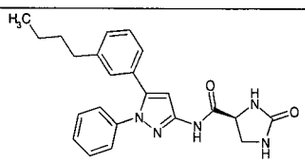
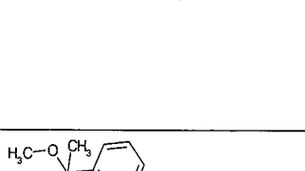
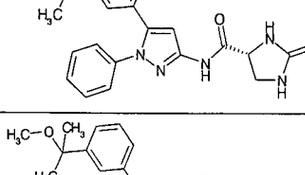
238		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.38-2.39 (m, 2H), 3.33-3.34 (m, 1H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 1H), 4.09-4.11 (m, 1H), 4.59 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.18-7.39 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	491	489	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
239		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.31 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 16.8, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 16.8, 8.4 Hz), 3.31-3.42 (m, 1H), 3.61 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.67-3.83 (m, 2H), 4.55 (d, 1H, J = 12.0 Hz) , 4.65 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 6.04 (s, 1H) , 6.85 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 6.98-7.10 (m, 5H), 7.19-7.25 (m, 2H), 8.48 (s, 1H).	509	507	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
240		^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 3.35 (dd, 1H, J = 8.6, 6.2 Hz), 3.58 (dd, 1H, J = 9.3, 8.6 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 9.3, 6.2 Hz), 4.54 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.16 (br s, 1H), 7.20 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.33-7.46 (m, 4H), 10.74 (s, 1H).	510	509	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Posición alfa de un grupo carbonilo (amida): forma R
241		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.18 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.36-2.38 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 1H), 4.10 (qq, 1H, J = 6.5, 9.4 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 6.98 (s, 1H), 7.19-7.20 (m, 2H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	507	505	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S

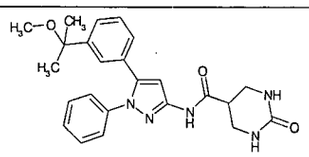
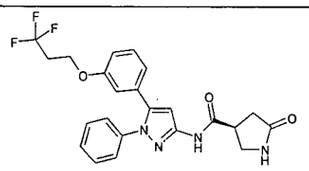
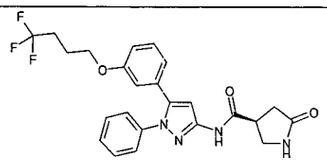
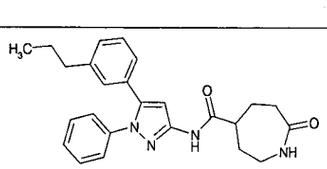
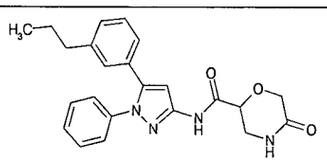
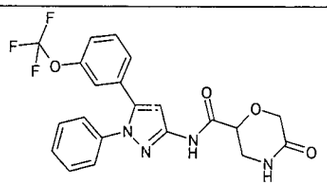
242		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.18 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.36-2.38 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 1H), 4.10 (qq, 1H, J = 6.5, 9.4 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 6.97 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.23-7.32 (m, 5H), 7.37 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	525	523	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
243		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.32 (s, 6H), 2.37-2.42 (m, 2H), 3.33-3.53 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.33-7.45 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	521	519	forma S
244		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.29 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.61 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.68-3.82 (m, 2H), 4.57 (d, 1H, J = 12.0 Hz) , 4.68 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 5.90 (s, 1H) , 7.04 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 3H) , 7.24 (br s, 1H), 7.28-7.35 (m, 4H), 8.38 (s, 1H).	507	505	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
245		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.82 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.15 (tq, 2H, J = 7.4 Hz, 7.4Hz), 1.39 (tt, 2H, J = 7.4 Hz, 7.4Hz), 2.48 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.36 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 5.6Hz), 3.59 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 9.2Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 5.6Hz), 6.33 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.32-7.43 (m, 3H), 10.70 (s, 1H).	404	402	forma R
246		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.36-2.38 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 5.53-5.59 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.17-7.18 (m, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 6H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	527	525	forma S
247		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.98 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.61 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.18-7.40 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	477	475	forma S

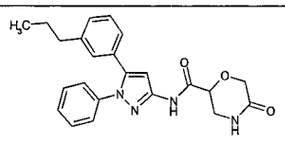
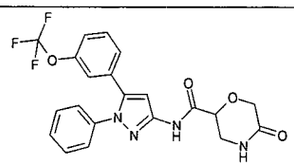
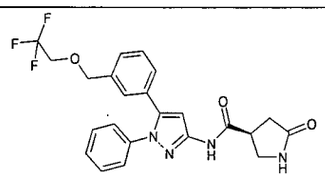
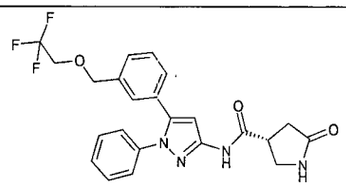
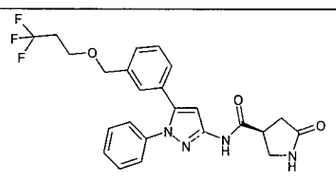
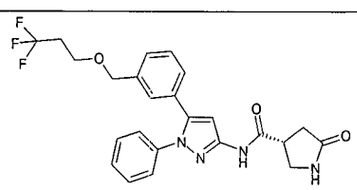
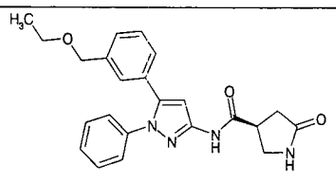
248		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.61 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.61 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.71 (dd, 1H, J = 9.6, 7.2 Hz), 3.79 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 4.59 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.89 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 6.99-7.10 (m, 5H), 7.19-7.24 (m, 2H), 8.48 (s, 1H).	495	493	forma S
249		1H-RMN (CDCl3) δ: 0.83-0.88 (m, 4H), 1.22-1.28 (m, 3H), 1.95 (dd, 1H, J = 9.3, 4.8 Hz), 2.49 (t, 2H, J = 8.5 Hz), 3.60 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 4.01 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 5.14 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.04-7.34 (m, 9H), 7.83 (s, 1H).	401	399	Diastereoisómero único (racémico)
250		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.66-0.71 (m, 1H), 0.78-0.82 (m, 1H), 0.88-0.99 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.97 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.61 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.31-7.41 (m, 5H), 7.72 (s, 1H), 10.73 (s, 1H).	485	483	Sustancia ópticamente activa
251		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.4, 7.4 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.87-2.92 (m, 1H), 3.27-3.30 (m, 4H), 6.23 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.17-7.27 (m, 4H), 7.33-7.41 (m, 3H), 10.91 (s, 1H).	404	401	Ninguno
252		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.88-2.91 (m, 1H), 3.27-3.31 (m, 4H), 6.23 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.33-7.54 (m, 6H), 10.96 (s, 1H).	446	444	Ninguno

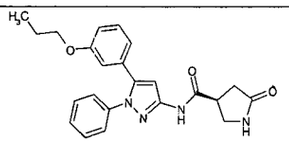
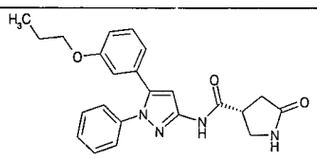
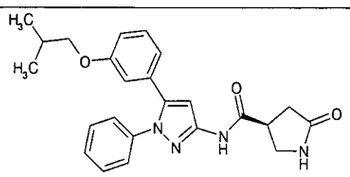
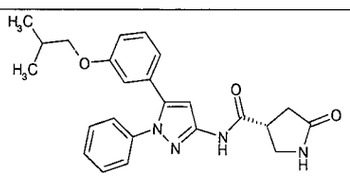
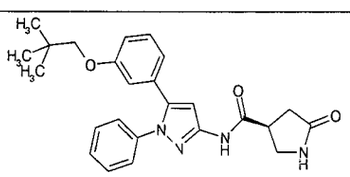
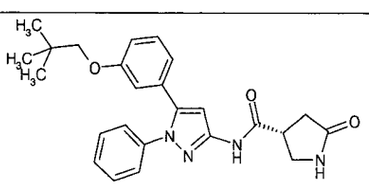
253		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.63-2.70 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.58-3.72 (m, 2H), 4.86 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.02 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.33-7.45 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.70 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	461	459	Forma trans (racémico)
254		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.13 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 2.52-2.55 (m, 1H), 2.71-2.77 (m, 1H), 3.69-3.73 (m, 1H), 4.21-4.23 (m, 1H), 4.33-4.36 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.34-7.44 (m, 6H), 7.51-7.53 (m, 1H), 11.16 (s, 1H).	461	459	Diastereoisómero único (racémico)
255		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.39-1.47 (m, 1H), 1.44 (tq, 2H, J = 7.4, 7.5 Hz), 1.76-2.06 (m, 3H), 2.19-2.22 (m, 1H), 2.45 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.53-2.56 (m, 1H), 3.12-3.18 (m, 1H), 3.35-3.38 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.16-7.28 (m, 4H), 7.31-7.43 (m, 4H), 10.72 (s, 1H).	417	415	Sustancia ópticamente activa (Información de estructura A) Isómero óptico del Ejemplo 256
256		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.39-1.47 (m, 1H), 1.44 (tq, 2H, J = 7.4, 7.5 Hz), 1.76-2.06 (m, 3H), 2.19-2.22 (m, 1H), 2.45 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.53-2.56 (m, 1H), 3.12-3.18 (m, 1H), 3.35-3.38 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.16-7.28 (m, 4H), 7.31-7.43 (m, 4H), 10.72 (s, 1H).	417	415	Sustancia ópticamente activa (Información de estructuraA) Isómero óptico del Ejemplo 255
257		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.3, 7.9 Hz), 2.45 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 3.52 (dd, 1H, J = 9.0, 5.9 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 9.2, 9.0 Hz), 5.13 (dd, 1H, J = 9.2, 5.9 Hz), 6.89 (s, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 7.19-7.41 (m, 7H), 7.75 (s, 1H), 11.04 (s, 1H).	391	389	forma S

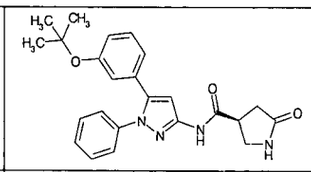
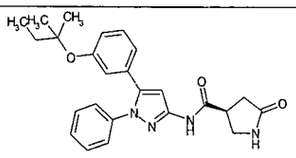
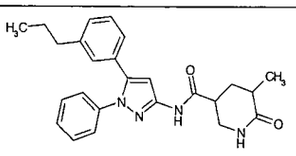
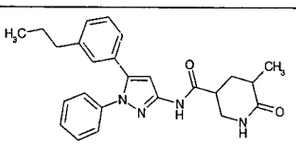
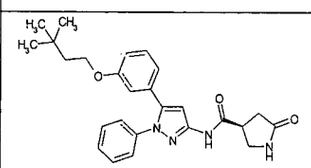
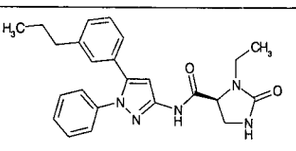
258		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.3, 7.9 Hz), 2.45 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 3.52 (dd, 1H, J = 9.0, 5.9 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 9.2, 9.0 Hz), 5.13 (dd, 1H, J = 9.2, 5.9 Hz), 6.89 (s, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 7.19-7.41 (m, 7H), 7.75 (s, 1H), 11.04 (s, 1H).	391	389	forma R
259		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.13 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.74 (ddd, 1H, J = 9.6, 9.0, 4.0 Hz), 3.72 (dq, 1H, J = 12.8, 8.8 Hz), 4.22 (dd, 1H, J = 10.0, 10.0 Hz), 4.35 (dd, 1H, J = 10.8, 4.0 Hz), 6.99 (s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 7.24-7.39 (m, 6H), 7.42 (br s, 1H), 7.53 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 11.16 (s, 1H).	479	477	Diastereoisómero único (racémico)
260		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 3.30-3.54 (m, 3H), 4.73 (q, 2H, J = 8.9 Hz), 6.80 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.97 (s, 1H), 6.99-7.07 (m, 2H), 7.22-7.44 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	445	443	forma S
261		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.71 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 2.35-2.46 (m, 4H), 3.31-3.53 (m, 3H), 6.92-6.96 (m, 2H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.16-7.40 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.76 (s, 1H).	403	401	forma S
262		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.41-1.52 (m, 2H), 2.39 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.91 (s, 1H), 7.02-7.05 (m, 1H), 7.10-7.24 (m, 3H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	423	421	forma S
263		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 3.52 (dd, 1H, J = 9.1, 6.0 Hz), 3.76 (dd, 1H, J = 9.2, 9.1 Hz), 5.13 (dd, 1H, J = 9.2, 6.0 Hz), 7.01 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 5H), 7.53 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.75 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).	433	431	forma S

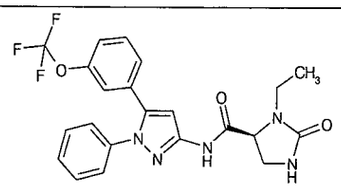
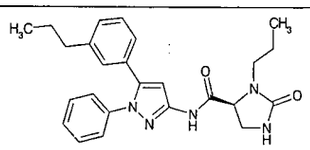
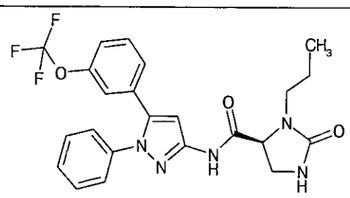
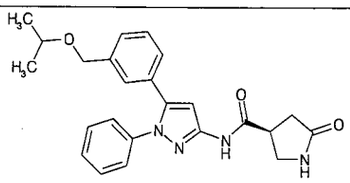
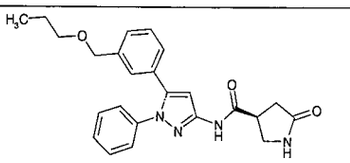
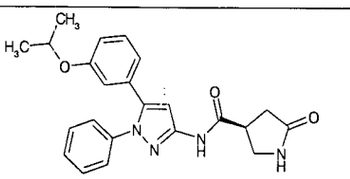
264		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 3.52 (dd, 1H, J = 9.1, 6.0 Hz), 3.76 (dd, 1H, J = 9.2, 9.1 Hz), 5.13 (dd, 1H, J = 9.2, 6.0 Hz), 7.01 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 5H), 7.53 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.75 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).	433	431	forma R
265		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.37-2.40 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.28-7.41 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	391	389	forma S
266		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 3.36 (dd, 1H, J = 9.0, 6.4 Hz), 3.60 (dd, 1H, J = 9.4, 9.0 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 9.4, 6.4 Hz), 6.33 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 5H), 7.53 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 10.74 (s, 1H).	432	430	forma S
267		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 3.36 (dd, 1H, J = 9.0, 6.4 Hz), 3.60 (dd, 1H, J = 9.4, 9.0 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 9.4, 6.4 Hz), 6.33 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 5H), 7.53 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 10.74 (s, 1H).	432	430	forma R
268		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.82 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.15 (tq, 2H, J = 7.4 Hz, 7.4Hz), 1.39 (tt, 2H, J = 7.4 Hz, 7.4Hz), 2.48 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.36 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 5.6Hz), 3.59 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 9.2Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 5.6Hz), 6.33 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.32-7.43 (m, 3H), 10.70 (s, 1H).	404	402	forma S
269		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.27 (s, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.32-3.37 (br m, 1H), 3.60 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 4.33 (dd, 1H, J = 9.3, 5.3 Hz), 6.33 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.22-7.42 (m, 8H), 10.69 (s, 1H).	420	418	forma R
270		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.27 (s, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.32-3.37 (br m, 1H), 3.60 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 4.33 (dd, 1H, J = 9.3, 5.3 Hz), 6.33 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 7.22-7.42 (m, 8H), 10.69 (br s, 1H).	420	418	forma S

271		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.27 (s, 6H), 2.77 (s, 3H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.23-3.34 (m, 4H), 6.25 (br s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.32-7.43 (m, 5H), 10.92 (br s, 1H).	434	432	Ninguno
272		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 2.62-2.75 (m, 2H), 3.30-3.54 (m, 3H), 4.11 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 6.78-6.83 (m, 2H), 6.92-6.97 (m, 2H), 7.22-7.43 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	459	457	forma S
273		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.81-1.90 (m, 2H), 2.29-2.43 (m, 4H), 3.29-3.53 (m, 3H), 3.95 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 6.75-6.82 (m, 2H), 6.90-6.96 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.31-7.44 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	473	471	forma S
274		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.39-1.47 (m, 2H), 1.52-1.60 (m, 2H), 1.86-1.94 (m, 2H), 2.26-2.31 (m, 1H), 2.44-2.48 (m, 3H), 2.66-2.69 (m, 1H), 3.12-3.16 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.31-7.41 (m, 3H), 7.49-7.50 (m, 1H), 10.69 (s, 1H).	417	415	racémico
275		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.4 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.43-3.47 (m, 2H), 4.13 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 4.22 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 4.46 (dd, 1H, J = 8.4, 4.4 Hz), 6.87 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.35-7.42 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 10.61 (s, 1H).	405	403	Sustancia ópticamente activa (Información de estructura B) Isómero óptico del Ejemplo 277
276		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 3.43-3.47 (m, 2H), 4.13 (d, 1H, J = 16.3 Hz), 4.22 (d, 1H, J = 16.3 Hz), 4.47 (dd, 1H, J = 8.6, 4.4 Hz), 6.98 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 8.14 (s, 1H), 10.68 (s, 1H).	447	445	Sustancia ópticamente activa (La misma configuración del Ejemplo 275) Isómero óptico del Ejemplo 278

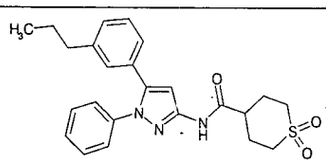
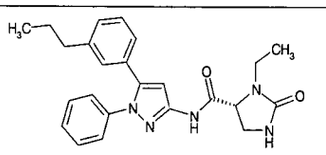
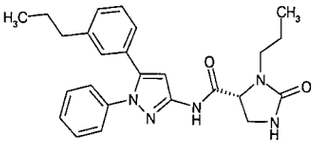
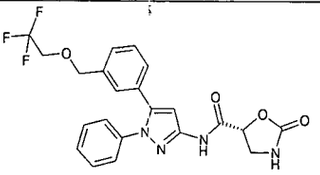
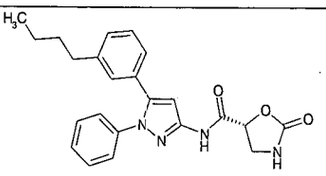
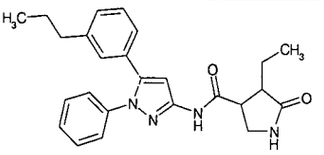
277		1H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.84 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.51 (tq, 2H, J = 7.2, 8.0 Hz), 2.49 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 3.61 (t, 1H, J = 12 Hz), 3.82-3.87 (m, 1H), 4.33 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 4.42-4.48 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.13 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 3H), 8.90 (s, 1H).	405	403	Sustancia ópticamente activa (Información de estructura B) Isómero óptico del Ejemplo 275
278		1H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.61 (t, 1H, J = 12 Hz), 3.85 (m, 1H), 4.33 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 4.42-4.48 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.17 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.21-7.25 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 4H), 8.91 (s, 1H).	447	445	Sustancia ópticamente activa (La misma configuración del Ejemplo 277) Isómero óptico del Ejemplo 276
279		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.37-2.39 (m, 2H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.95 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 4.00 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 4.61 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	459	457	forma S
280		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.37-2.39 (m, 2H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.95 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 4.00 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 4.61 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	459	457	forma R
281		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 2.48-2.57 (m, 2H), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.54 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.45 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.22-7.24 (m, 3H), 7.29-7.41 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	473	471	forma S
282		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 2.48-2.57 (m, 2H), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.54 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.45 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.22-7.24 (m, 3H), 7.29-7.41 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	473	471	forma R
283		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.07 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.31-3.37 (m, 3H), 3.38-3.53 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.13 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.19 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.28-7.41 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	405	403	forma S

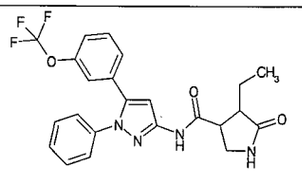
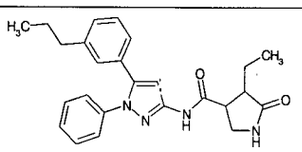
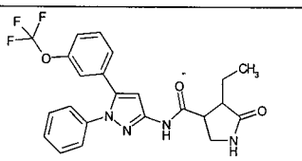
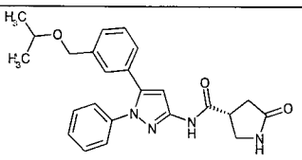
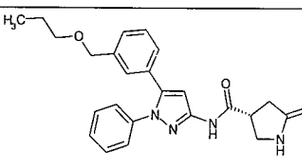
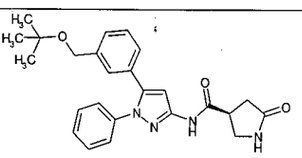
284		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.98 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.72 (tq, 2H, J = 7.6, 6.8 Hz), 2.43 (dd, 1H, J = 16.4, 9.2 Hz), 2.72 (dd, 1H, J = 16.4, 8.4 Hz), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.43 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.60 (dd, 1H, J = 9.6, 7.2 Hz), 3.78 (t, 2H, J = 6.8 Hz) , 6.34 (s, 1H), 6.74-6.80 (m, 2H) , 6.85 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.05 (s, 1H) , 7.18 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.26-7.38 (m, 5H), 9.37 (s, 1H).	405	403	forma S
285		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.98 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.72 (tq, 2H, J = 7.6, 6.8 Hz), 2.43 (dd, 1H, J = 16.4, 9.2 Hz), 2.72 (dd, 1H, J = 16.4, 8.4 Hz), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.43 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.60 (dd, 1H, J = 9.6, 7.2 Hz), 3.78 (t, 2H, J = 6.8 Hz) , 6.34 (s, 1H), 6.74-6.80 (m, 2H) , 6.85 (dd, 1H, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.05 (s, 1H) , 7.18 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.26-7.38 (m, 5H), 9.37 (s, 1H).	405	403	forma R
286		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.97 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 1.93-2.04 (m, 1H), 2.43 (dd, 1H, J = 16.8, 9.6 Hz), 2.72 (dd, 1H, J = 16.8, 8.4 Hz), 3.11-3.19 (m, 1H), 3.43 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.54-3.64 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 6.72-6.89 (m, 3H) , 7.05 (s, 1H) , 7.17 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.23-7.39 (m, 5H), 9.38 (s, 1H).	419	417	forma S
287		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.97 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 1.93-2.04 (m, 1H), 2.43 (dd, 1H, J = 16.8, 9.6 Hz), 2.72 (dd, 1H, J = 16.8, 8.4 Hz), 3.11-3.19 (m, 1H), 3.43 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.54-3.64 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 6.72-6.89 (m, 3H), 7.05 (s, 1H) , 7.17 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.23-7.39 (m, 5H), 9.38 (s, 1H).	419	417	forma R
288		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.99 (s, 9H), 2.43 (dd, 1H, J = 16.8, 9.6 Hz), 2.72 (dd, 1H, J = 16.8, 8.4 Hz), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.47-3.58 (m, 3H), 3.60 (dd, 1H, J = 9.6, 7.2 Hz), 6.34 (s, 1H), 6.71 (d, 1H, J = 7.6 Hz) , 6.82-6.89 (m, 2H), 7.06 (s, 1H) , 7.15 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.24-7.39 (m, 5H), 9.39 (s, 1H).	433	431	forma S
289		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.99 (s, 9H), 2.43 (dd, 1H, J = 16.8, 9.6 Hz), 2.72 (dd, 1H, J = 16.8, 8.4 Hz), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.47-3.58 (m, 3H), 3.60 (dd, 1H, J = 9.6, 7.2 Hz), 6.34 (s, 1H), 6.71 (d, 1H, J = 7.6 Hz) , 6.82-6.89 (m, 2H), 7.06 (s, 1H) , 7.15 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.24-7.39 (m, 5H), 9.39 (s, 1H).	433	431	forma R

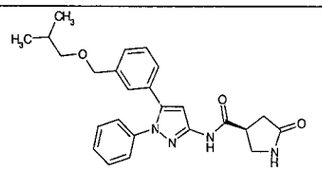
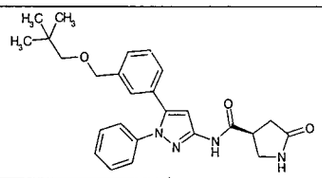
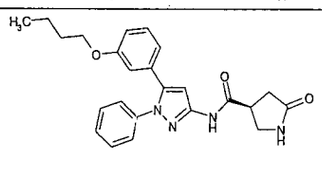
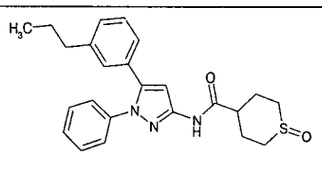
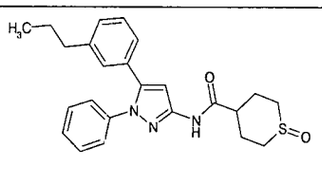
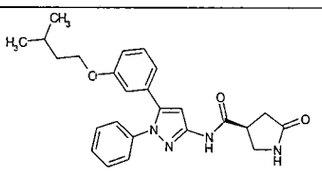
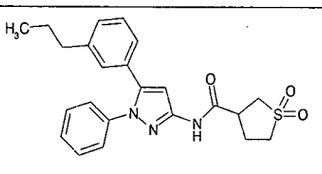
290		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.11 (s, 9H), 2.36-2.41 (m, 2H), 3.30-3.53 (m, 3H), 6.67 (t, 1H, J = 1.8 Hz), 6.89 (s, 1H), 6.93-6.97 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.22-7.44 (m, 6H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	419	417	forma S
291		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.81 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.02 (s, 6H), 1.41 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 2.37-2.41 (m, 2H), 3.30-3.53 (m, 3H), 6.63 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 6.89 (s, 1H), 6.91-6.95 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	433	431	forma S
292		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.12 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 1.39-1.50 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 1H), 2.36 (q, 1H, J = 6.9 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.93-3.01 (m, 1H), 3.26-3.39 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.20-7.45 (m, 7H), 10.84 (s, 1H).	417	415	Diastereoisómero único (racémico) Isómero geométrico del Ejemplo 293
293		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.09 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 1.39-1.49 (m, 2H), 1.62 (q, 1H, J = 12.4 Hz), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.88-2.98 (m, 1H), 3.24-3.37 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.31-7.44 (m, 4H), 10.81 (s, 1H).	417	415	Diastereoisómero único (racémico) Isómero geométrico del Ejemplo 292
294		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.90 (s, 9H), 1.55 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.37-2.42 (m, 2H), 3.30-3.54 (m, 3H), 3.85 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 6.68-6.71 (m, 1H), 6.80-6.84 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 3H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	447	445	forma S
295		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.01 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.87 (dq, 1H, J = 7.2, 14.0 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 9.2, 6.4 Hz), 3.36 (dq, 1H, J = 7.2, 14.0 Hz), 3.52 (dd, 1H, J = 9.5, 9.2 Hz), 4.41 (dd, 1H, J = 9.5, 6.4 Hz), 6.42 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.07-7.09 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.33-7.43 (m, 3H), 11.06 (s, 1H).	418	416	forma S

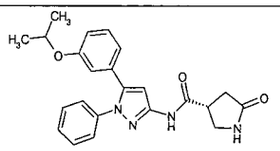
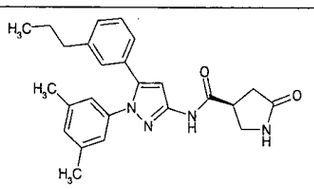
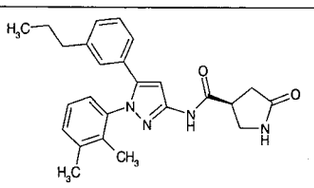
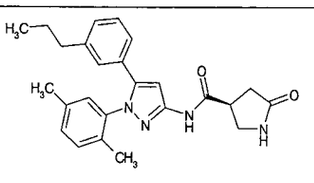
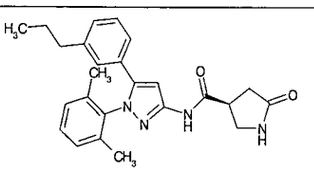
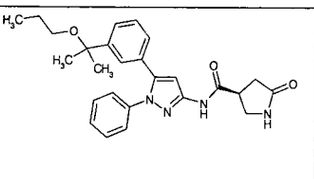
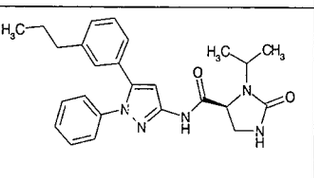
296		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.01 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.87 (dq, 1H, J = 14.2, 7.2 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 8.9, 6.4 Hz), 3.36 (dq, 1H, J = 14.2, 7.2 Hz), 3.52 (dd, 1H, J = 9.6, 8.9 Hz), 4.41 (dd, 1H, J = 9.6, 6.4 Hz), 6.42 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 11.12 (s, 1H).	460	458	forma S
297		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 0.82 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.35-1.52 (m, 4H), 2.46 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.76-2.83 (m, 1H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.53 (dd, 1H, J = 9.5, 8.8 Hz), 4.39 (dd, 1H, J = 9.5, 6.0 Hz), 6.40 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.33-7.42 (m, 3H), 11.05 (s, 1H).	432	430	forma S
298		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.82 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.35-1.51 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.53 (dd, 1H, J = 9.5, 9.0 Hz), 4.39 (dd, 1H, J = 9.5, 6.0 Hz), 6.41 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 11.10 (s, 1H).	474	472	forma S
299		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.06 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.38-3.55 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20-7.24 (m, 3H), 7.27-7.41 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	419	417	forma S
300		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.84 (t, 3H, 7.2 Hz), 1.47 (tq, 2H, 6.4, 7.2 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.26 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.19 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.28-7.41 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	419	417	forma S
301		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.13 (d, 6H, J = 5.6 Hz), 2.36-2.42 (m, 2H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 4.43 (quint, 1H, J = 5.6 Hz), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 6.86-6.90 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	405	403	forma S

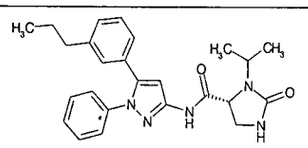
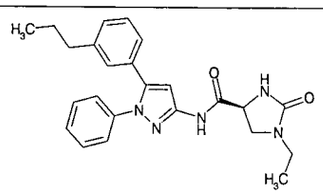
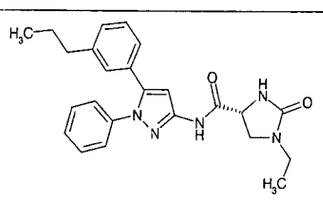
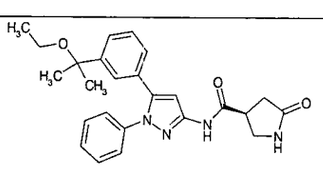
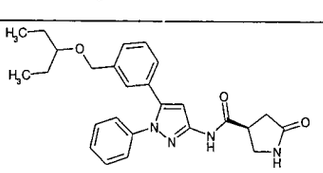
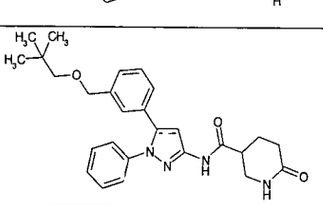
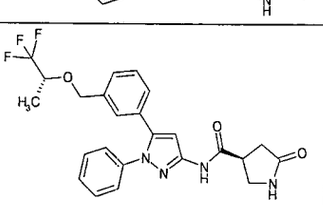
294
293

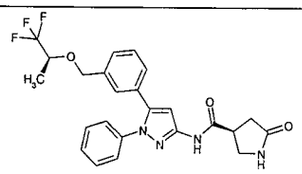
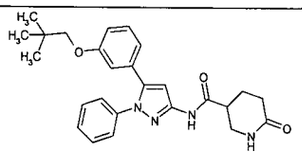
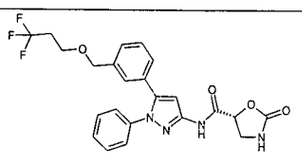
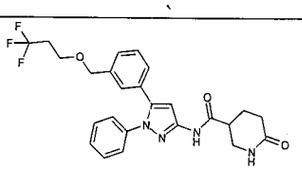
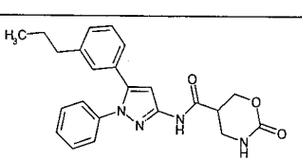
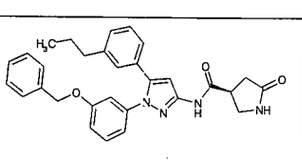
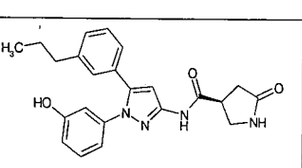
302		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.39-1.49 (m, 2H), 2.04-2.23 (m, 4H), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.72-2.80 (m, 1H), 3.13-3.20 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 3H), 10.83 (s, 1H).	438	436	Ninguno
303		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.01 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.87 (dq, 1H, J = 7.2, 14.0 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 9.2, 6.4 Hz), 3.36 (dq, 1H, J = 7.2, 14.0 Hz), 3.52 (dd, 1H, J = 9.5, 9.2 Hz), 4.41 (dd, 1H, J = 9.5, 6.4 Hz), 6.42 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.07-7.09 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.33-7.43 (m, 3H), 11.06 (s, 1H).	418	416	forma R
304		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 0.82 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.35-1.52 (m, 4H), 2.46 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.76-2.83 (m, 1H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.53 (dd, 1H, J = 9.5, 8.8 Hz), 4.39 (dd, 1H, J = 9.5, 6.0 Hz), 6.40 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.33-7.42 (m, 3H), 11.05 (s, 1H).	432	430	forma R
305		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 3.52 (dd, 1H, J = 8.7, 5.7 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 9.3, 8.7 Hz), 3.98 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.61 (s, 2H), 5.13 (dd, 1H, J = 9.3, 5.7 Hz), 6.93 (s, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 5H), 7.76 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).	461	459	forma R
306		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.82 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.15 (tq, 2H, J = 7.4 Hz, 7.4Hz), 1.39 (tt, 2H, J = 7.4 Hz, 7.4Hz), 2.49 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.52 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 5.6Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 9.2Hz), 5.13 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 5.6Hz), 6.90 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.22-7.30 (m, 3H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 11.04 (s, 1H).	405	403	forma R
307		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 0.90 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.39-1.50 (m, 4H), 1.65-1.75 (m, 1H), 2.46 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.12-3.21 (m, 2H), 3.40-3.46 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 10.96 (s, 1H).	417	415	Sustancia ópticamente activa (una forma trans, Información de estructura C) Isómero óptico del Ejemplo 309

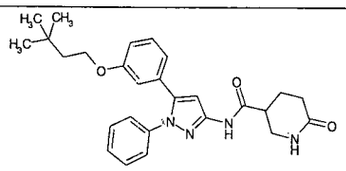
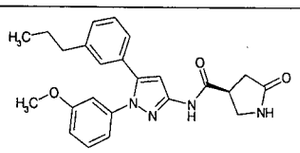
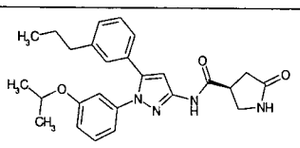
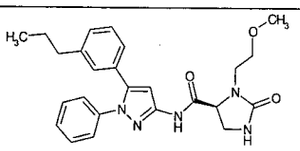
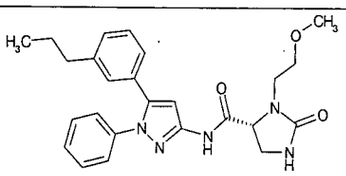
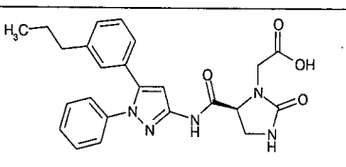
308		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.90 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.39-1.49 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.12-3.21 (m, 2H), 3.40-3.48 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.33-7.45 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0Hz), 7.67 (s, 1H), 11.02 (s, 1H).	459	457	Sustancia ópticamente activa (forma trans, la misma configuración del Ejemplo 307) Isómero óptico del Ejemplo 310
309		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 0.90 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.39-1.50 (m, 4H), 1.65-1.75 (m, 1H), 2.46 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.12-3.21 (m, 2H), 3.40-3.46 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 10.96 (s, 1H).	417	415	Sustancia ópticamente activa (una forma trans, Información de estructura C) Isómero óptico del Ejemplo 307
310		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.90 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.39-1.49 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.12-3.21 (m, 2H), 3.40-3.48 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.33-7.45 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0Hz), 7.67 (s, 1H), 11.02 (s, 1H).	459	457	Sustancia ópticamente activa (forma trans, la misma configuración del Ejemplo 309) Isómero óptico del Ejemplo 308
311		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.06 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.38-3.55 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20-7.24 (m, 3H), 7.27-7.41 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	419	417	forma R
312		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.84 (t, 3H, 7.2 Hz), 1.47 (tq, 2H, 6.4, 7.2 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.26 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.19 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.28-7.41 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	419	417	forma R
313		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.14 (s, 9H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.10 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.23-7.42 (m, 7H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	433	431	forma S

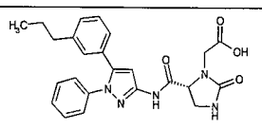
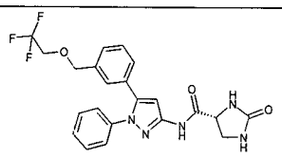
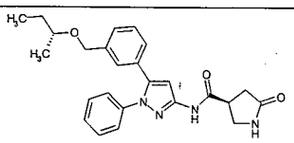
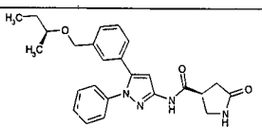
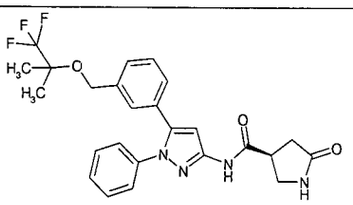
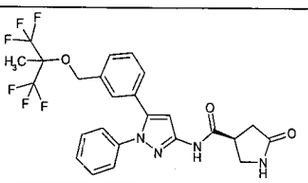
314		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.83 (d, 6H, J = 6.8 Hz), 1.70-1.81 (m, 1H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.08 (d, 2H, J = 10. Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.19 (s, 1H), 7.28-7.41 (m, 7H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	433	431	forma S
315		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.83 (s, 9H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 2.99 (s, 2H), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.19 (s, 1H), 7.28-7.41 (m, 7H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	447	445	forma S
316		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.89 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.36 (sext, 2H, J = 7.3 Hz), 1.59 (quint, 2H, J = 7.3 Hz), 2.36-2.42 (m, 2H), 3.31-3.36 (m, 1H), 3.37-3.47 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.83 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 6.71-6.75 (m, 1H), 6.75-6.81 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	419	417	forma S
317		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.38-1.49 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.58-2.72 (m, 3H), 3.23-3.33 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.19-7.29 (m, 3H), 7.30-7.42 (m, 3H), 10.74 (s, 1H).	422	420	Diastereoisómero único Diastereoisómero del Ejemplo 318
318		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.39-1.49 (m, 2H), 1.73-1.83 (m, 2H), 2.22-2.35 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.60-2.74 (m, 3H), 2.88-2.96 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 3H), 10.72 (s, 1H).	422	420	Principal componente es un diastereoisómero del Ejemplo 317.
319		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.88 (d, 6H, J = 6.9 Hz), 1.51 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 1.62-1.75 (m, 1H), 2.36-2.42 (m, 2H), 3.31-3.36 (m, 1H), 3.36-3.47 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.84 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 6.70-6.74 (m, 1H), 6.77-6.82 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	433	431	forma S
320		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.39-1.49 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.08-3.32 (m, 3H), 3.38-3.52 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 3H), 10.99 (s, 1H).	424	422	racémico

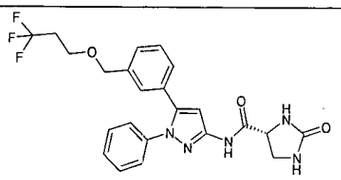
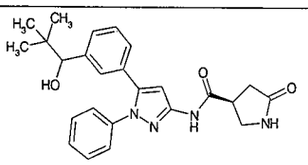
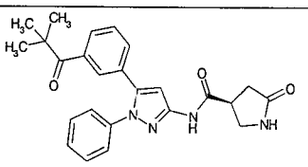
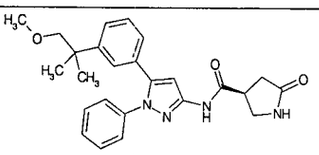
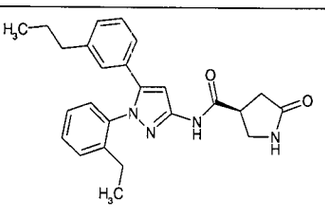
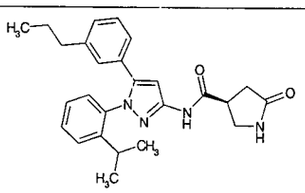
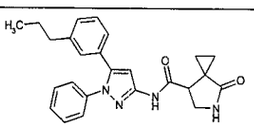
321		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.13 (d, 6H, J = 5.6 Hz), 2.36-2.42 (m, 2H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 4.43 (quint, 1H, J = 5.6 Hz), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 6.86-6.90 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	405	403	forma R
322		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.83 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.45-1.56 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.38 (dd, 1H, J = 16.8, 9.6 Hz), 2.50 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.71 (dd, 1H, J = 16.8, 8.8 Hz), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.40 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.59 (dd, 1H, J = 9.6, 7.6 Hz), 6.29 (s, 1H), 6.85 (s, 2H) , 6.94 (s, 1H), 7.01-7.14 (m, 4H) , 7.20 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 9.46 (s, 1H).	417	415	forma S
323		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.2, 7.2 Hz), 1.79 (br s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.29-2.41 (m, 1H), 2.44 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.71 (dd, 1H, J = 16.8, 8.8 Hz), 2.97-3.11 (m, 1H), 3.34-3.46 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.95-7.24 (m, 8H), 9.19 (br s, 1H).	417	415	forma S
324		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.46 (tq, 2H, J = 7.2, 7.2 Hz), 1.88 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 3H), 2.74 (dd, 1H, J = 16.8, 8.8 Hz), 3.10-3.21 (m, 1H), 3.50 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.66 (dd, 1H, J = 9.2, 7.2 Hz), 5.72 (s, 1H), 6.98-7.17 (m, 8H), 8.70 (s, 1H).	417	415	forma S
325		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.45 (tq, 2H, J = 7.2, 7.2 Hz), 1.94 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.41-2.52 (m, 3H), 2.76 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.11-3.21 (m, 1H), 3.51 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.67 (dd, 1H, J = 9.2, 8.0Hz), 5.73 (s, 1H), 6.93-7.26 (m, 8H), 8.70 (s, 1H).	417	415	forma S
326		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.28 (s, 6H), 1.33 (tq, 2H, J = 7.5, 6.6 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.89 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.32-3.53 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.63 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H).	447	445	forma S
327		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.05 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.12 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.4, 7.5 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.16 (dd, 1H, J = 9.0, 6.6 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 9.0, 9.7 Hz), 3.88 (tt, 1H, J = 7.1, 7.1 Hz), 4.42 (dd, 1H, J = 9.7, 6.6 Hz), 6.39 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 3H), 11.04 (s, 1H).	432	430	forma S

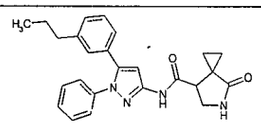
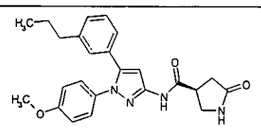
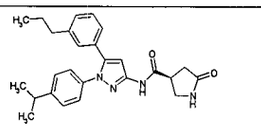
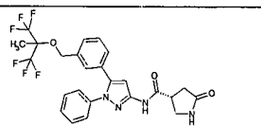
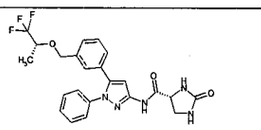
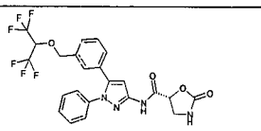
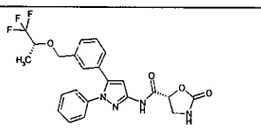
328		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.05 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.12 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.4, 7.5 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.16 (dd, 1H, J = 9.0, 6.6 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 9.0, 9.7 Hz), 3.88 (tt, 1H, J = 7.1, 7.1 Hz), 4.42 (dd, 1H, J = 9.7, 6.6 Hz), 6.39 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 3H), 11.04 (s, 1H).	432	430	forma R
329		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.00 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.4 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.09 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 3.39 (dd, 1H, J = 9.2, 6.0 Hz), 3.62 (dd, 1H, J = 9.6, 9.2 Hz), 4.26 (dd, 1H, J = 9.6, 6.0 Hz), 6.72 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07-7.09 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 3H), 10.76 (s, 1H).	418	416	forma S
330		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.00 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.4 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.09 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 3.39 (dd, 1H, J = 9.2, 6.0 Hz), 3.62 (dd, 1H, J = 9.6, 9.2 Hz), 4.26 (dd, 1H, J = 9.6, 6.0 Hz), 6.72 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07-7.09 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 3H), 10.76 (s, 1H).	418	416	forma R
331		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.93 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.27 (s, 6H), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.97 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.32-3.53 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.63 (br s, 1H), 10.86 (br s, 1H).	433	431	forma S
332		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.79 (t, 6H, J = 7.6 Hz), 1.39-1.46 (m, 4H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.13-3.19 (m, 1H), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.22-7.24 (m, 3H), 7.31-7.41 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	447	445	forma S
333		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.83 (s, 9H), 1.86-1.98 (m, 2H), 2.13-2.26 (m, 2H), 2.83-2.85 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 3.29-3.35 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.28-7.40 (m, 5H), 7.50 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	461	459	Sustancia ópticamente activa (La misma configuración del Ejemplo 5)
334		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.23-7.25 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	473	471	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S Diastereoisómero del Ejemplo 335

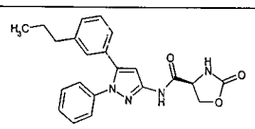
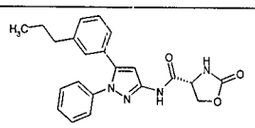
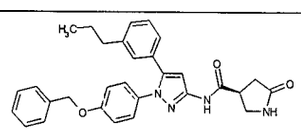
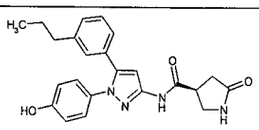
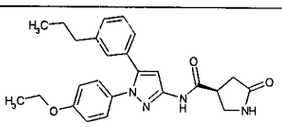
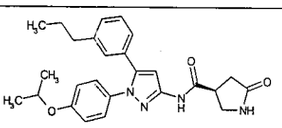
335		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.23-7.25 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	473	471	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma S Anillo lactama: forma S Diastereo-isómero del Ejemplo 334
336		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.94 (s, 9H), 1.85-2.30 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 2H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.29-3.38 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 6.72-6.78 (m, 2H), 6.88-6.92 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.33-7.43 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).	447	445	Sustancia ópticamente activa (La misma configuración del Ejemplo 5)
337		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.50-2.60 (m, 2H), 3.49-3.56 (m, 3H), 3.75 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 9.2 Hz), 4.45 (s, 2H), 5.13 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 5.8 Hz), 6.91 (s, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.29-7.43 (m, 5H), 7.75 (s, 1H), 11.06 (s, 1H).	475	473	forma R
338		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.85-2.30 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 2H), 2.50-2.58 (m, 3H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.29-3.38 (m, 1H), 3.54 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.45 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20-7.23 (m, 3H), 7.28-7.42 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).	487	485	Sustancia ópticamente activa (La misma configuración del Ejemplo 5)
339		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.43 (tq, 2H, J = 7.4 Hz, 7.4Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.07 (m, 1H), 3.35-3.46 (m, 2H), 4.28-4.41 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.20-7.42 (m, 7H), 11.01 (s, 1H).	405	403	racémico
340		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.41-1.51 (m, 2H), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 2H), 3.32-3.53 (m, 3H), 4.98 (s, 2H), 6.76-6.80 (m, 1H), 6.86 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 6.88 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.26-7.41 (m, 7H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	495	493	forma S
341		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.79 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.42-1.52 (m, 2H), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.45-2.51 (m, 2H), 3.31-3.53 (m, 3H), 6.53-6.58 (m, 1H), 6.64 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 6.68-6.73 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.06-7.18 (m, 3H), 7.27 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.63 (s, 1H), 9.88 (br s, 1H), 10.82 (s, 1H).	405	403	forma S

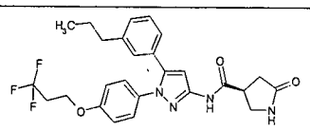
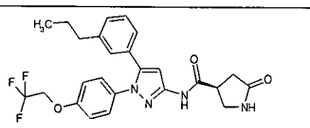
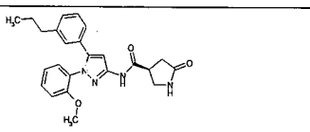
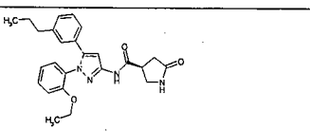
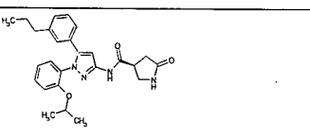
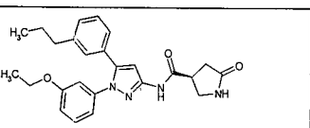
342		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.90 (s, 9H), 1.54 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.83-2.03 (m, 2H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.79-2.87 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.85 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 6.70 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 6.80-6.84 (m, 1H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 3H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.50 (br s, 1H), 10.82 (s, 1H).	461	459	Sustancia ópticamente activa (La misma configuración del Ejemplo 5)
343		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.41-1.52 (m, 2H), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.45-2.53 (m, 2H), 3.31-3.53 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 6.73-6.77 (m, 1H), 6.79 (t, 1H, J = 2.2 Hz), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	419	417	forma S
344		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.13 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.40-1.50 (m, 3H)ñ, 2.36-2.41 (m, 2H), 2.44-2.53 (m, 2H), 3.31-3.53 (m, 3H), 4.38-4.46 (m, 1H), 6.68 (T, 1h, j = 2.2 Hz), 6.78-6.82 (m, 1H), 6.84-6.88 (m, 2H), 1.13 (d, 6H, J = 7.01-7.03 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H)	447	445	forma S
345		1H-RMN (CDCl3) δ: 0.84 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.50 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 2.49 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.54-3.65 (m, 3H), 3.85-3.94 (m, 2H), 4.37 (dd, 1H, J = 10.3, 7.4 Hz), 4.51 (s, 1H), 7.03-7.14 (m, 5H), 7.19-7.33 (m, 5H), 10.07 (s, 1H).	448	446	forma S
346		1H-RMN (CDCl3) δ: 0.84 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.50 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 2.49 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.54-3.65 (m, 3H), 3.85-3.94 (m, 2H), 4.37 (dd, 1H, J = 10.3, 7.4 Hz), 4.51 (s, 1H), 7.03-7.14 (m, 5H), 7.19-7.33 (m, 5H), 10.07 (s, 1H).	448	446	forma R
347		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.45 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.23-3.27 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 1H), 4.48-4.53 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.33-7.42 (m, 3H), 12.77 (br s, 1H).	448	446	forma S

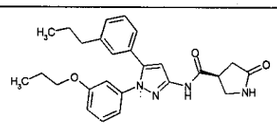
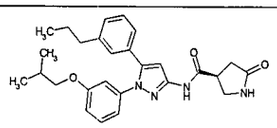
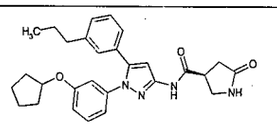
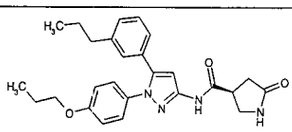
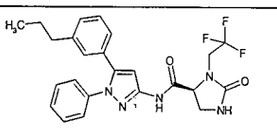
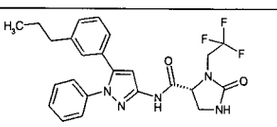
348		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.45 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.23-3.27 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 1H), 4.48-4.53 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.33-7.42 (m, 3H), 12.77 (br s, 1H).	448	446	forma R
349		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 3.33-3.38 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H, J = 10.1, 8.3 Hz), 3.97 (q, 2H, J = 9.2 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 8.8, 5.6 Hz), 4.61 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.16-7.17 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 5H), 10.71 (s, 1H)	460	458	forma R
350		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.80 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.03 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.32-1.50 (m, 2H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.35 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 4.44 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 6.90 (s, 1H), 7.11 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.21-7.24 (m, 3H), 7.28-7.41 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	433	431	grupo sec-butoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S Diastereo-isómero del Ejemplo 351
351		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.80 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.03 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.32-1.50 (m, 2H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.35 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 4.44 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 6.90 (s, 1H), 7.11 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.21-7.24 (m, 3H), 7.28-7.41 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	433	431	grupo sec-butoximetilo: forma S Anillo lactama: forma S Diastereo-isómero del Ejemplo 350
352		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.34 (s, 6H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.13 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.22-7.25 (m, 3H), 7.28-7.42 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	487	485	forma S
353		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.72 (s, 3H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.31-7.41 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	541	539	forma S

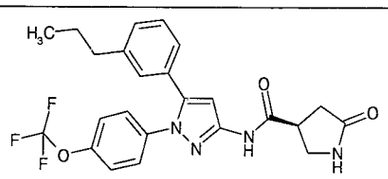
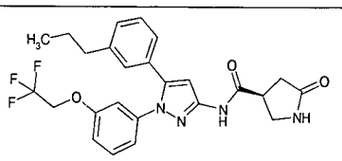
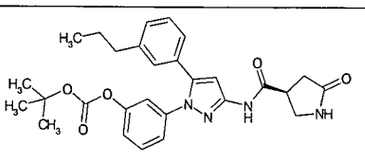
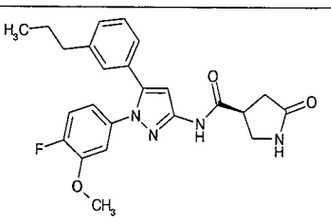
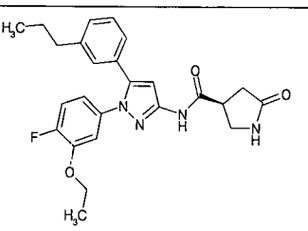
354		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.47-2.57 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.54 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.59 (t, 1H, 9.2 Hz), 4.30-4.34 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.22-7.25 (m, 3H), 7.29-7.41 (m, 5H), 10.71 (s, 1H).	474	472	forma R
355		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.67 (s, 9H), 2.37-2.41 (m, 2H), 3.30-3.52 (m, 3H), 4.12 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 5.13 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.86 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 7H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	433	431	grupo 1-hidroxi-2,2-dimetil-propilo: racémico Anillo lactama: forma S
356		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.07 (s, 9H), 2.38-2.41 (m, 2H), 3.31-3.54 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.32-7.66 (m, 8H), 10.88 (s, 1H).	431	429	forma S
357		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.06 (s, 6H), 2.37-2.42 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.31-3.54 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H), 7.28-7.44 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	433	431	forma S
358		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.97 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.2, 7.2 Hz), 2.33 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 2.41-2.53(m, 3H), 2.75 (dd, 1H, J = 16.8, 8.4 Hz), 3.16-3.26 (m, 1H), 3.53 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.68 (dd, 1H, J = 9.6, 7.6Hz), 5.69 (s, 1H), 6.97-7.40 (m, 9H), 8.54 (s, 1H).	417	415	forma S
359		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.65-1.20 (m, 9H), 1.43 (tq, 2H, J = 7.2, 7.2 Hz), 2.35-2.54 (m, 3H), 2.60-2.69(m, 1H), 2.74 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.12-3.25 (m, 1H), 3.44-3.54 (m, 1H), 3.61-3.70 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.95-7.44 (m, 9H), 8.76 (br s, 1H).	431	429	forma S
360		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.76-0.87 (m, 4H), 0.92-1.00 (m, 1H), 1.12-1.27 (m, 2H), 1.51 (tq, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.49 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.03 (dd, 1H, J = 8.4, 5.2 Hz), 3.46 (dd, 1H, J = 9.6, 8.4 Hz), 3.80 (dd, 1H, J = 9.6, 5.2 Hz), 6.46 (s, 1H), 7.03-7.37 (m, 10H), 9.29 (s, 1H).	415	413	Sustancia ópticamente activa Isómero óptico del Ejemplo 361 (La misma configuración del Ejemplo 250)

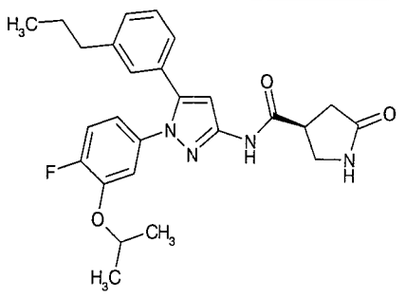
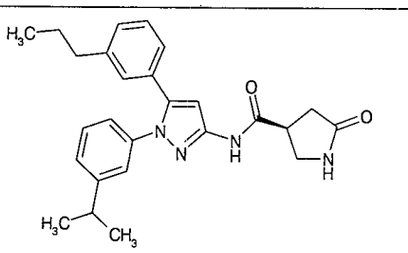
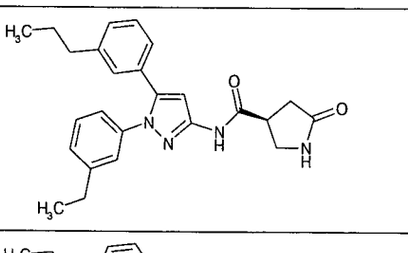
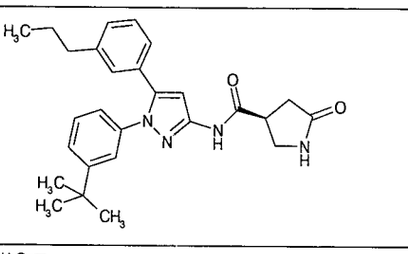
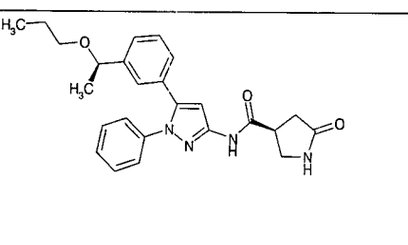
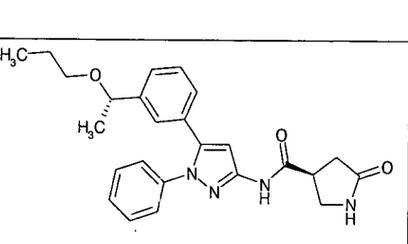
361		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.76-0.87 (m, 4H), 0.92-1.00 (m, 1H), 1.12-1.27 (m, 2H), 1.51 (tq, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.49 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.03 (dd, 1H, J = 8.4, 5.2 Hz), 3.46 (dd, 1H, J = 9.6, 8.4 Hz), 3.80 (dd, 1H, J = 9.6, 5.2 Hz), 6.46 (s, 1H), 7.03-7.37 (m, 10H), 9.29 (s, 1H).	415	413	Sustancia ópticamente activa Isómero óptico del Ejemplo 360
362		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.45 (tq, 2H, J = 7.4 Hz, 7.4Hz), 2.35-2.40 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.30-3.53 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.12-7.18 (m, 3H), 7.25 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).	419	417	forma S
363		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.74 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.19 (d, 6H, J = 6.8 Hz), 1.37 (tq, 2H, J = 7.4 Hz, 7.4Hz), 2.36-2.44 (m, 4H), 2.91 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 3.30-3.53 (m, 3H), 6.88 (s, 2H), 7.10-7.18 (m, 4H), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 10.81 (s, 1H).	431	429	forma S
364		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.72 (s, 3H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.31-7.41 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	541	539	forma R
365		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.60 (t, 1H, 9.2 Hz), 4.05-4.13 (m, 1H), 4.31-4.34 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.23-7.25 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 5H), 10.72 (s, 1H).	474	472	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Posición alfa de un grupo carbonilo (amida): forma R
366		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 3.50-3.54 (m, 1H), 3.76 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 4.86 (s, 2H), 5.11-5.15 (m, 1H), 5.52-5.59 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 6H), 7.76 (s, 1H), 11.08 (s, 1H).	529	527	forma R
367		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.75 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.11-5.15 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.24-7.26 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 5H), 7.75 (s, 1H), 11.06 (s, 1H).	475	473	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Posición alfa de un grupo carbonilo (amida): forma R

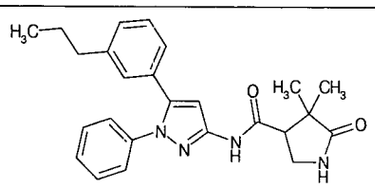
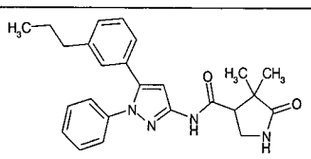
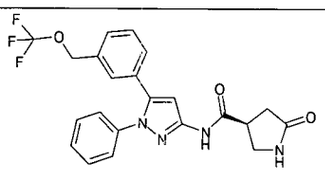
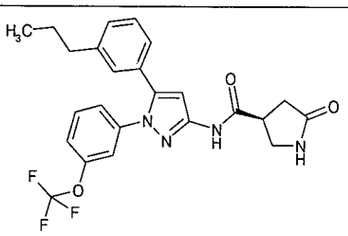
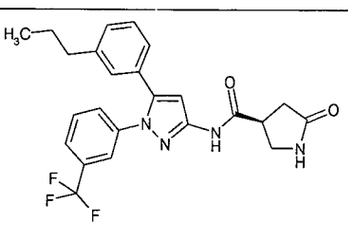
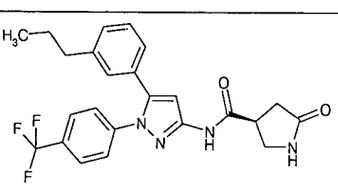
368		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.4, 7.3 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 4.27-4.35 (m, 1H), 4.47-4.54 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.34-7.42 (m, 3H), 8.04 (br s, 1H), 10.98 (br s, 1H).	391	389	forma S
369		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.4, 7.3 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 4.27-4.34 (m, 1H), 4.47-4.54 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.33-7.42 (m, 3H), 8.04 (br s, 1H), 10.99 (br s, 1H).	391	389	forma R
370		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.76 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.43 (tq, 2H, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.35-2.39 (m, 2H), 2.44 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.39-3.42 (m, 1H), 3.46-3.50 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.98-7.05 (m, 4H), 7.13-7.15 (m, 3H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.30-7.44 (m, 5H), 7.61 (s, 1H), 10.77 (s, 1H).	495	493	forma S
371		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.45 (tq, 2H, J = 7.3, 7.4 Hz), 2.35-2.37 (m, 2H), 2.45 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.46-3.50 (m, 1H), 6.71-6.73 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.98-7.04 (m, 4H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.23 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.61 (s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 10.74 (s, 1H).	405	403	forma S
372		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.32 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.45 (tq, 2H, J = 14.9, 7.3 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 4.02 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 6.86 (s, 1H), 6.91-6.93 (m, 2H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 3H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 10.79 (s, 1H).	433	431	forma S
373		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.26 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.42 (tq, 2H, J = 7.4, 7.3 Hz), 2.37-2.40 (m, 2H), 2.45 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 4.60 (sep, 1H, J = 6.0 Hz), 6.85-6.97 (m, 4H), 7.08-7.15 (m, 4H), 7.27 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.78 (s, 1H).	447	445	forma S

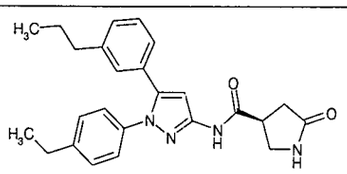
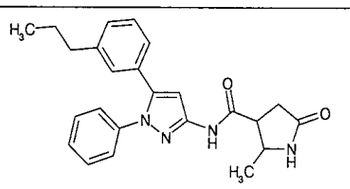
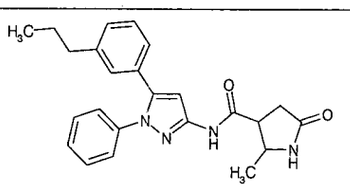
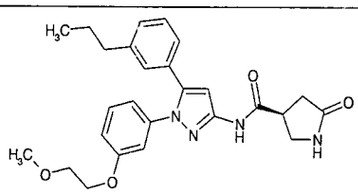
374		1H-RMN 1(DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.3, 7.2 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.74-2.82 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.39-3.42 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 1H), 4.20 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 6.87 (s, 1H), 6.96-6.99 (m, 3H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 3H), 7.26 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).	501	499	forma S
375		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.46 (tq, 2H, J = 7.7, 7.3 Hz), 2.37-2.39 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.49-3.52 (m, 1H), 4.78 (q, 2H, J = 8.9 Hz), 6.87 (s, 1H), 7.00-7.09 (m, 4H), 7.15-7.28 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 10.81 (s, 1H).	487	485	forma S
376		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.80 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.46 (tq, 2H, J = 7.2, 7.2 Hz), 2.15-2.33 (m, 1H), 2.46 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.67 (dd, 1H, J = 16.8, 8.8 Hz), 2.90-3.04 (m, 1H), 3.31 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.40 (s, 3H), 3.52 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 6.03 (s, 1H), 6.87 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.99-7.08 (m, 5H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.33-7.44 (m, 2H), 9.76 (s, 1H).	419	417	forma S
377		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.80 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 0.93 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 1.46 (tq, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.01-2.33 (m, 1H), 2.45 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.65 (dd, 1H, J = 16.8, 8.8 Hz), 2.85-3.01 (m, 1H), 3.13-3.87 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.99-7.16 (m, 6H), 7.34 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 9.99 (br s, 1H).	433	431	forma S
378		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.38-1.18 (m, 9H), 1.46 (tq, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.45 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.66 (dd, 1H, J = 16.4, 8.8 Hz), 2.81-3.41 (m, 2H), 3.50 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 4.20-4.31 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.80 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.98-7.16 (m, 6H), 7.28-7.55 (m.1H), 10.16 (br s, 1H).	447	445	forma S
379		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.23 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.40-1.51 (m, 2H), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.44-2.51 (m, 2H), 3.31-3.53 (m, 3H), 3.89 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 6.72-6.79 (m, 2H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	433	431	forma S

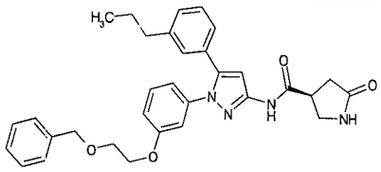
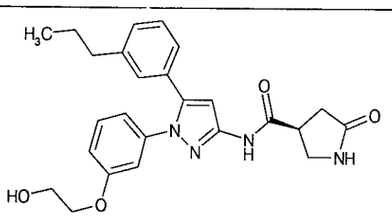
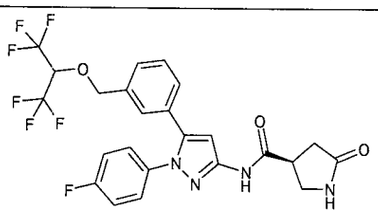
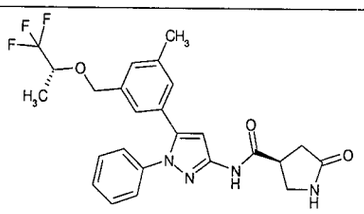
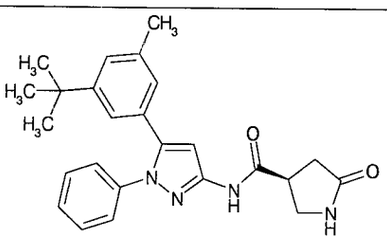
380		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.90 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.41-1.51 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 2H), 2.37-2.42 (m, 2H), 2.45-2.51 (m, 2H), 3.31-3.53 (m, 3H), 3.78 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.73 (t, 1H, J = 2.2 Hz), 6.76-6.80 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	447	445	forma S
381		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.89 (d, 6H, J = 6.9 Hz), 1.41-1.51 (m, 2H), 1.83-1.94 (m, 1H), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 2H), 3.31-3.54 (m, 3H), 3.58 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 6.72 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 6.76-6.81 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	461	459	forma S
382		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.79 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.40-1.76 (m, 10H), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.44-2.52 (m, 2H), 3.29-3.53 (m, 3H), 4.57-4.63 (m, 1H), 6.64 (t, 1H, J = 2.2 Hz), 6.81-6.86 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	473	471	forma S
383		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.97 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.45 (tq, 2H, J = 7.3, 7.2 Hz), 1.72 (tq, 2H, J = 6.9, 7.3 Hz), 2.38-2.39 (m, 2H), 2.45-2.46 (m, 5H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.39-3.39 (m, 1H), 3.48-3.50 (m, 1H), 3.92 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 6.86 (s, 1H), 6.92-6.94 (m, 2H), 6.99-7.00 (m, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 3H), 7.25 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.62 (s, 1H), 10.79 (s, 1H).	447	445	forma S
384		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.3, 7.2 Hz), 2.47 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.55-3.67 (m, 2H), 4.15-4.23 (m, 1H), 4.51-4.55 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.99-7.01 (m, 2H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.34-7.42 (m, 3H), 11.10 (s, 1H).	472	470	forma S
385		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.3, 7.2 Hz), 2.47 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.55-3.67 (m, 2H), 4.15-4.23 (m, 1H), 4.51-4.55 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.99-7.01 (m, 2H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.34-7.42 (m, 3H), 11.10 (s, 1H).	472	470	forma R

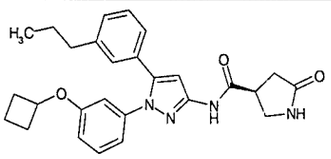
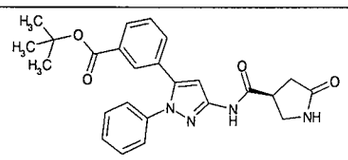
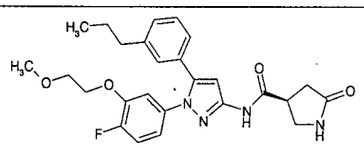
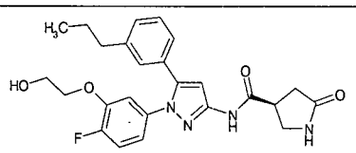
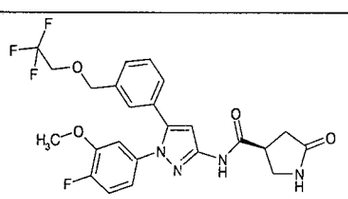
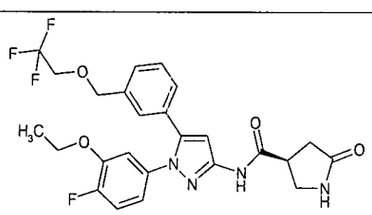
386		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.75 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.41 (tq, 2H, J = 7.3, 7.7 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.45 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.49-3.52 (m, 1H), 6.92-6.94 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	473	471	forma S
387		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.41-1.51 (m, 2H), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 2H), 3.30-3.53 (m, 3H), 4.68 (q, 2H, J = 8.9 Hz), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.96 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	487	485	forma S
388		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.79 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.43-1.51 (m, 11H), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 2H), 3.31-3.54 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.02-7.12 (m, 4H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.29 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.40 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	505	503	forma S
389		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.86 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.54 (tq, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.52 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.60 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.59 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.67-3.75 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 6.73-6.85 (m, 2H), 6.98-7.08 (m, 4H), 7.12-7.25 (m, 2H), 8.48 (s, 1H).	437	435	forma S
390		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.86 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.34 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.54 (tq, 2H, J = 7.2, 7.2 Hz), 2.52 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.59 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.29-3.41 (m, 1H), 3.62 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.74 (dd, 1H, J = 9.6, 7.6 Hz), 3.89 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 5.71 (s, 1H), 6.73-6.83 (m, 2H), 6.98-7.08 (m, 4H), 7.12-7.25 (m, 2H), 8.17 (s, 1H).	451	449	forma S

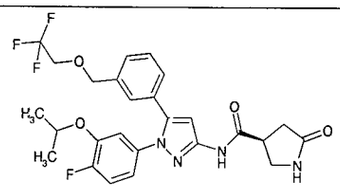
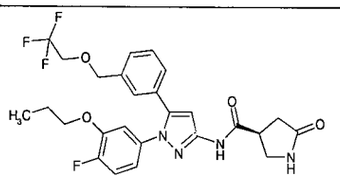
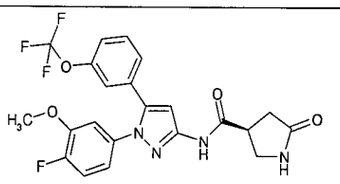
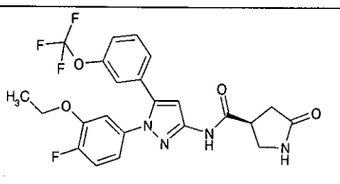
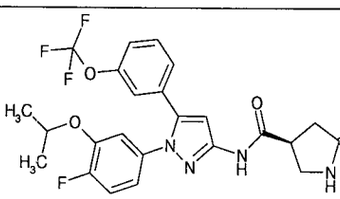
391		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.86 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.18 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.20 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.54 (tq, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.51 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.59 (dd, 1H, J = 17.2, 10.0 Hz), 2.77 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.28-3.38 (m, 1H), 3.57 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.70 (dd, 1H, J = 9.6, 7.2 Hz), 4.22-4.32 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.73-6.86 (m, 2H), 6.99-7.09 (m, 4H), 7.13 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 8.67 (s, 1H).	465	463	forma S
392		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.84 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.10 (d, 6H, J = 7.2Hz), 1.50 (tq, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.38-2.52 (m, 3H), 2.67-2.87 (m, 2H), 3.07-3.19 (m, 1H), 3.44 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.62 (dd, 1H, J = 9.6, 7.6 Hz), 4.22-4.32 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 7.00-7.30 (m, 9H), 9.19 (s, 1H).	431	429	forma S
393		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.83 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.11 (t, 3H, J = 7.6Hz), 1.50 (tq, 2H, J = 7.2, 7.2 Hz), 2.36-2.76 (m, 6H), 3.07-3.17 (m, 1H), 3.38-3.66 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 7.01-7.25 (m, 9H), 9.33 (s, 1H).	417	415	forma S
394		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.84 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.15 (s, 9H), 1.51 (tq, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.42-2.53 (m, 3H), 2.73 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.13-3.24 (m, 1H), 3.50 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.65 (dd, 1H, J = 9.6, 7.6 Hz), 5.88 (s, 1H), 7.00-7.33 (m, 9H), 8.89 (s, 1H).	445	443	forma S
395		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, 7.2 Hz), 1.17 (d, 3H, 6.4 Hz), 1.32-1.41 (m, 2H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 2.95-3.00 (m, 1H), 3.06-3.11 (m, 1H), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.29 (q, 1H, J = 6.4 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.21-7.41 (m, 8H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	433	431	grupo 1-propoxi-etilo: forma R Anillo lactama: forma S Diastereo-isómero del Ejemplo 396
396		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, 7.2 Hz), 1.17 (d, 3H, 6.4 Hz), 1.32-1.41 (m, 2H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 2.95-3.00 (m, 1H), 3.06-3.11 (m, 1H), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.29 (q, 1H, J = 6.4 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.21-7.41 (m, 8H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	433	431	grupo 1-propoxi-etilo: forma S Anillo lactama: forma S Diastereo-isómero del Ejemplo 395

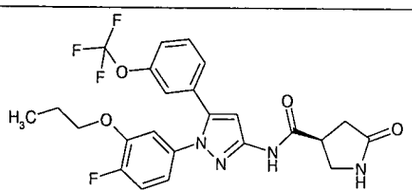
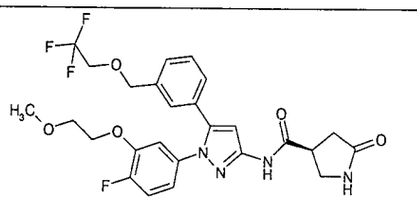
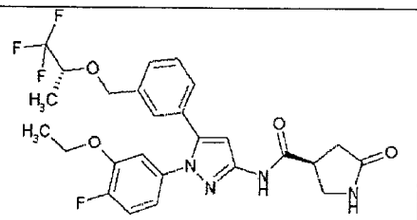
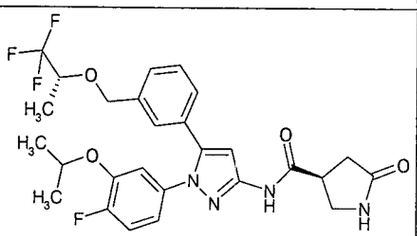
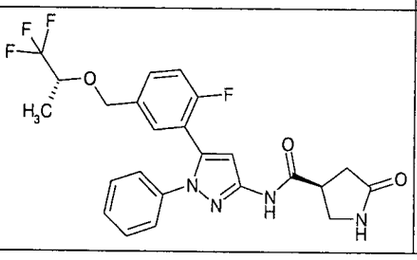
397		1H-RMN (CDCl3) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.95 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.44 (tq, 2H, J = 7.2, 7.6 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.13 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 10.79 (s, 1H).	417	415	Sustancia ópticamente activa (Información de estructura D) Isómero óptico del Ejemplo 398
398		1H-RMN (CDCl3) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.95 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.44 (tq, 2H, J = 7.2, 7.6 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.13 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 10.79 (s, 1H).	417	415	Sustancia ópticamente activa (Información de estructura D) Isómero óptico del Ejemplo 397
399		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 3H), 7.33-7.42 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	445	444	forma S
400		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.46 (tq, 2H, J = 7.0, 7.3 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.47 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.02-7.05 (m, 1H), 7.10-7.12 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.51 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	473	471	forma S
401		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.76 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.45 (tq, 2H, J = 7.0, 7.3 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.49 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.22-7.23 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.59-7.69 (m, 3H), 10.93 (s, 1H).	457	455	forma S
402		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.73 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.41 (tq, 2H, J = 7.0, 7.3 Hz), 2.37-2.39 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.13 (d, 1H, J = 7.7	457	455	forma S

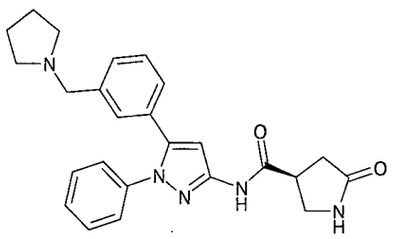
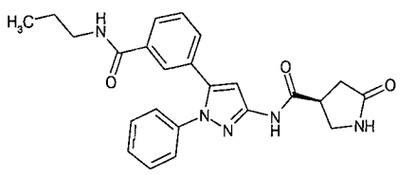
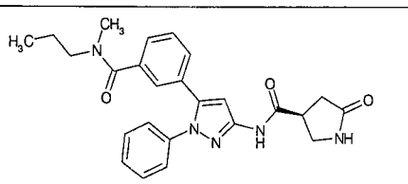
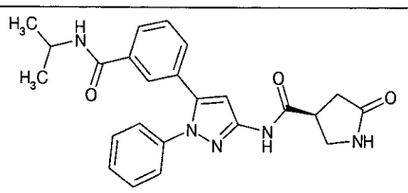
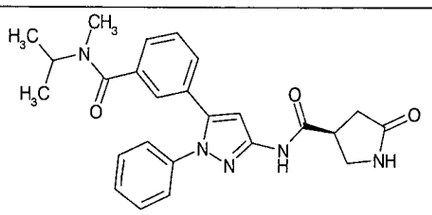
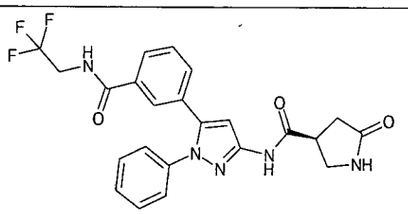
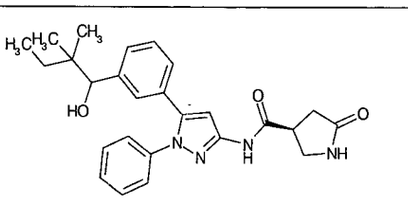
403		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.76 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.17 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.41 (tq, 2H, J = 7.4 Hz, 7.4Hz), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.45 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.61 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 3.30-3.53 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.28 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.62 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).	417	415	forma S
404		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.20 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.4 Hz, 7.4Hz), 2.37-2.50 (m, 4H), 2.91-2.98 (m, 1H), 3.73 (dq, 1H, J = 6.4 Hz), 6.91 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 10.91 (s, 1H).	403	401	Sustancia ópticamente activa (una forma trans, Información de estructura E) Isómero óptico del Ejemplo 405
405		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.20 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.4 Hz, 7.4Hz), 2.37-2.50 (m, 4H), 2.91-2.98 (m, 1H), 3.73 (dq, 1H, J = 6.4 Hz), 6.91 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 10.91 (s, 1H).	403	401	Sustancia ópticamente activa (una forma trans, Información de estructura E) Isómero óptico del Ejemplo 404
406		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.46 (tq, 2H, J = 7.3, 7.7 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.48 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 3.26 (s, 3H), 3.33-3.34 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 1H), 3.55-3.58 (m, 2H), 3.94-3.98 (m, 2H), 6.76-6.79 (m, 2H), 6.88-6.92 (m, 2H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.07-7.09 (m, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	463	461	forma S

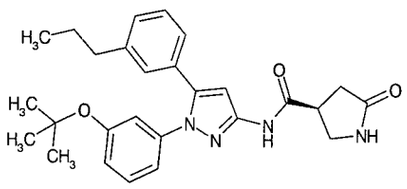
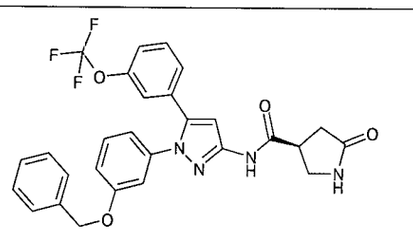
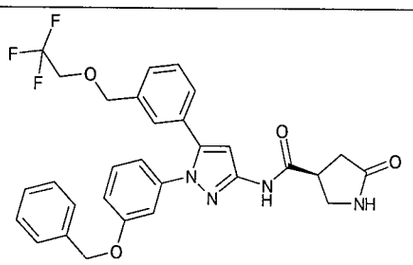
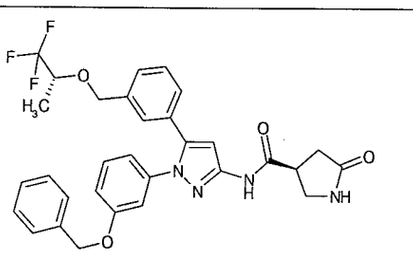
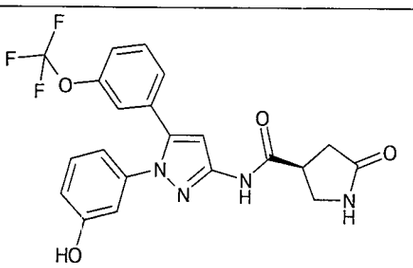
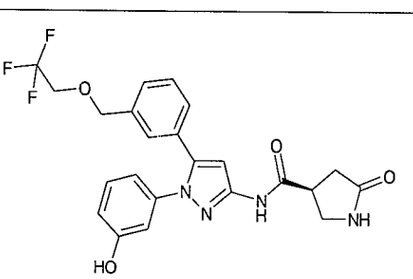
407		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.45 (tq, 2H, J = 7.2, 7.2 Hz), 2.37-2.40 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.38-3.43 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 1H), 3.68-3.70 (m, 2H), 4.00-4.03 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.76-6.80 (m, 2H), 6.88-6.93 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 7H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	539	537	forma S
408		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.45 (tq, 2H, J = 7.2, 7.3 Hz), 2.36-2.38 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.48-3.50 (m, 1H), 3.62-3.64 (m, 2H), 3.84-3.86 (m, 2H), 4.81 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 6.72-6.78 (m, 2H), 6.87-6.89 (m, 2H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).	449	447	forma S
409		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 5.54 (sep, 1H, J = 6.6 Hz), 6.94 (s, 1H), 7.21-7.29 (m, 6H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	545	543	forma S
410		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.17 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.25 (s, 3H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.02-4.08 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	487	485	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo : forma R Anillo lactama: forma S
411		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.06 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.45 (m, 2H), 3.30-3.53 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).	417	415	forma S

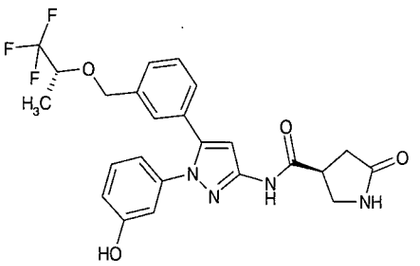
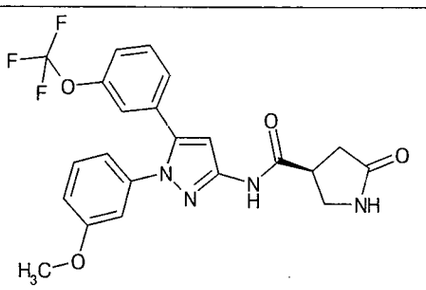
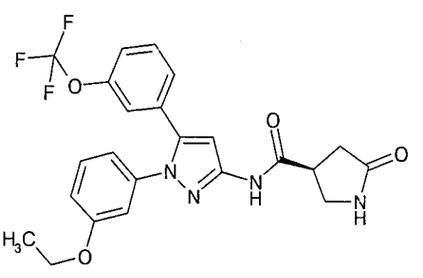
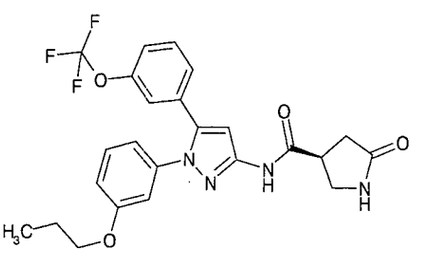
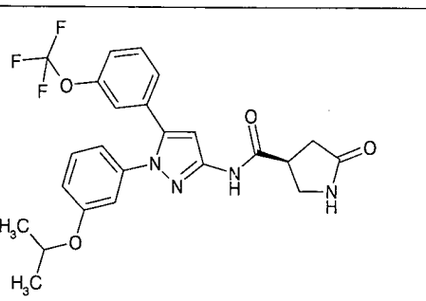
412		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.79 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.42-1.59 (m, 3H), 1.65-1.76 (m, 1H), 1.84-1.97 (m, 2H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 2H), 3.30-3.53 (m, 3H), 4.42-4.51 (m, 1H), 6.55 (t, 1H, J = 2.2 Hz), 6.77-6.89 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	459	457	forma S
413		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.47 (s, 9H), 2.38-2.41 (m, 2H), 3.31-3.54 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.35-7.54 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 10.89 (s, 1H).	447	445	forma S
414		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.86 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.54 (tq, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.49-2.62 (m, 3H), 2.77 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.28-3.38 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.56 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.65-3.71 (m, 3H), 3.96-4.00 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.77 (ddd, 1H, J = 8.8, 4.0, 2.8 Hz), 6.86 (dd, 1H, J = 7.6, 2.8 Hz), 6.98-7.08 (m, 4H), 7.14 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 8.82 (s, 1H).	481	479	forma S
415		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.86 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.54 (tq, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.48-2.58 (m, 3H), 2.76 (dd, 1H, J = 16.8, 8.4 Hz), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.49 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.65 (dd, 1H, J = 9.6, 7.6 Hz), 3.85-3.99 (m, 4H), 6.25 (s, 1H), 6.80 (ddd, 1H, J = 8.4, 4.0, 2.4 Hz), 6.86 (dd, 1H, J = 7.2, 2.4 Hz), 7.00-7.08 (m, 4H), 7.15 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.23 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 9.08 (s, 1H).	467	465	forma S
416		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.61 (dd, 1H, J = 16.8, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 16.8, 8.8 Hz), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.61 (t, 1H, J = 9.6 Hz), 3.69-3.81 (m, 6H), 4.61 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.72 (ddd, 1H, J = 8.8, 4.0, 2.8 Hz), 6.87 (dd, 1H, J = 7.6, 2.8 Hz), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.18-7.36 (m, 4H), 8.49 (s, 1H).	507	505	forma S
417		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.35 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.61 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.69-3.81 (m, 3H), 3.92 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 4.61 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 6.72 (ddd, 1H, J = 9.2, 4.0, 2.8 Hz), 6.84 (dd, 1H, J = 7.6, 2.4 Hz), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.17-7.36 (m, 4H), 8.41 (s, 1H).	521	519	forma S

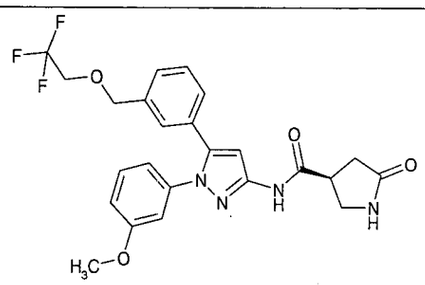
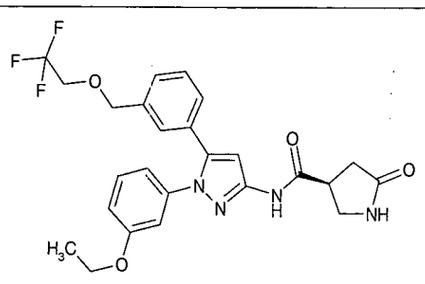
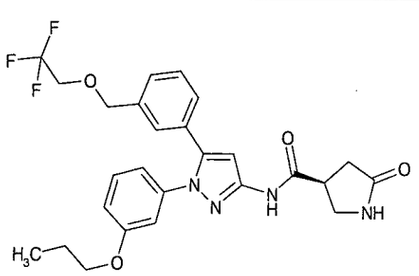
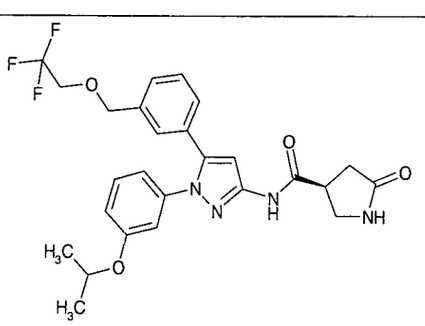
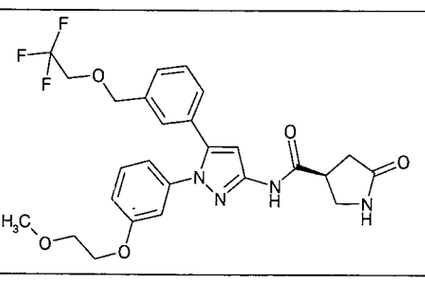
418		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.21 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.22 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 2.60 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.29-3.40 (m, 1H), 3.59 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.68-3.81 (m, 3H), 4.27-4.37 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.76-6.83 (m, 2H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.17-7.36 (m, 4H), 8.65 (s, 1H).	535	533	forma S
419		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.97 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.73 (tq, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.31-3.40 (m, 1H), 3.61 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.70-3.84 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 6.71 (ddd, 1H, J = 8.8, 4.0, 2.4 Hz), 6.84 (dd, 1H, J = 7.6, 2.4 Hz), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.17-7.35 (m, 4H), 8.38 (s, 1H).	535	533	forma S
420		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.62 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.60 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.70-3.76 (m, 4H), 6.22 (s, 1H), 6.74 (ddd, 1H, J = 8.8, 4.0, 2.8 Hz), 6.83 (dd, 1H, J = 7.6, 2.4 Hz), 7.01-7.10 (m, 3H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.38 (t, 1H, J= 8.0 Hz), 8.68 (s, 1H).	479	477	forma S
421		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.35 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.77 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.31-3.41 (m, 1H), 3.58 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.69 (dd, 1H, J = 9.6, 7.2 Hz), 3.91 (q, 2H, 7.2 Hz), 6.25 (s, 1H), 6.72-6.81 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 3H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.37 (t, 1H, J= 8.0 Hz), 8.71 (s, 1H).	493	491	forma S
422		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.22 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.77 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.31-3.41 (m, 1H), 3.58 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.69 (dd, 1H, J = 9.6, 7.2 Hz), 4.25-4.36 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.73 (dd, 1H, J = 7.2, 2.4 Hz), 6.81 (ddd, 1H, J = 8.8, 4.0, 2.8 Hz), 7.04-7.11 (m, 3H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.37 (t, 1H, J= 8.4 Hz), 8.90 (s, 1H).	507	505	forma S

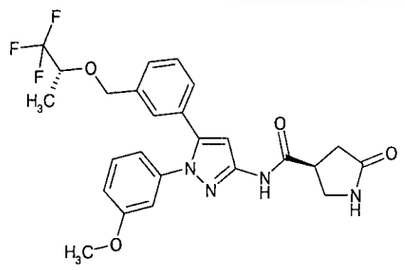
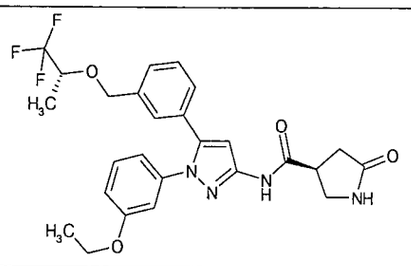
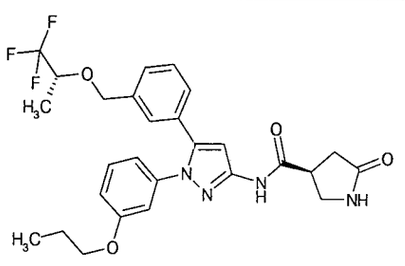
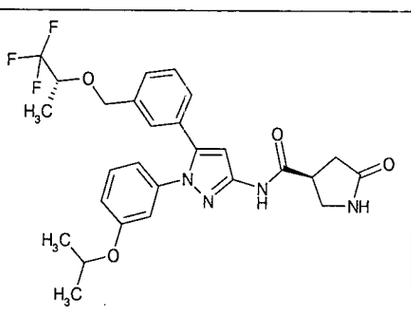
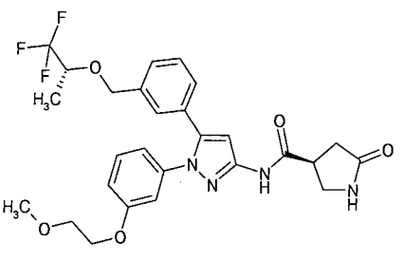
423		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.98 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.74 (tq, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.62 (dd, 1H, J = 17.2, 10.0 Hz), 2.77 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.62 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.73 (dd, 1H, J = 9.6, 7.2 Hz), 3.81 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 5.90 (s, 1H), 6.73 (ddd, 1H, J = 8.8, 4.0, 2.8 Hz), 6.80 (dd, 1H, J = 7.6, 2.8 Hz), 7.01-7.10 (m, 3H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.37 (t, 1H, J= 8.0 Hz), 8.32 (s, 1H).	507	505	forma S
424		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.57 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.30-3.42 (m, 4H), 3.53 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.60-3.73 (m, 3H), 3.78 (q, 2H, J = 8.4 Hz), 3.95-4.03 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.72-6.90 (m, 3H), 6.98-7.08 (m, 2H), 7.15-7.26 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 2H), 9.39 (s, 1H).	551	549	forma S
425		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.27-1.37 (m, 6H), 2.59 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.77 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.29-3.40 (m, 1H), 3.56 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.68 (dd, 1H, J = 9.6, 7.2 Hz), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.90 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 4.66 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 6.39 (s, 1H), 6.73-6.83 (m, 2H), 6.99-7.06 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 2H), 8.90 (s, 1H).	535	533	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo : forma R Anillo lactama: forma S
426		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.13-1.32 (m, 9H), 2.57 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.77 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.28-3.82 (m, 4H), 4.23-4.33 (m, 1H), 4.56 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 4.66 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 6.71-6.86 (m, 2H), 7.00-7.35 (m, 7H), 9.69 (s, 1H).	549	547	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo : forma R Anillo lactama: forma S
427		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.21 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.10-4.17 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.28-7.38 (m, 4H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	491	489	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo : forma R Anillo lactama: forma S

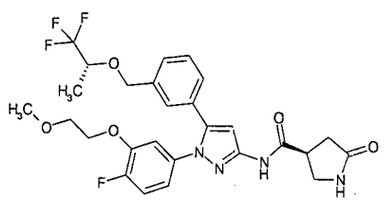
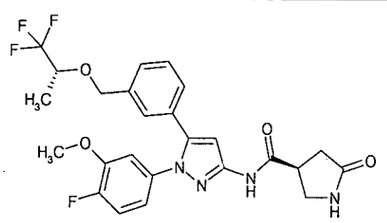
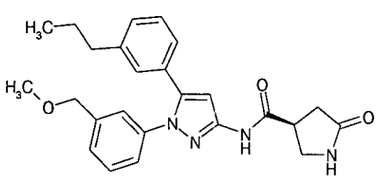
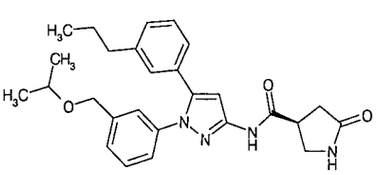
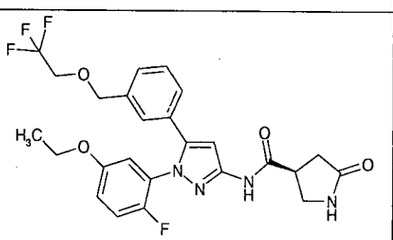
428		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.62 (brs, 4H), 2.27 (brs, 4H), 2.33-2.45 (m, 2H), 3.30-3.53 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.30-7.42 (m, 4H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	430	428	forma S
429		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.87 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.47-1.57 (m, 2H), 2.37-2.42 (m, 2H), 3.20 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 3.32-3.55 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 8.52 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 10.88 (s, 1H).	432	430	forma S
430		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.55-0.90 (m, 3H), 1.30-1.57 (m, 2H), 2.37-2.42 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.82-2.98 (m, 2H), 3.30-3.54 (m, 5H), 6.95 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.31-7.48 (m, 6H), 7.63 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	446	444	forma S
431		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.15 (d, 6H, J = 6.7 Hz), 2.38-2.42 (m, 2H), 3.30-3.54 (m, 3H), 4.03-4.12 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.17-7.26 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 10.88 (s, 1H).	432	430	forma S
432		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.90-1.15 (m, 6H), 2.37-2.42 (m, 2H), 2.69-2.81 (m, 1H), 3.28-3.53 (m, 6H), 6.94 (s, 1H), 7.00-7.15 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.31-7.50 (m, 6H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	446	444	forma S
433		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.42 (m, 2H), 3.30-3.55 (m, 3H), 4.03-4.15 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.32-7.45 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.93 (s, 1H), 9.18 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 10.89 (s, 1H).	472	470	forma S
434		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.55 (s, 3H), 0.61 (s, 3H), 0.73 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 0.94-1.05 (m, 1H), 1.11-1.22 (m, 1H), 2.36-2.42 (m, 2H), 3.31-3.53 (m, 3H), 4.18 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 5.08 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 6.86 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.15-7.40 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	447	445	grupo 1-hidroxi-2,2-dimetil-butilo: racémico Anillo lactama: forma S

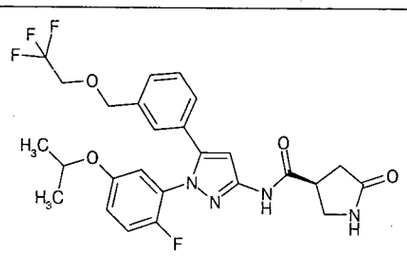
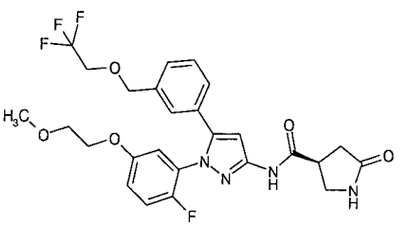
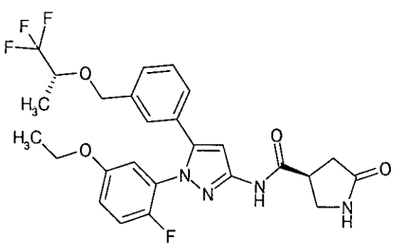
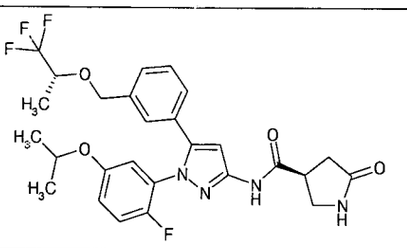
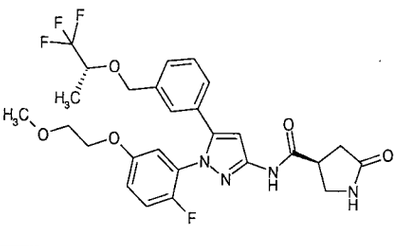
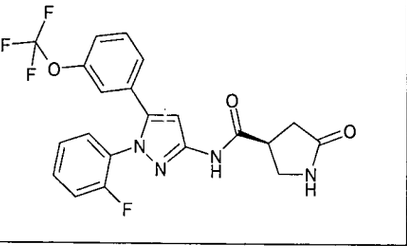
435		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.80 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.13 (s, 9H), 1.42-1.51 (m, 2H), 2.37-2.42 (m, 2H), 2.44-2.52 (m, 3H), 3.31-3.53 (m, 3H), 6.70-6.72 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.91-6.95 (m, 1H), 7.01-7.10 (m, 3H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).	461	459	forma S
436		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 2H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.28-7.40 (m, 8H), 7.53 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).	537	535	forma S
437		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 1H), 3.99 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.63 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.76-6.78 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 2H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 9H), 7.63 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	565	563	forma S
438		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.37-2.41 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 1H), 4.05-4.16 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 6.77-6.79 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 2H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.25-7.48 (m, 9H), 7.63 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	579	577	grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoxi-metilo: forma R Anillo lactama: forma S
439		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 6.60-6.62 (m, 1H), 6.66-6.67 (m, 1H), 6.75-6.77 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.10-7.12 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.53 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.63 (s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 10.87 (s, 1H).	447	445	forma S
440		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.37-2.40 (m, 2H), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.99 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.62 (s, 2H), 6.57-6.60 (m, 1H), 6.65-6.67 (m, 1H), 6.71-6.73 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 10.84 (s, 1H).	475	473	forma S

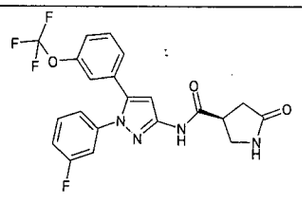
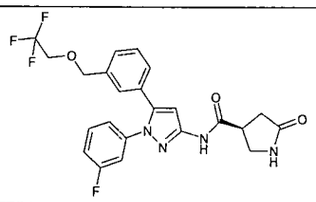
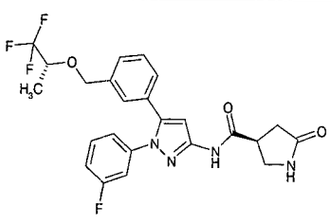
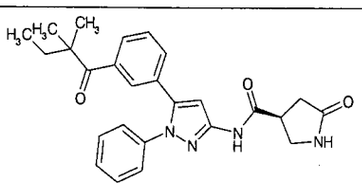
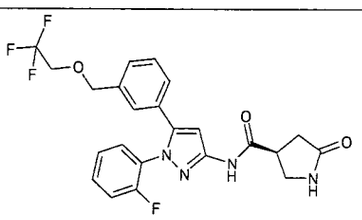
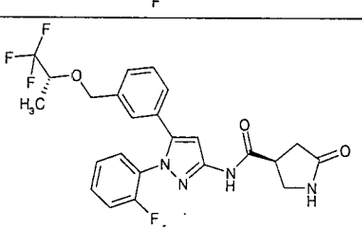
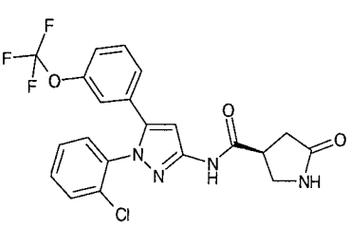
441		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.21 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 2.37-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 6.57-6.60 (m, 1H), 6.66-6.68 (m, 1H), 6.70-6.74 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 9.79 (br s, 1H), 10.84 (s, 1H).	489	487	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
442		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 6.76-6.78 (m, 1H), 6.83-6.84 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.30 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.53 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.91 (s, 1H).	461	459	forma S
443		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.24 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 3.92 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 6.75-6.79 (m, 2H), 6.91-6.93 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.53 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).	475	473	forma S
444		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.90 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.62 (tq, 2H, J = 6.6, 7.4 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 3.80 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 6.76-6.80 (m, 2H), 6.91-6.94 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.29 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.54 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	489	487	forma S
445		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.13 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 4.45 (sep, 1H), 6.71-6.73 (m, 1H), 6.81-6.82 (m, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.30 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.53 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	489	487	forma S

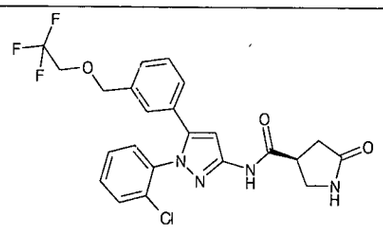
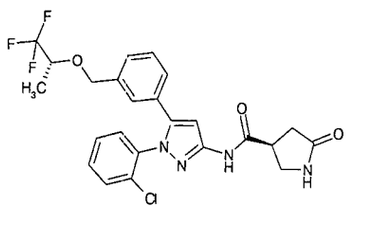
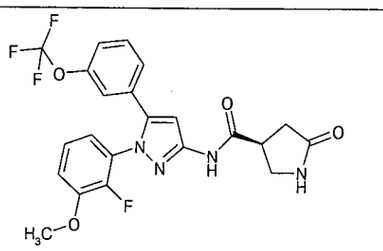
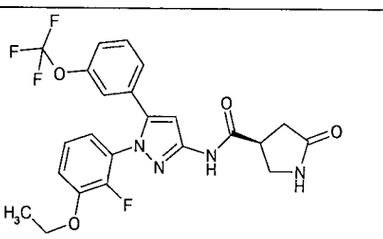
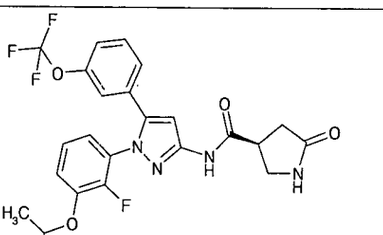
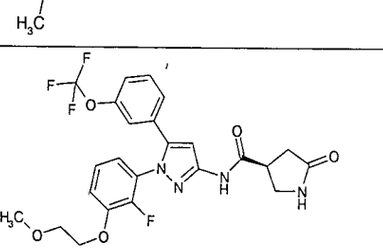
446		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.34 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.98 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.62 (s, 2H), 6.73-6.75 (m, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	489	487	forma S
447		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.24 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.49-3.52 (m, 1H), 3.90 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.98 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.62 (s, 2H), 6.74-6.79 (m, 2H), 6.86-6.88 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	503	501	forma S
448		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.90 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.62 (tq, 2H, J = 6.6, 7.3 Hz), 2.37-2.41 (m, 2H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.80 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.98 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.62 (s, 2H), 6.74-6.79 (m, 2H), 6.86-6.89 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	517	515	forma S
449		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.13 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 2.37-2.39 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.98 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.43 (sep, 1H, J = 6.0 Hz), 4.62 (s, 2H), 6.72-6.73 (m, 1H), 6.77-6.79 (m, 1H), 6.85-6.87 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	517	515	forma S
450		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.55-3.58 (m, 2H), 3.96-4.02 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 6.76-6.81 (m, 2H), 6.89-6.91 (m, 2H), 7.17-7.18 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	533	531	forma S

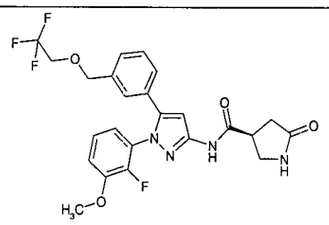
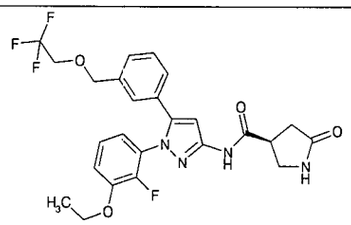
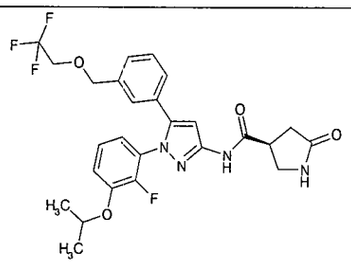
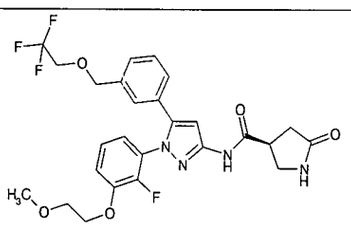
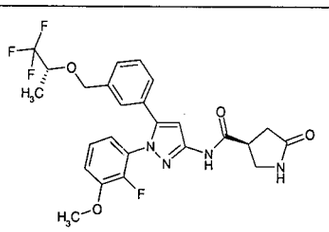
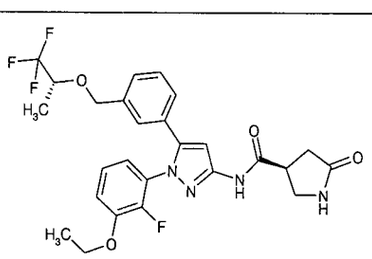
451		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.36-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 6.73-6.75 (m, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 6.88-6.92 (m, 2H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	503	501	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
452		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 1.24 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.91 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 6.74-6.79 (m, 2H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	517	515	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
453		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.90 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.20 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 1.62 (tq, 2H, J = 7.0, 6.6 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.80 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 4.06-4.15 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 6.74-6.78 (m, 2H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	531	529	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
454		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.14 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.20 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.37-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 4.07-4.14 (m, 1H), 4.43 (sep, 1H, J = 6.0 Hz), 4.62 (s, 2H), 6.71-6.73 (m, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 6.85-6.87 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	531	529	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
455		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.18 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 2.36-2.38 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.47-3.49 (m, 1H), 3.53-3.57 (m, 2H), 3.94-3.97 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.74-6.76 (m, 1H), 6.79-6.81 (m, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	547	545	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S

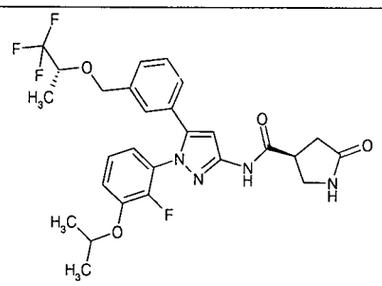
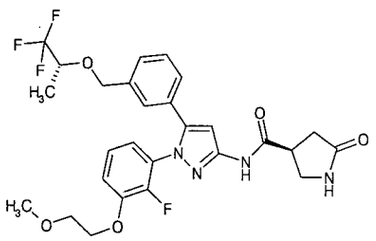
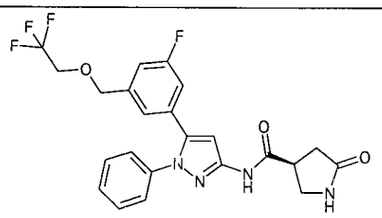
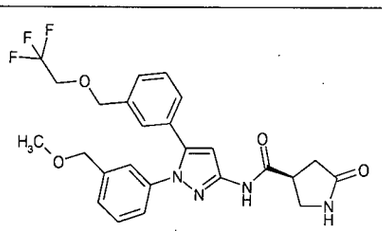
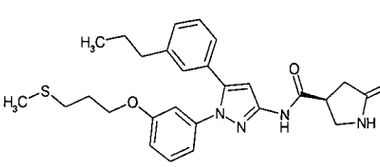
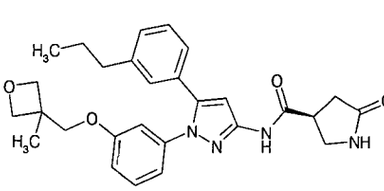
456		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.33-2.45 (m, 2H), 2.46-2.58 (m, 4H), 3.30-3.53 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.10 (tt, 1H, J = 6.4 Hz, 6.4 Hz), 4.59-4.66 (m, 2H), 6.68-6.72 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, 2.2 Hz), 7.16-7.26 (m, 3H),. 7.32-7.42 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	565	563	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoxi-metilo: forma R Anillo lactama: forma S
457		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.33-2.45 (m, 2H), 3.30-3.53 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.10 (tt, 1H, J = 6.4 Hz, 6.4 Hz), 4.59-4.66 (m, 2H), 6.68-6.72 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, 2.6 Hz), 7.15-7.26 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	521	519	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
458		1H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.45 (tq, 2H, J = 7.2, 7.6 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 2.47 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.19 (s, 3H), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.17 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.22 (s, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.34 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	433	431	forma S
459		1H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.06 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.45 (tq, 2H, J = 7.2, 7.6 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 2.47 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.32-3.52 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.33 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	461	459	forma S
460		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.28 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.94-4.01 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	521	519	forma S

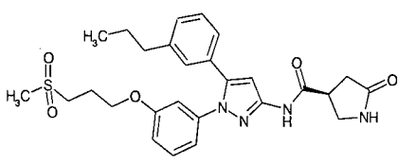
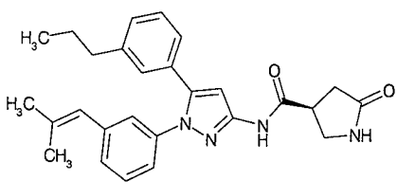
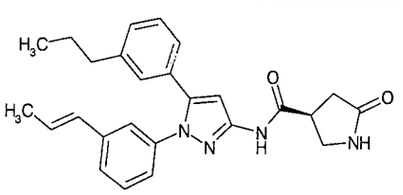
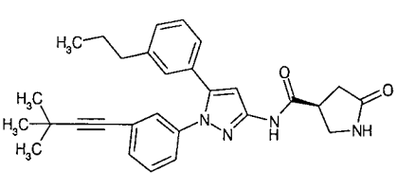
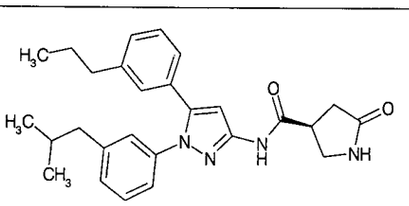
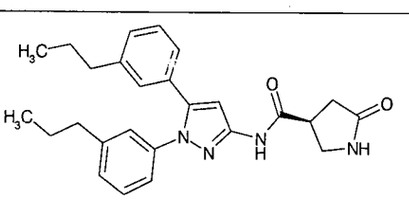
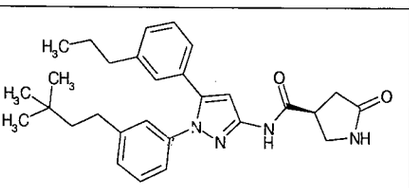
461		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.18 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.98 (q, 2H, J = 9.2 Hz), 4.53 (sep, 1H, J = 6.0 Hz), 4.60 (s, 2H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	535	533	forma S
462		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.28 (s, 3H), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.59-3.61 (m, 2H), 3.98 (q, 2H, J = 9.2 Hz), 4.04-4.07 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 7.10-7.12 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	551	549	forma S
463		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.28 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.98 (q, 2H, 7.2 Hz), 4.06-4.12 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	535	533	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo : forma R Anillo lactama: forma S
464		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.14-1.20 (m, 9H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.06-4.12 (m, 1H), 4.51-4.57 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.03-7.05 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	549	547	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo : forma R Anillo lactama: forma S
465		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.28 (s, 3H), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.59-3.62 (m, 2H), 4.05-4.13 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 7.10-7.12 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	565	563	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo : forma R Anillo lactama: forma S
466		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.56 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.77 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.28-3.39 (m, 1H), 3.58 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.68 (dd, 1H, J = 9.2, 7.2 Hz), 6.29 (s, 1H), 7.01 (br s, 1H), 7.10-7.25 (m, 5H), 7.31-7.44 (m, 3H), 8.93 (s, 1H).	449	447	forma S

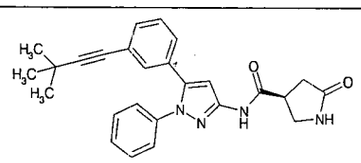
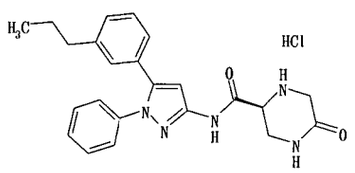
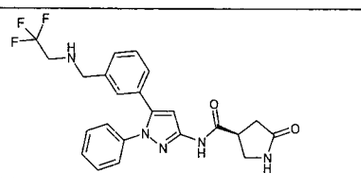
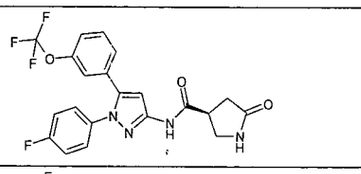
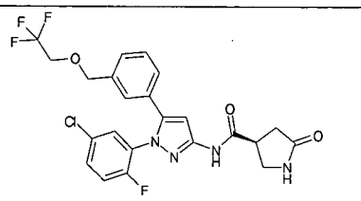
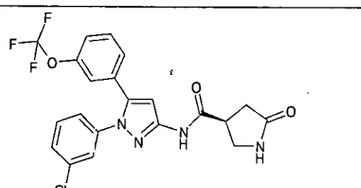
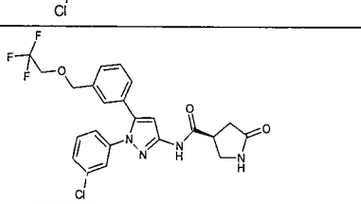
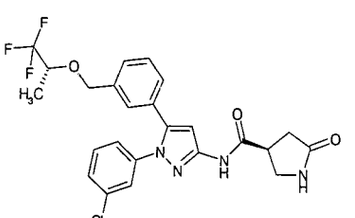
467		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.54-2.87 (m, 2H), 3.33-3.75 (m, 3H), 6.39 (s, 1H), 6.93-7.11 (m, 5H), 7.19-7.42 (m, 4H), 8.90 (s, 1H).	449	447	forma S
468		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.56-2.83 (m, 2H), 3.32-3.79 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 6.95-7.06 (m, 4H), 7.21-7.38 (m, 5H), 8.44 (s, 1H).	477	475	forma S
469		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.28 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.59 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.76 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.31-3.41 (m, 1H), 3.56-3.81 (m, 3H), 4.57 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.68 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 6.29 (s, 1H), 6.95-7.07 (m, 4H), 7.17-7.36 (m, 5H), 8.82 (s, 1H).	491	489	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
470		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.62 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.02 (s, 6H), 1.44 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 2.37-2.41 (m, 2H), 3.31-3.54 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 7.24-7.29 (m, 3H), 7.33-7.44 (m, 3H), 7.48-7.59 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	445	443	forma S
471		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.57 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.29-3.39 (m, 1H), 3.58-3.75 (m, 4H), 4.57 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 7.07-7.42 (m, 9H), 8.46 (s, 1H).	477	475	forma S
472		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.26 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.55 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.26-3.37 (m, 1H), 3.55-3.76 (m, 3H), 4.52 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 4.64 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 6.05 (s, 1H), 7.07-7.42(m, 9H), 8.68 (s, 1H).	491	489	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
473		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39-2.41 (m, 2H), 3.34-3.37 (m, 1H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.59-7.63 (m, 3H), 10.86 (s, 1H).	465	463	forma S

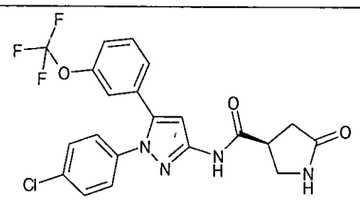
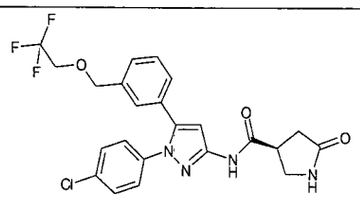
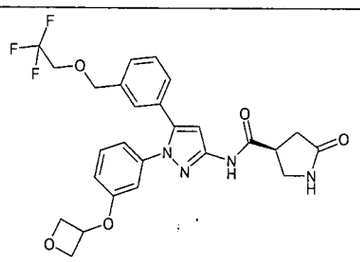
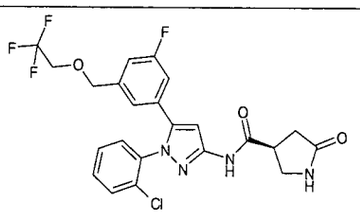
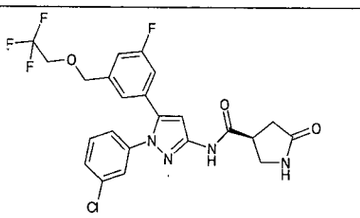
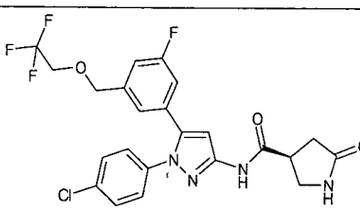
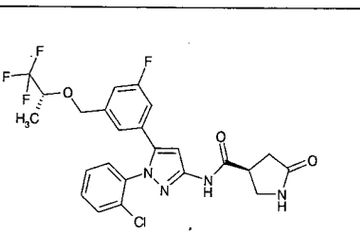
474		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.37-2.40 (m, 2H), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.94 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.56 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.40-7.62 (m, 5H), 10.81 (s, 1H).	493	491	forma S
475		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 5.8 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.35-3.37 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 4.05-4.10 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.11-7.12 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.46-7.60 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).	507	505	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
476		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.51 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.76 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.23-3.34 (m, 1H), 3.55-3.72 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.97 (s, 1H), 6.91-7.37(m, 8H), 8.77 (s, 1H).	479	477	forma S
477		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.40 (t, 3H, J= 6.8 Hz), 2.50 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.76 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.21-3.32 (m, 1H), 3.52-3.70 (m, 2H), 4.08 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 6.16 (s, 1H), 6.89-7.38 (m, 8H), 8.99 (s, 1H).	493	491	forma S
478		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.29 (d, 6H, J= 6.0 Hz), 2.56 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.77 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.27-3.39 (m, 1H), 3.56-3.74 (m, 2H), 4.43-4.52 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.90-7.37 (m, 8H), 8.65 (s, 1H).	507	505	forma S
479		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.48 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.76 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.18-3.29 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.52-3.76 (m, 4H), 4.11-4.22 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 6.92-7.37 (m, 8H), 8.83 (s, 1H).	523	521	forma S

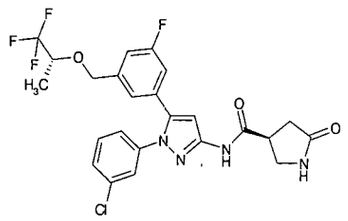
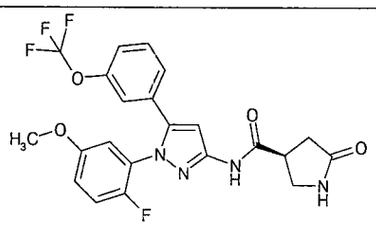
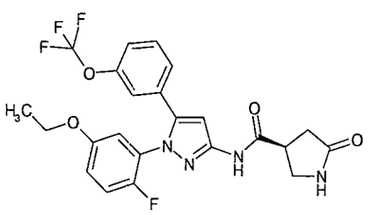
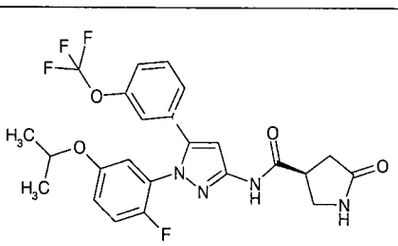
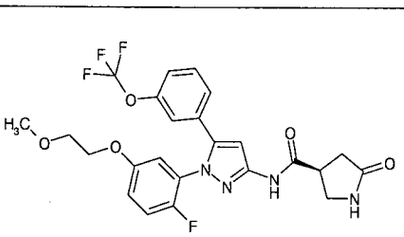
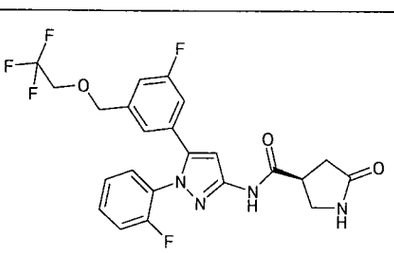
480		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.49 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.76 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.22-3.31 (m, 1H), 3.54-3.71 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 6.90-7.34 (m, 8H), 8.84 (s, 1H).	507	505	forma S
481		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.39 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 2.49 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.76 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.21-3.32 (m, 1H), 3.51-3.71 (m, 4H), 4.07 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 4.58 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.88-7.12 (m, 4H), 7.20-7.34 (m, 4H), 9.01 (s, 1H).	521	519	forma S
482		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.29 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 2.56 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.28-3.38 (m, 1H), 3.56-3.73 (m, 4H), 4.42-4.52 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.88-7.12 (m, 4H), 7.19-7.33 (m, 4H), 8.78 (s, 1H).	535	533	forma S
483		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.43 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.75 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.13-3.24 (m, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.50-3.76 (m, 6H), 4.10-4.21 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.92-7.13 (m, 4H), 7.19-7.33 (m, 4H), 9.01 (s, 1H).	551	549	forma S
484		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.25 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 2.48 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.76 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.52-3.76 (m, 3H), 3.86 (s, 1H), 4.53 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.65 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 6.05 (s, 1H), 6.88-7.31 (m, 8H), 8.95 (s, 1H).	521	519	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
485		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.25 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.39 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.49 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.76 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.53-3.76 (m, 3H), 4.07 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.53 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.65 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 6.04 (s, 1H), 6.87-7.11 (m, 4H), 7.17-7.31 (m, 4H), 8.92 (s, 1H).	535	533	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S

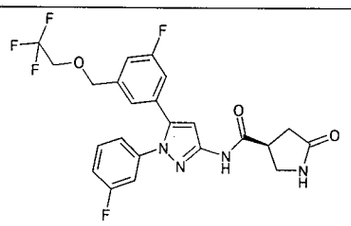
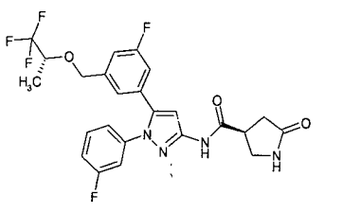
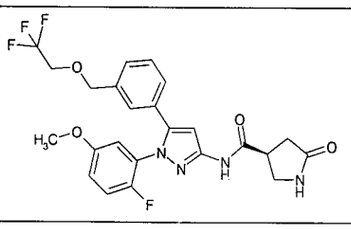
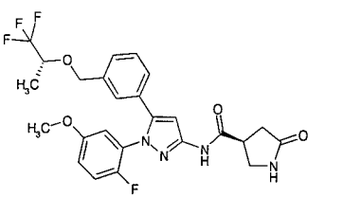
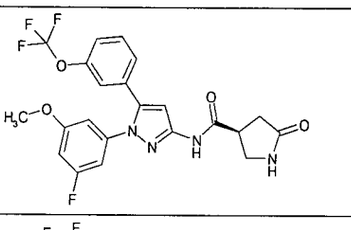
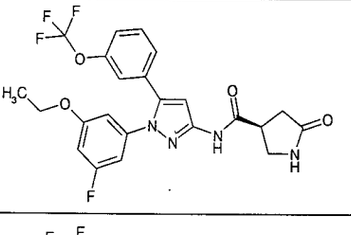
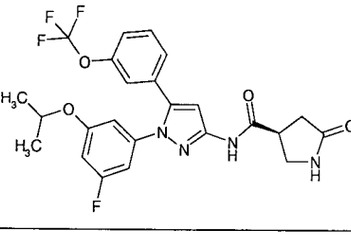
486		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.24-1.31 (m, 9H), 2.56 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.28-3.38 (m, 1H), 3.56-3.77 (m, 3H), 4.42-4.68 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 6.88-7.10 (m, 4H), 7.16-7.31 (m, 4H), 8.65 (s, 1H).	549	547	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
487		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.26 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 2.42 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.75 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.12-3.23 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.49-3.78 (m, 5H), 4.10-4.22 (m, 2H), 4.53 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.66 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 6.10 (s, 1H), 6.91-7.31 (m, 8H), 9.08 (s, 1H).	565	563	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
488		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.99 (q, 2H, J = 9.2 Hz), 4.62 (s, 2H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	477	475	forma S
489		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.18 (s, 1H), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.98 (q, 2H, J = 9.6 Hz), 4.37 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.10 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.23-7.26 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	503	501	forma S
490		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.42-1.51 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.46-2.56 (m, 4H), 3.31-3.53 (m, 3H), 3.92 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 6.75-6.78 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.07-7.31 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	493	491	forma S
491		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.30 (s, 3H), 1.40-1.51 (m, 2H), 2.37-2.42 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 2H), 3.31-3.53 (m, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.27 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 4.41 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 6.76-6.96 (m, 4H), 7.03-7.05 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	489	487	forma S

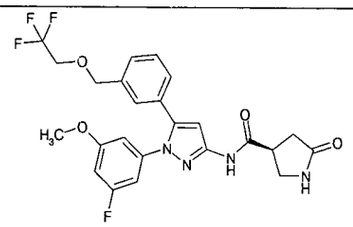
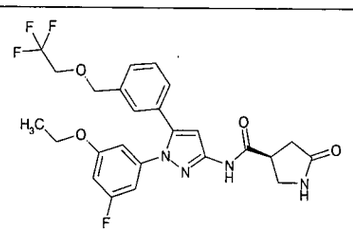
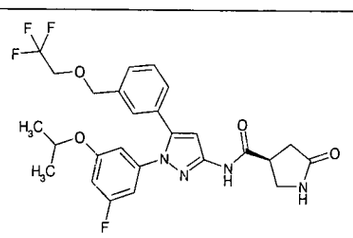
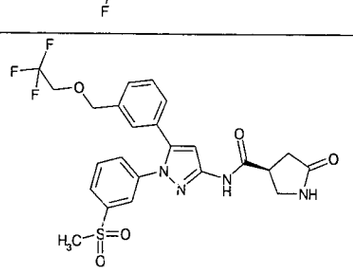
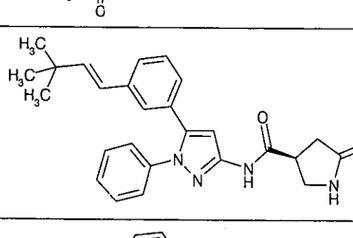
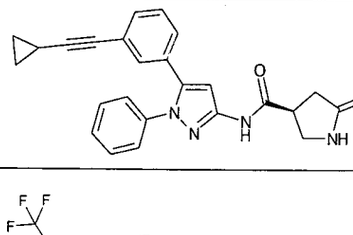
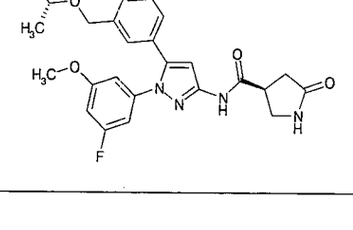
492		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.42-1.51 (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 2H), 2.36-2.42 (m, 2H), 2.44-2.54 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.18-3.24 (m, 2H), 3.30-3.53 (m, 3H), 3.99 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 6.71-6.76 (m, 1H), 6.82-6.93 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	525	523	forma S
493		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.43-2.48 (m, 2H), 3.31-3.53 (m, 3H), 6.17 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.07-7.18 (m, 4H), 7.27 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).	443	441	forma S
494		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.76 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.39-1.49 (m, 2H), 1.80 (dd, 3H, J = 6.5, 1.2 Hz), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.44-2.50 (m, 2H), 3.32-3.53 (m, 3H), 6.12-6.21 (m, 1H), 6.32-6.38 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.00-7.10 (m, 3H), 7.16-7.35 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	429	427	forma S
495		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.79 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.25 (s, 9H), 1.42-1.52 (m, 2H), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.45-2.51 (m, 2H), 3.31-3.53 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	469	467	forma S
496		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.72-0.81 (m, 9H), 1.39-1.50 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 1H), 2.35-2.41 (m, 4H), 2.45 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.31-3.53 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.03-7.18 (m, 4H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	445	443	forma S
497		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 6H, J = 7.2 Hz), 1.39-1.50 (m, 4H), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.43-2.51 (m, 4H), 3.31-3.53 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.98-7.08 (m, 4H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	431	429	forma S
498		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.79 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.87 (s, 9H), 1.21-1.28 (m, 2H), 1.40-1.51 (m, 2H), 2.36-2.50 (m, 6H), 3.31-3.53 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.95-7.10 (m, 4H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	473	471	forma S

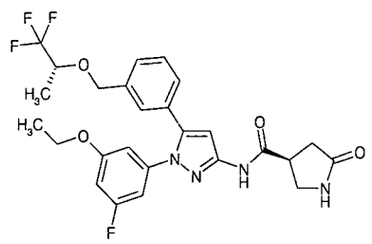
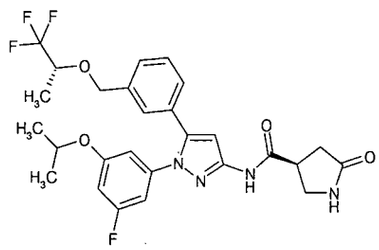
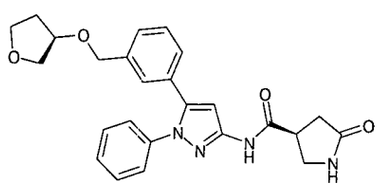
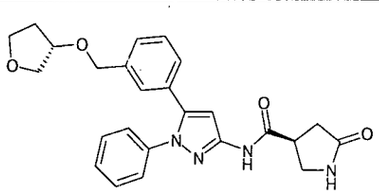
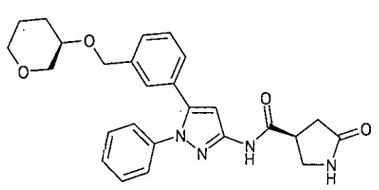
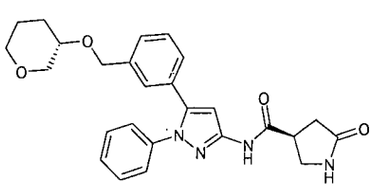
499		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.26 (s, 9H), 2.37-2.41 (m, 2H), 3.31-3.52 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.22-7.44 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	427	425	forma S
500		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.44 (sext, 2H, J = 7.4 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.61-3.91 (m, 4H), 4.41-4.51 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.34-7.45 (m, 3H), 8.45-8.50 (m, 1H), 9.85 (br s, 2H), 11.54 (s, 1H).	440	438	forma S
501		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.92-1.02 (m, 2H), 2.33-2.45 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 1H), 2.98-3.10 (m, 2H), 3.30-3.53 (m, 3H), 3.72 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.20-7.43 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	458	456	forma S
502		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.25-7.39 (m, 6H), 7.53 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	449	447	forma S
503		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.28-2.35 (m, 2H), 3.20-3.45 (m, 3H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.58-4.63 (m, 2H), 6.48 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 3H), 7.82 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, 5.0 Hz), 10.63 (s, 1H).	511	509	forma S
504		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.62 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.79 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.58-3.74 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.99-7.11 (m, 3H), 7.19-7.42 (m, 6H), 8.90 (s, 1H).	465	463	forma S
505		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.62 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.79 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.60-3.79 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.19-7.38 (m, 7H), 8.31 (s, 1H).	493	491	forma S
506		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.29 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.79 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.32-3.43 (m, 1H), 3.59-3.81 (m, 3H), 4.57 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.69 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 5.98 (s, 1H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.18-7.37 (m, 7H), 8.47 (s, 1H).	507	505	grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoxi-metilo: forma R Anillo lactama : forma S

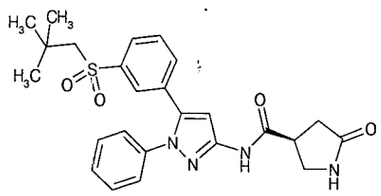
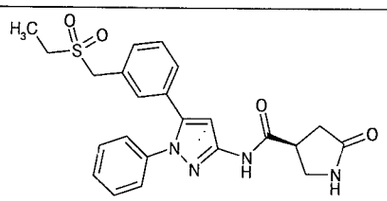
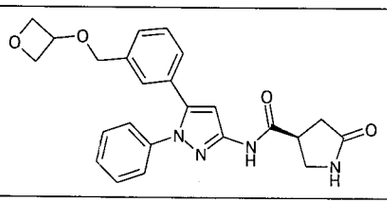
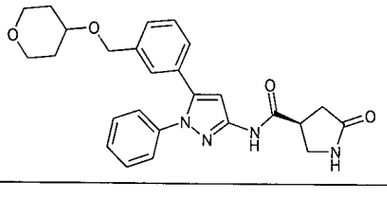
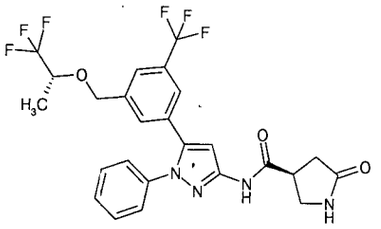
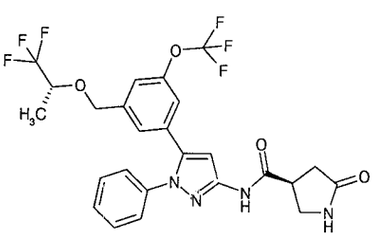
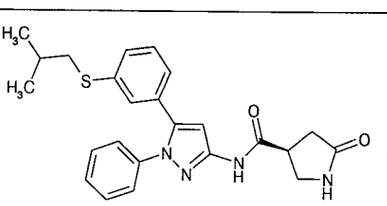
507		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.61 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.56-3.74 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.13-7.23 (m, 4H), 7.31-7.47 (m, 3H), 8.76 (s, 1H).	465	463	forma S
508		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.61 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.31-3.41 (m, 1H), 3.58-3.81 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.15-7.36 (m, 8H), 8.34 (s, 1H).	493	491	forma S
509		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 1H), 4.00 (q, 2H, J = 9.4 Hz), 4.38 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 4.62 (s, 2H), 4.70 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 5.12-5.14 (m, 1H), 6.50-6.53 (m, 1H), 6.79-6.81 (m, 1H), 6.88-6.92 (m, 2H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	531	529	forma S
510		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39-2.41 (m, 2H), 3.35-3.36 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.99 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.59 (s, 2H), 6.90 (d, 1H, J = 11.4 Hz), 7.06-7.08 (m, 2H), 7.13 (d, 1H, J = 11.4 Hz), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 3H), 10.86 (s, 1H).	511	509	forma S
511		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 4.01 (q, 2H, J = 9.2 Hz), 4.64 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.07-7.23 (m, 4H), 7.38-7.44 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	511	509	forma S
512		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 4.01 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.63 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.09 (s, 1H), 7.20 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.47-7.49 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	511	509	forma S
513		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.39-2.41 (m, 2H), 3.35-3.37 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 6.92 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.05-7.07 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.59-7.65 (m, 3H), 10.86 (s, 1H).	525	523	grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoxi-metilo: forma R Anillo lactama: forma S

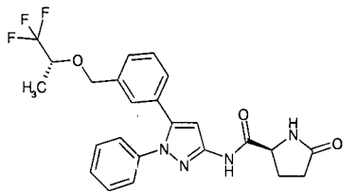
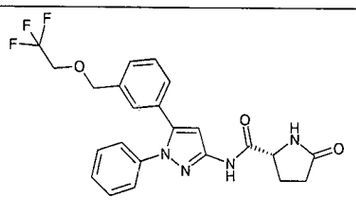
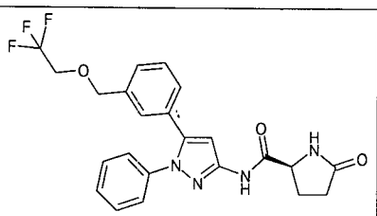
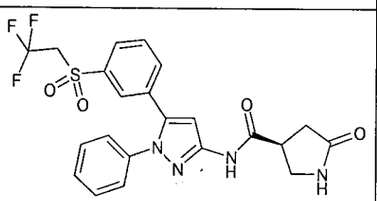
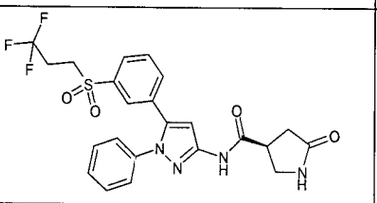
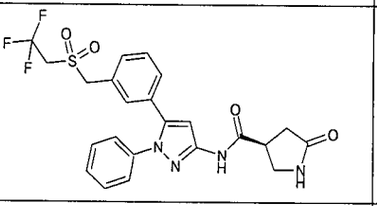
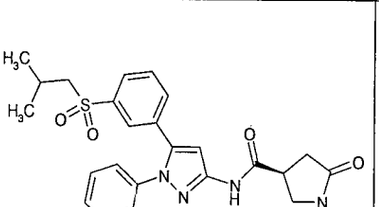
514		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.41-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	525	523	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
515		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.23 (t, 1H, J = 9.6 Hz), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).	479	477	forma S
516		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.28 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.00 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.12-7.14 (m, 2H), 7.22 (t, 1H, J = 9.6 Hz), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	493	491	forma S
517		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.55 (sep, 1H, 6.0 Hz), 7.01 (dt, 1H, J = 4.0, 8.8 Hz), 7.05 (s, 1H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.22 (t, 1H, J = 9.6 Hz), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	507	505	forma S
518		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.28 (s, 3H), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.60-3.63 (m, 2H), 4.06-4.09 (m, 2H), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.23 (t, 1H, J = 9.6 Hz), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.51 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	523	521	forma S
519		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.60 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.59-3.76 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 5.78 (s, 1H) , 6.88 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 6.98-7.03 (m, 2H) , 7.10-7.17 (m, 2H) , 7.23 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.34-7.44 (m, 2H), 8.29 (s, 1H).	495	493	forma S

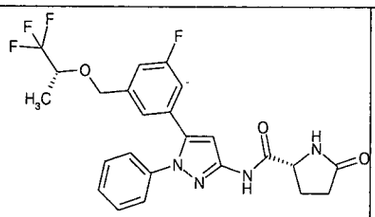
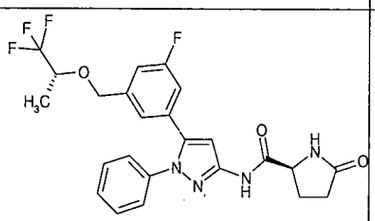
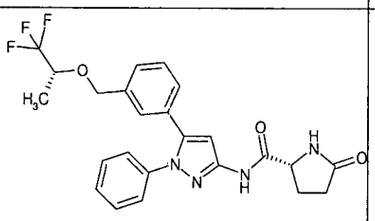
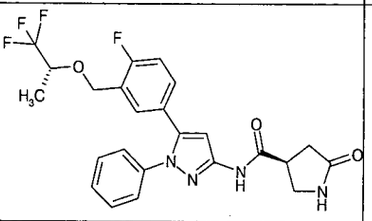
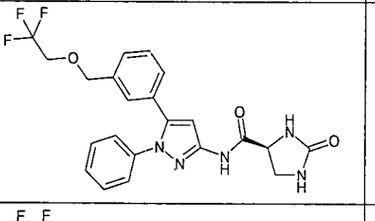
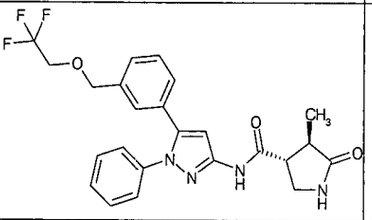
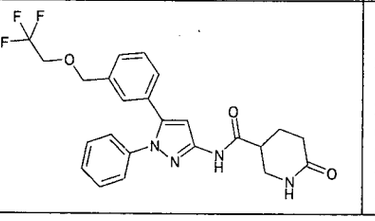
520		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.62 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.29-3.43 (m, 1H), 3.60-3.82 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.88-7.09 (m, 7H) , 7.27-7.34 (m, 1H), 8.37 (s, 1H).	495	493	forma S
521		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.31 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.62 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.61-3.82 (m, 3H), 4.56 (d, 1H, J = 12.8 Hz) , 4.67 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 5.81 (s, 1H), 6.86-7.10 (m, 7H) , 7.27-7.34 (m, 1H), 8.26 (s, 1H).	509	507	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoxi-metilo: forma R Anillo lactama: forma S
522		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.98 (q, 2H, J = 9.2 Hz), 4.61 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (dt, 1H, J = 4.0, 8.8 Hz), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	507	505	forma S
523		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.02-4.12 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	521	519	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
524		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.35-2.45 (m, 2H), 3.28-3.53 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 6.62-6.68 (m, 2H), 6.84 (dt, 1H, J = 11.2 Hz, 2.4 Hz), 7.00 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 10.94 (s, 1H).	479	477	forma S
525		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.22 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 2.35-2.45 (m, 2H), 3.28-3.53 (m, 3H), 3.92 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 6.59 (s, 1H), 6.67 (dt, 1H, J = 9.6 Hz, 2.0 Hz), 6.84 (dt, 1H, J = 10.8 Hz, 2.0 Hz), 7.00 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 10.93 (s, 1H).	493	491	forma S
526		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.12 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 2.35-2.58 (m, 2H), 3.28-3.53 (m, 3H), 4.46 (sep, 1H, J = 6.0 Hz), 6.53 (s, 1H), 6.71 (dt, 1H, J = 9.2 Hz, 2.2 Hz), 6.81 (dt, 1H, J = 10.8 Hz, 2.2 Hz), 6.99 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	507	505	forma S

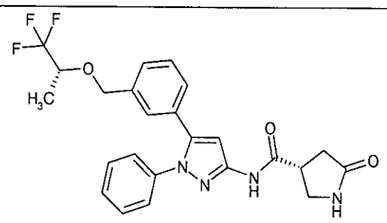
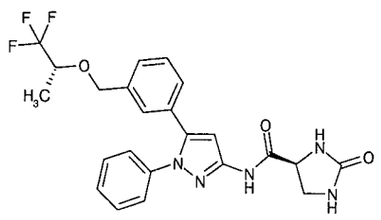
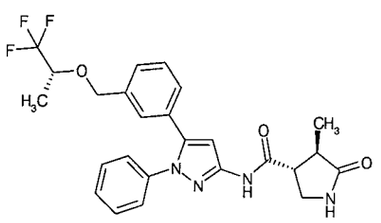
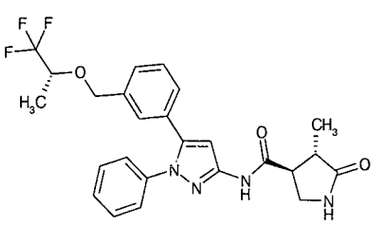
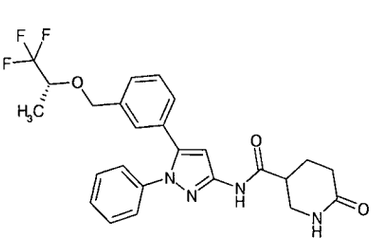
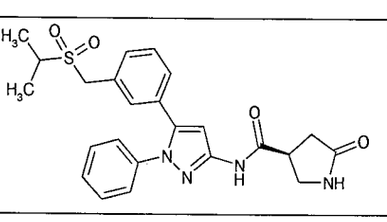
527		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.35-2.60 (m, 2H), 3.28-3.53 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.00 (q, 2H, J = 9.4 Hz), 4.64 (s, 1H), 6.62-6.65 (m, 2H), 6.81 (dt, 1H, J = 11.2 Hz, 2.4 Hz), 6.93 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	507	505	forma S
528		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.22 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 2.35-2.63 (m, 2H), 3.28-3.53 (m, 3H), 3.90 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 4.00 (q, 2H, J = 9.2 Hz), 4.64 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.64 (dt, 1H, J = 9.6 Hz, 2.0 Hz), 6.79 (dt, 1H, J = 11.2 Hz, 2.0 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.91 (s, 1H).	521	519	forma S
529		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.12 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 2.35-2.58 (m, 2H), 3.28-3.53 (m, 3H), 4.00 (q, 2H, J = 9.2 Hz), 4.44 (sep, 1H, J = 6.0 Hz), 4.64 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.67 (dt, 1H, J = 10.0 Hz, 2.0 Hz), 6.76 (dt, 1H, J = 11.0 Hz, 2.0 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.24 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	535	533	forma S
530		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39-2.41 (m, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 4.02 (q, 2H, J = 9.4 Hz), 4.64 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.63 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 7.81-7.86 (m, 2H), 10.97 (s, 1H).	537	535	forma S
531		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.06 (s, 9H), 2.35-2.42 (m, 2H), 3.32-3.53 (m, 3H), 6.18 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 6.27 (d, 1H, J = 16.4), 6.94 (s, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.31-7.38 (m, 3H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	429	427	forma S
532		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.67-0.73 (m, 2H), 0.83-0.90 (m, 2H), 1.45-1.56 (m, 1H), 2.35-2.40 (m, 2H), 3.32-3.55 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.27-7.46 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	411	409	forma S
533		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.4Hz), 2.35-2.60 (m, 2H), 3.28-3.53 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.07-4.15 (m, 1H), 4.61-4.68 (m, 2H), 6.60-6.65 (m, 2H), 6.82 (dt, 1H, J = 10.8 Hz, 2.4 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.24 (dt, 1H, J = 7.2 Hz, 1.6 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.91 (s, 1H).	521	519	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S

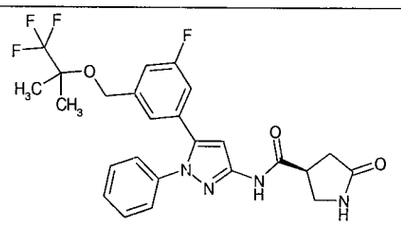
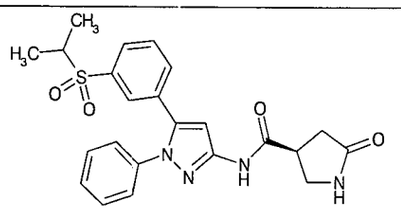
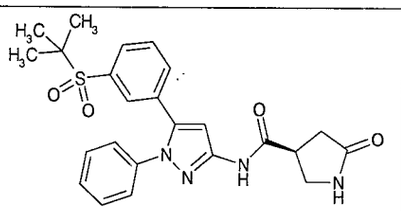
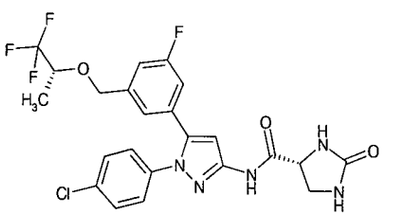
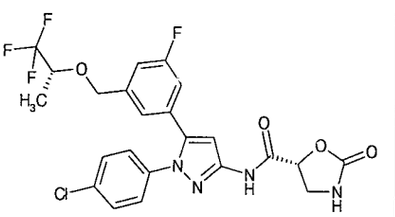
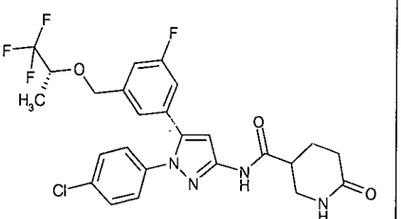
534		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19-1.24 (m, 6H), 2.35-2.58 (m, 2H), 3.28-3.53 (m, 3H), 3.90 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 4.07-4.15 (m, 1H), 4.61-4.68 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.64 (dt, 1H, J = 9.2 Hz, 2.2 Hz), 6.79 (dt, 1H, J = 10.8 Hz, 2.2 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.23 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).	535	533	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
535		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.12 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.21(d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.35-2.58 (m, 2H), 3.28-3.53 (m, 3H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.44 (sep, 1H, J = 6.0 Hz), 4.61-4.68 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.66 (dt, 1H, J = 9.4 Hz, 2.0 Hz), 6.77 (dt, 1H, J = 11.0 Hz, 2.0 Hz), 6.91 (s, 1H), 7.24 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	549	547	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo: forma R- Anillo lactama: forma S
536		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.81-1.93 (m, 2H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.58-3.73 (m, 4H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.29-7.42 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	447	445	Anillo tetrahidro-furano: forma R Anillo lactama: forma S
537		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.81-1.93 (m, 2H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.58-3.73 (m, 4H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.29-7.42 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	447	445	Anillo tetrahidro-furano: forma S Anillo lactama: forma S
538		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.44-1.53 (m, 1H), 1.72-1.90 (m, 3H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.30-3.32 (m, 2H), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.69-3.73 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.16 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.22-7.24 (m, 3H), 7.28-7.41 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	461	459	Anillo tetrahidropir ano : forma R Anillo lactama: forma S
539		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.36-1.46 (m, 2H), 1.63-1.69 (m, 1H), 1.84-1.90 (m, 1H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.16-3.21 (m, 1H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.32-3.52 (m, 4H), 3.56-3.61 (m, 1H), 3.66-3.70 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.21-7.25 (m, 3H), 7.28-7.42 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	461	459	Anillo tetrahidro-pirano: forma S Anillo lactama: forma S

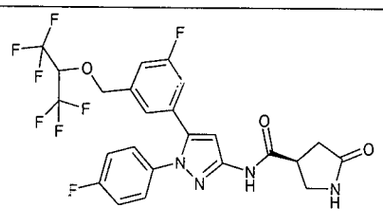
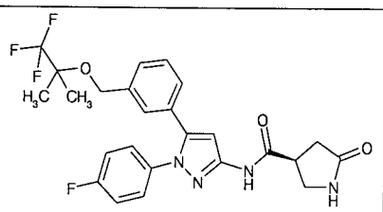
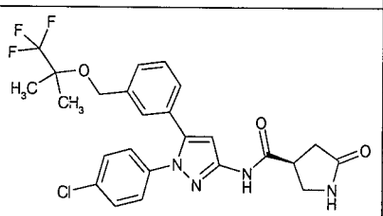
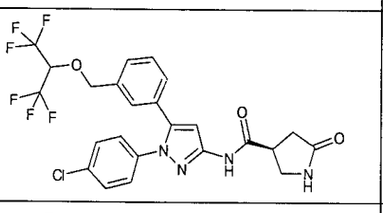
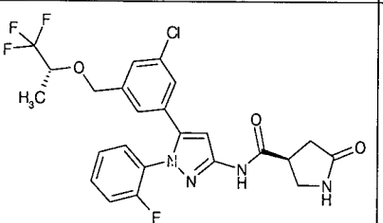
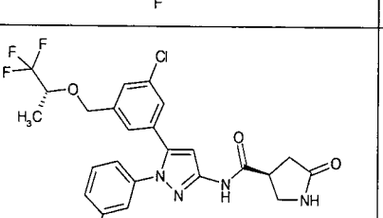
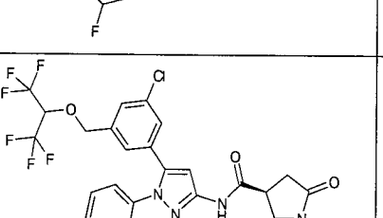
540		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.15 (s, 9H), 2.59 (dd, 1H, J = 16.8, 9.6 Hz), 2.79 (dd, 1H, J = 16.8, 8.4 Hz), 2.86 (s, 2H), 3.29-3.39 (m, 1H), 3.62 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.72 (dd, 1H, J = 9.6, 7.6 Hz), 5.74 (s, 1H) , 7.13 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H) , 7.35-7.41 (m, 3H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 8.34 (s, 1H).	481	479	forma S
541		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.28 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.54 (dd, 1H, J = 16.8, 9.6 Hz), 2.65-2.79 (m, 3H), 3.22-3.33 (m, 1H), 3.55 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.68 (dd, 1H, J = 9.6, 7.6 Hz), 4.10 (s, 2H), 5.93 (s, 1H) , 7.05 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 3H) , 7.31-7.44 (m, 6H), 8.64 (s, 1H).	453	451	forma S
542		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.33-4.37 (m, 4H), 4.47-4.52 (m, 1H), 4.55-4.59 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 3H), 7.30-7.43 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	433	431	forma S
543		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.32-1.41 (m, 2H), 1.76-1.80 (m, 2H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.27-3.53 (m, 6H), 3.73-3.78 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 3H), 7.29-7.42 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	461	459	forma S
544		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.22 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.64-7.66 (m, 2H), 10.91 (s, 1H).	541	539	grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
545		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.22 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.13-4.23 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.36-7.47 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).	557	555	grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
546		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.96 (d, 6H, J = 6.8 Hz), 1.66-1.77 (m, 1H), 2.52 (dd, 1H, J = 16.8, 9.6 Hz), 2.60 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 2.75 (dd, 1H, J = 16.8, 8.4 Hz), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.54 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.68 (dd, 1H, J = 9.6, 7.2 Hz), 4.10 (s, 2H), 5.93 (s, 1H) , 7.02-7.39 (m, 10H), 8.77 (s, 1H).	435	433	forma S

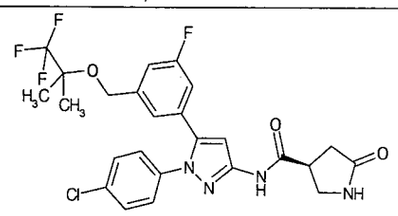
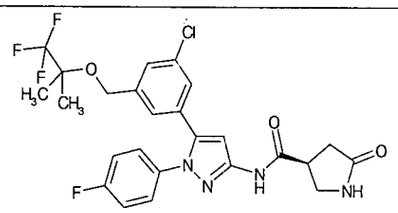
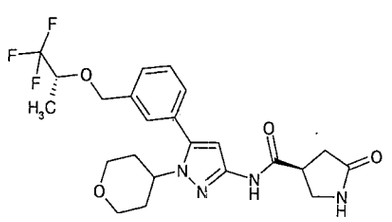
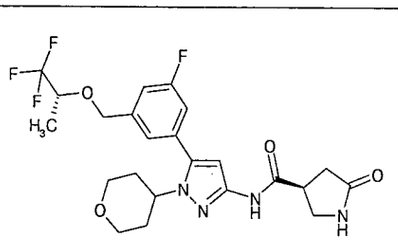
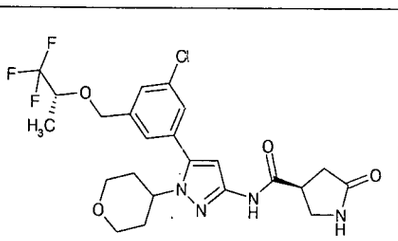
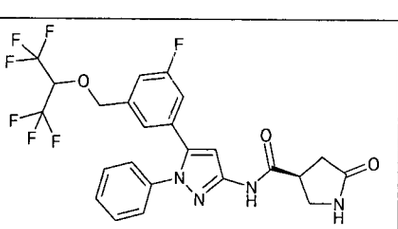
547		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.09-2.26 (m, 2H), 2.29-2.39 (m, 1H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.23-7.25 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.88 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	473	471	grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
548		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.95-2.03 (m, 1H), 2.09-2.26 (m, 2H), 2.29-2.39 (m, 1H), 3.97 (q, 2H, J = 9.2 Hz), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.23-7.25 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.88 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	459	457	forma R
549		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.95-2.03 (m, 1H), 2.09-2.26 (m, 2H), 2.29-2.39 (m, 1H), 3.97 (q, 2H, J = 9.2 Hz), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.23-7.25 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.88 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	459	457	forma S
550		^{1}H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.40 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.54 (m, 3H), 4.95 (q, 2H, J = 10.0 Hz), 7.11 (s, 1H) , 7.23-7.28 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 3H) , 7.54-7.69 (m, 3H), 7.85-7.94 (m, 2H), 10.93 (s, 1H).	493	491	forma S
551		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.33-2.83 (m, 4H), 3.08-3.15 (m, 2H), 3.30-3.41 (m, 1H), 3.60-3.78 (m, 2H), 5.68 (s, 1H) , 7.15 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H) , 7.36-7.42 (m, 3H), 7.57-7.70 (m, 3H), 7.87 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.21 (s, 1H).	507	505	forma S
552		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.56 (dd, 1H, J = 16.8, 9.6 Hz), 2.76 (dd, 1H, J = 16.8, 8.4 Hz), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.44-3.74 (m, 4H), 4.29 (s, 2H), 5.84 (s, 1H) , 7.06 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 3H) , 7.30-7.45 (m, 6H), 8.51 (s, 1H).	507	505	forma S
553		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.02 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 2.08-2.19 (m, 1H), 2.58 (dd, 1H, J = 16.8, 9.6 Hz), 2.77 (dd, 1H, J = 16.8, 8.4 Hz), 2.84 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 3.28-3.38 (m, 1H), 3.60 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.72 (dd, 1H, J = 9.6, 7.6 Hz), 5.82 (s, 1H) , 7.13 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H) , 7.33-7.42 (m, 3H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.87 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 8.43 (s, 1H).	467	465	forma S

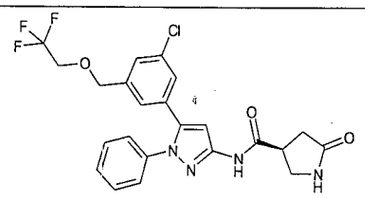
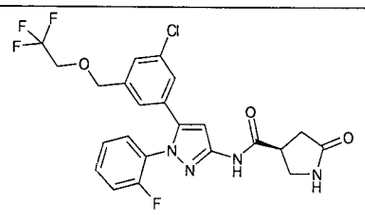
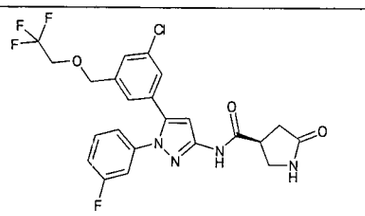
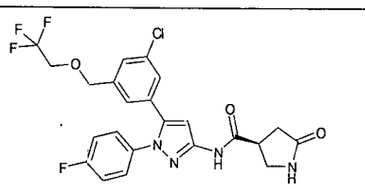
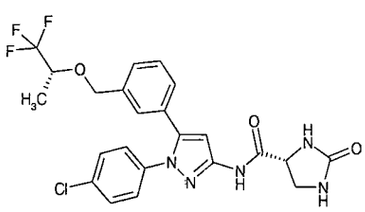
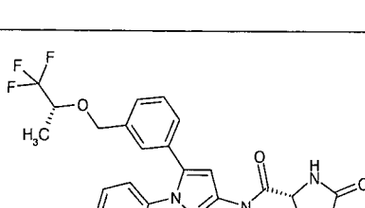
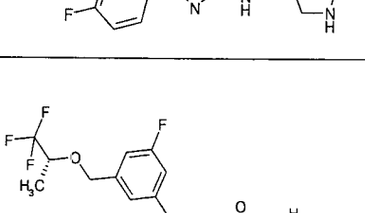
554		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.09-2.26 (m, 2H), 2.29-2.39 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 6.97-6.98 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	491	489	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
555		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.09-2.26 (m, 2H), 2.29-2.39 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 6.97-6.98 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	491	489	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
556		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.09-2.26 (m, 2H), 2.29-2.39 (m, 1H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.23-7.25 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.88 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	473	471	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma R
557		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.18 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.09-4.16 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 4H), 7.33-7.42 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	491	489	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S
558		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 3.33-3.38 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 9.2 Hz), 3.97 (q, 2H, J = 9.2 Hz), 4.30-4.35 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H, 9.2 Hz, 2.0 Hz), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 5H), 10.71 (s, 1H).	460	458	forma S
559		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.6 Hz), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.97 (q, 2H, J = 9.2 Hz), 4.61 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H, 11.2 Hz, 2.0 Hz), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 5H), 7.66 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).	473	471	(3R, 4R) Cuerpo
560		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.85-2.20 (m, 2H), 2.31-2.40 (m, 2H), 2.48-2.52 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.27-3.50 (m, 1H), 3.97 (q, 2H, J = 9.2 Hz), 4.60 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H, 7.2 Hz, 1.6 Hz), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).	473	471	Sustancia ópticamente activa (La misma configuración del Ejemplo 5)

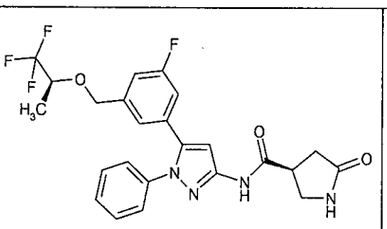
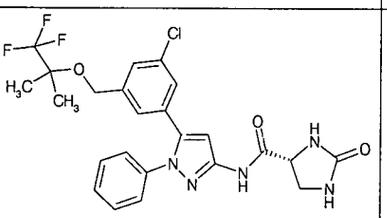
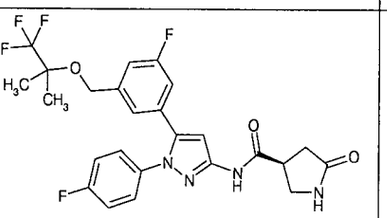
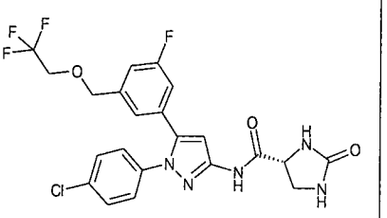
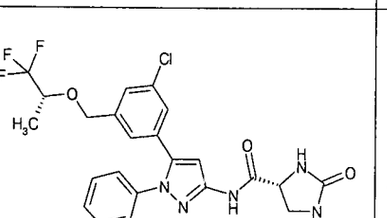
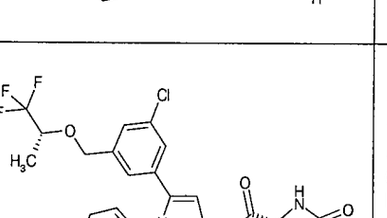
561		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19(d, 3H, J = 6.0 Hz), 2.35-2.58 (m, 2H), 3.28-3.55 (m, 3H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.58-4.65 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.15 (dt, 1H, J = 6.8 Hz, 1.6 Hz), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	473	471	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma R
562		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19(d, 3H, J = 6.0 Hz), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.57-3.62 (m, 1H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.30-4.34 (m, 1H), 4.58-4.65 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.15 (dt, 1H, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 5H), 10.71 (s, 1H).	474	472	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo: forma R Posición alfa de un grupo carbonilo (amida): forma S
563		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.09 (d , 3H, J = 6.8 Hz), 1.19(d, 3H, J = 6.0 Hz), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.58-4.65 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.15 (dt, 1H, J = 7.2 Hz, 1.8 Hz), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 5H), 7.66 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).	487	485	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: (3R, 4R) Cuerpo
564		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.09 (d , 3H, J = 7.6 Hz), 1.19(d, 3H, J = 6.0 Hz), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.58-4.65 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.15 (dt, 1H, J = 7.2 Hz, 1.8 Hz), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 5H), 7.66 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).	487	485	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: (3S, 4S) Cuerpo
565		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19(d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.85-2.05 (m, 2H), 2.15-2.30 (m, 2H), 2.48-2.52 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.27-3.50 (m, 1H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.58-4.65 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H, 6.8 Hz, 2.0 Hz), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).	487	485	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: La misma configuración del Ejemplo 5
566		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.18 (d, 6H, J = 6.8), 2.35-2.42 (m, 2H), 2.87-2.98 (m, 1H), 3.32-3.55 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.32-7.45 (m, 6H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	467	465	forma S

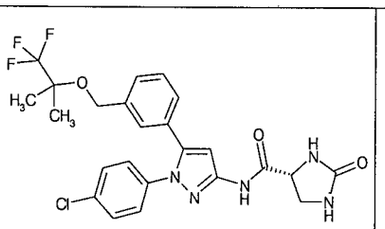
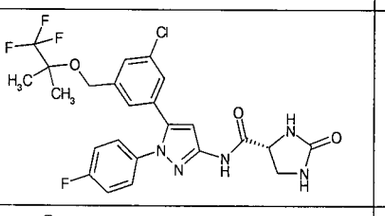
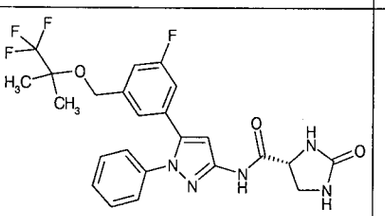
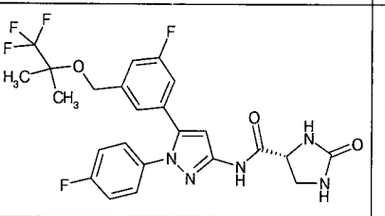
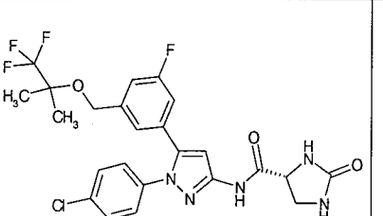
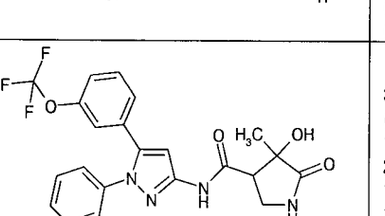
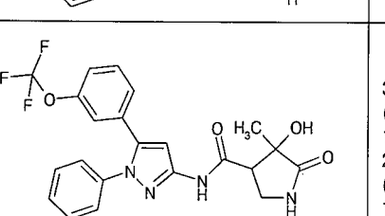
567		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.32(s, 6H), 2.35-2.58 (m, 2H), 3.28-3.55 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 6.95-6.97 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	505	503	forma S
568		^{1}H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.01 (d, 6H, J = 6.8 Hz), 2.40 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.23-3.55 (m, 4H), 7.06 (s, 1H) , 7.24-7.85 (m, 10H), 10.91 (s, 1H).	453	451	forma S
569		^{1}H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.07 (s, 9H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.33-3.55 (m, 3H), 7.02 (s, 1H) , 7.25-7.46 (m, 6H), 7.62-7.85 (m, 4H), 10.91 (s, 1H).	467	465	forma S
570		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 3.36 (dd, 1H, J = 10.2, 5.0 Hz), 3.58 (dd, 1H, J = 10.2, 10.0 Hz), 4.09-4.16 (m, 1H), 4.32 (dd, 1H, J = 10.0, 5.0 Hz), 4.63 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.28 (dd, 2H, J = 6.2, 2.5 Hz), 7.48 (dd, 2H, J = 6.2, 2.5 Hz), 10.76 (s, 1H).	526	524	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo : forma R Posición alfa de un grupo carbonilo (amida): forma R
571		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 3.51 (dd, 1H, J = 8.8, 5.5 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 9.2, 8.8 Hz), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 5.13 (dd, 1H, J = 9.2, 5.5 Hz), 6.99 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 7.29 (dd, 2H, J = 6.7, 2.1 Hz), 7.49 (dd, 2H, J = 6.7, 2.1 Hz), 7.75 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).	527	525	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo : forma R Posición alfa de un grupo carbonilo (amida): forma R
572		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 1.86-1.99 (m, 2H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.53-2.61 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 7.27 (dd, 2H, J = 6.7, 2.1 Hz), 7.47-7.49 (m, 3H), 10.89 (s, 1H).	539	537	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo : forma R Anillo lactama: La misma configuración del Ejemplo 5

573		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39 (d, 2H, J = 8.4), 3.33-3.55 (m, 3H), 4.85 (s, 2H), 5.50-5.64 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.18-7.41 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	563	561	forma S
574		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.34 (s, 6H), 2.34-2.42 (m, 2H), 3.32-3.55 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.22-7.32 (m, 5H), 7.33-7.42 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	505	503	forma S
575		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.34 (s, 6H), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.19-7.21 (m, 2H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.31 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	521	519	forma S
576		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.36-2.38 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 5.54 (sep, 1H, J = 6.5 Hz), 6.93 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.36-7.45 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	561	559	forma S
577		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 2.38-2.41 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 4.10-4.14 (m, 1H), 4.59 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 7.05 (s, 1H), 7.18-7.19 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 3H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	525	523	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo : forma R Anillo lactama: forma S
578		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.49-3.52 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.61 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 4.65 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 7.00 (s, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.16-7.29 (m, 4H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	525	523	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo : forma R Anillo lactama: forma S
579		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.37-2.41 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.37-3.47 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 5.57 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 7.00 (s, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.34-7.46 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	561	559	forma S

580		^{1}H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.33 (s, 6H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.31-3.53 (m, 3H), 4.55 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (br s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.27 (dt, 2H, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.48 (dt, 2H, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.63 (br s, 1H), 10.91 (s, 1H).	539	537	forma S
581		^{1}H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.32 (s, 6H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.53 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 7.23-7.37 (m, 6H), 7.63 (br s, 1H), 10.88 (s, 1H).	539	537	forma S
582		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.30 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.78 (d, 2H, J = 10.8 Hz), 2.08 (ddd, 2H, J = 24.1, 12.5, 4.6 Hz), 2.36 (dd, 2H, J = 8.3, 2.1 Hz), 3.20-3.54 (m, 5H), 3.92 (dd, 2H, J = 11.5, 4.0 Hz), 4.20-4.38 (m, 2H), 4.76 (dd, 2H, J = 20.4, 12.0 Hz), 6.59 (s, 1H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.49-7.56 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).	481	479	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo : forma R Anillo lactama: forma S
583		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.31 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.79 (d, 2H, J = 10.8 Hz), 2.06 (ddd, 2H, J = 4.6, 12.8, 24.8 Hz), 2.30-2.40 (m, 2H), 3.25-3.53 (m, 5H), 3.91 (dd, 2H, J = 3.9, 11.8 Hz), 4.23-4.36 (m, 2H), 4.77 (dd, 2H, J = 12.7, 20.0 Hz), 6.63 (s, 1H), 7.24-7.32 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 10.75 (s, 1H).	499	497	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo : forma R Anillo lactama: forma S
584		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.30 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.79 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 1.99-2.13 (m, 2H), 2.29-2.40 (m, 2H), 3.26-3.53 (m, 5H), 3.87-3.3.95 (m, 2H), 4.20-4.34 (m, 2H), 4.77 (dd, 2H, J = 12.5, 21.3 Hz), 6.63 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 10.75 (s, 1H).	515	513	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo : forma R Anillo lactama: forma S
585		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.41-3.46 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 5.57 (sep, 1H, J = 6.4 Hz), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 4H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	545	543	forma S

586		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 3.99 (q, 2H, J = 9.2 Hz), 4.61 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.20-7.27 (m, 4H), 7.35-7.44 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	493	491	forma S
587		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.99 (q, 2H, J = 9.2 Hz), 4.59 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.49-7.63 (m, 3H), 10.88 (s, 1H).	511	509	forma S
588		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.41-3.46 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 4.01 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.62 (s, 2H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.17-7.29 (m, 4H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	511	509	forma S
589		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.41-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.99 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.60 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.24-7.33 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	511	509	forma S
590		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 3.35 (dd, 1H, J = 8.8, 5.3 Hz), 3.59 (dd, 1H, J = 9.0, 8.8 Hz), 4.07-4.14 (m, 1H), 4.32 (dd, 1H, J = 9.0, 5.3 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 4.65 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 6.33 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.20-7.27 (m, 4H), 7.34-7.48 (m, 4H), 10.74 (s, 1H).	508	506	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Posición alfa de un grupo carbonilo (amida): forma R
591		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 3.36 (dd, 1H, J = 8.8, 5.2 Hz), 3.59 (dd, 1H, J = 8.9, 8.8 Hz), 4.07-4.13 (m, 1H), 4.32 (dd, 1H, J = 8.9, 5.2 Hz), 4.60 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 6.33 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.19-7.40 (m, 8H), 10.70 (s, 1H).	492	490	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Posición alfa de un grupo carbonilo (amida): forma R
592		^{1}H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 3.36 (dd, 1H, J = 8.6, 6.2 Hz), 3.60 (dd, 1H, J = 9.3, 8.6 Hz), 4.12 (tq, 1H, J = 9.7, 6.0 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 9.3, 6.2 Hz), 4.62 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 6.33 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.34-7.46 (m, 3H), 10.73 (s, 1H).	492	490	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Posición alfa de un grupo carbonilo (amida): forma R

593		^{1}H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.54 (m, 3H), 4.08-4.17 (m, 1H), 4.61 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.34-7.45 (m, 3H), 7.63 (br s, 1H), 10.88 (s, 1H).	491	489	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma S Anillo lactama: forma S
594		^{1}H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.32 (s, 6H), 3.36 (dd, 1H, J = 8.6, 6.2 Hz), 3.60 (dd, 1H, J = 9.3, 8.6 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 9.3, 6.2 Hz), 4.54 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.20 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.33-7.46 (m, 4H), 10.74 (s, 1H).	522	520	forma R
595		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.33(s, 6H), 2.35-2.58 (m, 2H), 3.28-3.55 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.13(d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.24-7.35 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	523	521	forma S
596		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 3.35 (dd, 1H, J = 9.1, 5.4 Hz), 3.59 (dd, 1H, J = 10.1, 9.1 Hz), 4.01 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 10.1, 5.4 Hz), 4.63 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H), 10.77 (s, 1H).	512	510	forma R
597		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 3.36 (dd, 1H, J = 9.1, 5.4 Hz), 3.60 (dd, 1H, J = 9.7, 9.1 Hz), 4.07-4.18 (m, 1H), 4.33 (dd, 1H, J = 9.7, 5.4 Hz), 4.60 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 6.33 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 4H), 10.73 (s, 1H).	508	506	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Posición alfa de un grupo carbonilo (amida): forma R
598		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 3.35 (dd, 1H, J = 8.5, 6.0 Hz), 3.60 (dd, 1H, J = 9.3, 8.5 Hz), 4.06-4.17 (m, 1H), 4.32 (dd, 1H, J = 9.3, 6.0 Hz), 4.59 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 6.33 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.23-7.36 (m, 5H), 7.38-7.41 (m, 1H), 10.73 (s, 1H).	526	524	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Posición alfa de un grupo carbonilo (amida): forma R

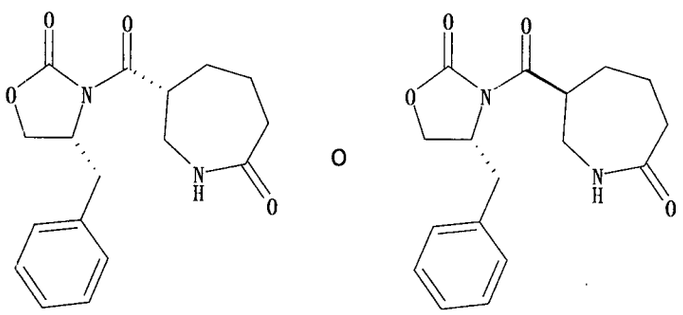
599		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.34 (s, 6H), 3.35 (dd, 1H, J = 9.7, 6.0 Hz), 3.60 (dd, 1H, J = 9.7, 8.9 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 8.9, 6.0 Hz), 4.54 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 10.74 (s, 1H).	522	520	forma R
600		^{1}H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.32 (s, 6H), 3.35 (dd, 1H, J = 8.6, 6.2 Hz), 3.60 (dd, 1H, J = 9.3, 8.6 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 9.3, 6.2 Hz), 4.53 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.23-7.37 (m, 6H), 10.73 (s, 1H).	540	538	forma R
601		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.33 (s, 6H), 3.36 (dd, 1H, J = 9.1, 5.8 Hz), 3.59 (dd, 1H, J = 9.1, 8.7 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 8.7, 5.8 Hz), 4.55 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.13 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 3H), 10.73 (s, 1H).	506	504	forma R
602		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.33 (s, 6H), 3.36 (dd, 1H, J = 9.2, 5.5 Hz), 3.60 (dd, 1H, J = 9.2, 9.5 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 9.5, 5.5 Hz), 4.54 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 7.25-7.33 (m, 4H), 10.73 (s, 1H).	524	522	forma R
603		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.32 (s, 6H), 3.35 (dd, 1H, J = 8.7, 5.8 Hz), 3.60 (dd, 1H, J = 9.5, 8.7 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 9.5, 5.8 Hz), 4.55 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 7.28 (dd, 2H, J = 6.6, 2.2 Hz), 7.48 (dd, 2H, J = 6.6, 2.2 Hz), 10.76 (s, 1H).	540	538	forma R
604		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.35 (s, 3H), 3.12-3.17 (m, 2H), 3.47-3.51 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.34-7.44 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.78 (s, 1H), 10.62 (s, 1H).	461	459	Diastereómero único (racémico) Isómero geométrico del Ejemplo 605
605		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.14 (s, 3H), 3.27-3.29 (m, 1H), 3.33-3.34 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.34-7.45 (m, 5H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 10.46 (s, 1H).	461	459	Diastereómero único (racémico) Isómero geométrico del Ejemplo 604

En el Cuadro 2, la Información de Estructura A, B, C, D y E (Ejemplos 255, 256, 275, 277, 307, 309, 397, 398, 404 y 405) es la información sobre el enantiómero que se origina de un átomo de carbono asimétrico en una α-posición de un grupo carbonilo. Dicho enantiómero se aisló y purificó de acuerdo con un método similar a la Etapa de soporte 2 del

método de preparación 3-1 anterior.

Información de la estructura A (Ejemplos 255 y 256)

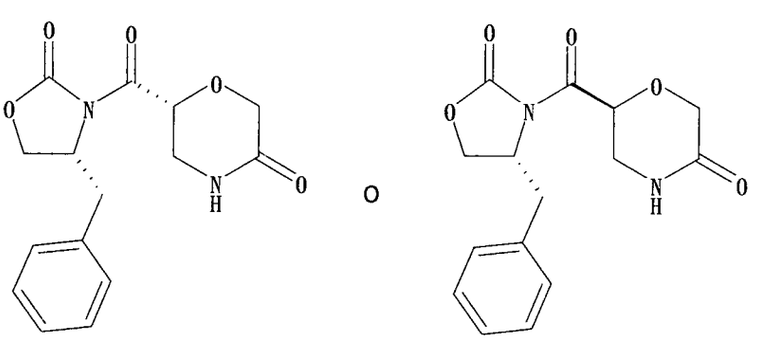
El ejemplo 255 se sintetizó usando un componente de polaridad alta obtenido entre el siguiente Compuesto [60] o Compuesto [61] obtenido por cromatografía en capa fina de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo). El Ejemplo 256 se sintetizó usando un componente de polaridad baja.



[60] o [61]

Información de estructura B (Ejemplos 275 y 277)

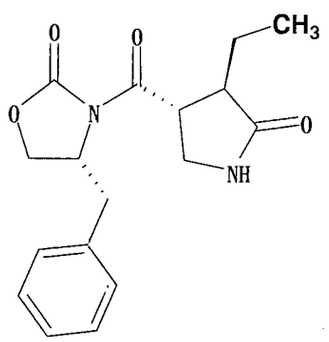
El Ejemplo 275 se sintetizó usando un componente de polaridad baja entre el siguiente Compuesto [62] o Compuesto [63] obtenido por cromatografía en capa fina de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=1/3). El Ejemplo 277 se sintetizó usando un componente de polaridad alta.



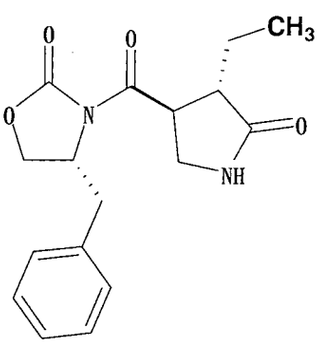
[62] o [63]

Información de estructura C (Ejemplos 307 y 309)

El Ejemplo 307 se sintetizó usando un componente de polaridad baja entre el siguiente Compuesto [64] o El Compuesto [65] obtenido por cromatografía en capa fina del gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=1/1). El Ejemplo 309 se sintetizó usando un componente de polaridad alta.



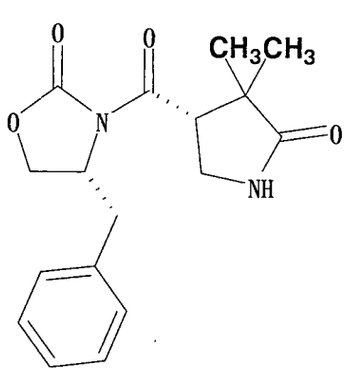
o



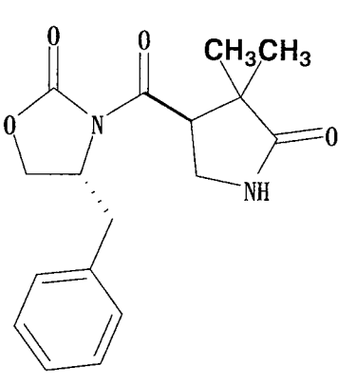
[64] [65]

Información de estructura D (Ejemplos 397 y 398)

El Ejemplo 397 se sintetizó usando un componente de polaridad baja entre el siguiente Compuesto [66] o Compuesto [67] obtenido por cromatografía en capa fina de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=3/7). El Ejemplo 398 se sintetizó usando un componente de polaridad alta.



o



[66] [67]

Información de estructura E (Ejemplos 404 y 405)

El Ejemplo 404 se sintetizó usando un componente de polaridad baja entre el siguiente Compuesto [68] o el Compuesto [69] obtenido por

cromatografía en capa fina de gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetato de etilo=1/1). El ejemplo 405 se sintetizó usando un componente de polaridad alta.

Ejemplo de ensayo

Se calculó la actividad inhibitoria de SGLT1 de un compuesto de ensayo (valor CI_{50}) basado en una cantidad de ingreso en una célula de un α-metil-D-glucopiranósido marcado (^{14}C-AMG) que es transportado por SGLT1.

1) Construcción del plásmido que expresa SGLT1 humano

Un fragmento de ADN que contiene un SGLT1 humano, en donde la secuencia de reconocimiento y escisión de NheI se añadió corriente arriba de una secuencia de consenso de Kozac de un vector; y un codón de detención (TAG) y una secuencia de reconocimiento y escisión de SalI se añadió exactamente corriente abajo de una región de codificación de SGLT1 humano, se amplificó por PCR usando pCMV6-hSGLT1 (OriGene) como molde. El fragmento de ADN purificado fue escindido por las enzimas de restricción NheI y SalI, y el fragmento obtenido se unió a pcADN3.1 (+) que se ha escindido con NheI y XhoI para construir un plásmido que expresa el SGLT1 humano. La secuencia de ácido nucleico del SGLT1 humano insertado en un vector fue completamente idéntico a la región de codificación de una secuencia de SGLT1 humano (Número de acceso NM_000343) registrado en GenBank. Además, una secuencia que conecta la secuencia de ácido nucleico insertada en el vector fue la esperada.

2) Establecimiento de líneas celulares estables que expresan SGLT1 humano

Un plásmido de expresión de SGLT1 humano pcADN-hSGLT1 se transfectó en células CHO-K1 por medio de Lipofectamine2000 (Invitrogen). Las células se cultivaron en presencia de G418 (Nakalai tesque) y se seleccionaron células resistentes a fármacos. Una línea celular que tiene la relación S/B más alta de una cantidad de captación de ^{14}C-AMG por célula tratada por medio de solvente a una cantidad de captación de ^{14}C-AMG por célula tratada por florizina (inhibidor de SGLT) se seleccionó de las células resistentes a fármacos como líneas celulares estables que expresan SGLT1 humano.

3) Evaluación de la actividad inhibitoria de SGLT1

La línea celular estable que expresa SGLT1 humano se sembró en células/pocillo $5x10^4$ en una placa de 96 pocillos BioCoat™ Poli-D-Lisina con tapa (Becton Dickinson and Company) y se cultivó a 37°C bajo 5% de CO_2 durante la noche. El medio se reemplazó con 100 µL/pocillo de un regulador de pH de Na(-) (140 mM de cloruro de colina, 2 mM de KCl, 1 mM de $MgCl_2$, 1 mM de $CaCl_2$, 10 mM de HEPES, 5 mM de Tris, pH 7.4) seguido por incubación durante 20 minutos a 37°C bajo 5% de CO_2. Después de remover el regulador de pH de Na(-), una solución del compuesto de prueba que se preparó del regulador de pH de Na(+) (140 mM de NaCl, 2 mM de KCl, 1 mM de $MgCl_2$, 1 mM de $CaCl_2$, 10 mM de HEPES, 5 mM de Tris, pH 7.4) que contiene BSA se agregó al mismo a 40 µL/pocillo. Además, el regulador de pH de Na(+) que contiene 8 kBq de ^{14}C-AMG y 2 mM de AMG se agregó al mismo a 40 µL/pocillo y se mezcló bien. El regulador de pH de Na(-) que contiene BSA se agregó a un pocillo vacío a 40 µL/pocillo y adicionalmente se agregó un regulador de pH de Na(+) que contiene 8 kBq de

^{14}C-AMG y 2 mM de AMG y se mezcló bien. Las células se incubaron durante 1 hora a 37°C bajo 5% de CO_2. Después de la reacción, las células se lavaron dos veces con 100 µL/pocillo de regulador de pH de lavado helado (100 mM de AMG, 140 mM de cloruro de colina, 2 mM de KCl, 1 mM de $MgCl_2$, 1 mM de $CaCl_2$, 10 mM de HEPES, 5 mM de Tris, pH 7.4), luego se lisaron en 50 µL/pocillo de una solución acuosa 0.2N de NaOH. El lisado celular se transfirió a OptiPlate96 (Perkin-Elmer) y se dispensaron 100 µL/pocillo de MicroScint-40 (Perkin-Elmer). La radioactividad se contó por TOPCOUNT NXT (Perkin-Elmer).

Se obtuvo un dato por la deducción del valor promedio (CPM) de los pocillos vacíos del valor promedio (CPM) de cada pocillo tratado. La relación de inhibición (%) se calculó por la siguiente fórmula. Índice de inhibición (%) = [(A-B)/A] x 100, en donde A es un dato del control del solvente y B es un dato de un compuesto de prueba. Los valores CI50 (50% de concentración de inhibición) de un compuesto de prueba se calculó con base en dos concentraciones que tienen el índice de inhibición antes como también después del 50% y sus índices de inhibición. Cada uno de los resultados de los Ejemplos 1 a 234 y Ejemplo 249 a 605 se muestra en los siguientes cuadros.

CUADRO 3

Ejemplo No.	CI_{50} SGLT1 humano (uM)	% de inhibición
1	0.004	
2	0.0034	
3	0.0062	
4	0.0086	
5	0.0069	
6	0.0072	
7	0.033	
8	0.02	
9	1.6	
10	5.5	
11	0.0046	
12	4.4	
13	0.25	
14	0.012	
15	0.04	
16	11.7	
17	0.066	
18	0.031	
19	0.033	
20	0.15	
21	0.68	
22	0.0047	
23	0.0074	
24	0.13	
25	0.0018	
26	0.0035	
27	0.023	
28	0.052	
29	0.024	
30	0.095	
31	0.27	
32	0.012	
33	0.0061	
34	0.0068	
35	0.015	
36	0.0094	
37	0.016	
38	0.13	
39	0.35	
40	0.65	
41	1.9	

42	0.19	
43	0.011	
44	0.034	
45	0.0043	
46	0.0037	
47	0.42	
48	0.0035	
49	0.012	
50	0.022	
51	0.08	
52	0.0037	
53	0.0038	
54	0.01	
55	0.018	
56	14.3	
57	0.23	
58	3.5	
59	0.044	
60	0.017	
61	0.021	
62	0.47	
63	2.4	
64	0.012	
65	0.04	
66	0.21	
67		29% (0.1 uM)
68	0.0067	
69	0.018	
70	0.0016	
71	0.0035	
72	0.0047	
73	0.013	
74	0.0031	
75	0.0039	
76	0.0017	
77	0.002	
78	0.0077	
79	0.022	
80	0.22	
81		43% (0.3 uM)
82	0.012	
83	0.011	
84	0.0072	
85	0.05	
86	0.054	
87	0.11	
88	0.017	
89	0.14	
90	0.034	
91	0.0018	
92	0.025	
93	0.031	
94	0.01	
95	0.0024	

96	0.37	
97	0.01	
98	0.03	
99	0.073	
100	0.0019	
101	0.0024	
102	0.0022	
103	0.005	
104	0.0098	
105	0.037	
106	0.0068	
107	0.044	
108		45% (0.1 uM)
109	0.065	
110	0.085	
111	0.046	
112	0.083	
113	0.012	
114	0.027	
115	0.041	
116	0.0061	
117	0.0014	
118	9.3	
119	0.57	
120	0.0045	
121	0.011	
122		9% (1 uM)
123	0.005	
124	0.17	
125	0.017	
126	0.0012	
127	0.0014	
128	0.017	
129	0.028	
130	0.0013	
131	0.0063	
132	0.0009	
133	0.011	
134	0.0068	
135	0.011	
136	0.028	
137	0.014	
138	0.0015	
139	0.0017	
140	0.0011	
141	0.0055	
142	0.0092	
143	0.0065	
144	0.0013	
145		43% (1 uM)
146		38% (0.1 uM)
147	0.015	
148	0.01	

149	0.0095	
150	0.0077	
151	0.019	
152	0.0093	
153	0.0033	
154	0.0011	
155	0.019	
156	0.0027	
157	0.013	
158	0.0034	
159	0.017	
160	0.011	
161	0.022	
162	0.019	
163	0.0071	
164	0.0026	
165	0.022	
166	0.0029	
167	0.015	
168	0.036	
169		4% (0.1 uM)
170	0.003	
171	0.0083	
172	0.0055	
173	0.013	
174		9% (1 uM)
175		40% (0.1 uM)
176	0.055	
177	0.056	
178	0.014	
179	0.019	
180		-10% (0.3 uM)
181	0.0043	
182	0.0038	
183	20.1	
184		3% (0.03 uM)
185	0.066	
186	0.075	
187	0.042	
188	0.023	
189	0.2	
190	0.13	
191	0.054	
192		6% (0.3 uM)
193	0.0013	
194	0.0007	
195	0.0083	

196	0.0048	
197	0.18	
198	0.067	
199		40% (0.3 uM)
200	0.12	
201	0.093	
202	0.012	
203	0.0014	
204	0.018	
205	0.0036	
206	0.0048	
207	0.0047	
208	0.0013	
209	0.0092	
210	0.0059	
211	0.017	
212	0.0058	
213	0.014	
214	0.0023	
215	0.0014	
216	0.0087	
217	0.0062	
218		26% (0.1 uM)
219		20% (0.1 uM)
220		16% (0.1 uM)
221		15% (0.1 uM)
222	0.0041	
223	0.0023	
224	0.0063	
225	0.0039	
226	0.0033	
227	0.0021	
228	0.0086	
229	0.0031	
230	0.012	
231	0.0067	
232	0.032	
233	0.02	
234	0.0074	

CUADRO 4

Ejemplo No.	CI_{50} SGLT1 humano (uM)	% de inhibición
235	0.0034	
236	0.00535	
237	0.00385	
238	0.0079	
239	0.007	
240	0.02	
241	0.00995	
242	0.009	
243	0.014	
244	0.008	
245	0.019	
246	0.0115	
247	0.022	
248	0.025	
249	0.039	
250	0.0034	
251		41% (0.1 uM)
252		7% (0.03 uM)
253	0.014	
254		49% (0.3 uM)
255		7% (0.3 uM)
256		3% (0.3 uM)
257	0.076	
258	0.023	
259		20% (0.1 uM)
260	0.023	
261	0.00377	
262	0.006	
263	0.37	
264	0.039	
265		17% (0.1 uM)
266	0.045	
267	0.081	
268	0.0085	
269	0.092	
270	0.045	
271	0.29	
272	0.037	
273	0.027	
274	0.18	
275		48% (0.1 uM)

278		34% (0.1 uM)
279	0.0175	
280	0.0098	
281	0.0215	
282	0.0099	
283	0.11	
284	0.075	
285	0.021	
286	0.03	
287	0.012	
288	0.0115	
289	0.0045	
290	0.0055	
291	0.0051	
292		43% (0.1 uM)
293		27% (0.1 uM)
294	0.0245	
295	0.029	
296		48% (0.1 uM)
297	0.071	
298		38% (0.1 uM)
299	0.033	
300	0.038	
301	0.063	
302	0.0015	
303	0.0047	
304	0.01	
305	0.029	
306	0.013	
307	0.006	
308	0.016	
309	0.049	
310		42% (0.1 uM)
311	0.0175	
312	0.022	
313	0.0195	
314	0.015	
315	0.0155	
316	0.039	
317		40% (0.1 uM)
318	0.0032	
319	0.028	
320	0.003	
321	0.022	
322	0.0047	
323	0.0048	
324	0.0022	

325	0.047	
326	0.015	
327		15% (0.3 uM)
328	0.029	
329		35% (0.3 uM)
330		11% (0.3 uM)
331	0.022	
332	0.022	
333	0.02	
334	0.0063	
335	0.016	
336	0.025	
337	0.032	
338	0.017	
339	0.057	
340	0.016	
341	0.06	
342	0.045	
343	0.0072	
344	0.00335	
345	0.0079	
346	0.0027	
347		11% (0.3 uM)
348		26% (0.3 uM)
349	0.072	
350	0.025	
351	0.032	
352	0.014	
353	0.016	
354	0.079	
355	0.0315	
356	0.011	
357	0.031	
358	0.017	
359	0.039	
360	0.0015	
361		33% (0.1 uM)
362	0.03	
363	0.013	
364	0.0083	
365	0.018	
366	0.02	
367	0.0115	
368	0.056	
369	0.015	
370	0.00635	
371	0.036	

372	0.014	
373	0.0053	
374	0.0088	
375	0.013	
376	0.031	
377	0.0097	
378	0.021	
379	0.00525	
380	0.00675	
381	0.0115	
382	0.012	
383	0.014	
384	0.048	
385	0.007	
386	0.035	
387	0.0125	
388	0.00535	
389	0.015	
390	0.0094	
391	0.00375	
392	0.0057	
393	0.00525	
394	0.015	
395	0.013	
396	0.031	
397	0.016	
398		7% (0.1 uM)
399	0.019	
400	0.015	
401	0.013	
402	0.017	
403	0.012	
404	0.018	
405		29% (0.1 uM)
406	0.00785	
407	0.0076	
408	0.008	
409	0.012	
410	0.022	
411	0.0044	
412	0.01095	
413		48% (0.1 uM)
414	0.01145	
415	0.013	
416	0.015	
417	0.0043	
418	0.00235	

419	0.00475	
420	0.047	
421	0.02	
422	0.014	
423	0.016	
424	0.0071	
425	0.00185	
426	0.00205	
427		49% (0.1 uM)
428		31% (0.1 uM)
429		40% (0.1 uM)
430		8% (0.1 uM)
431		21% (0.1 uM)
432		14% (0.1 uM)
433		8% (0.1 uM)
434	0.021	
435	0.00345	
436	0.019	
437	0.0045	
438	0.0031	
439		45% (0.1 uM)
440	0.037	
441	0.009	
442	0.015	
443	0.011	
444	0.01	
445	0.0067	
446	0.0056	
447	0.0047	
448	0.0043	
449	0.0023	
450	0.0081	
451	0.0033	
452	0.0017	
453	0.0017	
454	0.002	
455	0.0031	
456	0.0034	
457	0.0037	
458	0.0059	
459	0.0048	
460	0.0021	
461	0.0014	
462	0.0034	
463	0.0011	
464	0.0014	
465	0.0017	
466	0.016	

467	0.026	
468	0.017	
469	0.0052	
470	0.007	
471	0.015	
472	0.0047	
473	0.0075	
474	0.0073	
475	0.0031	
476	0.021	
477	0.025	
478	0.036	
479		46% (0.1 uM)
480	0.0068	
481	0.0087	
482	0.012	
483	0.059	
484	0.0042	
485	0.0041	
486	0.0065	
487	0.023	
488	0.018	
489	0.011	
490	0.0076	
491	0.0065	
492	0.019	
493	0.0082	
494	0.0091	
495	0.022	
496	0.0069	
497	0.0033	
498	0.07	
499		4% (0.1 uM)
500		19% (0.1 uM)
501	0.069	
502	0.081	
503		-17% (0.1 uM)
504	0.023	
505	0.011	
506	0.0047	
507		50% (0.1 uM)
508	0.02	
509	0.038	
510	0.0083	
511	0.0079	
512	0.016	
513	0.0032	

514	0.004	
515	0.012	
516	0.0083	
517	0.0038	
518	0.011	
519	0.013	
520	0.018	
521	0.00515	
522	0.0053	
523	0.00215	
524	0.027	
525	0.018	
526	0.0092	
527	0.0085	
528	0.0036	
529	0.0023	
530		40% (0.1 uM)
531	0.03	
532		26% (0.1 uM)
533	0.0021	
534	0.0018	
535	0.0028	
536		15% (0.1 uM)
537		1% (0.1 uM)
538		33% (0.1 uM)
539		35% (0.1 uM)
540	0.048	
541		24% (0.1 uM)
542		18% (0.1 uM)
543		15% (0.1 uM)
544		21% (0.1 uM)
545		9% (0.1 uM)
546	0.0057	
547	0.043	
548		3% (0.1 uM)
549		41% (0.1 uM)
550		29% (0.1 uM)
551		42% (0.1 uM)
552		8% (0.1 uM)
553		31% (0.1 uM)
554		32% (0.1 uM)
555	0.024	
556		23% (0.1 uM)

561	0.0055	
562	0.013	
563		57% (0.00265 uM)
564	0.045	
565	0.011	
566		22% (0.3 uM)
567	0.014	
568		27% (0.3 uM)
569		29% (0.1 uM)
570	0.0087	
571	0.0093	
572	0.0051	
573	0.013	
574	0.017	
575	0.012	
576	0.019	
577	0.0067	
578	0.0085	
579	0.023	
580	0.0076	
581	0.012	
582		47% (0.1 uM)
583		48% (0.1 uM)
584	0.084	
585	0.013	
586	0.046	
587	0.04	
588	0.04	
589	0.055	
590	0.013	
591	0.019	
592	0.015	
593	0.01	
594	0.066	
595	0.01	
596	0.035	
597	0.06	
598	0.047	
599	0.027	
600	0.041	
601	0.031	
602	0.028	
603	0.016	
604	N.T	
605	N.T	

Formulaciones

Los ejemplos de formulación de la presente invención incluyen las siguientes formulaciones. Sin embargo, la presente invención no se considera limitada a las mismas.

Formulación 1 (Preparación de Cápsula)

1) Compuesto 1	30 mg
2) Microcelulosa cristalina	10 mg
3) Lactosa	19 mg
4) Estearato de magnesio	1 mg

1), 2), 3) y 4) se mezclan para llenar una cápsula de gelatina.

Formulación 2 (Preparación de comprimido)

1) Compuesto 1	10 g
2) Lactosa	50 g
3) Almidón de maíz	15 g
4) Carmelosa cálcica	44 g
5) Estearato de magnesio	1 g

La cantidad total de 1), 2) y 3) y 30 g de 4) se combinan con agua, se secan al vacío y luego se granulan. Los gránulos resultantes se mezclan con 14 g de 4) y 1 g de 5), y se prensan en comprimidos con una máquina de formación de comprimidos. Luego, se obtienen 1000 comprimidos donde Compuesto 1 (10 mg) está comprendido en cada comprimido.

Aplicación Industrial

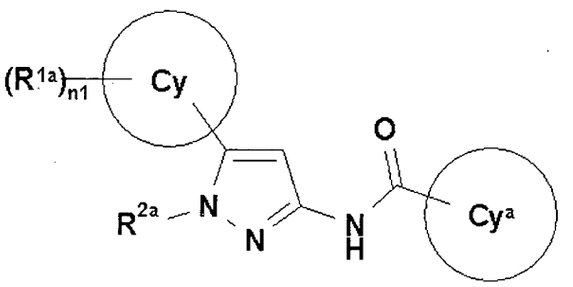
El compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es útil para el tratamiento y/o prevención de varias enfermedades o afecciones que se espera que sean mejoradas mediante el control de la actividad de SGLT1 ya que este tiene actividad

inhibitoria de SGLT1. Tales enfermedades o afecciones incluyen diabetes, por ejemplo, diabetes tal como diabetes tipo II, obesidad, complicaciones diabéticas (por ejemplo, retinopatía, nefropatía y neuropatía que se conocen como microangiopatía y enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardíaca isquémica y arteriosclerosis obliterante, que se conocen como macroangiopatía), cardiomiopatía hipertrófica, enfermedad cardíaca isquémica, cáncer y estreñimiento.

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

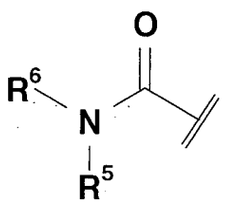
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables representado por la fórmula general [Ib]:



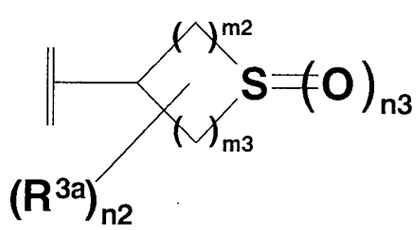
[Ib]

en donde anillo Cy es (1) arilo C_{6-10}, (2) cicloalquilo C_{3-8} o (3) cicloalquenilo C_{3-8}, n1 es 0, 1, 2, 3, o 4, R^{1a} es (1) un átomo de halógeno, (2) hidroxi, (3) carboxi, (4) un grupo alquilo C_{1-6}, (5) un grupo alquenilo C_{2-8}, (6) un grupo alquinilo C_{2-8}, (7) un grupo alcoxi C_{1-6}, (8) un grupo cicloalquilo C_{3-6}, (9) un grupo haloalquilo C_{1-6}, (10) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6}, (11) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}, (12) un grupo halo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}, (13) un grupo alquil C_{1-6}sulfonil alquilo C_{1-6}, (14) un grupo haloalquil C_{1-6} sulfonil alquilo C_{1-6}, (15) un grupo haloalquil C_{1-6} aminoalquilo C_{1-6}, (16) un grupo cicloalquil C_{3-6} alquinilo C_{2-6}, (17) un grupo haloalcoxi C_{1-6}, (18) un grupo carboxialcoxi C_{1-6}, (19) un grupo alquil C_{1-6} sulfanilo, (20) un grupo alquil sulfonilo C_{1-6}, (21) un grupo haloalquil sulfonilo C_{1-6}, (22) un grupo alquil C_{1-8} carbonilo, (23) un grupo alquil C_{1-6} oxicarbonilo, (24) un grupo representado por la Fórmula:

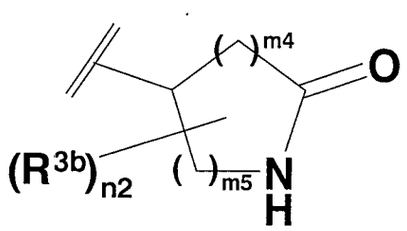


donde, R_5 es (a) un átomo de hidrógeno o (b) un grupo alquilo C_{1-6}, y R_6 es (a) un grupo alquilo C_{1-6} o (b) un grupo haloalquilo C_{1-6}, (25) un grupo heterociclo alquilo C_{1-6} saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre), o (26) un grupo heterociclo oxialquilo C_{1-6} saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre); con la condición de que cuando n1 es 2, 3, o 4, R^{1a} es igual o diferente, R^{2a} es (1) un grupo alquilo C_{1-8}, (2) un grupo cicloalquilo C_{3-8} alquilo C_{1-6}, (3) un grupo aril C_{6-10}, alquilo C_{1-6}, (4) un grupo heterociclo alquilo C_{1-6} saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre), (5) un grupo cicloalquilo C_{3-8}, (6) un grupo haloalquilo C_{1-6}, (7) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}, (8) un grupo halocicloalquilo C_{3-8}, (9) un grupo arilo C_{6-10} (el grupo arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de (a) un átomo de halógeno, (b) hidroxi, (c) un grupo alquilo C_{1-6}, (d) un grupo alquenilo C_{2-8}, (e) un grupo alquinilo C_{2-6}, (f) un grupo alcoxi C_{1-6}, (g) un grupo haloalquilo C_{1-6}, (h) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}, (i) un grupo haloalcoxi C_{1-6}, (j) un grupo hidoxialcoxi C_{1-6}, (k) un grupo alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6}, (l) un grupo carboxialcoxi C_{1-6}, (m) un grupo aril C_{6-10} alcoxi C_{1-6}, (n) un grupo alquil C_{1-6}sulfanil alcoxi C_{1-6}, (o) un grupo alquil C_{1-6}sulfonil alcoxi C_{1-6}, (p) un grupo aril C_{6-10} alcoxi C_{1-6} alcoxi C_{1-6}, (q) un grupo heterociclo alcoxi C_{1-6} saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros

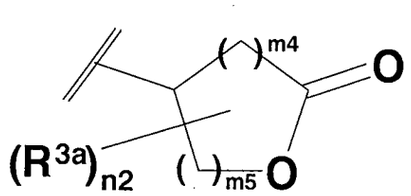
que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C_{1-6}), (r) un grupo heterociclo oxi saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, (s) un grupo cicloalquil C_{3-8}oxi, (t) un grupo alcoxi C_{1-6}carboniloxi, y (u) un grupo alquil sulfonilo C_{1-6}, o (10) un grupo heterociclo saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos alquilo C_{1-6}), y Anillo Cy^a es un grupo seleccionado de (1) un grupo representado por la Fórmula:



donde m2 es 1, 2 o 3, m3 es 1, 2 o 3, n3 es 1 o 2, (2) un grupo representado por la Fórmula:

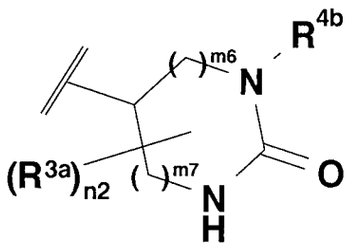


donde m4 es 0, 1, 2 o 3, m5 es 0, 1 o 2, siempre que la suma de m4 y m5 sea 1 o más, (3) un grupo representado por la Fórmula:

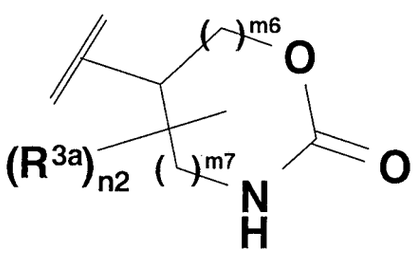


donde m4 es 0, 1, 2 o 3, m5 es 0, 1 o 2, siempre que la suma de m4 y m5 sea

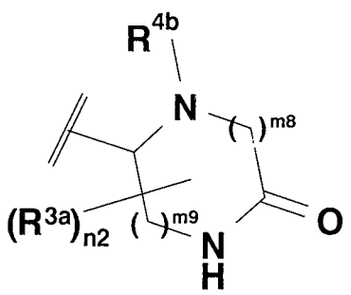
1 o más, (4) un grupo representado por la Fórmula:



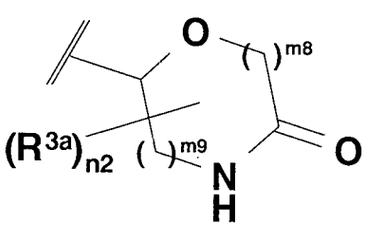
donde m6 es 0, 1 o 2, m7 es 0, 1 o 2, siempre que la suma de m6 y m7 es 1 o más, (5) un grupo representado por la Fórmula:



donde m6 es 0, 1 o 2, m7 es 0, 1 o 2, siempre que la suma de m6 y m7 es 1 o más, (6) un grupo representado por la Fórmula:



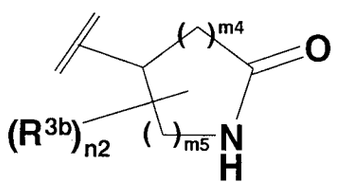
donde m8 es 1 o 2, m9 es 1 o 2, y (7) un grupo representado por la Fórmula:



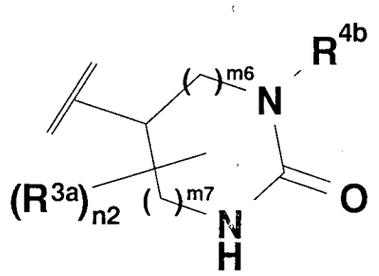
donde m8 es 1 o 2, m9 es 1 o 2, n2 es 0, 1, 2, 3, o 4, R^{3a} es (1) hidroxi, (2) un grupo alquilo C_{1-6} o (3) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6}, con la condición de que cuando n2 sea 2, 3, o 4, cada R^{3a} es igual o diferente, R^{3b} es (1) hidroxi, (2) un grupo alquilo C_{1-6} (que puede formar un grupo cicloalquilo C_{3-6} junto con el

carbono al que está unido y el carbono adyacente a éste) o (3) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6}, o (4) cuando dos R^{3b} se unen al mismo carbono, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo C_{3-6} junto con el carbono al que están unidos, siempre que cuando n2 sea 2, 3 o 4, cada R^{3b} es igual o diferente, y R^{4b} es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C_{1-6}, (3) un grupo carboxi alquilo C_{1-6}, (4) un grupo haloalquilo C_{1-6} o (5) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}.

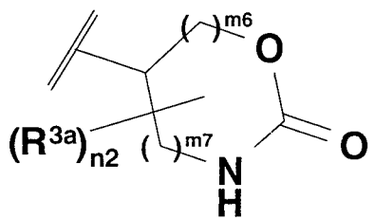
2. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el anillo Cy^a se selecciona de (1) un grupo representado por la Fórmula:



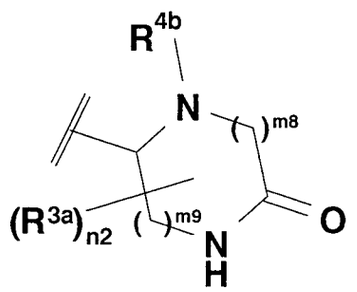
donde m4 es 0, 1, 2 o 3, m5 es 0, 1 o 2, siempre que la suma de m4 y m5 sea 1 o más, (2) un grupo representado por la Fórmula:



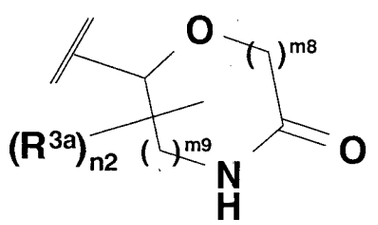
donde m6 es 0, 1 o 2, m7 es 0, 1 o 2, siempre que la suma de m6 y m7 sea 1 o más, (3) un grupo representado por la Fórmula:



donde m6 es 0, 1 o 2, m7 es 0, 1 o 2, siempre que la suma de m6 y m7 sea 1 o más, (4) un grupo representado por la Fórmula:



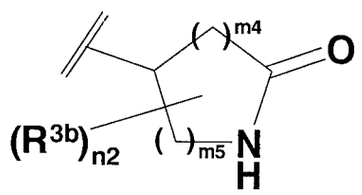
donde m8 es 1 o 2, m9 es 1 o 2, y (5) un grupo representado por la Fórmula:



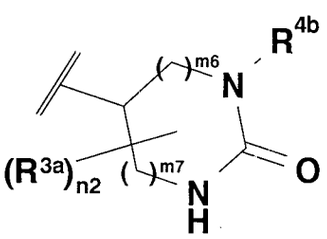
donde m8 es 1 o 2, m9 es 1 o 2, n2 es 0, 1, 2, 3 o 4, R^{3a} es (1) hidroxi,(2) un grupo alquilo C_{1-6}, o (3) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6}, con la condición de que cuando n2 sea 2, 3 o 4, cada R^{3a} es igual o diferente, R^{3b} es (1) hidroxi, (2) un grupo alquilo C_{1-6} (que puede formar un grupo cicloalquilo C_{3-6} junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente a éste) o (3) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6}, o (4) cuando dos R^{3b} se unen al mismo carbono, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo C_{3-6} junto con el carbono al que están unidos, siempre que cuando n2 sea 2, 3 o 4, cada R^{3b} es igual o diferente, y R^{4b} es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C_{1-6}, (3) un grupo carboxi alquilo C_{1-6}, (4) un grupo haloalquilo C_{1-6}, o (5) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}.

3.- El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente

aceptables de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el Anillo Cy^a se selecciona de (1) un grupo representado por la Fórmula:

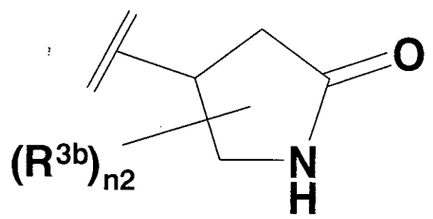


donde, m4 es 0, 1, 2 o 3, m5 es 0, 1 o 2, siempre que la suma de m4 y m5 sea 1 o más, y (2) un grupo representado por la Fórmula:

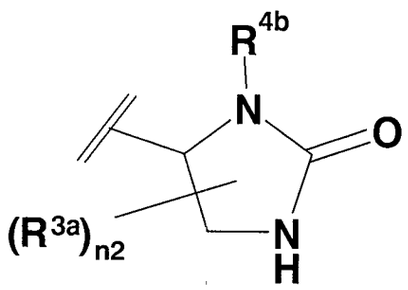


donde m6 es 0, 1 o 2, m7 es 0, 1 o 2, siempre que la suma de m6 y m7 es 1 o más, n2 es 0, 1, 2, 3 o 4, R^{3a} es (1) hidroxi, (2) un grupo alquilo C_{1-6} o (3) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6}, siempre que cuando n2 sea 2, 3 o 4, cada R^{3a} es igual o diferente, R^{3b} es (1) hidroxi, (2) un grupo alquilo C_{1-6} (que puede formar un grupo cicloalquilo C_{3-6} junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente a éste) o (3) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6}, o (4) cuando dos R^{3b} se unen al mismo carbono, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo C_{3-6} junto con el carbono al que están unidos, siempre que cuando n2 sea 2, 3 o 4, cada R^{3b} es igual o diferente, y R^{4b} es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C_{1-6}, (3) un grupo carboxi alquilo C_{1-6}, (4) un grupo haloalquilo C_{1-6}, o (5) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}.

4. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el anillo Cy^a se selecciona de (1) un grupo representado por la Fórmula:



donde n2 es 0, 1, 2, 3 o 4, y (2) un grupo representado por la Fórmula:



donde n2 es 0 o 1; R^{3a} es (1) hidroxi, (2) un grupo alquilo C_{1-6} o (3) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6}, y R^{3b} es (1) hidroxi, (2) un grupo alquilo C_{1-6} (que puede formar un grupo cicloalquilo C_{3-6} junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente a éste) o (3) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6}, o (4) cuando dos R^{3b} se unen al mismo carbono, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo C_{3-6} junto con el carbono al que están unidos, siempre que cuando n2 sea 2, 3 o 4, cada R^{3b} es igual o diferente, y R^{4b} es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C_{1-6}, (3) un grupo carboxi alquilo C_{1-6}, (4) un grupo haloalquilo C_{1-6}, o (5) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}.

5. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque el anillo Cy es arilo C_{6-10}.

6. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque el anillo Cy es fenilo.

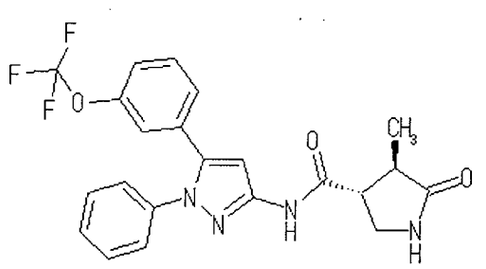
7. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6

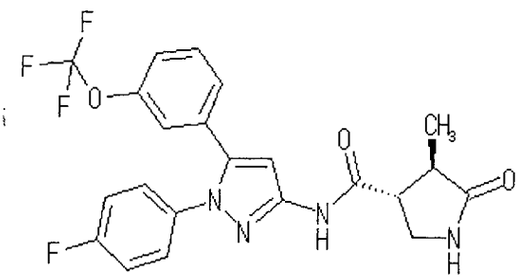
caracterizado además porque R^{1a} es (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C_{1-6}, (3) un grupo alcoxi C_{1-6}, (4) un grupo haloalquilo C_{1-6}, (5) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}, (6) un grupo halo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}, o (7) un grupo haloalcoxi C_{1-6}, con la condición de que cuando n1 es 2, 3, o 4, cada R^{1a} es igual o diferente.

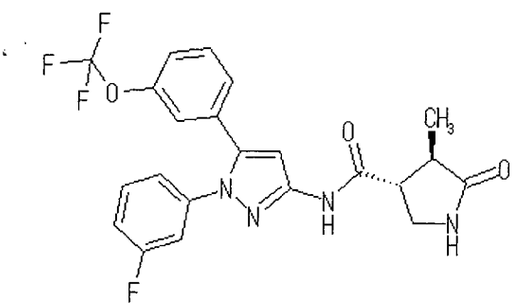
8. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R^{2a} es un grupo arilo C_{6-10} (el grupo arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo alquilo C_{1-6}, (c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y (d) un grupo carboxialcoxi C_{1-6}).

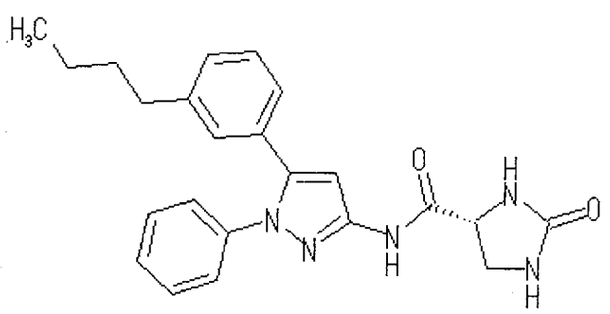
9.- El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque R^{2a} es un grupo fenilo (el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo alquilo C_{1-6}, (c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y (d) un grupo carboxialcoxi C_{1-6}).

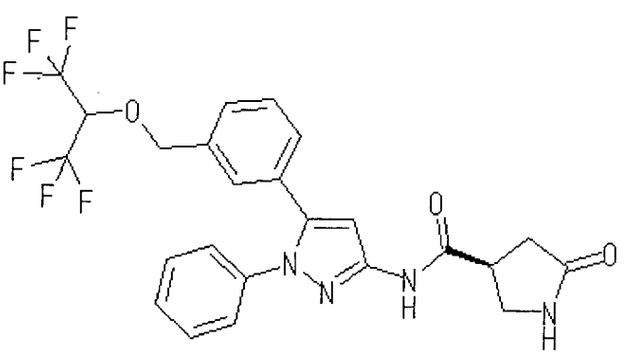
10.- El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto se selecciona de las siguientes Fórmulas:

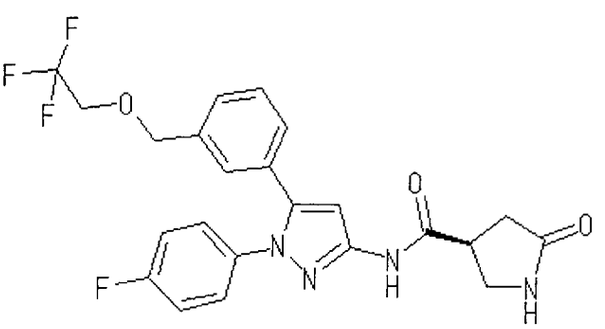


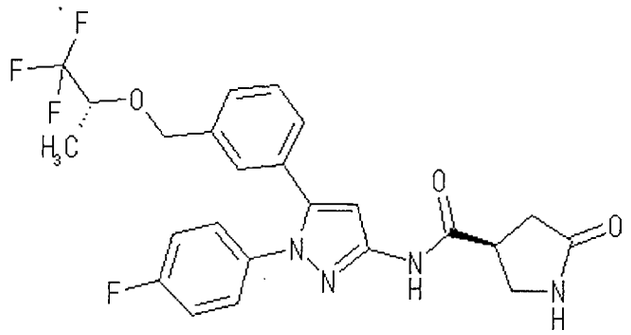


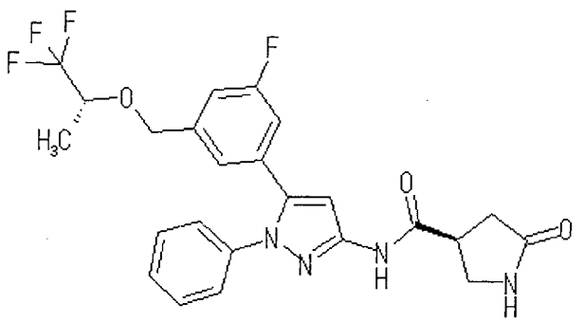


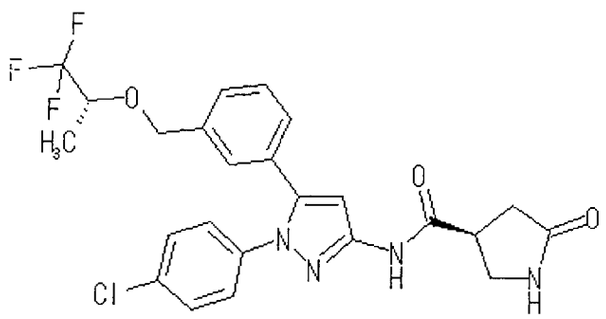


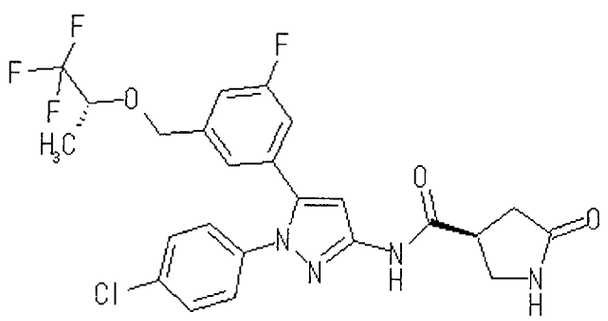


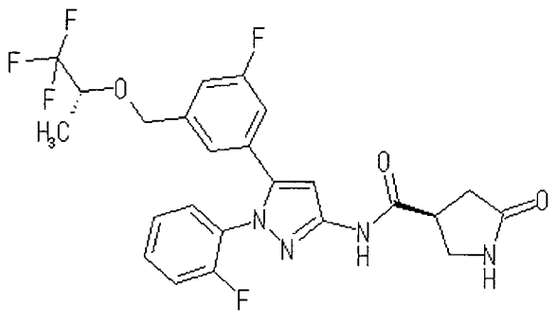


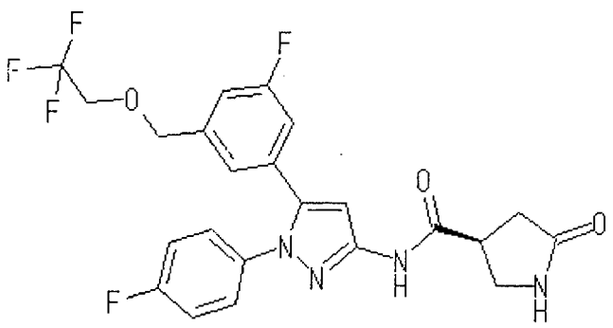


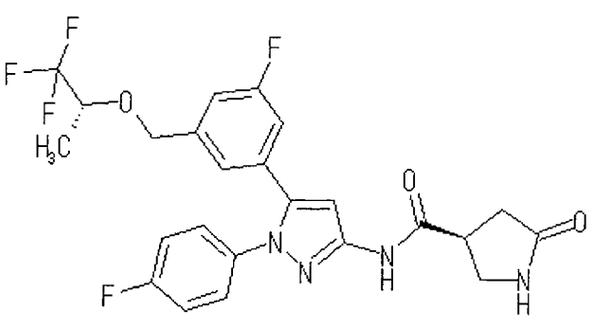


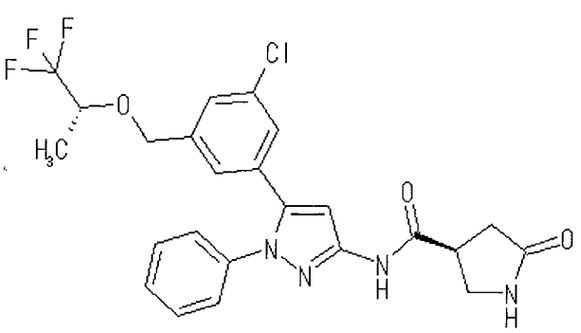


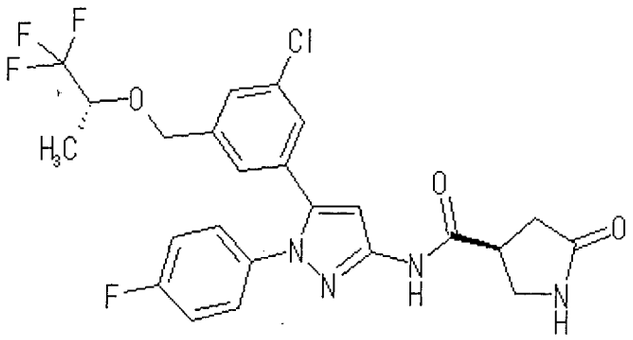


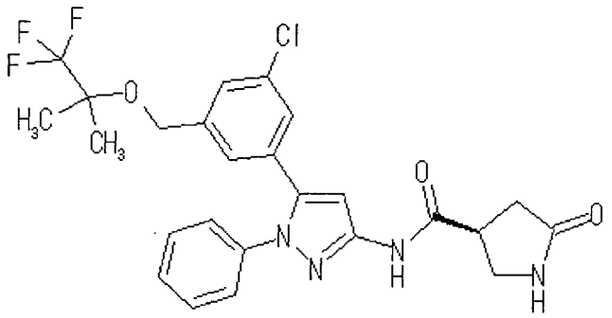




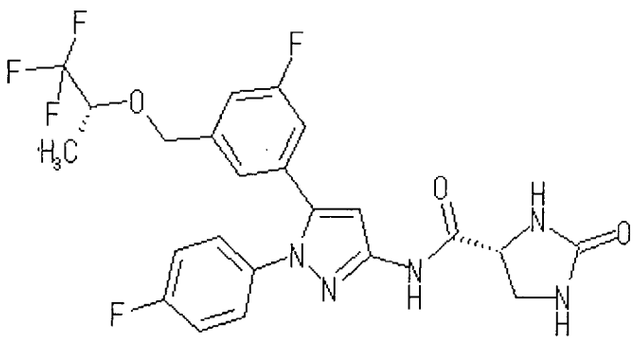








y



11.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un portador farmacéuticamente aceptable.

12.- Un inhibidor de SGLT1 que comprende un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

13.- Un agente para tratar o prevenir diabetes que comprende un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera

de las reivindicaciones 1 a 10.

14.- El agente para tratar o prevenir diabetes de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque la diabetes es diabetes mellitus tipo II.

15.- Un método para inhibir SGLT1 que comprende administrar a los mamíferos una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

16.- Un método para tratar o prevenir diabetes que comprende administrar a los mamíferos una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

17.- El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque la diabetes es diabetes mellitus tipo II.

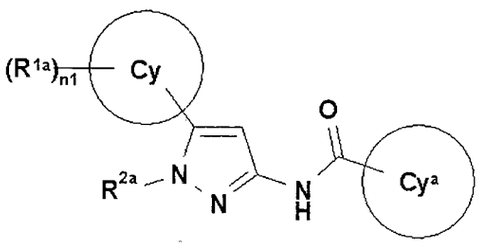
18.- El uso de un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para fabricar un inhibidor de SGLT1.

19.- El uso de un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para fabricar un agente para tratar o prevenir diabetes.

20.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 19, en donde la diabetes es diabetes mellitus tipo II.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Un compuesto de la siguiente Fórmula general [Ib]:



[Ib]

donde cada símbolo es el mismo como se definió en la descripción; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.