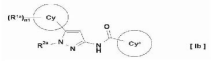
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	14 38962 0000 0000	2014-02-25 09:43:54	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 2
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	21236	$ 783750	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



1	**Titulo de la Invención**(200 caractares o espacios máximos)			
COMPUESTO PIRAZOL Y SU USO FARMACEUTICO				
2	**Datos del Solicitante / Titular**			
	Nombre:	JAPAN TOBACCO INC.	**Dirección Electrónica:**	sic@castellanosyco.co
	Dirección:	2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422, JAPON	**Domicilio/País de constitución:**	JAPON - TOKYO - MINATO-KU
	Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE **Número:** 90004800215-			
3	**Solicitantes**			

	Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1.	JAPAN TOBACCO INC.	NN	90004800215

4	Datos del Inventor			
	Nombre:	TOMOYA MIURA	**Dirección Electrónica:**	sic@castellanosyco.co
	Dirección:	Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc., 1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1125, JAPON	**Domicilio/País de constitución:**	JAPON - OSAKA - TAKATSUKI

Identificación:

- ☐ CEDULA DE CIUDADANIA
- ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
- ☐ EMPRESA EXTRANJERA
- ☐ NIT
- ☐ PASAPORTE
- ☒ No Aplica

Número: -

5	Inventor(es)	
	Apellidos - Nombres	**Domicilio**
1.	MIURA TOMOYA	JAPON
2.	OGOSHI YOSUKE	JAPON
3.	UEYAMA KAZUHITO	JAPON
4.	MOTODA DAI	JAPON
5.	IWAYAMA TOSHIHIKO	JAPON
6.	SUZAWA KOICHI	JAPON
7.	NAGAMORI HIRONOBU	JAPON
8.	UENO HIROSHI	JAPON

9.	TAKAHASHI AKIHIKO	JAPON
10.	SUGIMOTO KAZUYUKI	JAPON

6	Datos Inventor(es)

	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	JAPON	OSAKA	TAKATSUKI	Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc., 1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1125, JAPON
2.	JAPON	OSAKA	TAKATSUKI	Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc., 1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1125, JAPON
3.	JAPON	OSAKA	TAKATSUKI	Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc., 1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1125, JAPON
4.	JAPON	OSAKA	TAKATSUKI	Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc., 1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1125, JAPON
5.	JAPON	OSAKA	TAKATSUKI	Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc., 1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1125, JAPON

6.	JAPON	OSAKA	TAKATSUKI	Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc., 1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1125, JAPON
7.	JAPON	OSAKA	TAKATSUKI	Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc., 1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1125, JAPON
8.	JAPON	OSAKA	TAKATSUKI	Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc., 1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1125, JAPON
9.	JAPON	OSAKA	TAKATSUKI	Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc., 1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1125, JAPON
10.	JAPON	OSAKA	TAKATSUKI	Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc., 1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569-1125, JAPON

7	**Datos del Representante Legal / Apoderado**		
Nombre:	MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	**Dirección Electrónica:**	sic@castellanosyco.co
Dirección:	CALLE 94A 7A 09	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.

Identificación:

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA

☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT

☐ PASAPORTE

Número: 39779654-

Presentación de Poder

Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	**Datos Solicitud: PCT / WO**		
Número Solicitud:	PCT/JP2012/072066	**Fecha Solicitud:**	30/08/2012

Número Publicacion:	WO 2013/031922 A1	Fecha Publicacion:	07/03/2013

9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha _
1.	JAPON	JP	2011-188121	31/08/2011
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/573433	06/09/2011

10	Reivindicaciones

Número reivindicaciones:	20	Pago Reivindicaciones:	Si

11	Reducción de tasas.

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

☐ SI ☒ NO

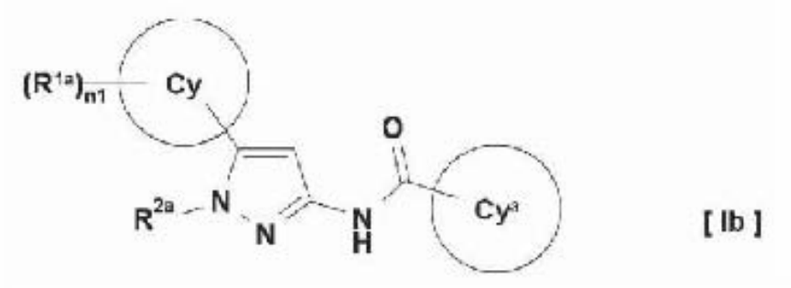
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

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

12	Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☐ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☒ Artes finales 12 x 12 cm
☒ Poderes, si fuere el caso
☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos



[Ib]

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 mala en 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 pacientes diabéticos se origina en la manifestación elevada de este SGLT1 en el intestino delgado.

A partir de este conocimiento, se espera que un inhibidor de SGLT1 normalice el nivel de glucemia, debido a que bloquea la absorción de azúcar del intestino delgado. En consecuencia, se considera que el inhibidor 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 mediante el control del flujo de entrada del azúcar en el interior del cuerpo (bibliografía no patente 1 y 2).

Además, se reconoce que la manifestación de SGLT1 en una célula muscular cardíaca. GLUT1 y GLUT4 (Transportador de Glucosa Tipo 4) usualmente tienen un papel en la captación de glucosa en la célula muscular cardíaca y la contribución de SGLT1 es pequeña. Sin embargo, la manifestación de SGLT1 se induce en el músculo cardiaco del ratón en el que se introdujo el alelo mutante 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 el ratón que se sometió a tratamiento de isquemia miocárdica, y se informa que SGLT1 ha contribuido a la captación de glucosa en una célula muscular cardíaca en estos síntomas. Se considera que la glucosa incorporada por SGLT1 se acumula o metaboliza excesivamente dentro de una célula muscular cardíaca y no altera la célula. Se informa en el primer modelo de ratón que la acumulación de glucógeno en el músculo cardíaco está realmente controlada por el tratamiento de la florizina que es el inhibidor no selectivo SGLT.

A partir de estos conocimientos, se considera que el inhibidor de SGLT1 es efectivo en la cardiomiopatía hipertrófica y la enfermedad cardíaca isquemica por el control de la captación del exceso de glucosa en una célula muscular cardíaca (bibliografía no patente 3 y 4).

SGLT1 es estabilizado por el receptor del factor de crecimiento epidérmico (es decir, proteína superficial en muchos tipos de células cancerosas) en la célula cancerosa. 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 la cancerosa en forma continua. Cuando la glucosa no se suministra durante un período largo de tiempo, la célula se destruye a través de la autofagia.

A partir de estos conocimientos, se considera que el inhibidor SGLT1 controla el suministro de glucosa a la célula cancerosa, y muestra una actividad anticáncer (bibliografía no patentes 5 y 6).

Puesto que el carbohidrato en la dieta se degrada a monosacárido en el tracto gastrointestinal y se absorbe en el tracto gastrointestinal superior, no mucho azúcar podría alcanzar el tracto gastrointestinal inferior. Sin embargo, cuadno el se administran los fármacos los cuales retardan y/o inhiben laabsorció de glucosa, o una cantidad grande de polisacárido se ingiere, azúcar no digerida podría retenerse en el tracto gastrointestinal inferior y el azúcar no digerida retenida en el tracto gastrointestinal inferior podría causar diarrea osmóitca.

La cantidad de monosacárido en el tracto gastrointestinal inferior se incrementa por la inhibición de absorción de glucosa por un inhibidor SGLTI. Por lo tanto, se cree que un inhibidor SGLT1 es eficaz contra constipación.

[Documento no patente]

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

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

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

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

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

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

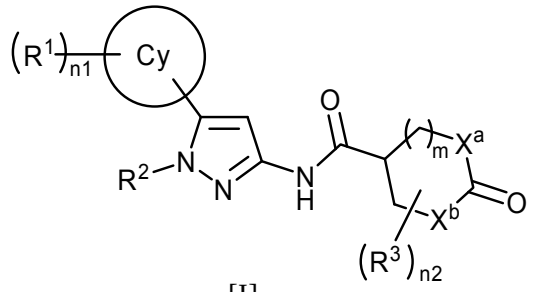
Problemas para resolver por la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto pirazol útil como medicamento que tiene actividad inhibidora 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}),

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 mellitas 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 para comercio 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

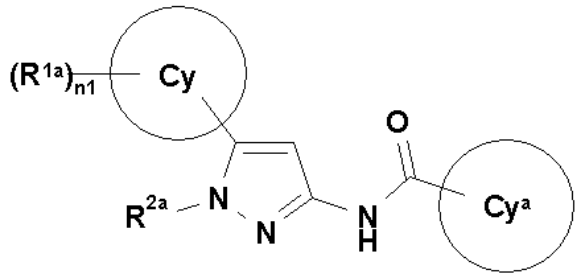
(b) un prospecto acerca de la composición farmacéutica que indica que la composición farmacéutica se puede usar o se debe usar para el tratamiento o prevención de diabetes mellitus tipo II.

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 prospecto 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} sulfanilo

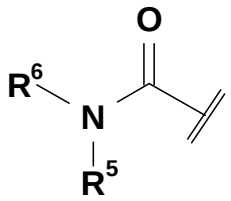
(20) un grupo alquil C_{1-6} sulfonilo

(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 hidroxi 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 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_{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 cicloalquil C_{3-8}oxi,

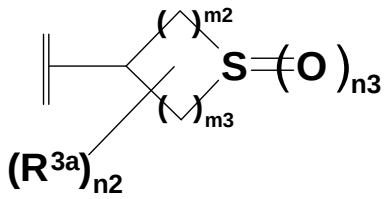
(t) un grupo alcoxi C_{1-6}carboniloxi, y

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

Anillo Cy^a es un grupo seleccionado de

(1) un grupo representado por la Fórmula:



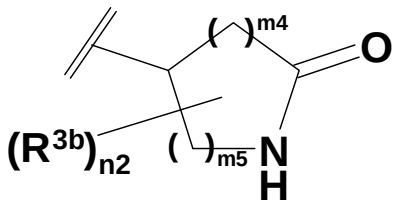
donde

m2 es 1, 2 o 3,

m3 es 1, 2 o 3,

n3 es 1 o 2,

(2) un grupo representado por la Fórmula:



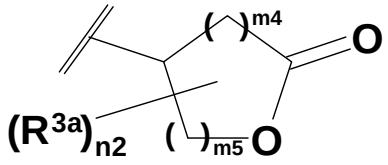
donde

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:



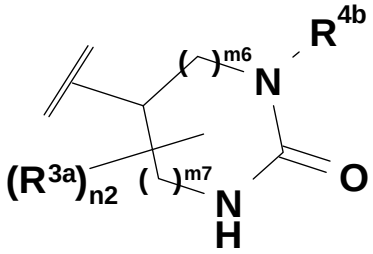
donde

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:



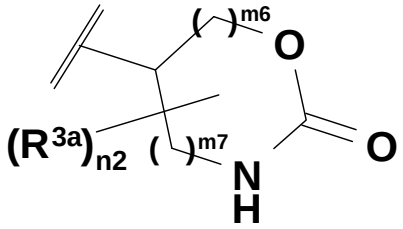
donde

m6 es 0, 1 o 2,

m7 es 0, 1 o 2,

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

(5) un grupo representado por la Fórmula:



donde

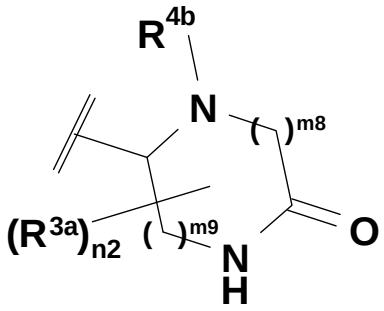
m6 es 0, 1 o 2,

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:

,

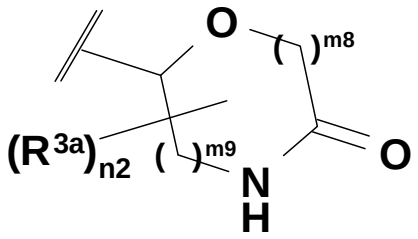


donde

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, R^{3a} puede ser 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 este) o

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

(4) cuando dos R^{3b} se unen al mismo carbono, forman 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} puede ser 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},

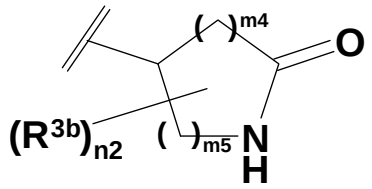
(4) un grupo haloalquilo C_{1-6} o

(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:



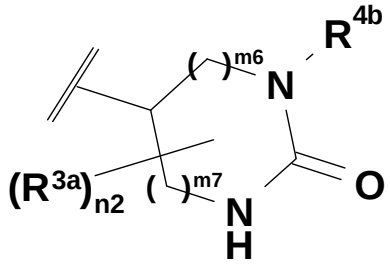
donde

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:



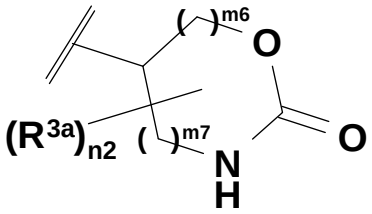
donde

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:



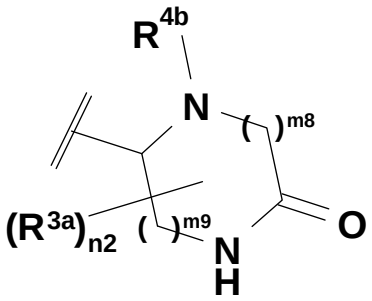
donde

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:

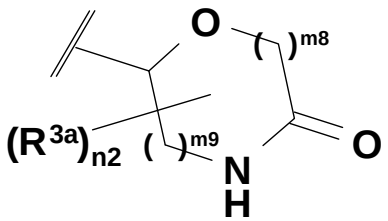


donde

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} puede ser 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 este) o

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

(4) cuando dos R^{3b} se unen al mismo carbono, forman 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} puede ser igual o diferente, y

R^{4b} es

(1) un átomo de hidrógeno,

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

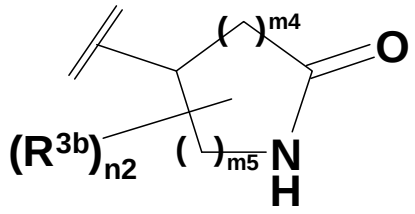
(3) un grupo carboxi alquilo C_{1-6},

(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:

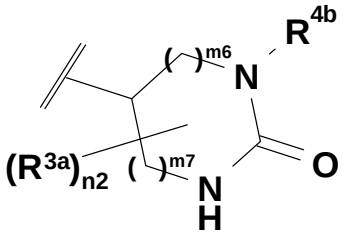


donde,

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} puede ser 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 este) o

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

(4) cuando dos R^{3b} se unen al mismo carbono, forman 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} puede ser 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

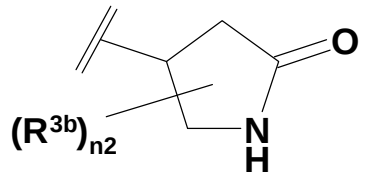
(5) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}.

Parrfo 23: El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente

aceptables de acuerdo con el párrafo 20, donde

El anillo Cy^a se selecciona de

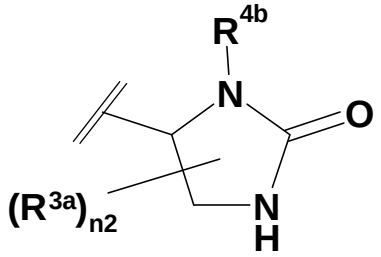
(1) un grupo representado por la Fórmula:



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 este) o

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

(4) cuando dos R^{3b} se unen al mismo carbono, forman 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} puede ser 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, R^{1a} puede ser 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

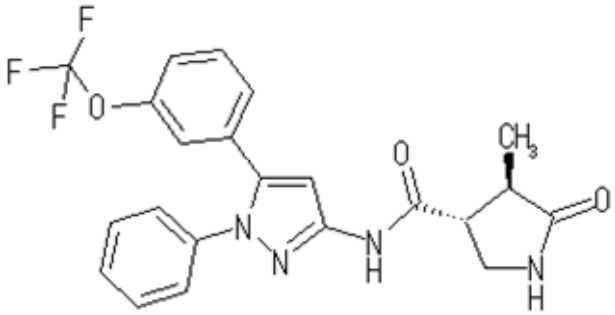
(a) un átomo de halógeno,

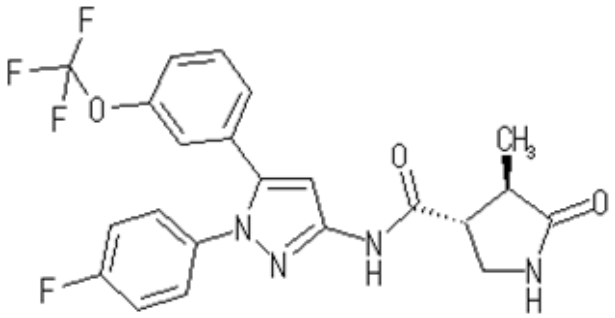
(b) un grupo alquilo C_{1-6},

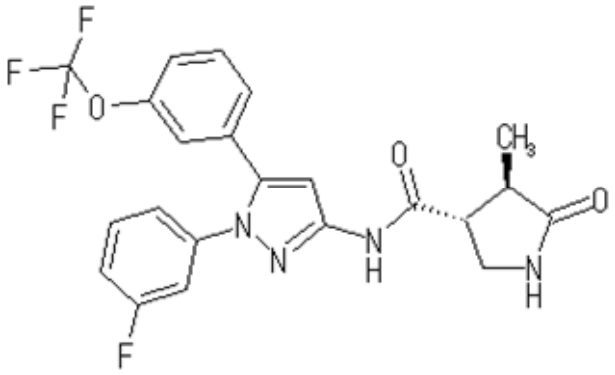
(c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y

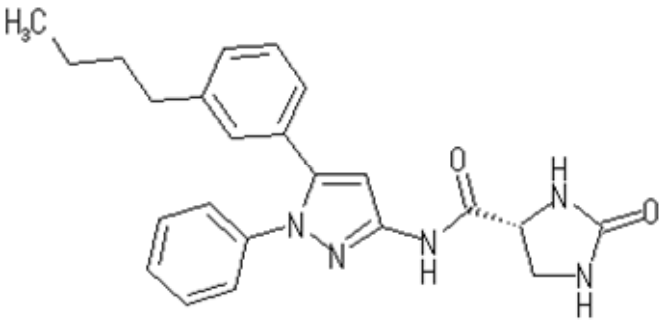
(d) un grupo carboxialcoxi C_{1-6}.)

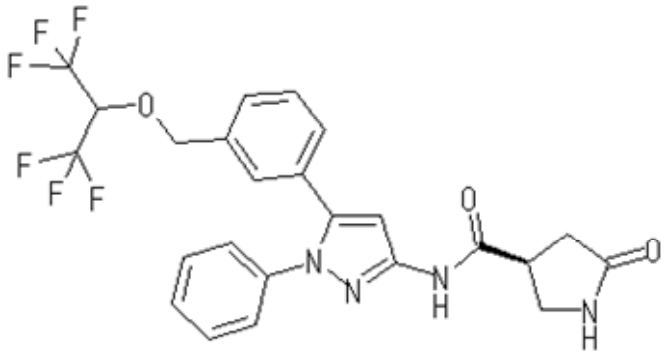
Párrafo 29: El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable del párrafo 20 donde el compuesto se selecciona de las siguientes Fórmulas:

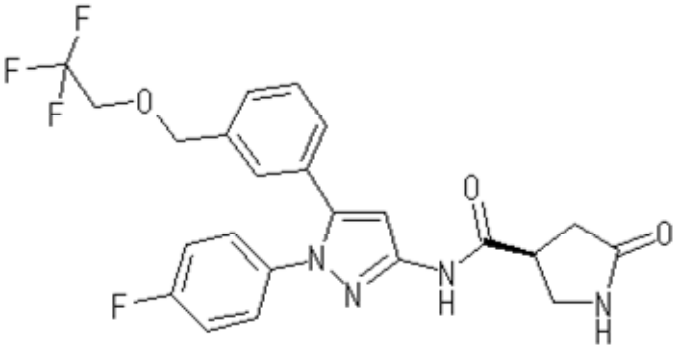


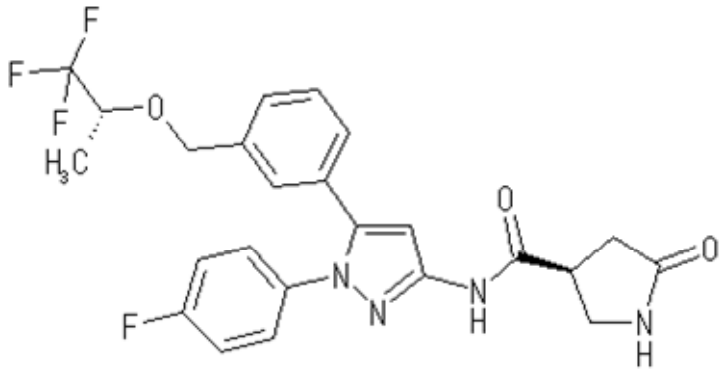


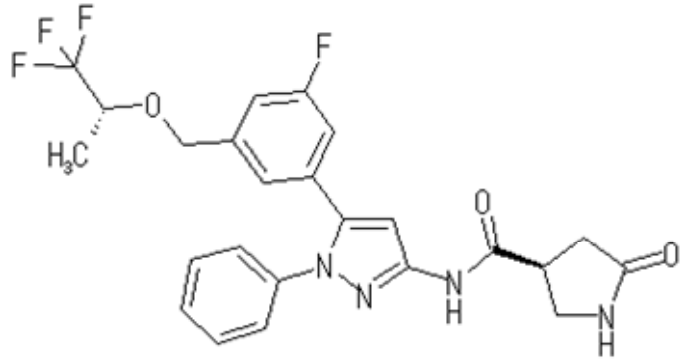


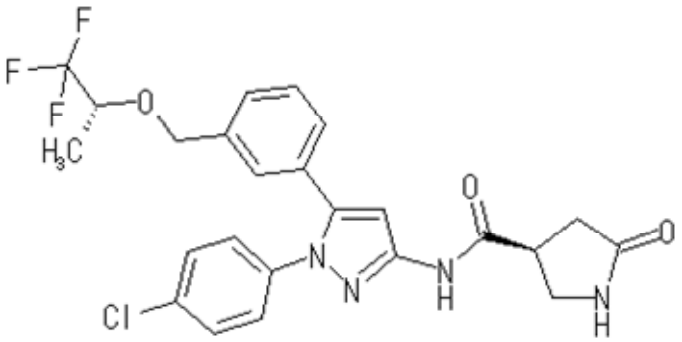


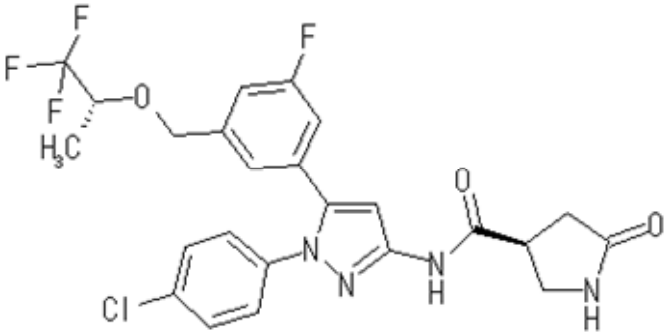


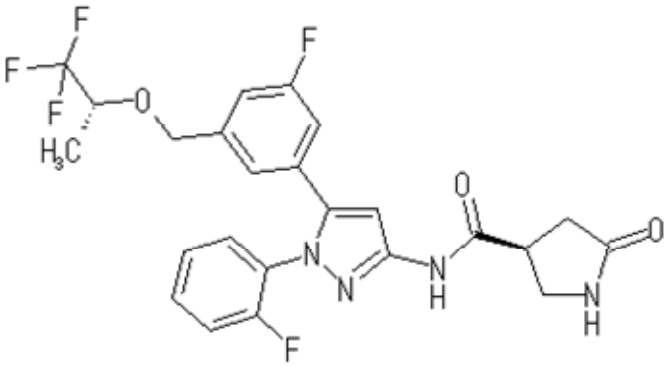


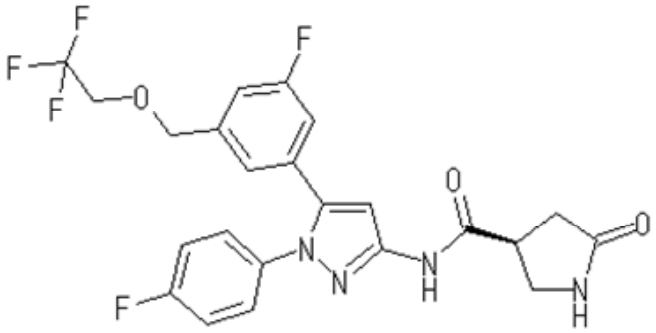


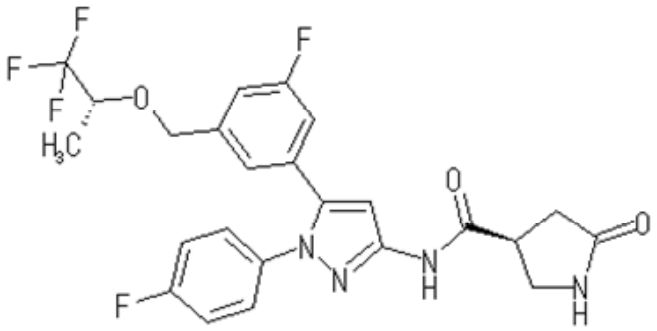


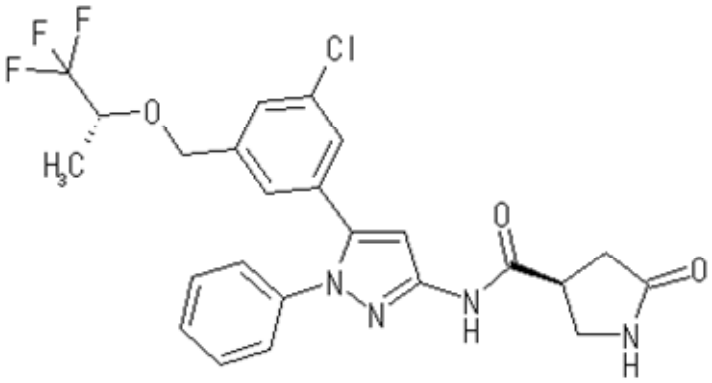


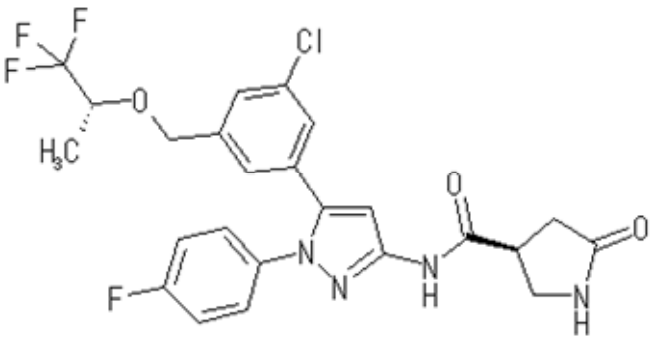


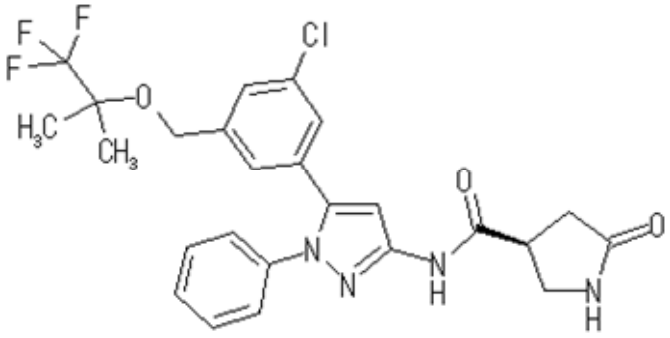




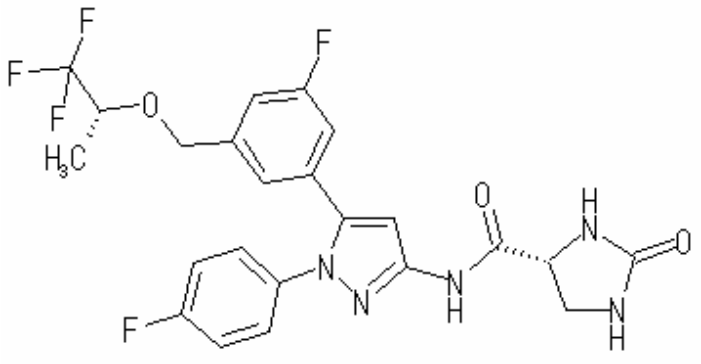








y



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 a 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 con 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 lo 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 prospecto 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 para comercio 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 prospecto 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 obstructiva de extremidades inferiores, 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 "está 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 hidrocarbonado saturado de una cadena lineal o una cadena ramificada que tiene 1-8 números de carbono, y el término grupo "alquilo C_{1-6}" significa el grupo hidrocarbonado saturado de una cadena lineal o una cadena ramificada que tiene 1-6 números 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, y

isopentilo.

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

Dentro de este 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 hidrocarbonado que tiene al menos un triple enlace de una cadena lineal o una cadena ramificada que tiene 2-6 números de carbono, y "grupo alquinilo C_{2-8}" significa un grupo hidrocarbonado que tiene al menos un enlace triple de una cadena lineal o a cadena ramificada que tiene 2-8 números 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 números 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 hidrocarbonado aromático que tiene 6-10 números 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 hidrocarbonado saturado monocíclico que tiene 3-8 números de carbono, y el grupo "cicloalquilo C_{3-6}" significa el grupo hidrocarbonado saturado monocíclico que tiene 3-6 números de carbono.

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

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

Un "grupo cicloalquenilo C_{3-8}" significa un grupo hidrocarbonado insaturado monocíclico que tiene 3-8 números 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 puede ser 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 ladefinición 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} puede ser 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} puede ser 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 laa 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} puede ser 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} puede ser igual o diferente.

Entre los grupos, 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 puede ser

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 puede ser 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} puede ser 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}" group significa un grupo en que el "arilo C_{6-10}" group de la definición mencionada anteriormente está mono- o di-sustituido sobre el grupo "alcoxi C_{1-6}" group de la definición mencionada anteriormente. When el grupo arilo C_{6-10}s están di-sustituidos, each grupo arilo C_{6-10} puede ser 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 "átomo de halógenos".

Cuando múltiples átomos de halógenos 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 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} sulfonil" 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, isopropilsulfonil (a saber, propano-2-sulfonil), n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo (a saber, 2-,etilpropanoano-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 alquil 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 “alquil 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 “alquilo C_{1-6}oxi 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 carbometoxi, etoxicarbonilo, carbopropoxi, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isocarbobutoxi, sec-butoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, isopentiloxicarbonilo, 2-metilbutoxicarbonilo, 1,1-dimetilcarbopropoxi, neopentiloxicarbonilo, 3,3-dimetilbutoxicarbonilo, 1-etilcarbopropoxi, 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 “alquil C_{1-6} sulfonil alquilo C_{1-6}" significa un grupo en que el grupo "alquil 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 alquil C_{1-6} sulfonilo están di-sustituidos, cada grupo alquil C_{1-6} sulfonilo puede ser igual o diferente. Un grupo preferible es un grupo que está mono-sustituido con un grupo alquil 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-sulfonilmetil), 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 alquil C_{1-4} sulfonil alquilo C_{1-3}. Más preferibles son etansulfonil-metilo y propan-2-sulfonilmetilo.

Un grupo “halo alquil C_{1-6} sulfonilo alquil C_{1-6}" significa un grupo en que el grupo "halo alquil 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 alquil C_{1-6} sulfonilo están di-sustituidos, cada grupo halo alquil C_{1-6} sulfonilo puede ser igual o diferente. Un grupo preferible s 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} alquil sulfonil alquilo C1-3. Se prefiere 2,2,2-trifluoro etansulfonilmetilo.

Un grupo “alquil C_{1-6} sulfanil alcoxi C_{1-6}" significa un grupo en que el grupo "alquil 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 alquil C_{1-6} sulfanilo están di-sustituidos, cada grupo alquil C_{1-6} sulfanilo puede ser igual o diferente. Un grupo preferible

es un grupo que está mono-sustituido con un grupo alquil 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 C1-3 sulfanil alcoxi C_{2-4}. Más preferible es 3-metilsulfanilpropoxi.

Un grupo “alquil C_{1-6} sulfonil alcoxi C_{1-6}" significa un grupo en que el grupo "alquil 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 alquil C_{1-6} sulfonilo están di-sustituidos, cada grupo alquil C_{1-6} sulfonilo puede ser igual o diferente.

Un grupo preferible es un grupo que está mono-sustituido con un grupo alquil 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 alquilo C_{1-6}amino 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 alquil C_{1-3} amino alquilo C_{1-3}. Más preferible es 2,2,2-trifluoroetil aminometilo.

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

Se prefiere un grupo cicloalquil C_{3-6}oxi. Más preferible 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 "arilo C_{6-10} alcoxi C_{1-6}" group 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 aril C_{6-10} alcoxi C_{1-6} están di-sustituidos, cada grupo aril 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 aril C_{6-10} alquil C_{1-3} alcoxi C_{1-3}. Más preferible es 2-benciloxietoxi.

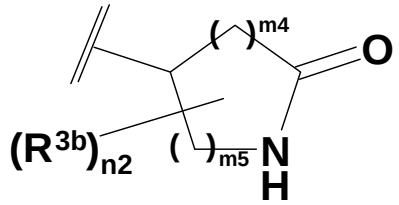
El caso que se usa en "$-(CH_2)_m-X^a-(C=O)-$" donde X^a es "unión" significa "$-(CH_2)_m-(C=O)-$".

En la Fórmula general [I], R^3 está opcionalmente sustituido sobre el átomo de carbono en el heterociclo en el rango químicamente aceptable, y

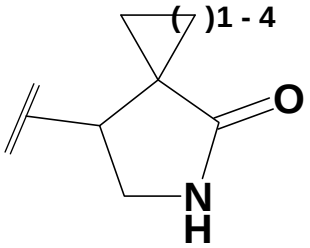
no está sustituido en un heteroátomo.

Entre la fórmula general [Ib],R^{3a} y R^{3b} en un heterociclo indicado por siete clases de fórmulas para el anillo Cy^a están opcionalmente sustituidos en un átomo de carbono del heterociclo en el rango químicamente aceptable, y no están sustituidos en un heteroátomo.

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

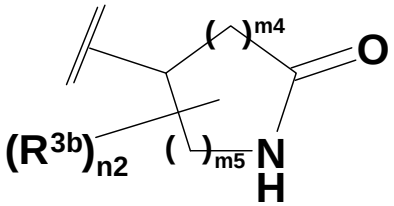


la siguiente Fórmula:

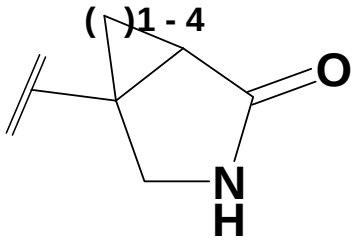


se ejemplifica para el compuesto indicado por "cuando dos R^{3b} se unen al mismo carbono, forman un grupo cicloalquilo C_{3-6} junto con el carbono al que están unidos".

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 este",.

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 C1-4 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 cicloalquil C_{3-6} alquilo C_{1-3},

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

(10) un grupo halo alquil C_{1-6}amino 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 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_{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 a 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

(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.

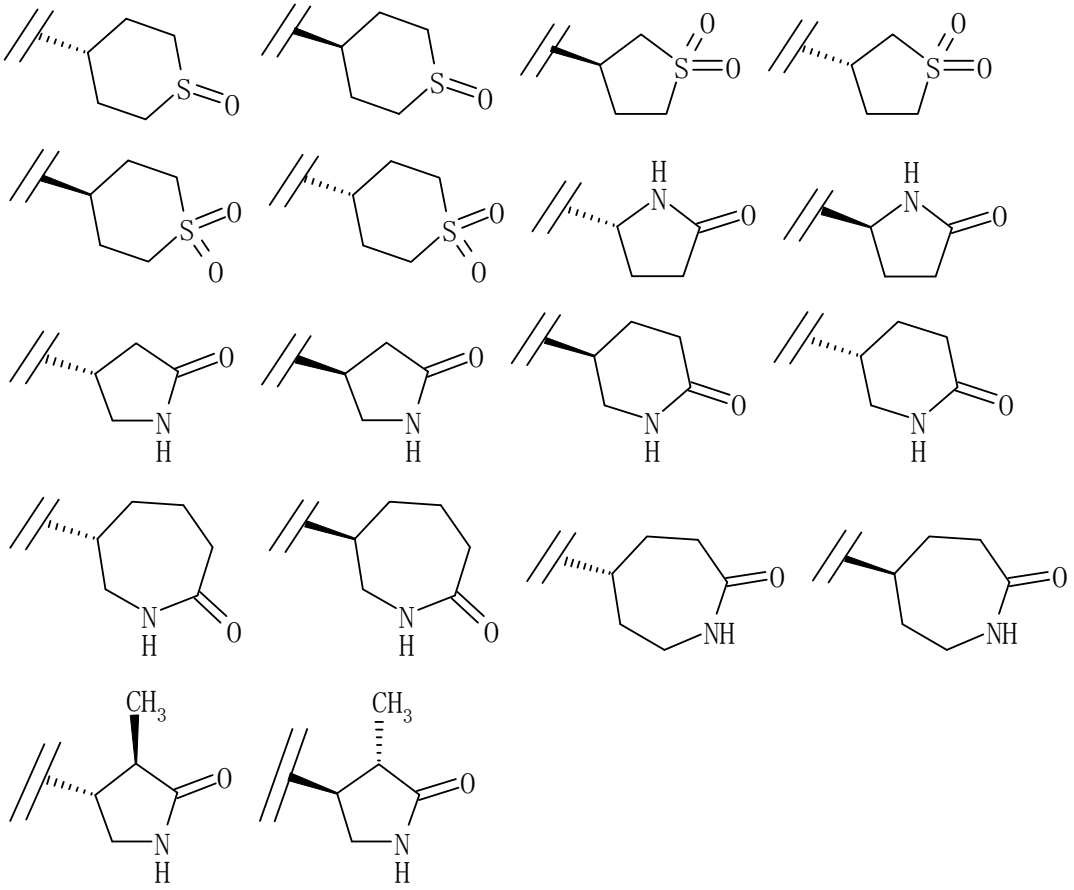
un m7 preferible es 0, 1 o 2,

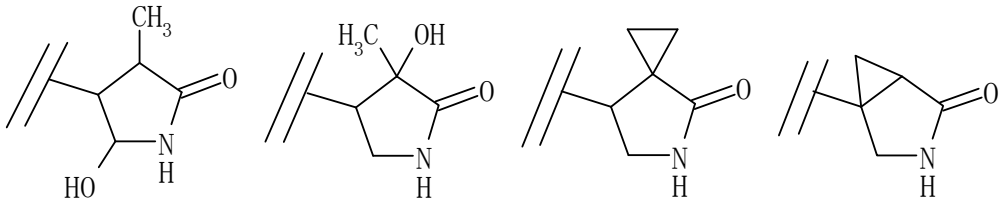
siempre que la suma de m6 y m7 es 1 o 2.

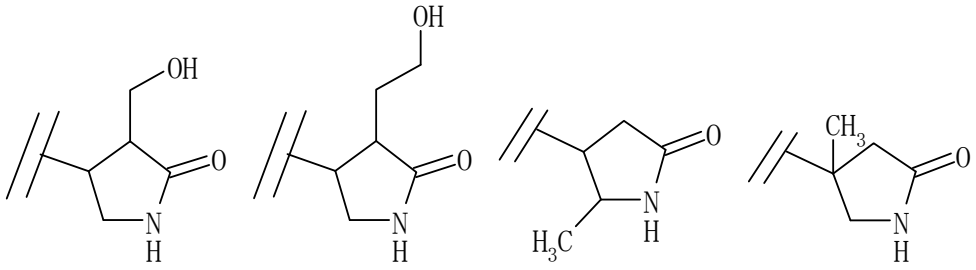
Un ejemplo preferible de m8 es 1.

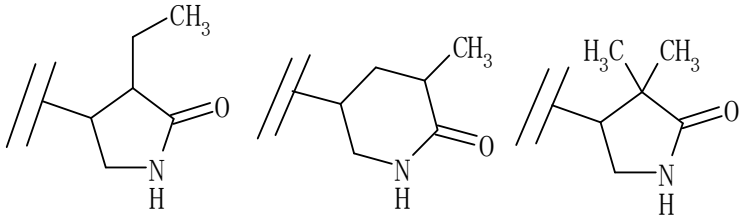
Un ejemplo preferible de m9 es 1.

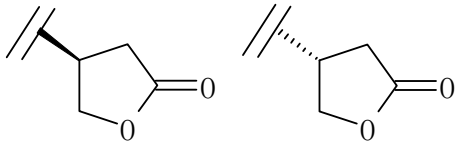
Los ejemplos preferibles del anillo Cy^a son

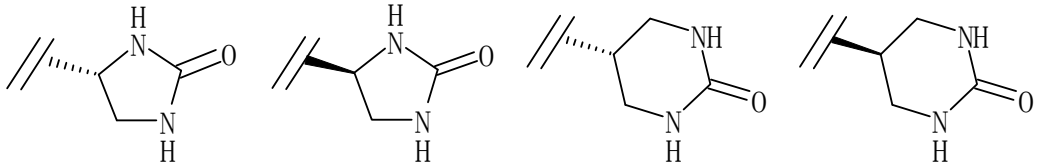


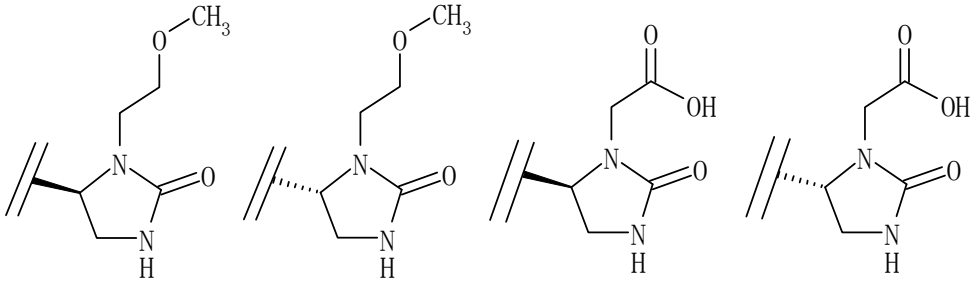


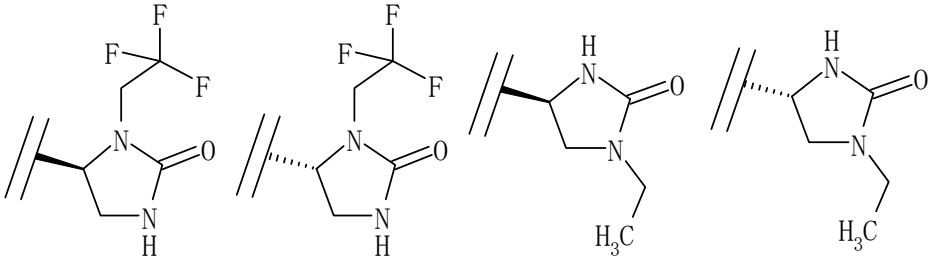


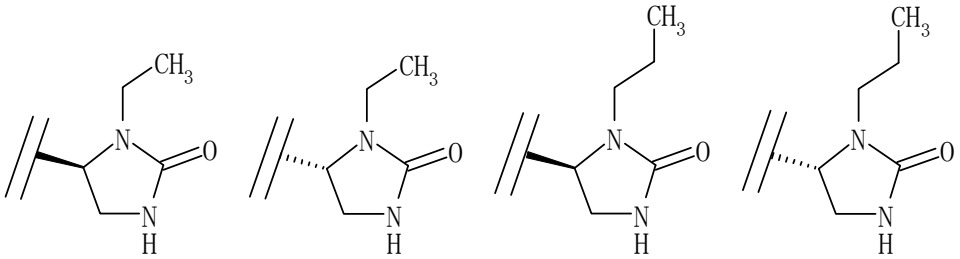


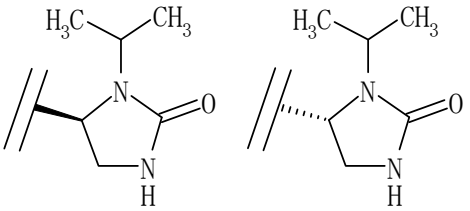


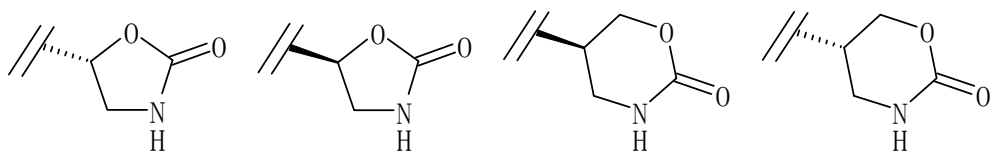


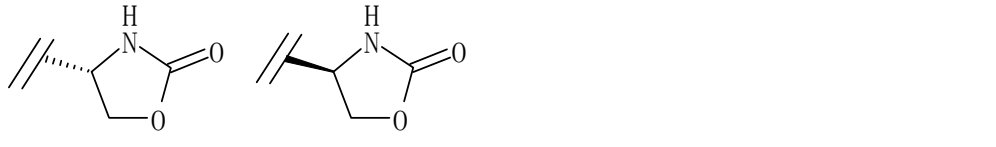


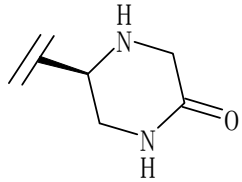


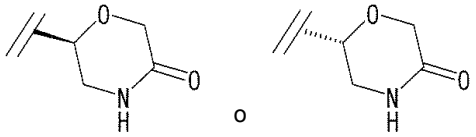






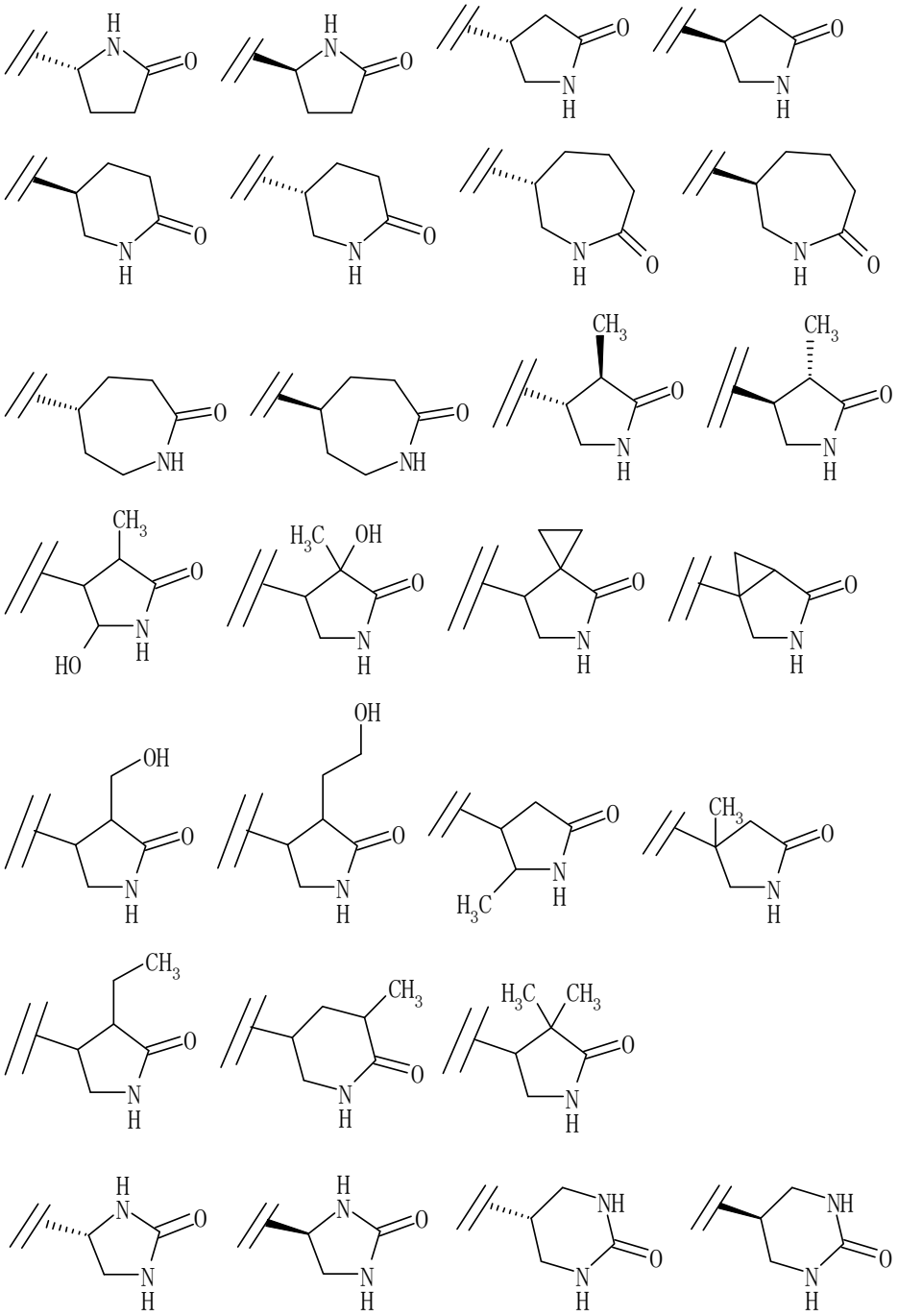


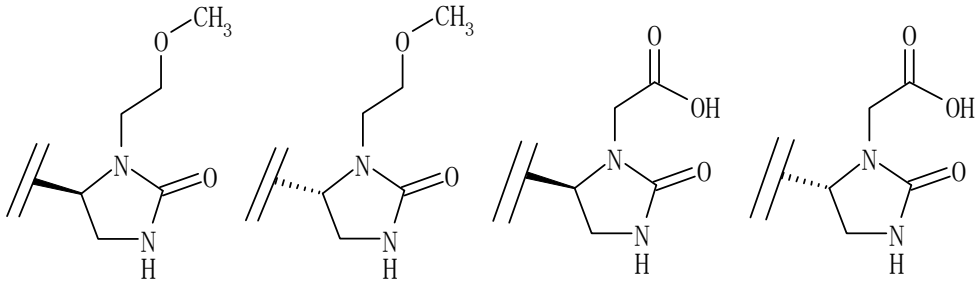
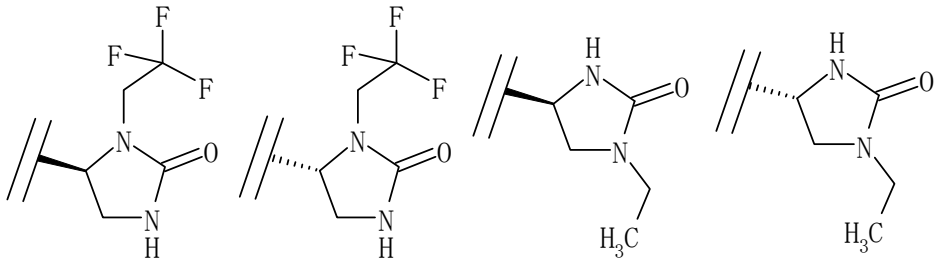
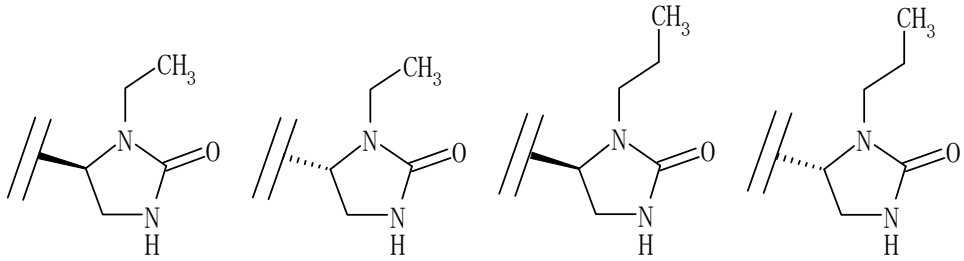
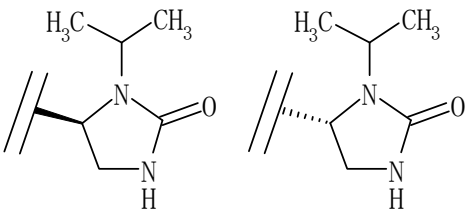
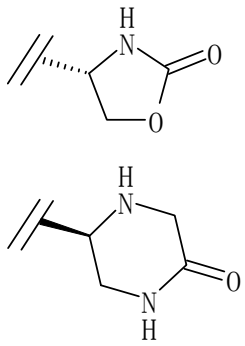


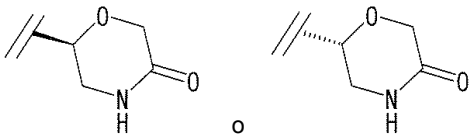


o

Otros ejemplos preferibles del anillo Cy^a son

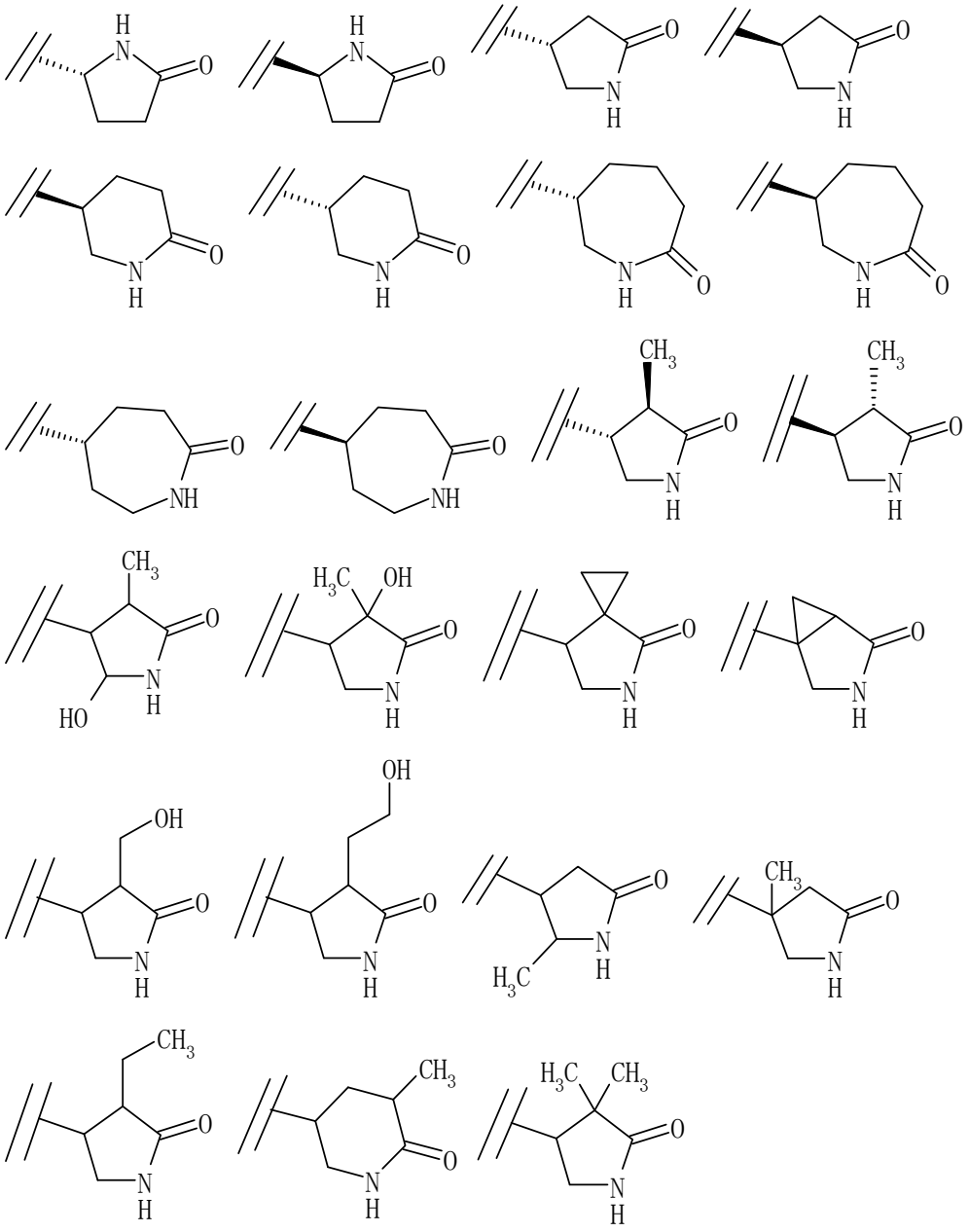


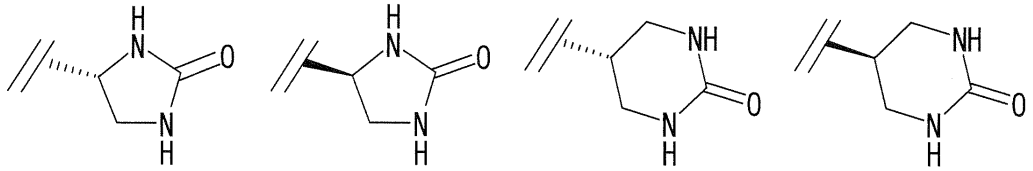






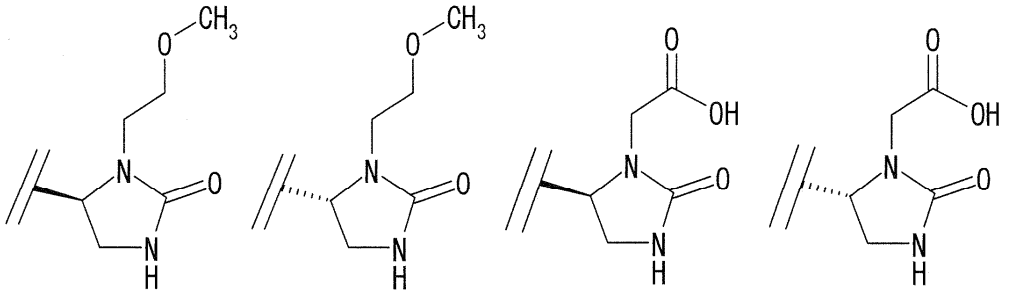


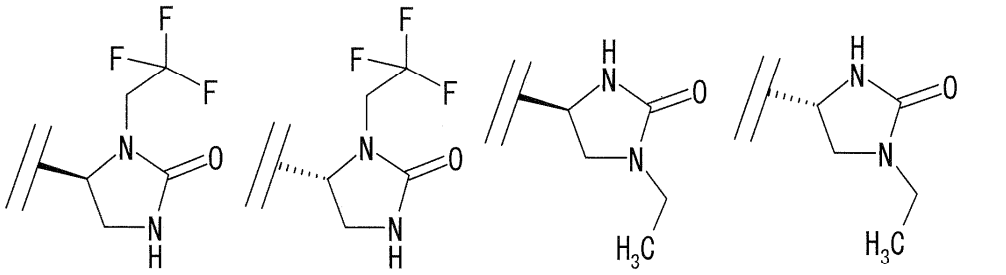
o

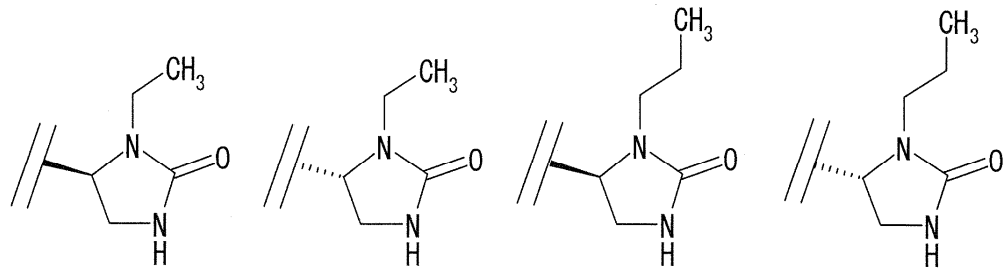
Los ejemplos más preferibles del anillo Cy[a] son

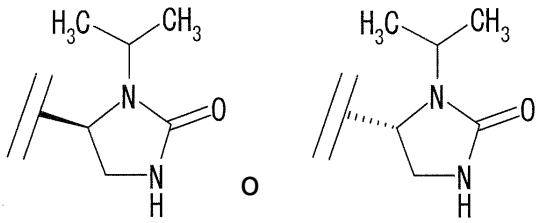












o

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

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

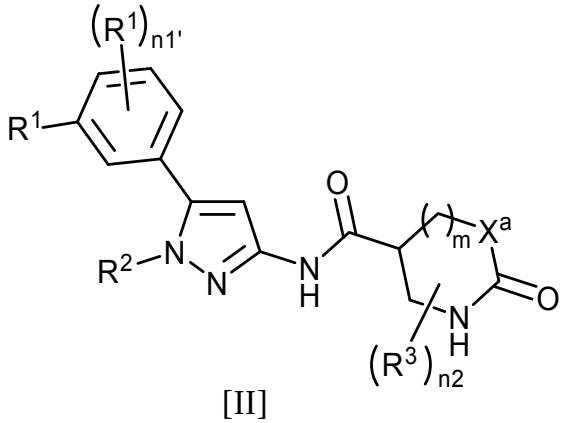
Un ejemplo preferible de R^{3b} es hidroxi, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, un grupo ciclopropilo que está formado por la combinación de 2 grupos metilo unidos sobre el mismo carbono con el carbono al que están unidos, o un grupo ciclopropilo que está formado por la unión de los 2 grupos metilo con carbonos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

Un ejemplo mas 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-metoxietil.

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

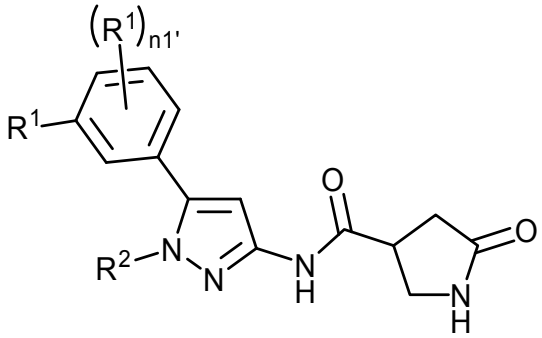
Alguna formación preferible con el compuesto de la presente invención corresponde al compuesto in general fórmula [I] donde el anillo Cy es fenilo, n1 es 1, 2, 3 o 4 y X^b es NH, y el compuesto está representado por la fórmula general [II]:



[II]

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

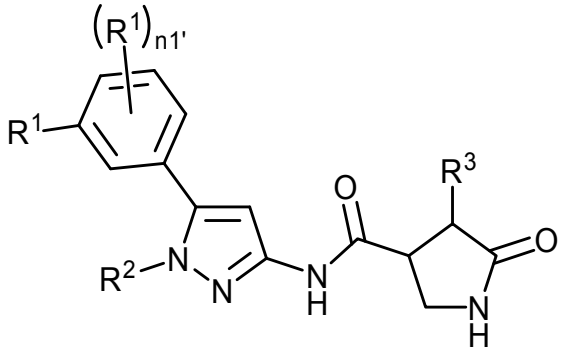
Otra modalidad preferible con el compuesto de la presente invención corresponde al compuesto de la fórmula general [I] donde el anillo Cy es fenilo, n1 es 1,2,3 o 4, n2 es 0, m es 1, X^a es una unión y X^b es NH, y el compuesto está representado por la fórmula general [III]:



[III]

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

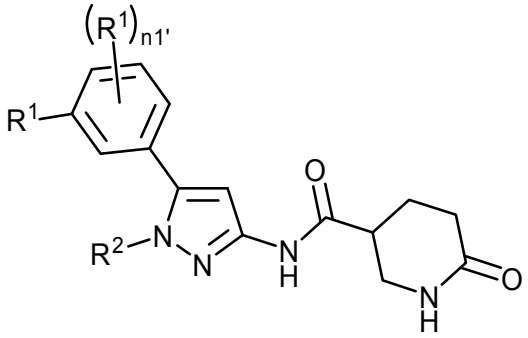
Otra modalidad preferible con el compuesto de la presente invención corresponde al compuesto in general fórmula [I] donde el anillo Cy es fenilo, n1 es 1,2,3 o 4, n2 es 1, m es 1, X^a es una unión y X^b es NH, y el compuesto está representado por la fórmula general [IV]:



[IV]

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

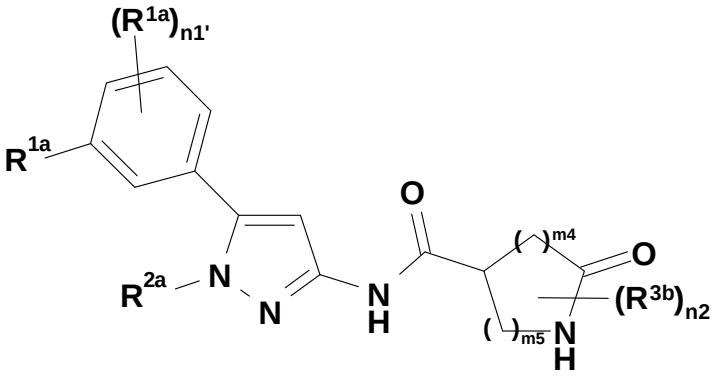
Otra modalidad preferible con el compuesto de la presente invención corresponde al compuesto in general fórmula [I] donde el anillo Cy es fenilo, n1 es 1, 2, 3 o 4, n2 es 0, m es 2, X^a es una unión y X^b es NH, y el compuesto está representado por la fórmula general [V]:



[V]

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

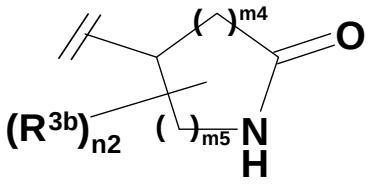
Alguna formación preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [VI]:



[V1]

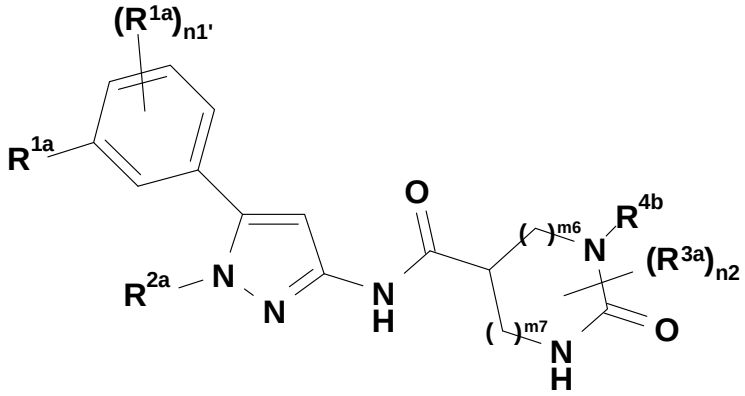
donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente, y

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:



donde, cada símbolo es igual al definido anteriormente.

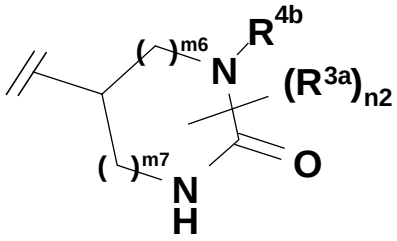
Otra modalidad preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [VII]:



[VII]

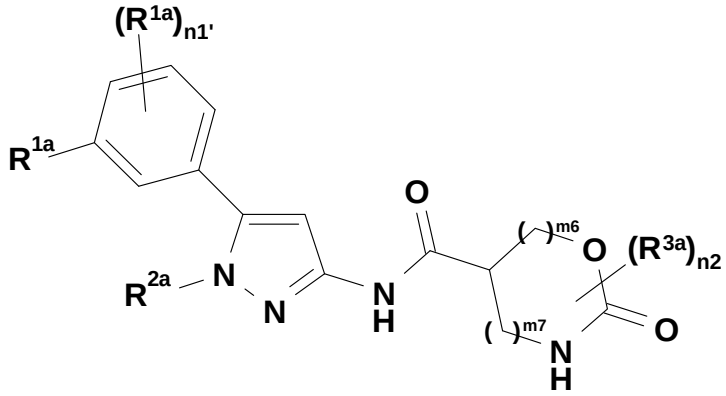
donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente, y

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:



donde, cada símbolo es igual al definido anteriormente.

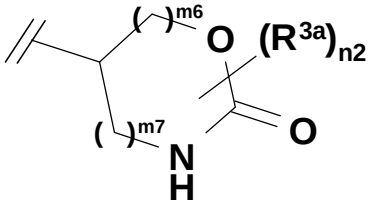
[0001] Otra modalidad preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [VIII]:



[VIII]

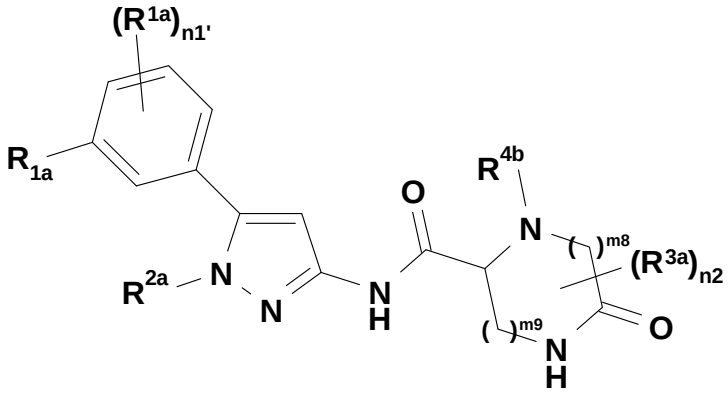
donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente, y

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



donde, cada símbolo es igual al definido anteriormente.

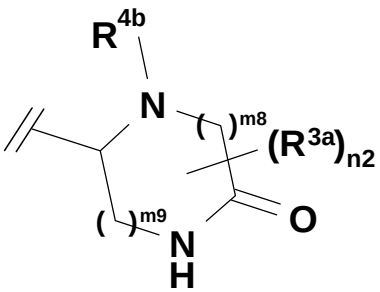
Otra modalidad preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [IX]:



[IX]

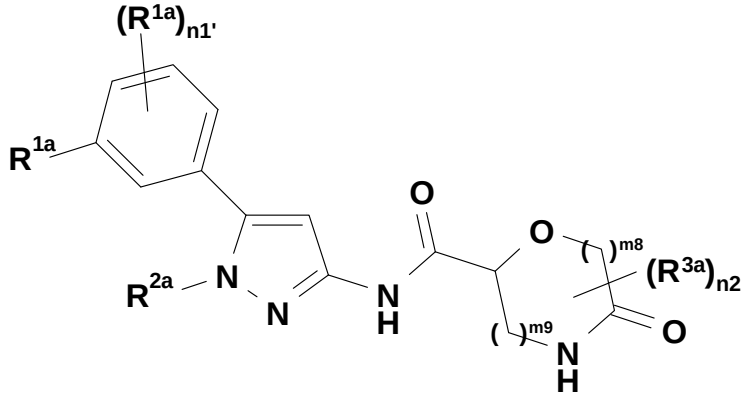
donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente, y

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



donde, cada símbolo es igual al definido anteriormente.

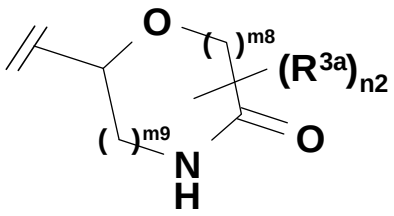
Otra modalidad preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [X]:



[X]

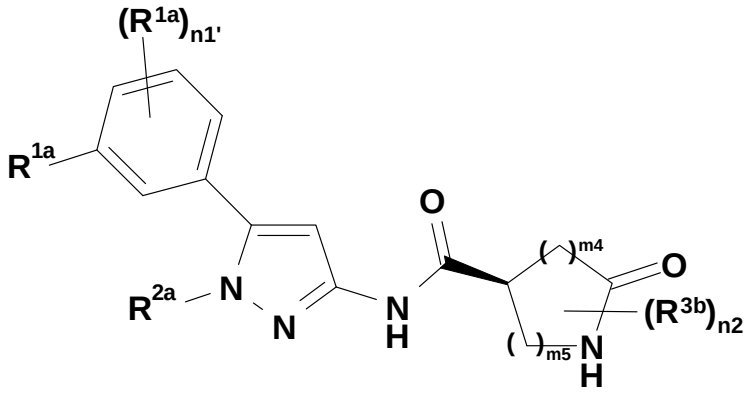
donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente, y

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:



donde, cada símbolo es igual al definido anteriormente.

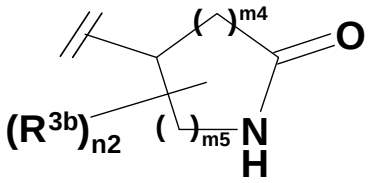
Otra modalidad preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [XI]:



[XI]

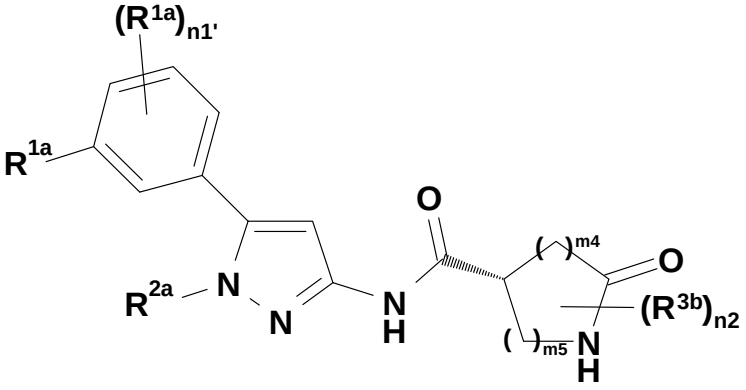
donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente, y

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



Donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

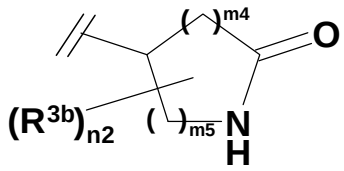
Otra modalidad preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [XII]:



[XII]

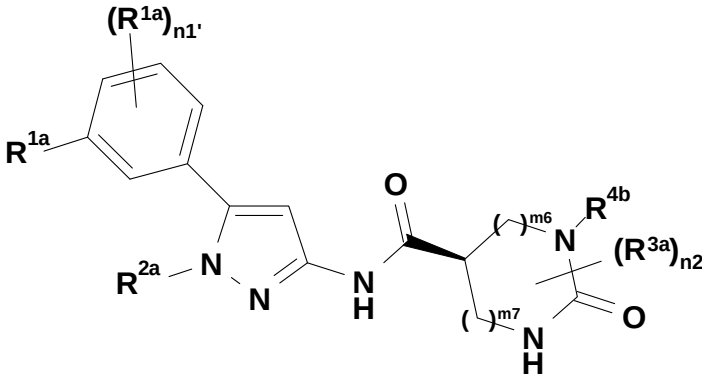
donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente, y

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



donde, cada símbolo es igual al definido anteriormente.

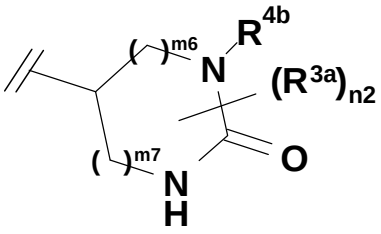
Otra modalidad preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [XIII]:



[XIII]

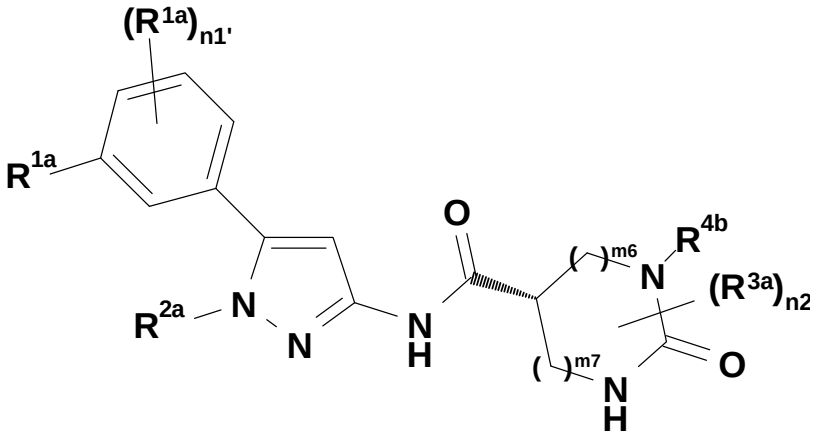
donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente, y

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



donde, cada símbolo es igual al definido anteriormente.

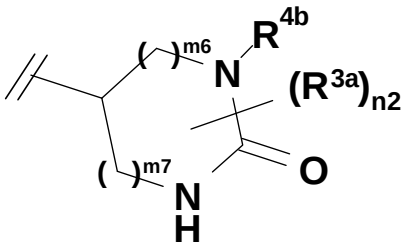
Otra modalidad preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [XIV]:



[XIV]

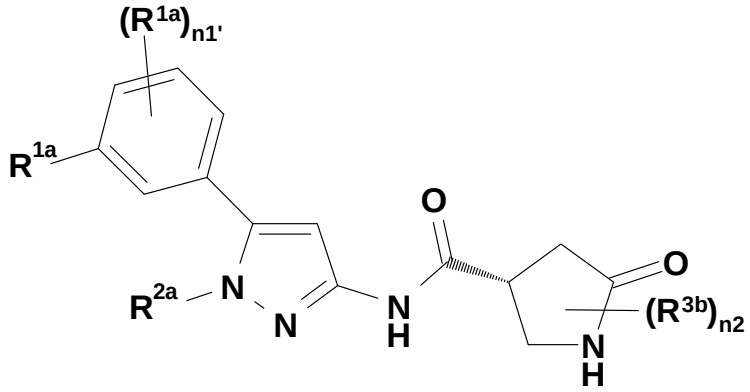
donde, n1' es 0, 1, 2 o 3, y otros símbolos son iguales a los definidos anteriormente, y

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



donde, cada símbolo es igual al definido anteriormente.

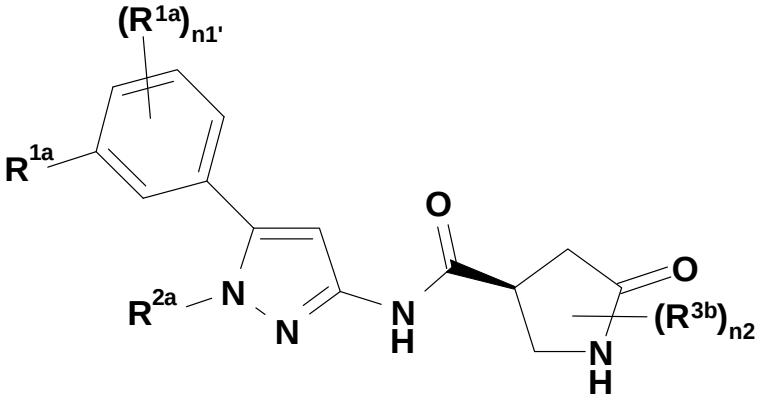
Alguna formación preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [XV]:



[XV]

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

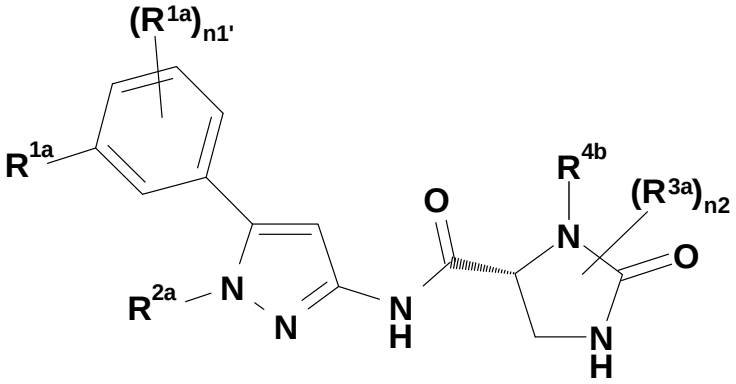
Alguna formación preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [XVI]:



[XVI]

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

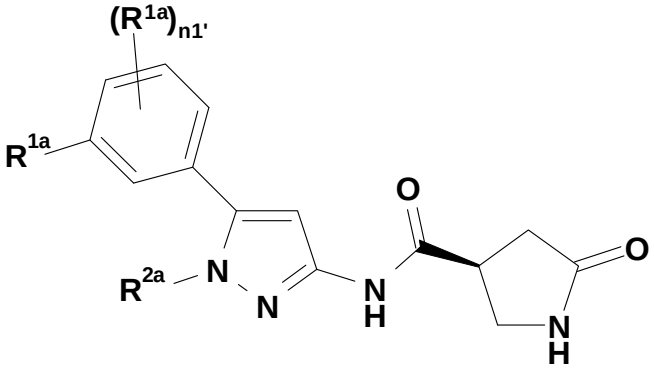
Alguna formación preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [XVII]:



[XVII]

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

Alguna formación preferible del compuesto de la presente invención es un compuesto indicado por la Fórmula general [XVIII]:

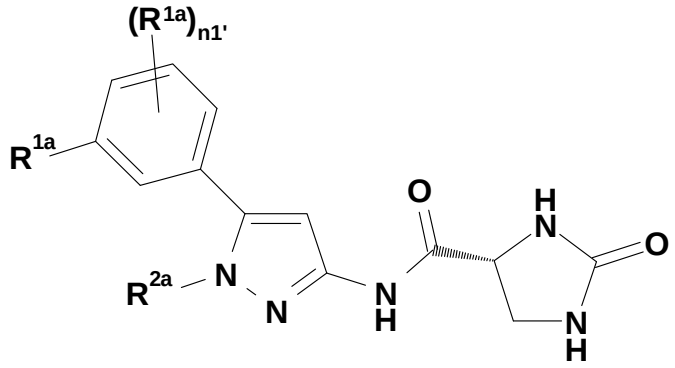


[XVIII]

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

Alguna formación 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.

Siempre que la "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto de la presente invención forme un compuesto de sal no venenoso con la presente invención, cualquier clase de sal puede ser suficiente como tal, se incluyen, por ejemplo, sal con un ácido inorgánico, sal con un ácido orgánico, sal con una base inorgánica, sal con una base orgánica y sal con aminoácido.

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

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

Como 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 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'-dibenciletilnediamina, guanidina, piridina, picolina, corrina, cinchonina y meglumina.

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

De acuerdo con un procedimiento públicamente conocido, 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, la forma E y la forma Z existen como isómeros geométricos. Cuando existen átomos de carbono asimétricos, el enantiómero y el diasteroeómero existen como estereoisómeros basados en estos en los compuestos de la presente invención. Cuando existen asimetrías axiales, existen los estereoisómeros basados en estos. 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.

El compuesto o sal farmacéuticamente aceptables de estos

indicados por las Fórmulas generales [I] y [Ib] pueden estar en un 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. Como tal solvato, por ejemplo, se incluyen un hidrato, un solvato de etanol, un solvato de dimetil sulfóxido del compuesto indicado por las Fórmulas generales [I] y [Ib] o las sales farmacéuticamente aceptables de estos. En forma específica, se menciona hemihidrato, 1-hidrato, 2-hidrato o solvato de 1-etanol del compuesto indicado por las fórmulas generales [I] y [Ib], o 1-hidrato de la sal sódica del compuesto indicado por las fórmulas generales [I] y [Ib], o solvato 2/3-etanol de 2-clorhidrato. El solvato se puede obtener de acuerdo con un procedimiento públicamente conocido

El marcador del compuesto de la presente invención se puede obtener con los isótopos (por ejemplo, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S).

Como 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 farmacéuticamente aceptable de este 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.

Como un pro-residuo para un grupo hidroxi, en forma específica, se incluyen 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.

Como un pro-residuo para carboxi, en forma específica, se incluyen 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-(isopropiloxicarboniloxi)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.

Como un pro-residuo para un grupo amino, se incluyen 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 evitar el mecanismo de SGLT1, y la desaparición o disminución de la actividad y, por ejemplo, significa evitar el mecaniza de SGLT1 basado en las afecciones de los ejemplos de los

examenes que se mencionan a continuación. Como "inhibición de SGLT1", es con preferencia "inhibición de SGLT1 humana". "Inhibidor de SGLT1" es con preferencia "inhibidor de SGLT1 humano".

"Tratamiento" significa aliviar a 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 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 clase de portadores farmacéuticamente aceptables, etc. de acuerdo con un método públicamente conocido 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 forma 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, pellet, 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 varios sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas convencionales y, por ejemplo, sustancias en preparaciones sólidas tal como vehículos, desintegrantes, aglutinantes, deslizantes, y lubricantes, y sustancias en preparaciones líquidas tales como solventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotónicos, buffers 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 "desintegrantes", 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 goma arábiga.

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 "buffers", 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 "colorante", se incluyen por ejemplo, colorantes alimenticios (por ejemplo, Alimento Rojo No.2 o No.3, alimenro 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 tópicas, 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 1 vez o en varias etapas.

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 envasadas etc.), y conjunto medicinal (y/o, recipiente) que contiene el prospecto 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 prospecto 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 motas que también muestra 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 estructuras 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 estos 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 este.

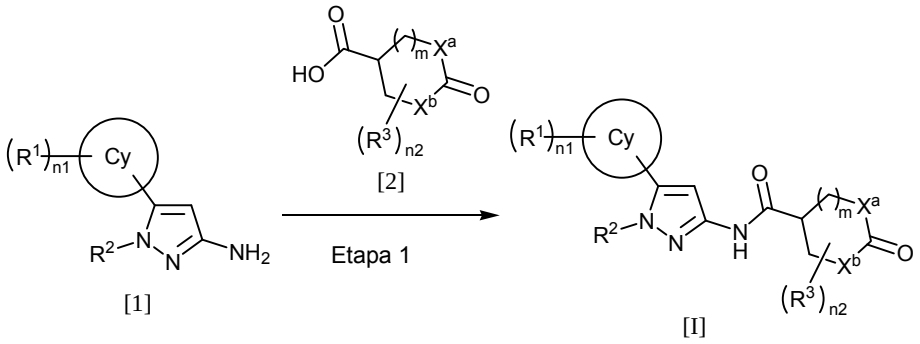
A menos que se especifique de otro modo, los métodos de preparación efectivos se pueden realizar con el siguiente diseño; cualquier grupo protector se introduce en cualquier grupo funcional, si es necesario y luego se desprotege en una etapa posterior; en cada etapa, cualquier grupo funcional se trata 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 este 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 hidrorbonado 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 estos.

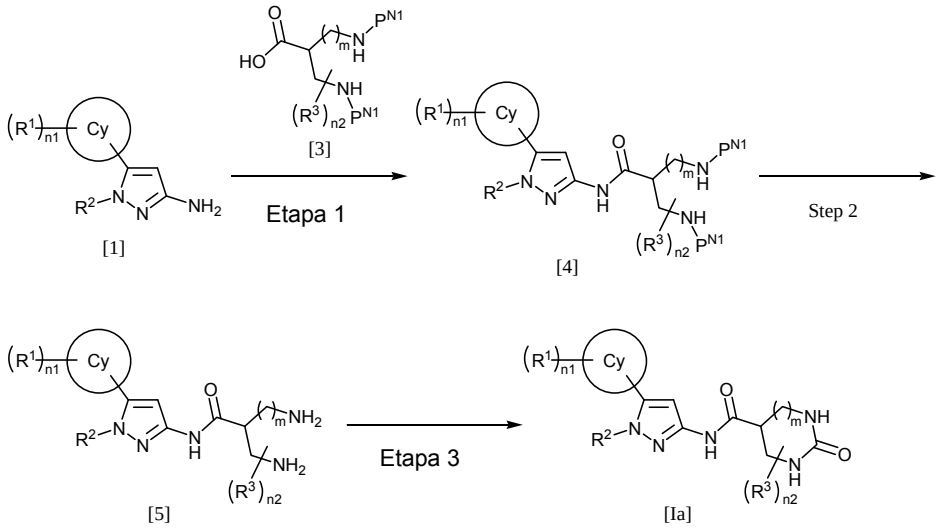
La temperatura de reacción es usualmente alrededor de 0°C a 110°C, con preferencia aproximadamente 0°C a 40°C.

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, etc., y luego reaccionar el compuesto resultante con el Compuesto [1] en presencia de una base.

El Compuesto [2] puede ser un producto disponible comercial, 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 este 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 hidrocarbonado 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 estos.

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, 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 disponible comercial, o se puede obtener por el uso del siguiente Método de preparación 3 o un método convencional.

Etapa 2

Compuesto [5] o una sal de este 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 este 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 hidrocarbonado halogenado tal como cloroformo; o un solvente mixto de estos.

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 de Compuesto [5] o una sal de este 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 hidrocarbonado halogenado tal como cloroformo; un solvente éter tal como tetrahidrofurano; un solvente hidrocarbonado tal como tolueno; un solvente polar tal como piridina, acetonitrilo y N,N-dimetilformamida; o un solvente mixto de estos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente

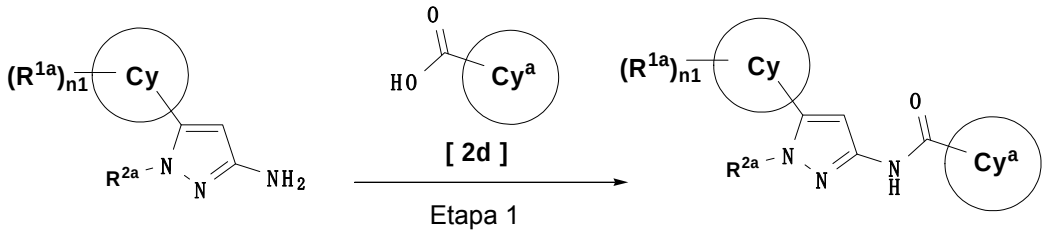
0°C a 110°C, con preferencia aproximadamente 0°C a 40°C.

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 este, 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.

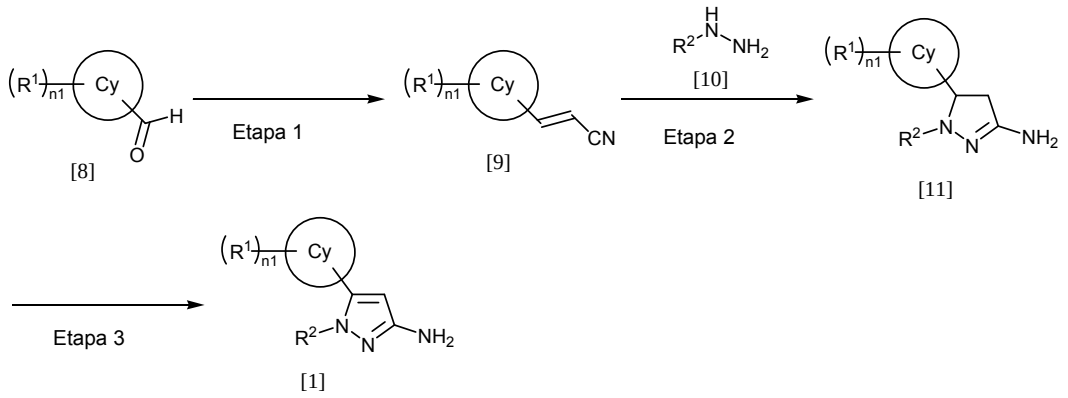
Cuando el Compuesto [Ib] tiene un enantiómero o un isómero geométrico, la reacción se puede llevar a cabo usando un compuesto ópticamente activo o compuesto diastereómero individual disponible en el comercio, o los compuestos que se obtienen por un método convencional. La sustancia ópticamente activa 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 un solvente éter tal como tetrahidrofurano; un solvente hidrocarbonado tal como tolueno; un solvente polar tal como N,N-dimetilformamida; o un solvente mixto de estos.

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 disponible comercial, o se puede obtener por a método convencional.

Etapa 2

El Compuesto [11] o una sal de este 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 hidrocarbonado tal como tolueno; un solvente polar tal como N,N-dimetilformamida; o un solvente mixto de estos.

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 este puede ser un producto disponible comercial, o se puede obtener por un método convencional.

Etapa 3

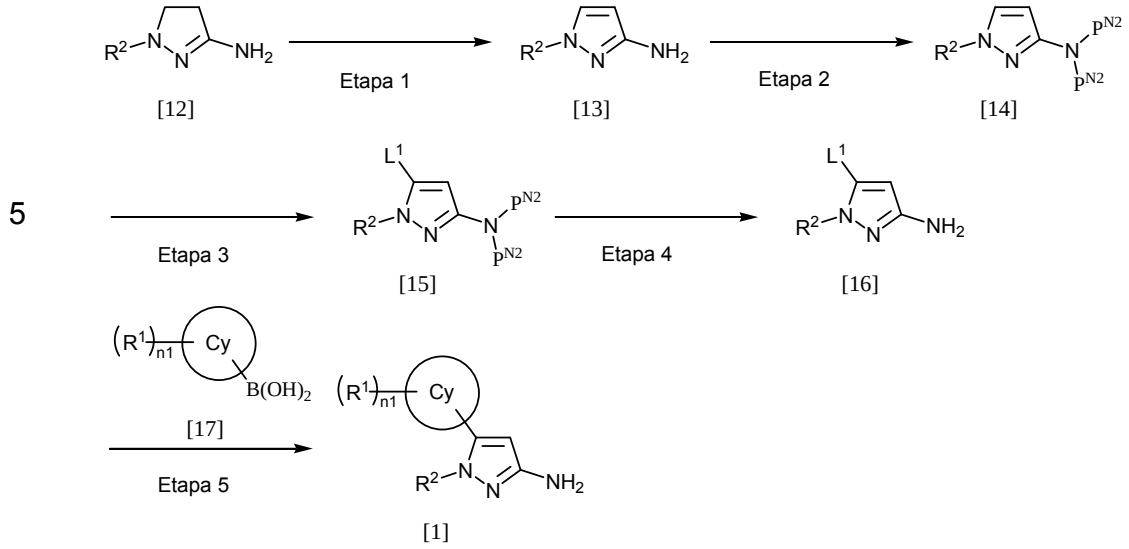
El Compuesto [1] o una sal de este se puede obtener por la reacción del Compuesto [11] o una sal de este con un agente oxidante en un solvente.

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 hidrocarbonado tal como tolueno; un solvente hidrocarbonado halogenado tal como cloroformo; o un solvente mixto de estos.

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



[12] [13] [14] [15] [16] [1]

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 este 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 este puede ser un producto disponible comercial, 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 de Compuesto [13] o una sal de este 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 este 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 hidrocarbonado tal como tolueno; un solvente polar tal como N,N-dimetilformamida; un solvente hidrocarbonado halogenado tal como dicloroetano; o un solvente mixto de estos. 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 hidrocarbonado tal como tolueno; o un solvente mixto de estos.

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 este 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 este se

puede obtener por el tratamiento del Compuesto [15] en un solvente en presencia de hidroxilamina. 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 estos.

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 este se puede obtener sometiendo al Compuesto [16] o una sal de este y el Compuesto [17] a la reacción de acoplamiento de Suzuki. Por ejemplo, el Compuesto [1] o una sal de este se puede obtener por la reacción del Compuesto [16] o una sal de este 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.

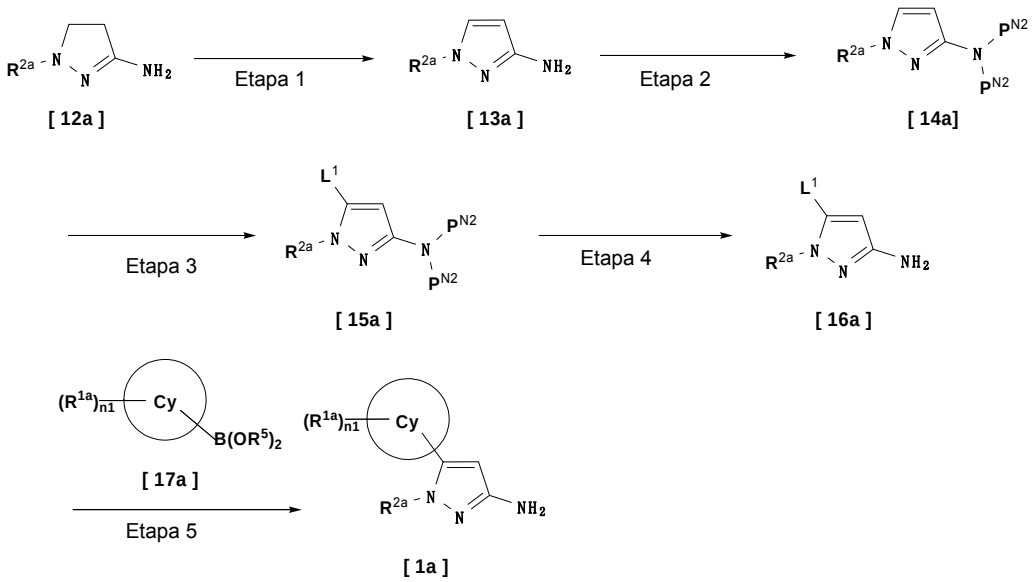
La base que se usa en la reacción incluye fosfato de potasio, carbonato de sodio, carbono hidrógeno de sodio, carbonato de potasio y trietilamina, etc.

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 hidrocarbonado 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 disponible comercial, 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 disponible comercial, o se puede obtener por un método convencional.

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

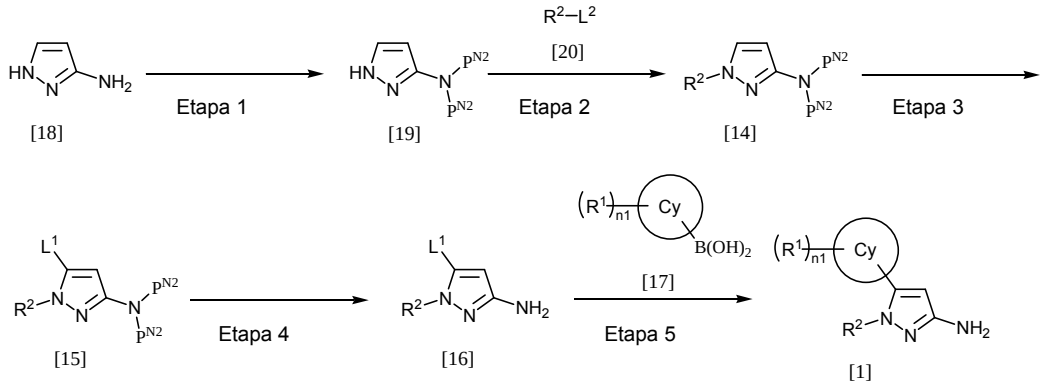
Los siguientes reactivos se mencionan como reactivos usados para obtener el Compuesto [17a].

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 estos

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 ligano u 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 hidrocarbonado tal como tolueno y xileno; un solvente polar tal como N,N-dimetilformamida y acetonitrilo; o un solvente mixto de estos.

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 trietilamine.

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

El Compuesto [20] puede ser un producto disponible comercial, o

se puede obtener por un método convencional.

Etapa 3

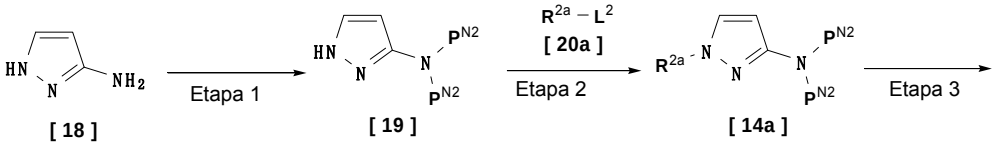
El Compuesto [15] se puede obtener por el mismo procedimiento de la Etapa 3 de Método de preparación 2-2.

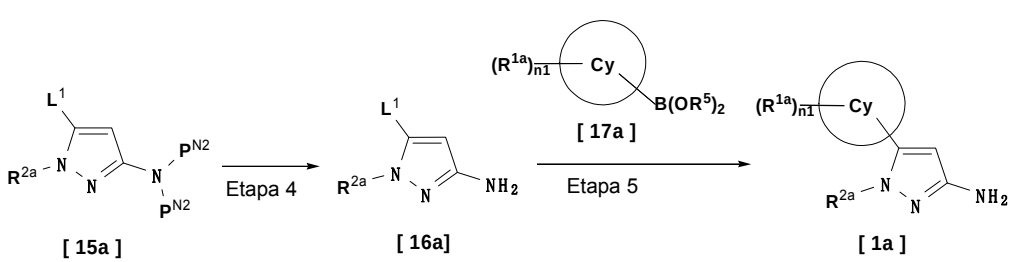
Etapa 4

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

El Compuesto [1] o una sal de este se puede obtener por el mismo procedimiento de la Etapa 5 de 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.

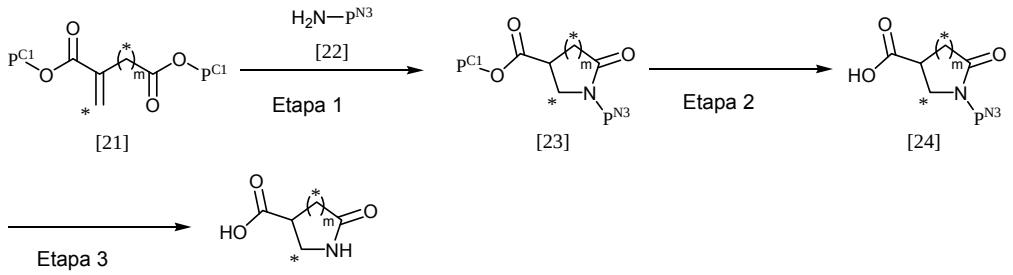
El Compuesto [20a] o su sal puede ser uno disponible en el comercio, o se puede obtener por un método convencional.

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

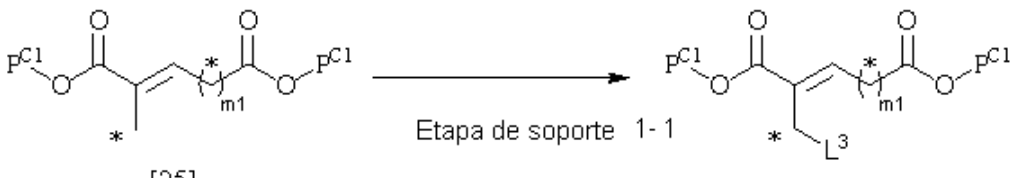
El Compuesto [23] se puede obtener por la reacción del Compuesto [21] con el Compuesto [22] en un solvente.

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

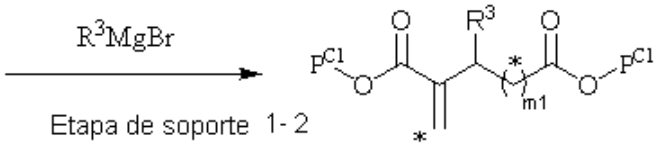
La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 20°C a 150°C, con preferencia aproximadamente 80°C a 130°C.

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 o 3; L^3 es un grupo saliente con preferencia, un átomo de bromo; átomo de carbonos 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 del Compuesto [25] en un solvente en presencia de un iniciador de reacción por radical.

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

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

Un solvente preferible es un solvente hidrocarbonado 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 estos.

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 este 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 este 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 estos.

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 este se puede obtener por la eliminación P^{N3} del Compuesto [24] o una sal de este 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 este se puede obtener por el tratamiento del Compuesto [24] o una sal de este 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 hidrocarbonado halogenado tal como diclorometano; un solvente hidrocarbonado tal como tolueno; agua; o un solvente mixto de estos. En

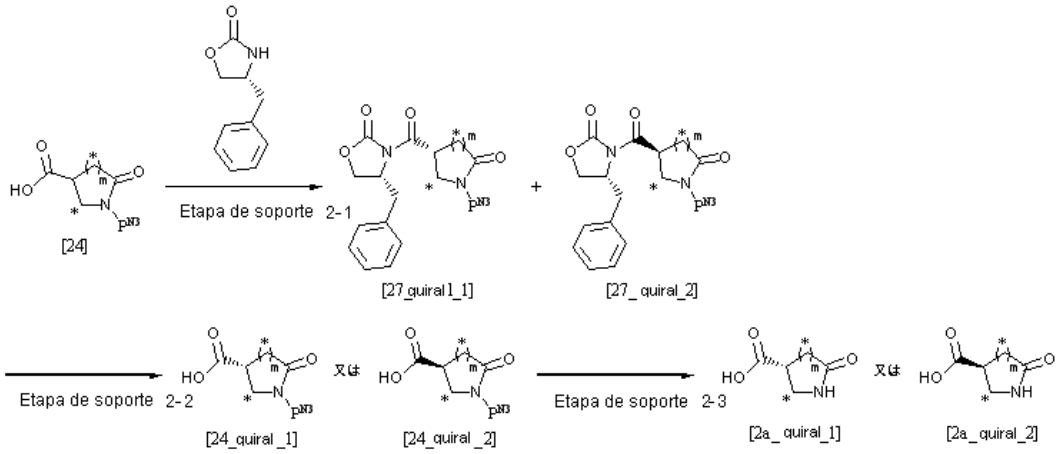
forma alternativa, un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético se puede usar como solvente.

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 este, 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 puede 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 un auxiliar quiral, para dar un compuesto ópticamente activo. Por ejemplo, El Compuesto [2a_quiral_1] y [2a_quiral_2] se puede obtener por el uso de (R)-4-bencil-2-oxazolidinona como el agente auxiliar quiral para el Compuesto [24] o una sal de este como se muestra en la siguiente Etapa de soporte 2.

Etapa de soporte 2



donde, átomo de carbonos 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 este 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 puede 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 hidrocarbonado 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 puede obtener por la conversión previa del Compuesto [24] en un cloruro 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 este (o El Compuesto [24_quiral_2] o una sal de este) 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 agua con peróxido de hidrógeno.

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

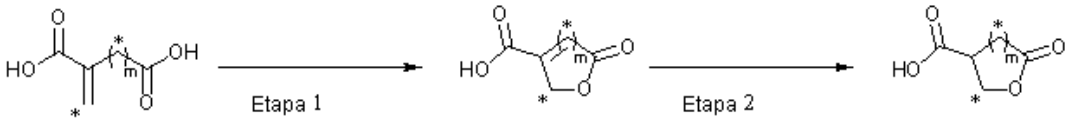
Un solvente preferible es, por ejemplo, un solvente éter tal como tetrahidrofurano; agua; o un solvente mixto de estos.

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 este (o El Compuesto [2a_quiral_2] o una sal de este) 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 átomo de carbonos 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 este se puede obtener por el tratamiento del Compuesto [28] o una sal de este con bromo seguido por una base en un solvente.

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

Un solvente preferible es, por ejemplo, un solvente hidrocarbonado 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

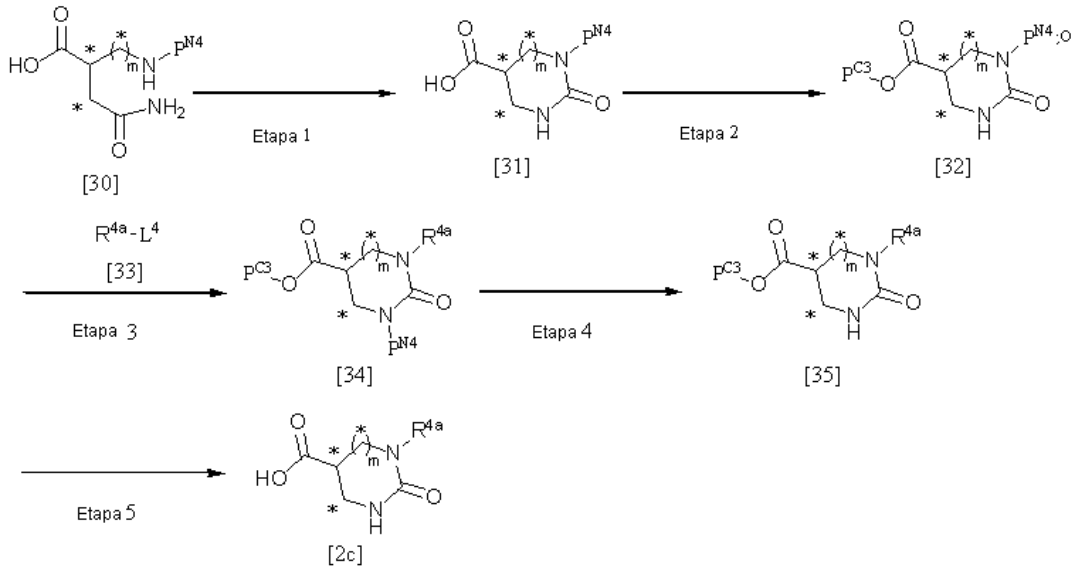
El Compuesto [2b] o una sal de este se puede obtener por el tratamiento del Compuesto [29] o una sal de este por medio de un método de reducción mediante hidrogenación catalítica en un solvente en presencia de un catalizador metálico bajo atmósfera de hidrógeno.

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

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 estos.

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; átomo de carbonos 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 este se puede obtener sometiendo al Compuesto [30] o una sal de este 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 estos.

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 este 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 ácido, etc., y luego reacciona el compuesto resultante con alcohol ter-butílico en presencia de una base en un solvente.

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 y carbono hidrógeno de sodio, con preferencia piridina.

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

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 estos.

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 por el uso de un método de reducción del Compuesto [34] medinte 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 carbón, hidróxido de paladio (II), con preferencia paladio en carbón.

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 estos.

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 este 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.

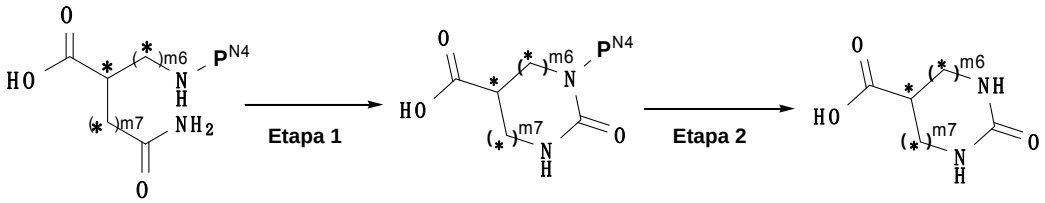
El ácido incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, con preferencia ácido trifluoroacético.

Un solvente preferible es, por ejemplo, un solvente éter tal como 1,4-dioxano; un solvente hidrocarbonado 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 este, 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, un átomo de carbono indicado por * in la Fórmula está opcionalmente sustituido con R^{3a} dentro de un rango químicamente aceptable; además, cada símbolo tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

Etapa 1

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

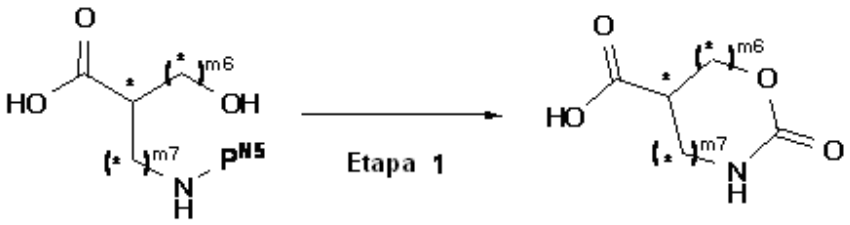
El Compuesto [36] o una sal de este puede ser uno disponible en el comercio, o se puede obtener por un método convencional.

Etapa 2

El Compuesto [2d] o una sal de este 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; un átomo de carbono indicado por * está opcionalmente sustituido con R^{3a} en un rango 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.

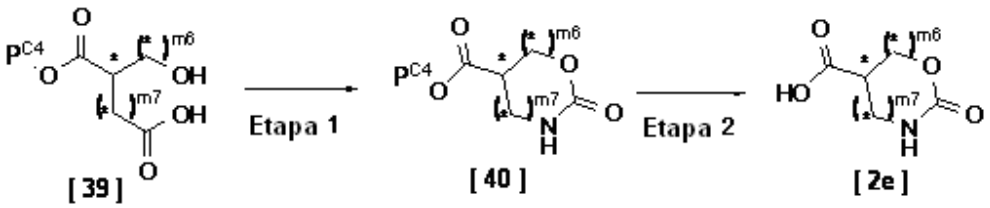
Como solvente, se prefiere, por ejemplo un solvente alcohólico tal como metanol y etanol; solvente éter tal como 1,4-dioxano; agua; o un solvente mixto de estos.

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

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 este por el método convencional.

Método de preparación 3-6



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, un átomo de carbono indicado por * está opcionalmente sustituido con R^{3a} in a rango químicamente aceptable; además, cada símbolo tiene el mismo significado que se definió anteriormente.

Etapa 1

El Compuesto [40] se puede obtener por la realización en un solvente de una ciclación intramolecular del Compuesto [39] o su sal después de someterlo a la reacción de reodenamiento de Cutius.

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

Como solvente, se prefiere por ejemplo, un solvente hidrocarbonado tal como tolueno; un solvente alcohólico tal como etanol y ter-butanol; solvente éter tal como 1,4-dioxano; o un solvente mixto de estos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 40 a 140 ºC, y con preferencia es aproximadamente 80 a 120 ºC.

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 ebajo la existencia del catalizador de paladio en un solvente por la realización del tratamiento de reducción catalítica del Compuesto [40] bajo una atmósfera de hidrógeno.

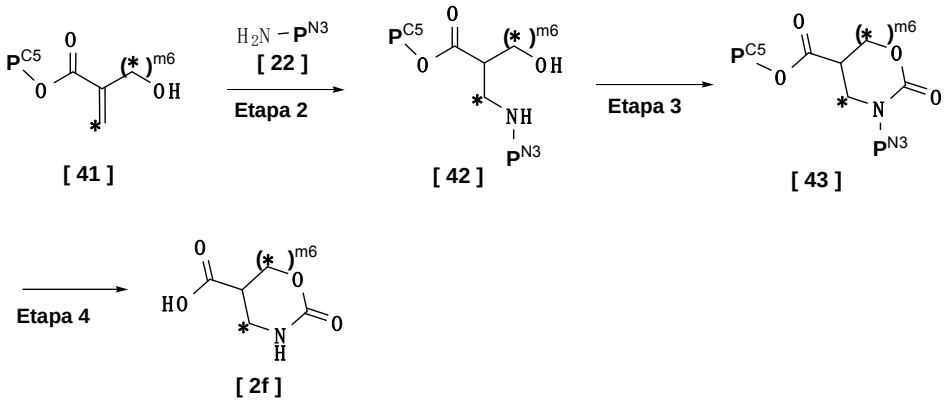
Como catalizador de paladio, se mencionan por ejemplo paladio en carbón, hidróxido de paladio(II), y se prefiere paladio en carbón.

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 estos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 25 a 80 ºC, y con preferencia es aproximadamente 25 a 50 ºC.

Cuando el Compuesto [2e] tiene un enantiómero, a reacción se puede llevar a cabo usando un compuesto ópticamente activo comercial o compuesto obtenido a partir de este 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; Un átomo de carbono indicado por * está opcionalmente sustituido con R^{3a} in a rango 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] y el Compuesto [22] en un solvente. El Compuesto [22] mismo se puede usar como solvente.

Como solvente, se prefiere, por ejemplo un solvente hidrocarbonado tal como tolueno; solvente alcohólico tal como metanol y etanol; o un solvente mixto de estos.

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

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 funcional de un grupo amino y un grupo hidroxi del

Compuesto [42] en un solvente a un grupo carbamato.

Como reactivo usado en la reacción, se mencionan, opr ejemplo carbonato de dietilo, pirocarbonato de dietilo, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), cloroformiato, y se prefiere paladio en carbón (CDI).

Como solvente, se prefiere un solvente hidrocarbonado halogenado tal como cloroformo; solvente éter tal como tetrahidrofurano; solvente hidrocarbonado tal como tolueno; solvente polar tal como piridina, acetonitrilo y N,N-dimetilformamida; o un solvente mixto de estos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0 a 100 ºC, y con preferencia es aproximadamente 0 a 40 ºC.

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 de acuerdo con 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 por el procesamiento de estos con un ácido en presencia de aditivos en un solvente.

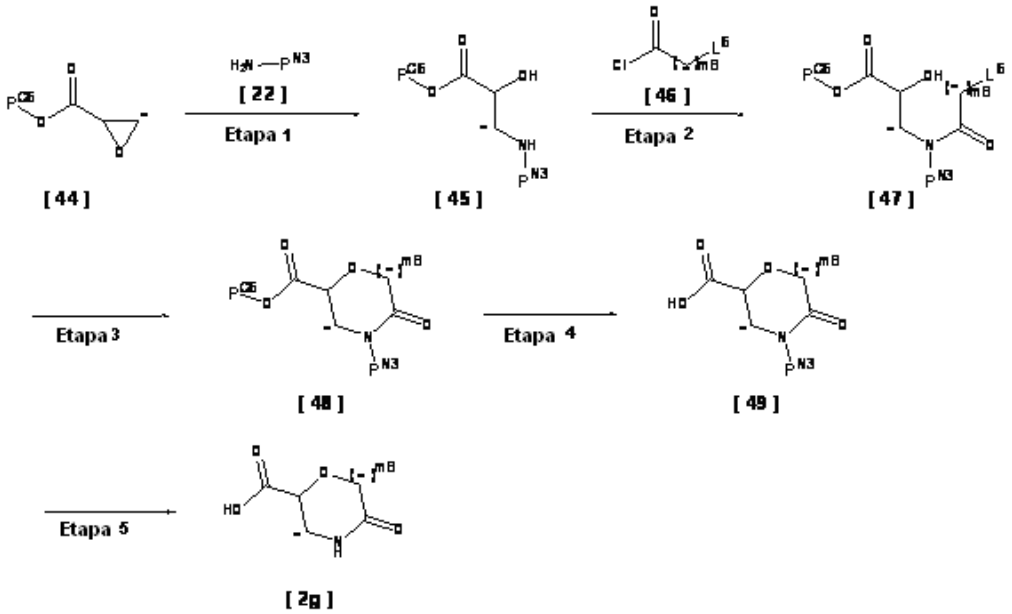
Como ácido se mencionan ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, y se prefiere ácido trifluoroacético.

Como aditivo, se mencionan anisol, trietilsilano, y se prefiere anisol.

Como solvente, se prefiere por ejemplo un solvente hidrocarbonado halogenado tal como diclorometano; solvente hidrocarbonado tal como tolueno; agua; o un solvente mixto de estos. El ácido orgánico mismo tal como un ácido trifluoroacético se puede usar como solvente.

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

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; un átomo de carbono indicado por * está opcionalmente sustituido con R^{3a} es un rango 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] y el Compuesto [22] en un solvente.

El Compuesto [22] mismo se puede usar como solvente.

Como solvente, se prefiere, por ejemplo un solvente hidrocarbonado 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 estos.

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

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] y el Compuesto [46] en presencia de una base en un solvente.

Como base, se mencionan amina orgánica tal como trietilamina y piridina; sal de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbono hidrógeno de sodio y se prefiere trietilamina.

Como solvente, se prefiere, por ejemplo un solvente hidrocarbonado tal como tolueno; solvente éter tal como tetrahidrofurano; solvente hidrocarbonado halogenado tal como cloroformo; solvente polar tal

como acetonitrilo; o un solvente mixto de estos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente -20 a 130 ºC, y con preferencia es aproximadamente 0 a 80 ºC.

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.

Como una base, se menciona sal 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, por ejemplo ter-butóxido de potasio.

Como solvente, se prefiere, por ejemplo un solvente hidrocarbonado 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 estos.

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

Etapa 4

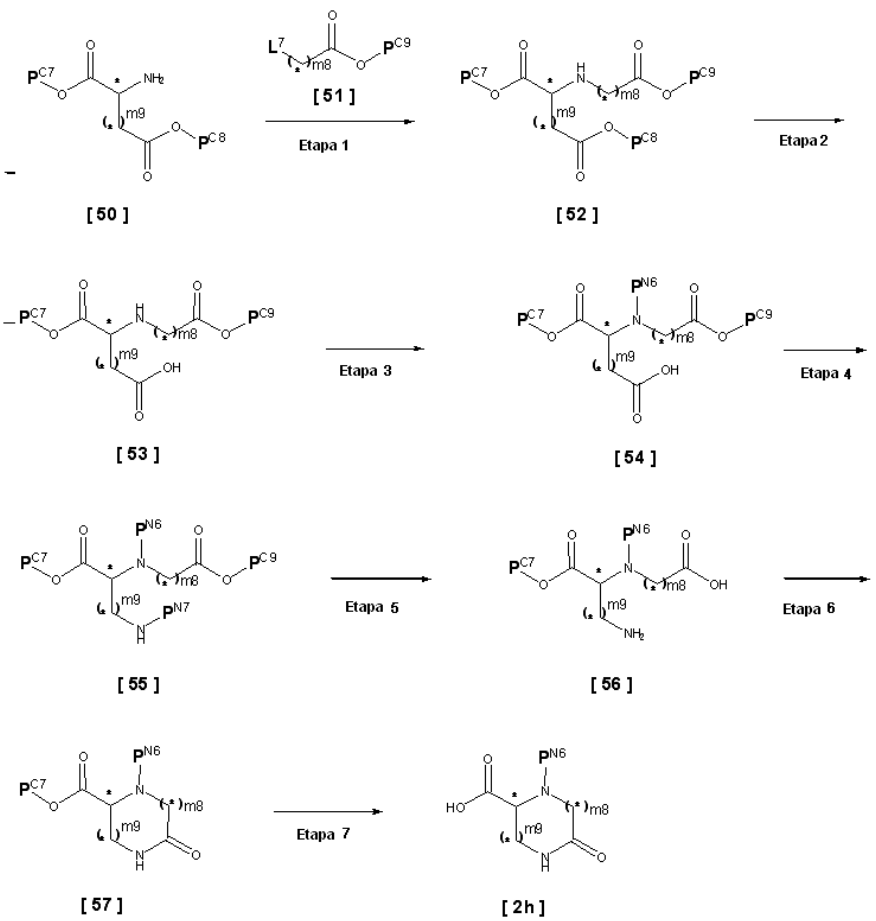
De modo similar al Método de preparación 3-1 Etapa 2, el Compuesto [59] o su sal se puede obtener.

Etapa 5

De modo similar al Método de preparación 3-1 Etapa 3, el Compuesto [2g] o su sal se puede obtener.

Un enantiómero que se origina en 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 de un grupo carboxi y se prefieren un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ter-butilo, y grupo bencilo; P^{C9} es un grupo protector de de un grupo carboxi y se prefieren un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ter-butilo, y 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 es un grupo benciloxicarbonilo: L^7 es un grupo saliente y con preferencia es un átomo de cloro o un átomo de bromo: Un átomo de carbono indicado por * está opcionalmente sustituido con R^{3a} in a rango 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 y el Compuesto [51] en presencia de una base en un solvente.

Como una base, se mencionan amina orgánica tal como trietilamina y piridina; sal de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbono hidrógeno de sodio, y se prefiere, por ejemplo carbonato de potasio.

Como solvente, se prefiere, por ejemplo un solvente hidrocarbonado tal como tolueno; solvente éter tal como tetrahidrofurano; solvente hidrocarbonado halogenado tal como cloroformo; solvente polar tal como acetonitrilo; o un solvente mixto de estos.

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

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. Una reacción de desprotección se puede llevar a cabo usando condiciones que son adecuadas de acuerdo con cada clase de P^{C8}, y, por ejemplo, cuando P^{C3} es un grupo ter-butilo, El Compuesto [53] o su sal se puede obtener de modo similar al Método de preparación 3-3 Etapa 5.

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. Una reacción de protección se puede llevar a cabo usando condiciones que son adecuadas de acuerdo con cada clase de P^{N6}, respectivamente, Por ejemplo, cuando P^{N6} es un grupo ter-butoxicarbonilamino, El Compuesto [54] o su sal se puede obtener por la reacción con carbonato de 2 di-ter-butilo en presencia de una base en un

solvente.

Como una base, se mencionan una amina orgánica tal como trietilamina y piridina; sal de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbono hidrógeno de sodio etc. y se prefiere por ejemplo, trietilamina.

Como solvente, se prefiere por ejemplo un solvente hidrocarbonado tal como tolueno; solvente éter tal como tetrahidrofurano; solvente hidrocarbonado halogenado tal como cloroformo; solvente polar tal como acetonitrilo; agua; o un solvente mixto de estos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0 a 130 ºC, y con preferencia es aproximadamente 25 a 50 ºC.

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 hidrocarbonado tal como tolueno; solvente éter tal como 1,4-dioxano; o un solvente mixto de estos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 25 a 140 ºC, y con preferencia es aproximadamente 80 a 120 ºC.

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. Una 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 cuando P^{C9} es bencilo, el Compuesto [58] o su sal se puede obtener en presencia de un catalizador metálico en un solvente por la realización del tratamiento de reducción del Compuesto [57] mediante hidrogenación catalícita bajo una atmósfera de hidrógeno.

Como catalizador metálico, se mencionan paladio en carbón, negro de paladio hidróxido de paladio (II), y se prefiere, por ejemplo paladio en carbón.

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 estos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 25 a 80 ºC, y con preferencia es aproximadamente 25 a 50 ºC.

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 difenil fosforil azida.

Como un aditivo, se prefieren 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (HOAt), y N-hidroxisuccinimida(HOSu). En un caso se puede añadir como aditivos 4-Dimetilaminopiridina etc.

Como solvente, se prefiere un solvente hidrocarbonado halogenado tal como cloroformo; solvente éter tal como tetrahidrofurano; solvente polar tal como piridina, acetonitrilo y N,N-dimetilformamida; o un solvente mixto de estos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0 a 100 ºC, y con preferencia es aproximadamente 0 a 40 ºC.

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; 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 estos.

La temperatura de reacción es usualmente aproximadamente 0 a 100 ºC, y con preferencia es aproximadamente 0 a 40 ºC.

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 este por un método convencional.

Cuando se usan el Compuesto [2h] o su sal, después de someterse a la misma reacción que en el Método de preparación 1-3, el Compuesto [Ib] o su sal se puede obtener por 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-butoxicarbonilamino, se puede obtener el Compuesto [Ib] o su sal de modo similar al Método de preparación 1-2 Etapa 2.

EJEMPLOS

Las preparaciones de los presentes compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables se ilustran específicamente con los Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos.

Las estereoquímicas de las estructuras químicas de los compuestos se abrevian parcialmente en los Ejemplos.

Los aparatos y condiciones de medición usados en los son los siguientes.

Condiciones de análisis de HPLC 1

Método de preparación para la solución 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 QUIRALPAK AD-3R 4.6 mmφ × 150 mm

Temperatura de columna: 40°C

Fase móvil: (solución A) 10 mM buffer de fosfato (sodio) (pH 2.6), (solución B) acetonitrilo

Solución A: Solución B = 60:40 (envío constantemente 12 minutos).

Velocidad de envío: 0.5 ml/min

Detección: UV (220 nm)

Condiciones de análisis de HPLC 2

Preparación de una solución A: Dihidrato de dihidrógeno fosfato de sodio (2.34 g) se disolvió en agua (3000 ml), y su pH se ajustó a 2.6 por la adición de ácido fosfórico (1.02 ml).

Instrumento de medición: sistema HPLC SHIMADZU CORPORATION Cromatografía líquida de alto rendimiento Prominence

Columna: DAICEL QUIRALPAK AD-3R 4.6 mmφ × 150 mm

Temperatura de columna: 40°C

Fase móvil: (solución A) 10 mM de buffer fosfato (sodio) (pH 2.6), (solución B) acetonitrilo

Solución A: Solución B = 50:50 envío constantemente 12 minutos).

Velocidad de envío: 0.5 ml/min

Detección: UV (220 nm)

Condiciones de análisis de HPLC 3

Instrumento de medición: HPLC system SHIMADZU CORPORATION Cromatografía líquida de alto rendimiento Prominence

Columna: DAICEL QUIRALPAK AD-3R 4.6 mmφ × 250 mm

Temperatura de columna: 40°C

Fase móvil: (solución A) n-hexano, (solución B) 2-propanol

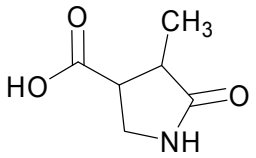
Solución A: Solución B = 10:90 envío constantemente 30 minutos).

Velocidad de envío: 0.3 ml/min

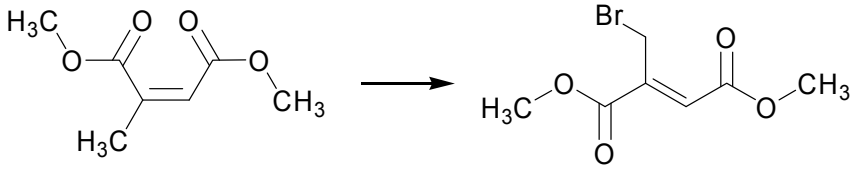
Detección: UV (254 nm)

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

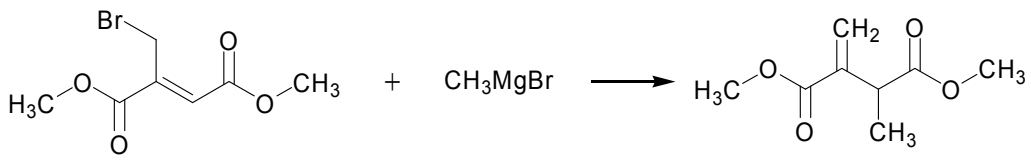


A una solución de dimetil éster del ácido (Z)-2-metil-2-butenedioico (15.3 g) en tetracloruro de carbono (300 ml) se añadieron N-bromosuccinimida (25.8 g) y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (319 mg), y la mezcla se agitó durante 36 horas a reflujo. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, la 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

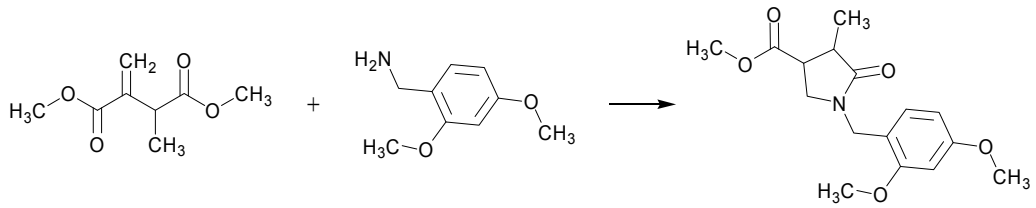


A una solución de dimetil éster del ácido (Z)-2-bromometil-2-butenodioico (19.3 g) y triamida del ácido hexametilfosfórico (70 ml) en éter dietílico (200 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 1.12 M en tetrahidrofurano, 100 ml) durante 1 hora a -20°C y se agitó durante 1 hora adicional. 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-

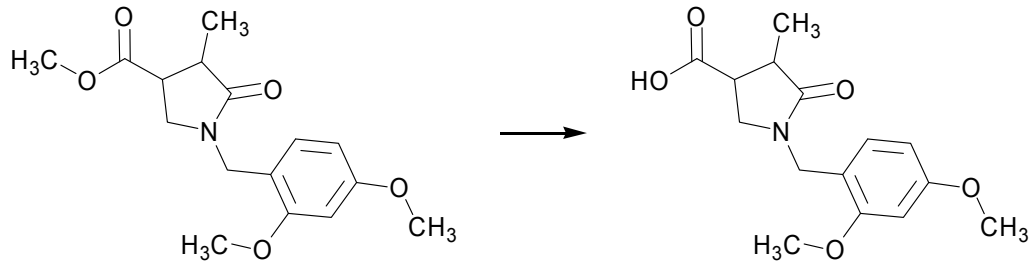
metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico y metil éster del ácido (trans)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



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 directamente 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).

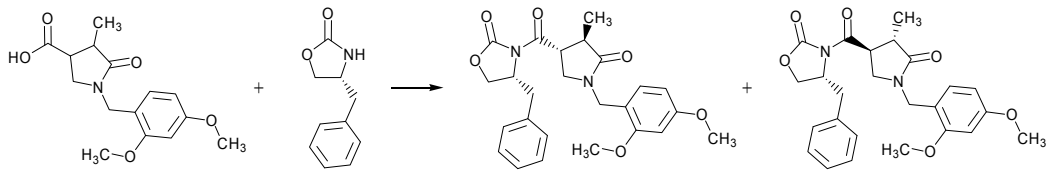
(4) Ácido (Trans)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



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 esta, y la mezcla se agitó durante la noche para eliminar metanol. Al el 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, se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto 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).

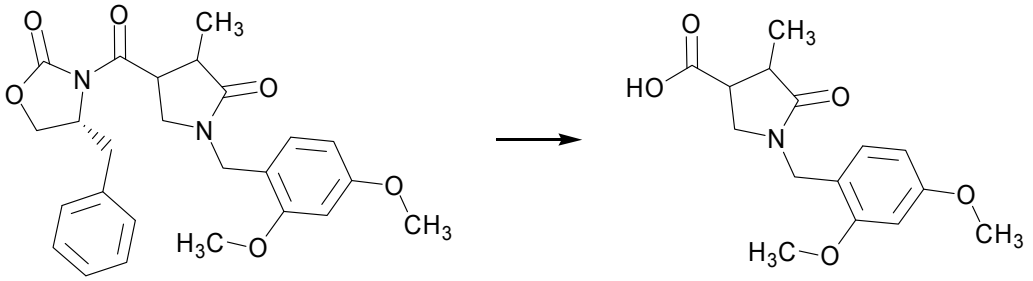
(5) Compuesto ópticamente activo de (R)-4-bencil-3-[(trans)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carbonil]-2-oxazolidinona



A una solución del producto bruto 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 directamente 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 % 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 a solución del componente polar 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 esta 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 bruto del compuesto del título (8.11 g). Un análisis del sólido del producto clave en las condiciones de análisis de HPLC 1 mostró

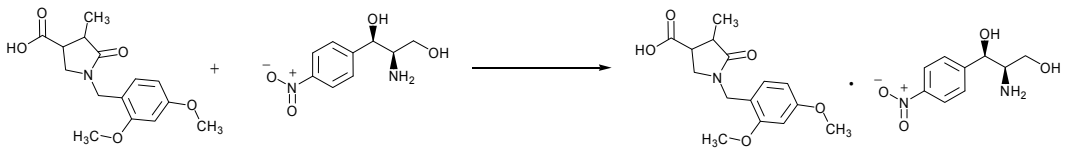
un isómero con tiempo de retención más corto como producto principal.

Un isómero con tiempo de retención más corto (retención time 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



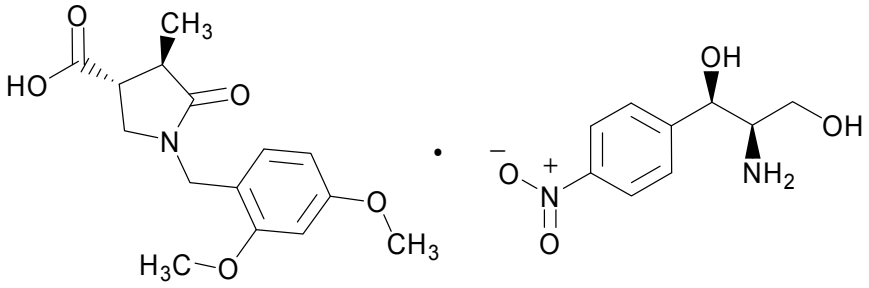
Ácido (trans)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (1.0 g), (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol (434 mg), acetonitrilo (10 ml) y agua (0.9 ml) se mezclaron, y agitaron a reflujo para disolver. Esta solución mixta se agitó a 50°C durante 6 horas, y luego se agitó 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)

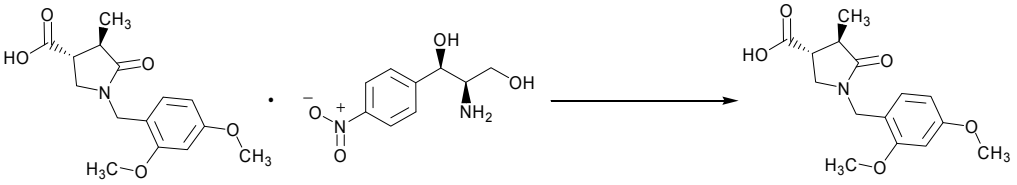
Un isómero con tiempo de retención más largo (tiempo de retención 6.5 minutos)

^{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 de l cristal obtenido por recristalización del sólido 1 en 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.



Ácido (6)-(2) (3R,4R)-1-(2,4-Dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



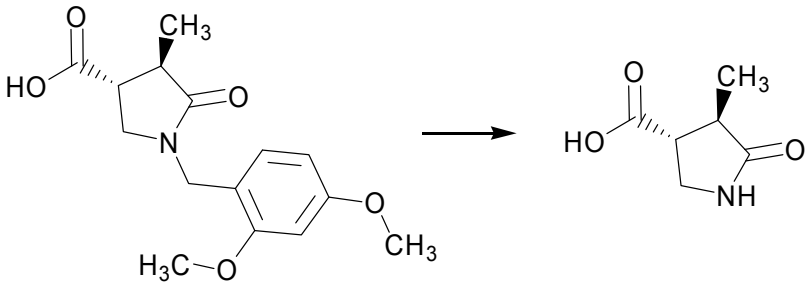
Una sal diastereomérica de ácido (3R,4R)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico y (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol (10.0 g) se mezcló con acetato de etilo (38 ml), suilfato hidrógeno de potasio (2.4 g) y agua (38 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 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 este 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



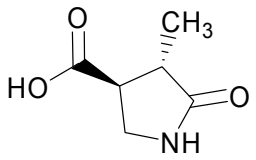
A un producto bruto de ácido (3R,4R)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (8.11 g) se añadieron anisol (3.76 ml) y ácido trifluoroacético (40 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión 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 bruto del compuesto del título (2.23 g). Al sólido del producto bruto se añadió etanol (8 ml), y el sólido se calentó a reflujo para resolver, 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 mayor 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 enantiómero del compuesto del título.

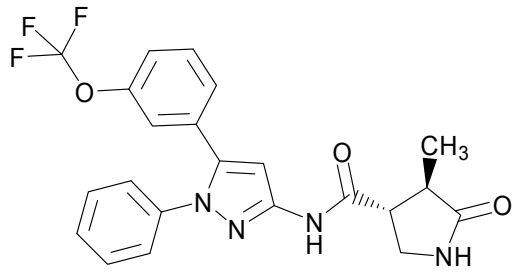
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.10 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.40 (dq, 1H, J = 9.0, 7.3 Hz), 2.83 (ddd, 1H, J = 9.0, 8.6, 7.6 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 10.0, 7.6 Hz), 3.37 (dd, 1H, J = 10.0, 8.6 Hz), 7.66 (s, 1H), 12.58 (s, 1H).



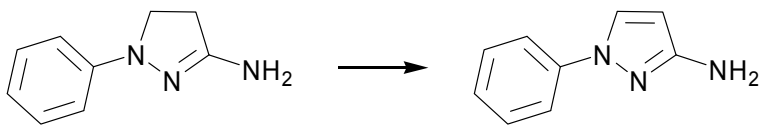
Preparación 2

EJEMPLO 1

Síntesis de ácido (3R,4R)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico [1-fenil-5-(3-trifluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-il]amido



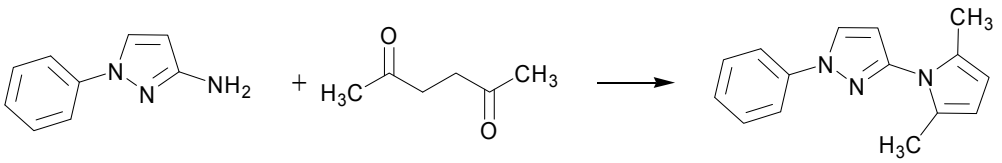
(1) 1-Fenil-1H-pirazol-3-ilamina



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 removes 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 mezcla se recolectó por filtración a través de celite para eliminar la sustancia insoluble, 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).

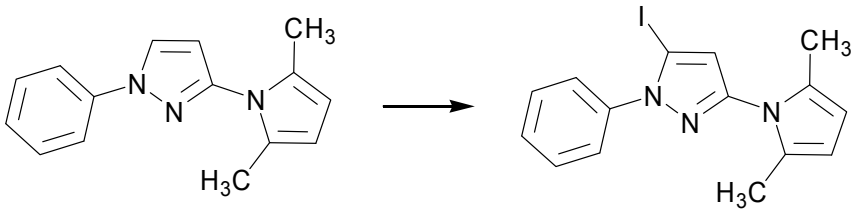
(2) 3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-1-fenil-1H-pirazol



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

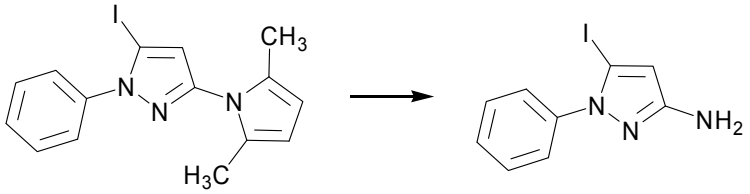


A una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1-fenil-1H-pirazol (14.6 g) en tetrahidrofurano (80 ml) enfriada a -78°C se añadió n-butillitio (solución 1.6 M en hexano, 24 ml) durante 5 minutos, y luego la mezcla se agitó durante 1 hora. A esta mezcla se añadió a solución de yodo (15.7 g) en tetrahidrofurano (30 ml) durante 10 minutos, y la mezcla se agitó durante 1.5

hora adicional. A esta mezcla se añadieron sucesivamente agua (5 ml) y una solución saturada acuosa de sulfito hidrógeno 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

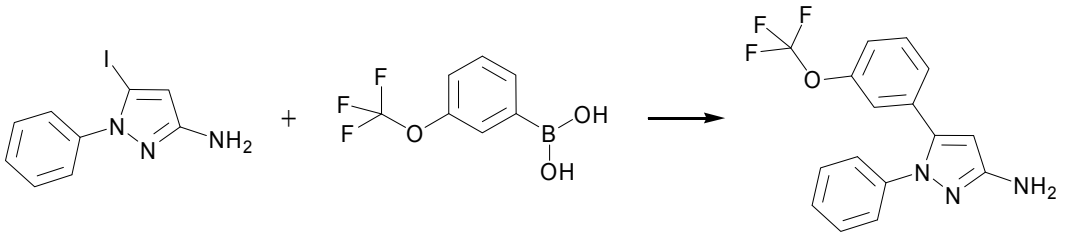


A una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-5-yodo-1-fenil-1H-pirazol (12.2 g) en etanol/agua (2/1.180 ml) se añadieron sucesivamente cloruro de hidroxilamonio (46.6 g) y trietilamina (9.3 ml), y la mezcla se agitó a 95°C durante 72 horas. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y 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)fenilo)-1H-pirazol-3-ilamina

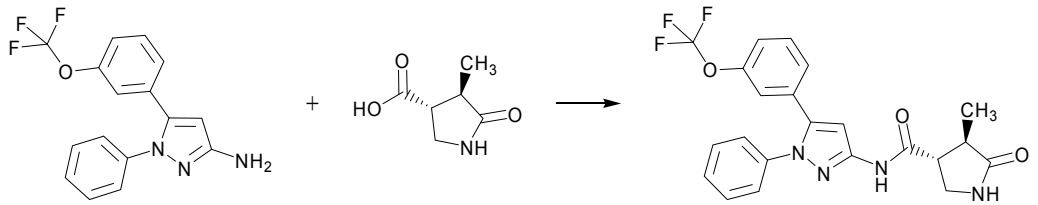


A una solución de 5-yodo-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (605 mg) en éter etilen glicol dimetílico (12 ml) se añadieron sucesivamente ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico (481 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (6 ml), triciclohexilfosfina (119 mg), acetato de paladio (48 mg), y la mezcla se agitó durante 2 horas a reflujo. Esta mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y una solución saturada acuosa de carbono hidrógeno 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)fenilo)-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 carbonato hidrógeno 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).

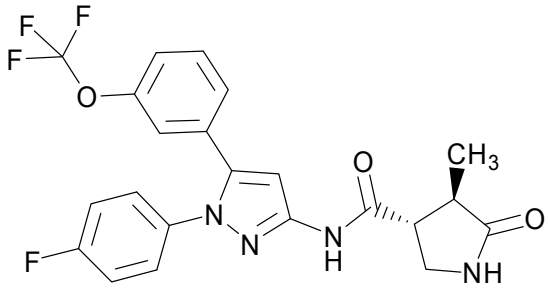
(7) Cristales de ([1-fenil-5-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-1H-pirazol-3-il]amida) del ácido (3R,4R)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

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.

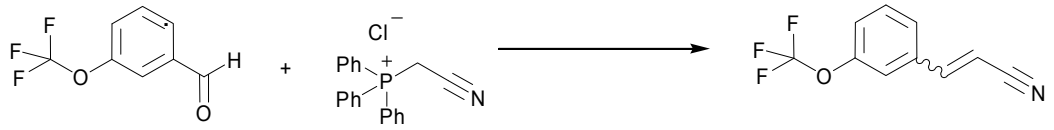
Preparación 3

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)fenilo)acrilonitrilo y (Z)-3-(3-(trifluorometoxi)fenilo)acrilonitrilo



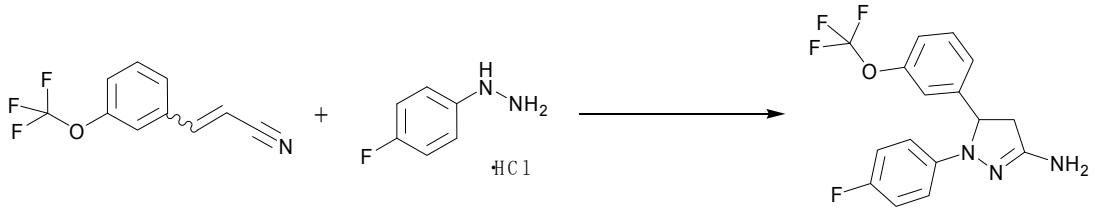
A una suspensión de cloruro de (cianometil)trifenilfosfonio (2.89 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió ter-butóxido de potasio (942 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1

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 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).

forma (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

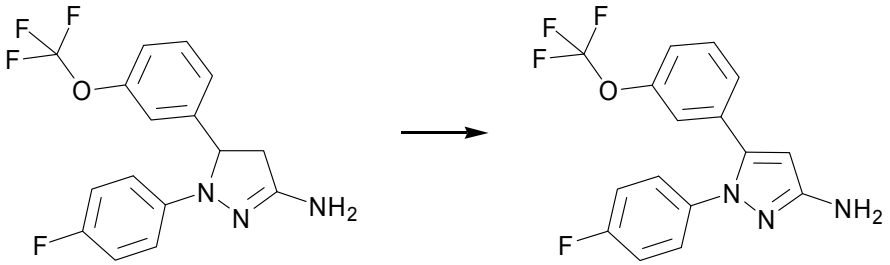


A una solución de una mezcla de (E)-3-(3-(trifluorometoxi)fenilo)acrilonitrilo y (Z)-3-(3-(trifluorometoxi)fenilo)acrilonitrilo (1.28 g) en etanol (13 ml) se añadieron sucesivamente clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (979 mg) y etóxido de sodio (20 % solución en etanol, 5.0 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a reflujo. Esta solución de reacción se concentró a presión reducida, y luego se añadió agua a la misma, y la solución 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).

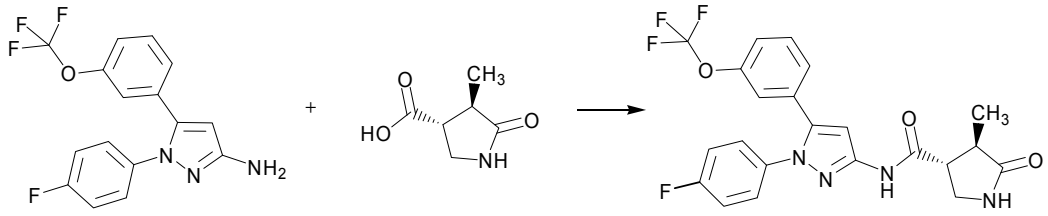
(3) 1-(4-Fluorofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-1H-pirazol-3-ilamina



A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilamina (1.29 g) en tolueno (10 ml) se añadió carbón 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 carbón activado se filtró a través de Celite, y el filtrado se eluyó con acetato de etilo. Este filtrado se concentró a presión reducida, un solvente mixto de éter diisopropílico/n-hexano se añadió al residuo resultante, y la sustancia insoluble se filtró, y luego el filtrado se secó a 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)fenilo)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (3R,4R)-4-Metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



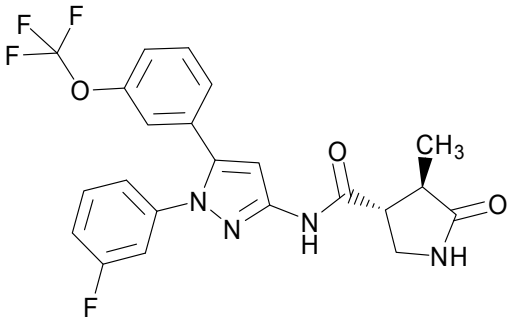
A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-1H-pirazol-3-ilamina (90 mg) en N,N-dimetilformamida (0.9 ml) se añadieron ácido (3R,4R)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (50 mg) preparado en la Preparación 1, HOBt·H_2O (61 mg) y WSC·HCl (77 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta mezcla se añadieron agua y una solución acuosa de carbono hidrógeno 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).

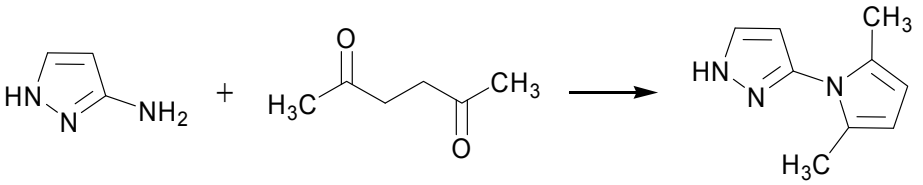
Preparación 4

EJEMPLO 3

Síntesis de [1-(3-fluorofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido(3R, 4R)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico



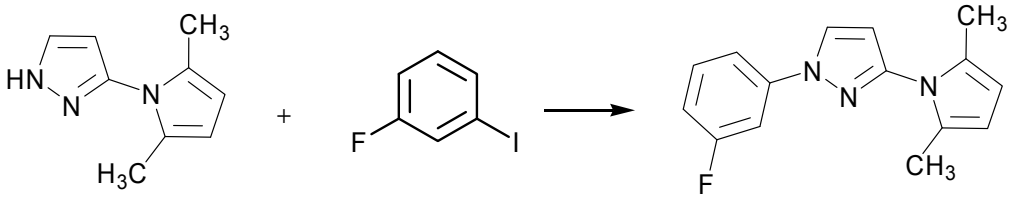
(1) 3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-1H-pirazol



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).

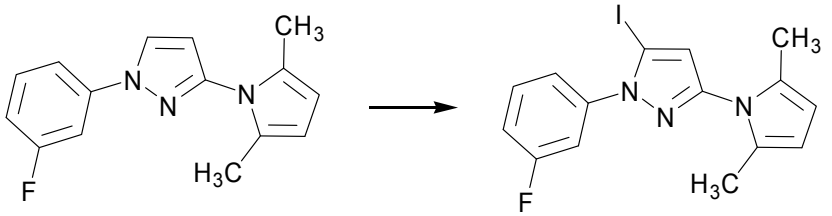
(2) 3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol



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 solución se filtró a través de Celite. Después de añadir una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (80 ml) al filtrado, la solución 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).

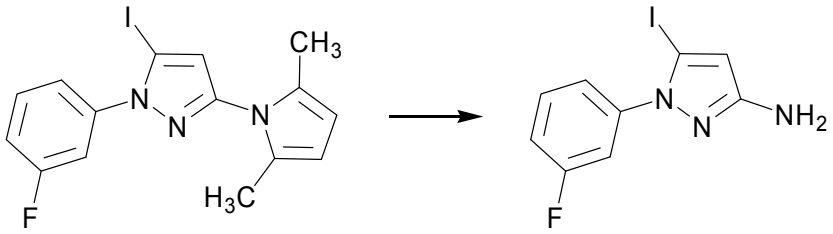
(3) 3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-1-(3-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol



A una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol (10.4 g) enfriado a -78°C en tetrahidrofurano (100 ml) 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 una solución acuosa 20% 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 a 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

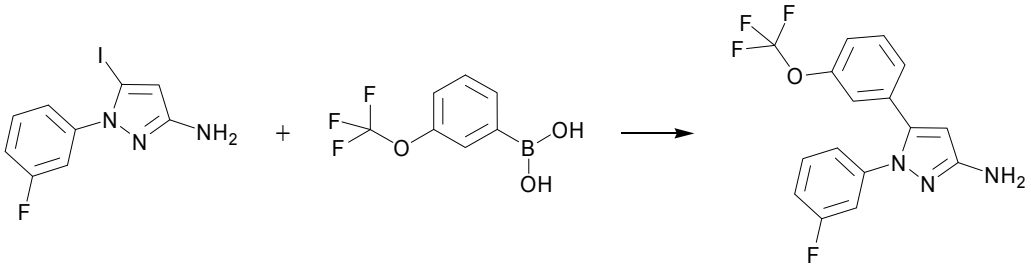


A una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1-(3-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol (45 g) en etanol/agua (2/1.81 ml) se añadieron sucesivamente

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 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)fenilo)-1H-pirazol-3-ilamina

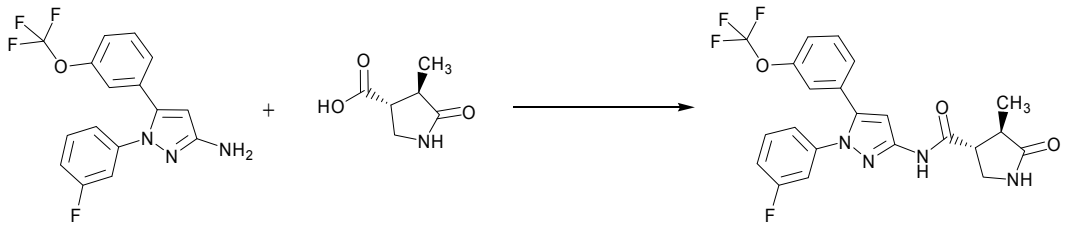


A una solución de 1-(3-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (263 mg) en éter etilen glicol dimetílico (5 ml) se añadieron sucesivamente ácido3-(trifluorometoxi)fenilborónico (197 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (2.5 ml), triciclohexilfosfina (49 mg), acetato de paladio (20 mg), 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 carbono hidrógeno 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)fenilo)-1H-pirazol-3-il]amida del ácido (3R,4R)-4-Metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

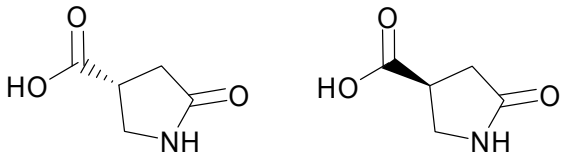


A una solución de 1-(3-fluorofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-1H-pirazol-3-ilamina (68 mg) en N,N-dimetilformamida (0.7 ml) se añadieron sucesivamente ácido (3R,4R)-4-metil-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (38 mg) preparado en la Preparación 1, HOBt·H_2O (46 mg) y WSC·HCl (58 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta solución de reacción se añadieron agua y una solución acuosa de carbono hidrógeno 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

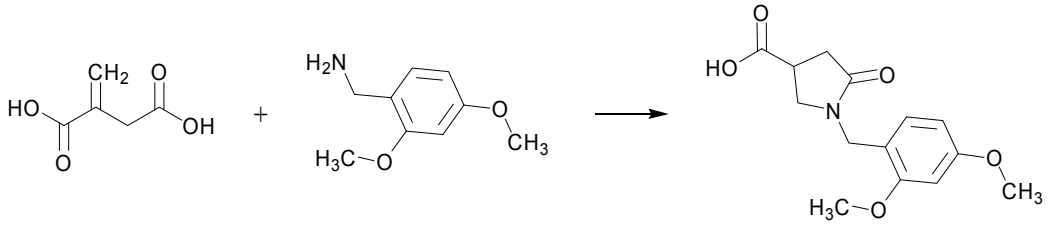
resultante se purificó por cromatografía en capa fina con gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (33 mg).

^{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 (R) y (S)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico ácido



(1) ácido 1-(2,4-Dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico

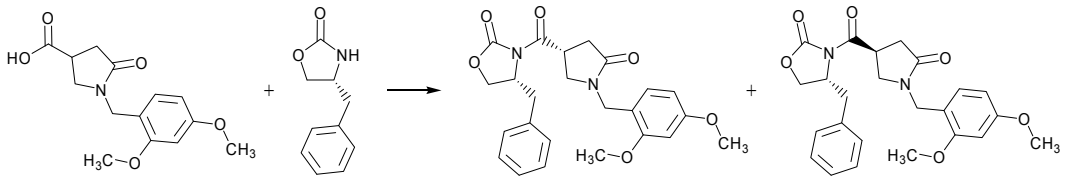


A una solución de ácido itacónico ácido (65.3 g) en tolueno (400 ml) se añadió a solución de 2,4-dimetoxibencilamina (84.0 g) en tolueno (100 ml), y la mezcla se agitó durante 15 horas a reflujo. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. Al residuo 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

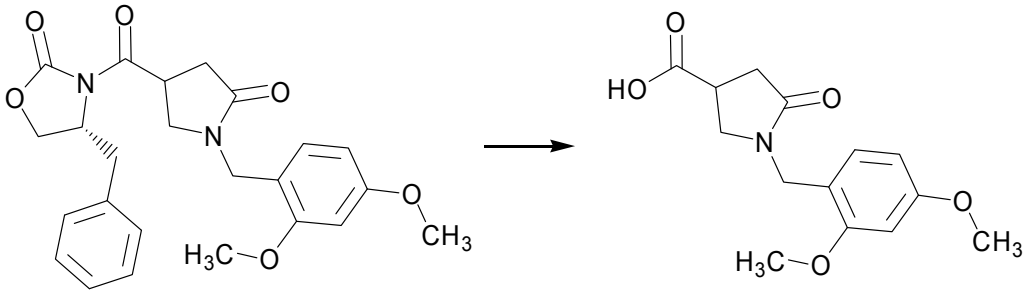


A una solución de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (31.7 g) en cloroformo (300 ml) se añadieron sucesivamente (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (20.0 g), WSC·HCl (23.8 g) y 4-dimetilaminopiridina (6.90 g) bajo enfriamiento con hielo, la mezcla se agitó durante 15 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Esta mezcla de reacción se purificó directamente 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% 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 hidrógeno de sodio (18.7 g) en agua (60 ml), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente por la eliminación del baño, y luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica

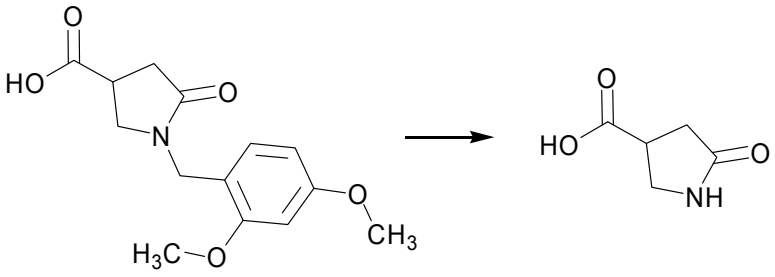
resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/acetato de etilo = 1/1 a 1/2, cloroformo/metanol = 5/1) para dar el compuesto del título (14.3 g). Un análisis de este 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 5-oxopirrolidin-3-carboxílico ácido

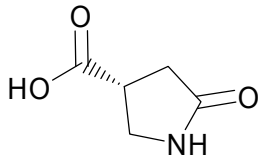


A un compuesto ópticamente activo de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (14.3 g) se añadieron anisol (8.4 ml) y ácido trifluoroacético (100 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 5

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 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).

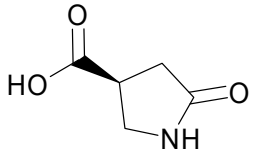
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 2.26-2.40 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 12.58 (s, 1H); $[\alpha]_D^{25}$ +37 (c 0.10, CH_3OH).

Se mostró que el compuesto resultante fue ácido (R)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico por comparación de una rotación específica del compuesto con la descripta 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.

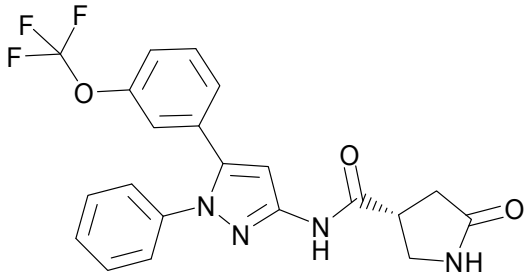
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 2.26-2.40 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 12.58 (s, 1H); $[\alpha]_D^{25}$ -40 (c 0.10, CH_3OH).



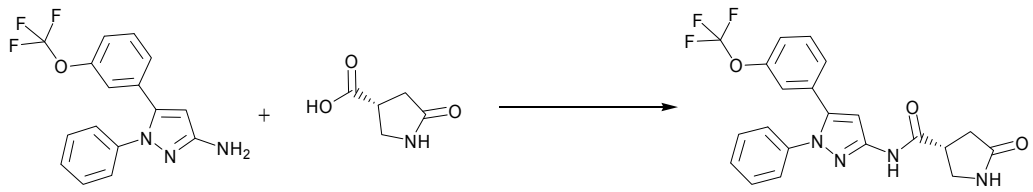
Preparación 6

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

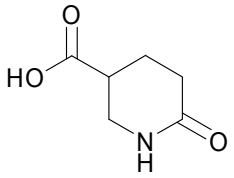


A una solución de 1-fenil-5-(3-(trifluorometoxi)fenilo)-1H-pirazol-3-ilamina (40 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 2 en N,N-dimetilformamida (0.3 ml) se añadieron sucesivamente ácido (R)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (24 mg) preparado en la Preparación 5, HOBt·H_2O (29 mg) y WSC·HCl (36 mg), y la mezcla se agitó a

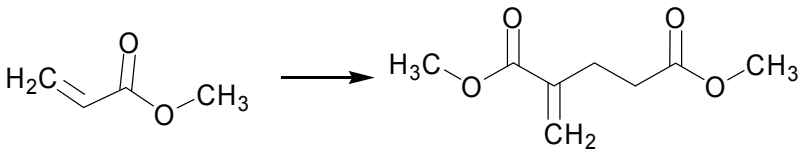
temperatura ambiente durante la noche. A esta solución de reacción se añadieron una solución saturada acuosa de carbono hidrógeno de sodio y agua, y la mezcla se agitó. La sustancia insoluble se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (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

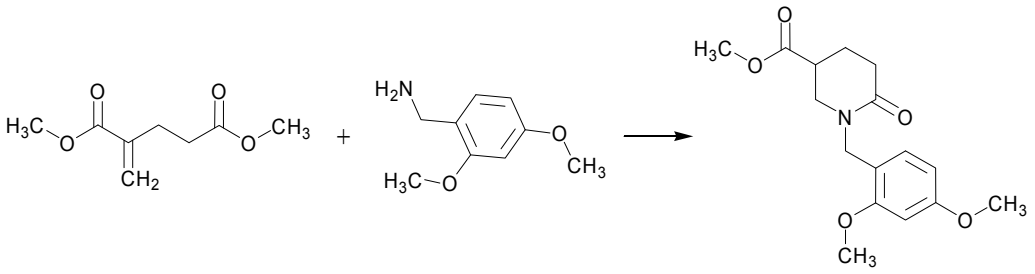


A una solución de 2,8,9-triisopropil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo(3,3,3)indecano (4.62 g) en tetrahidrofurano (180 ml) se añadió gota a gota a solución de acrilato de metilo (40.5 ml) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente, y luego la mezcla se agitó durante la noche. Esta solución de reacción se concentró a presión reducida, y luego éter

diisopropílico, 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

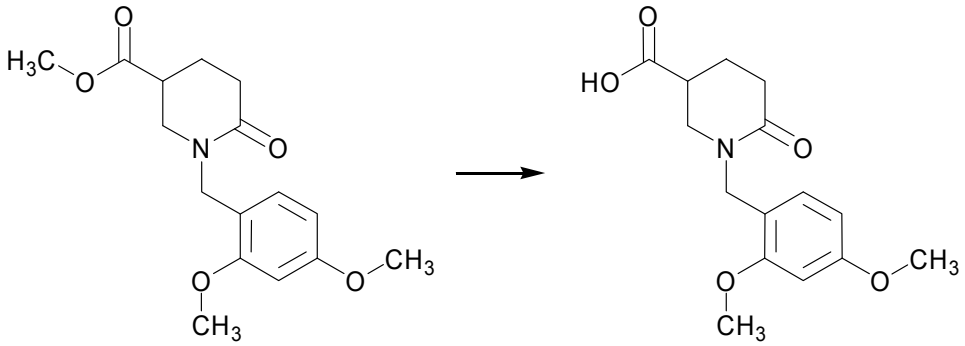


A una solución de metil éster del ácido 2-metilenpentanodioico (19.2 g) en tolueno (195 ml) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (16.6 ml), y la mezcla se agitó durante 3 días a reflujo. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 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 bruto 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) cido 1-(2,4-Dimetoxibencil)-6-oxopiperidin-3-carboxílico

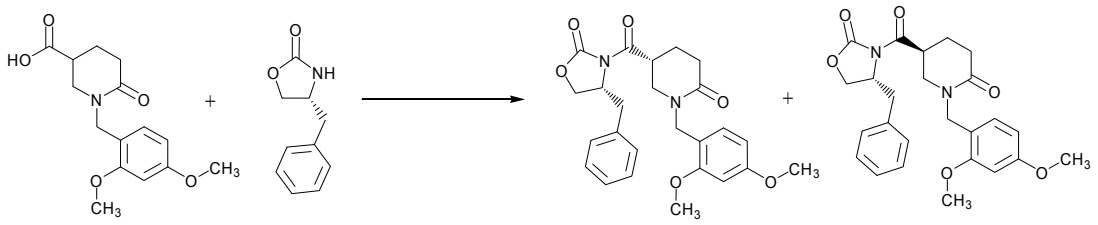


A una solución del producto bruto de metil éster del ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-6-oxopiperidin-3-carboxílico (26.8 g) en metanol/tetrahidrofurano (1/1, 174 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (174 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. A esta solución 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-

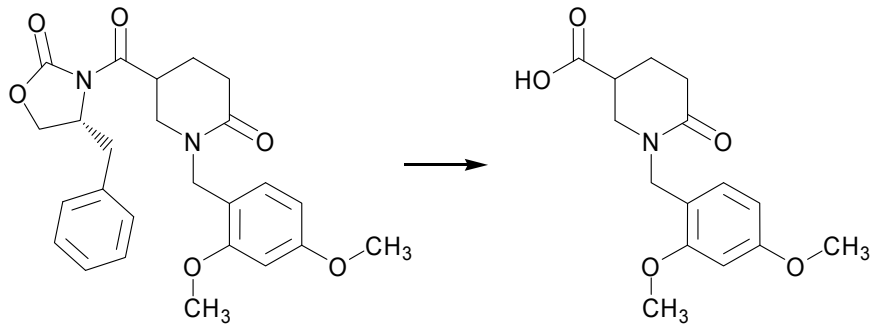
oxooxazolidin-3-carbonil)-1-(2,4-dimetoxibencil)piperidin-2-ona



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 directamente 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

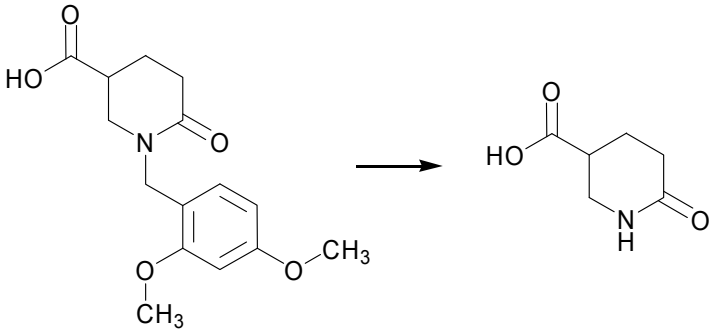


A una solución de hidróxido de litio monohidrato (316 mg) en agua (10 ml) se añadió gota a gota solución acuosa de peróxido de hidrógeno (1.8 ml) 30% p bajo hielo-enfriamiento, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A esta solución de reacción se añadió tetrahidrofurano (10 ml), y luego a solución del componente de polaridad menor de 5-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-carbonil)-1-(2,4-dimetoxibencil)piperidin-2-on (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 hidrógeno 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 este 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) ompuesto 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)

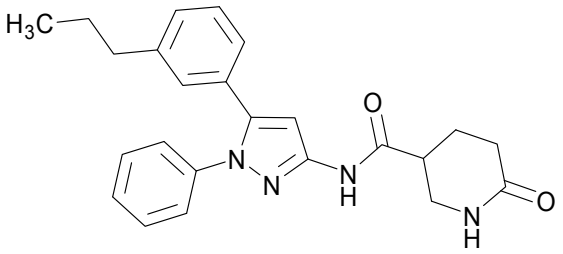
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.75-1.88 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.11-2.24 (m, 2H), 2.66-2.73 (m, 1H), 3.21-3.32 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H).

Asimismo, el componente de polaridad mayor de 5-((R)-4-bencil-

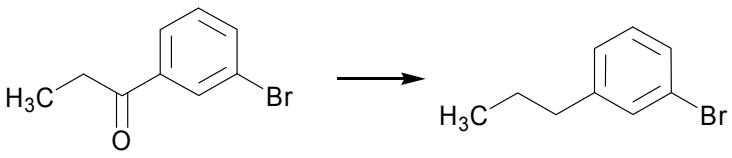
2-oxoxazolidinona-3-carbonil)-1-(2,4-dimetoxibencil)piperidin-2-ona se sometió a las mismas reacciones y pos-tratamiento como se describió anteriormente para proporcionar un isómero óptico del compuesto del título (485 mg).

^{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

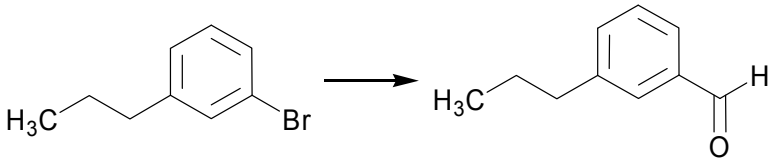


A una solución de 3-bromopropiofenona (25 g) en ácido trifluoroacético (250 ml) se añadió gota a gota trietilsilano (94 ml) bajo enfriamiento con hielo durante 20 minutos, y la mezcla se agitó durante 20 minutos adicionales. Esta solución de reacción se calentó a 80°C, y se agitó durante la noche. Esta 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).

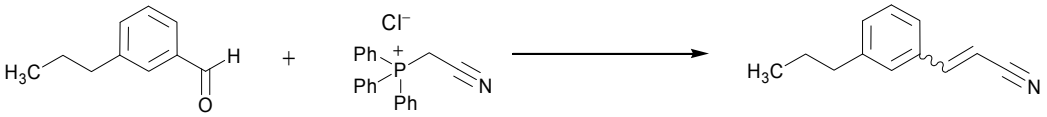
(2) 3-Propilbenzaldehído



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 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 bruto 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

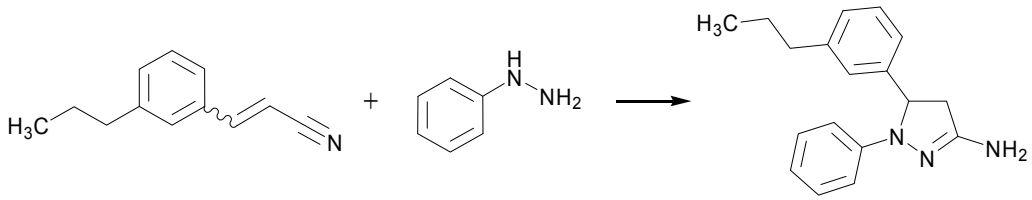


A una suspensión de cloruro de (cianometil) trifenilfosfonio (34 g) en tetrahidrofurano (110 ml) se añadió en partes ter-butóxido de potasio (13 g) bajo enfriamiento con hielo, y luego la mezcla se agitó durante 1 hora. A esta solución de reacción se añadió a solución de un producto bruto de 3-propil 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 solución se añadió hexano (280 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora, y luego la sustancia insoluble se filtró, y se eluyó con hexano (840 ml). Al residuo resultante mediante la concentración el filtrado se añadió a solvente mixto de 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 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

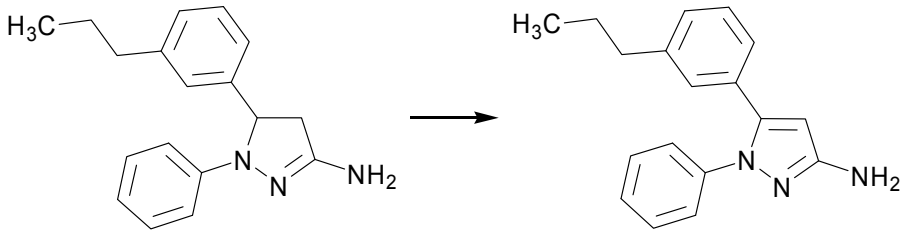


A una solución de etóxido de sodio (solución 20% en etanol, 31 ml) en etanol (66 ml) se agitó y añadió gota a gota fenilhidrazina (6.4 ml) a temperatura ambiente, y luego la mezcla estuvo durante 40 minutos. A esta solución de reacción se añadió gota a gota a solución de la mezcla de (E)-3-(3-propilfenil)acrilonitrilo 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 bruto 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

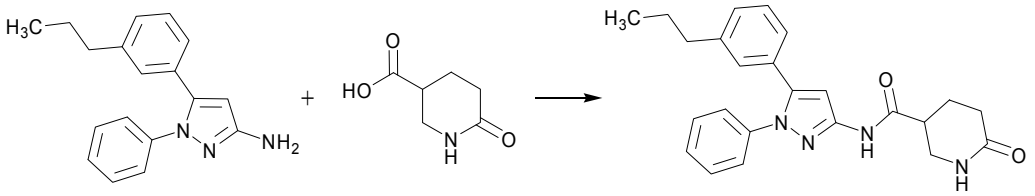


A una solución del producto bruto de 1-fenil-5-(3-propilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilamina (18.6 g) en tolueno (185 ml) se añadió carbón activado (pH 5 - 8, 9.29 g), y la mezcla se agitó durante la noche bajo atmósfera de oxígeno a reflujo. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego el carbón 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 carbón 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 carbón 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

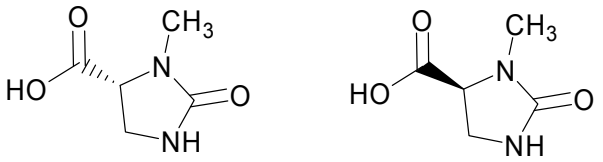


A una solución de 1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-ilamina (56 mg) en tetrahidrofurano (1.5 ml) se añadieron sucesivamente un compuesto ópticamente activo de ácido 6-oxopiperidin-3-carboxílico (43 mg) sintetizado en la Preparación 7 (derivado de un componente de polaridad menor de 5-((R)-4-bencil-2-oxoxazolidin-3-carbonil)-1-(2,4-dimetoxibencil)piperidin-2-ona) (43 mg), HOBt·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 carbono hidrógeno 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).

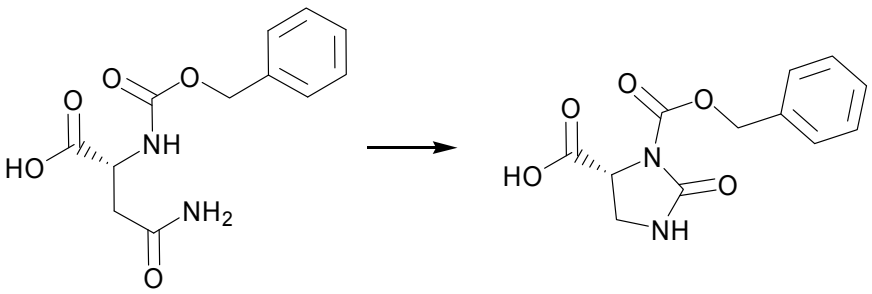
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J =

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

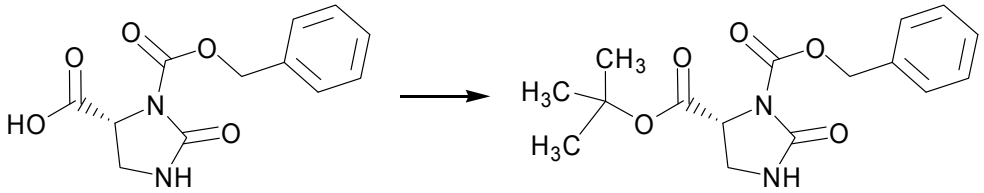


A una solución de hidróxido de sodio (743 mg) en agua (15 ml) se añadió gota a gota bromo (318 µl) bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. A esta solución de reacción se añadió Z-D-asparagina (1.5 g), y luego la mezcla se calentó a 55°C, y se agitó durante 3 horas. Esta solución de reacción se 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 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

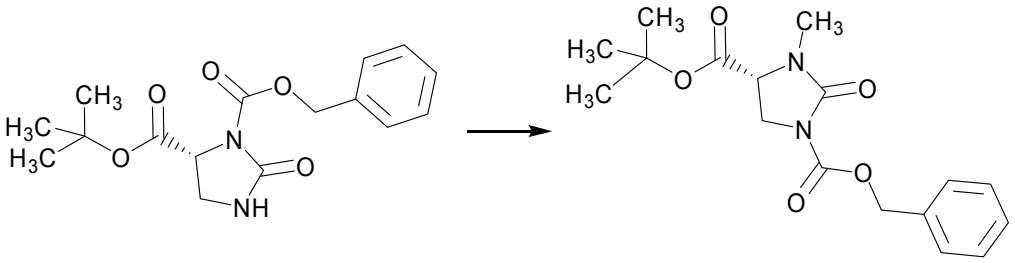


A una solución de 1-bencil éster del ácido (R)-2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxílico (534 mg) en cloroformo (2.6 ml) se añadieron sucesivamente piridina (1.0 ml) y ter-butilalcohol (1.5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó. Esta solución de reacción se enfrió en hielo, y se añadió oxicloruro 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

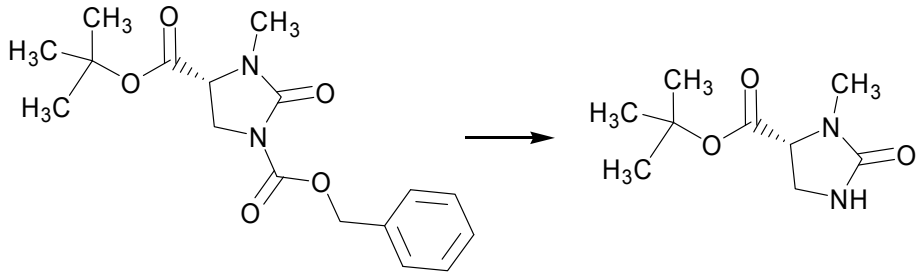


A una solución del producto bruto de 1-bencil éster 5-ter-butil éster del ácido (R)-2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxílico (318 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hidruro de sodio (42 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 40 minutos. A esta solución de reacción se añadió 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: 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).

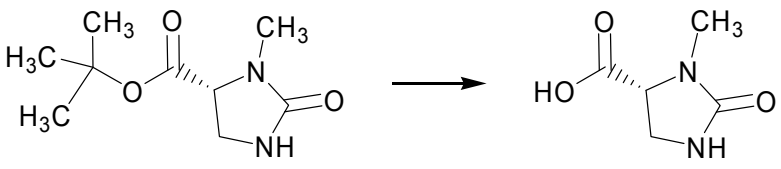
(4) ter-butil éster del ácido (R)-3-Metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico



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

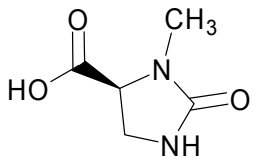


A una solución de ter-butil éster del ácido (R)-3-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico (94 mg) en cloroformo (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. Esta solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió tolueno (3 ml) 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 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.

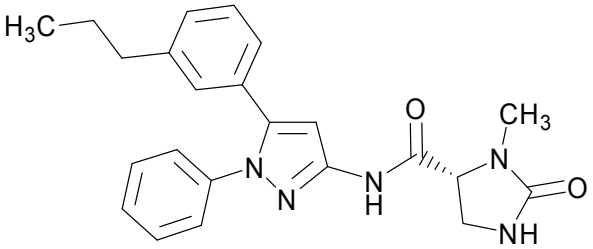
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 2.66 (s, 3H), 3.18 (dd, 1H, J = 9.2, 5.7 Hz), 3.51 (dd, 1H, J = 9.2, 9.9 Hz), 4.12 (dd, 1H, J = 9.9, 5.7 Hz), 6.42 (br s, 1H), 12.99 (br s, 1H).



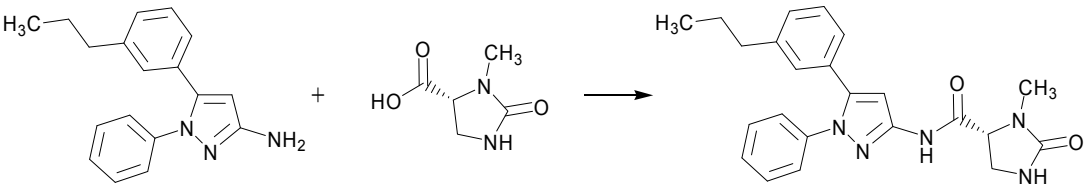
Preparación 10

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

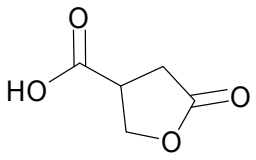


A una solución de 1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-ilamina (56 mg) preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 8 en N,N-dimetilformamida (0.6 ml) se añadieron sucesivamente ácido (R)-3-metil-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico (38 mg) preparado en la Preparación 9, $HOBt \cdot H_2O$ (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 carbono hidrógeno de sodio y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y

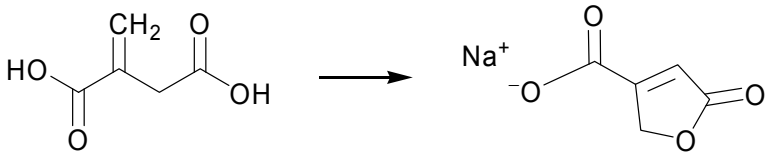
una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina con gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (40 mg).

^{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) ácido 5-Oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico sódico

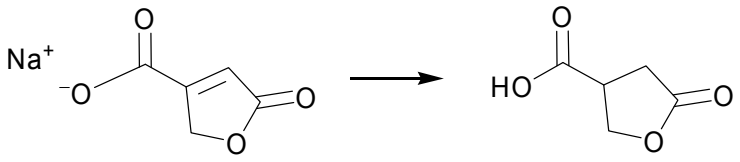


A una solución de ácido itacónico (26.0 g) en agua (35 ml) se añadió gota a gota bromo (10.3 ml) a temperatura ambiente mientras se mantiene una temperatura de la solución de reacción inferior a 45°C, y luego la mezcla se agitó a 30°C durante 15 minutos. A esta solución de reacción se

añadió en partes carbono hidrógeno 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 cold agua 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



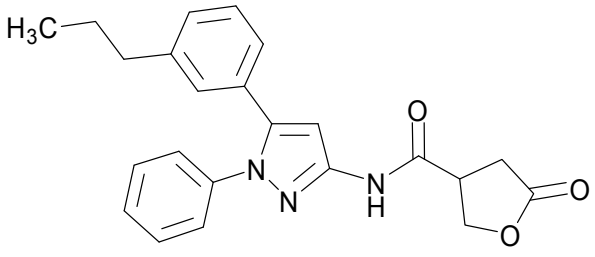
A una solución de ácido 5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico sódico (150 mg) en agua (3 ml) se añadió 10% en peso de paladio en carbón (30 mg), y la mezcla se agitó durante 18 horas bajo una presión de 1 atmósfera de hidrógeno. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió una cantidad apropiada de amberlite 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).

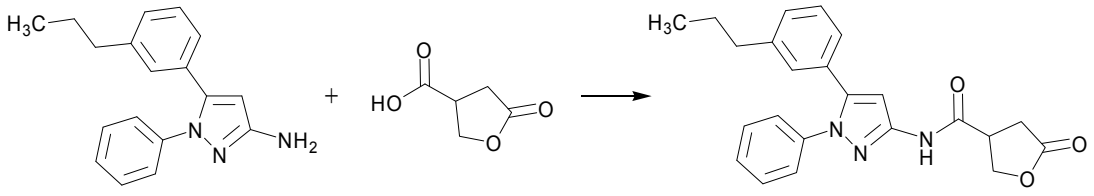
Preparación 12

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



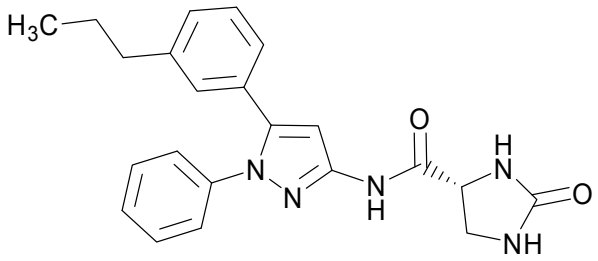
A una solución de 1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-ilamina (109 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 8 en N,N-dimetilformamida/tetrahidrofurano (1/1, 2 ml) se añadieron sucesivamente ácido (5-oxotetrahidrofurano-3-carboxílico (82 mg) preparado en la Preparación 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 carbono hidrógeno 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).

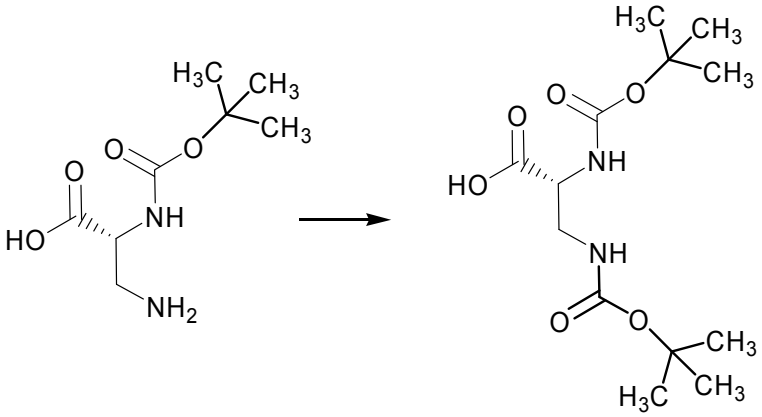
Preparación 13

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

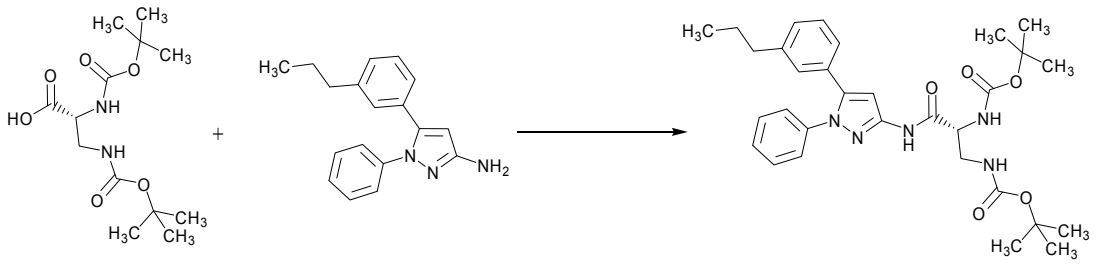


A una solución de dicarbonato de di-ter-butilo (513 mg) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió ácido N-Boc-(R)-2,3-diaminopropiónico (400 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 20 minutos, y luego se calentó a 50°C, y se agitó durante 20 minutos. La mezcla se enfrió de nuevo a temperatura 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% 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

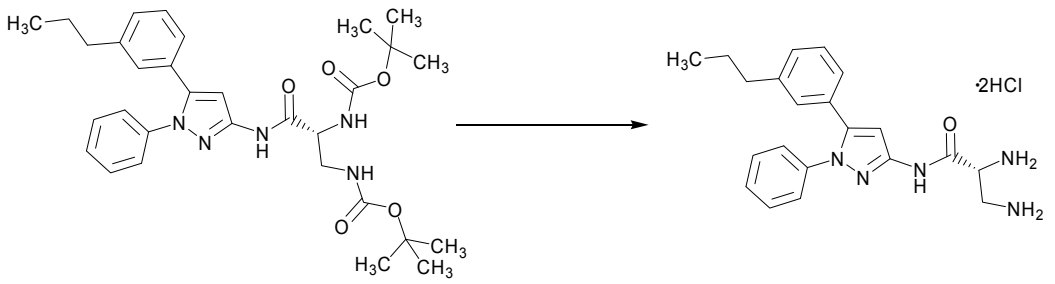


A una solución de 1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-ilamina (177 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 8 en DMF (1.8 ml) se añadieron ácido (R)-2,3-bis-ter-butoxicarbonilaminopropiónico (292 mg), HOBt·H_2O (147 mg) y WSC·HCl (184 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta solución de reacción se añadieron agua y una solución saturada acuosa de carbono hidrógeno 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: 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) clorhidrato de (R)-2,3-Diamino-N-[1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida

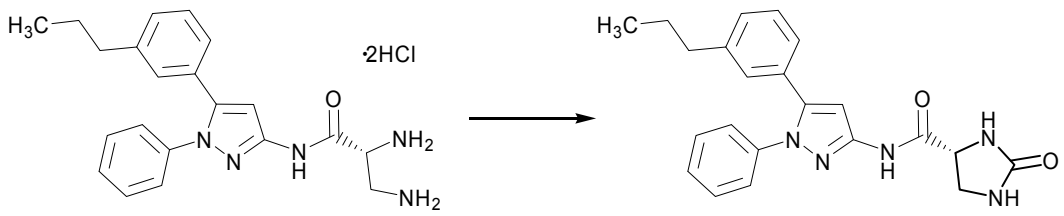


A una solución de ter-butil éster del ácido [(R)-2-ter-butoxicarbonilamino-2- [1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoil]-etil]carbámico (328 mg) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió una solución de HCl 4 M/1,4-dioxano (3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Esta solución de reacción se concentró, y luego se añadió hexano (4 ml), y la mezcla se agitó. La sustancia insoluble se recolectó por filtración, se lavó con 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).

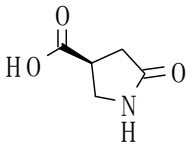
(4) ácido (R)-2-Oxoimidazolidin-4-carboxílico [1-fenil-5-(3-propil-fenilo)-1H-pirazol-3-il]amida



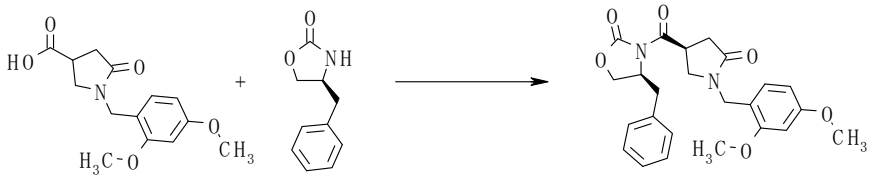
A una solución de diclorhidrato de (R)-2,3-diamino-N- [1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida dihidrocloride (181 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadieron 1,1‘-carbonildiimidazol (67 mg),y trietilamina (116 µl) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 16 horas. A esta solución de reacción se añadió agua, y 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

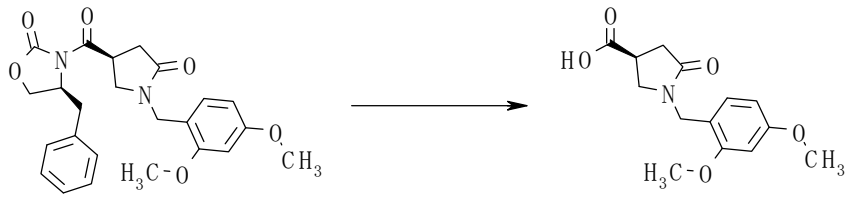


A una solución de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (20 g) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 5 en cloroformo (200 ml) se añadieron sucesivamente (S)-4-bencil-2-oxazolidinona(15.2 g) y WSC·HCl(16.4 g), 4-(dimetilamino)piridina (4.4 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. Esta solución de reacción se lavó con una solución acuosa de solución de carbono hidrógeno de sodio 5% 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 hidróxido de litio monohidrato (2.0 g) en agua (45 ml) se añadió gota a gota una solución acuosa de peróxido de hidrógeno 30% (11 ml)) en un baño de enfriamiento de hielo-cloruor 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 sulfito hidrógeno de sodio 10% (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

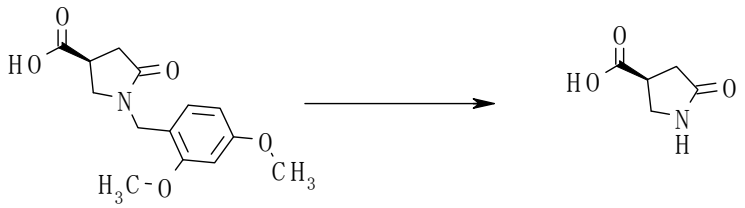
añadió éter diisopropílico (13.4 ml), la mezcla se agitó a 70°C, y luego se enfrió a 0°C con agitación, y se agitó. Se recolectó un sólido de esta suspensión por filtración, se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (5.5 g). Un análisis de este sólido en condiciones de análisis de HPLC 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

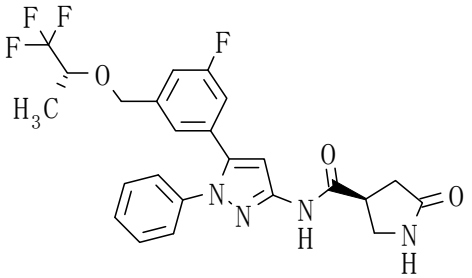
reducida, se secó en forma azeotrópica con tolueno, y se concentró de nuevo a presión reducida. Al residuo resultante se añadió éter diisopropílico (53 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El sólido se recolectó de esta suspensión por filtración, se lavó con éter diisopropílico, y se secó 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)

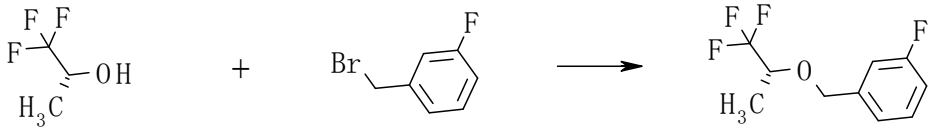
Preparación 15

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

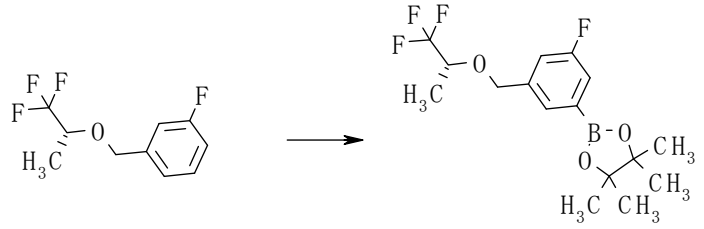


Bajo una atmósfera de argón, una suspensión de hidruro de sodio (76 mg, 60% de dispersión en aceite) en N,N-dimetilformamida (2.0 ml) se enfrió a 0°C, se añadió una solución de N,N-dimetilformamida (2.0 ml) en

(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 final 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

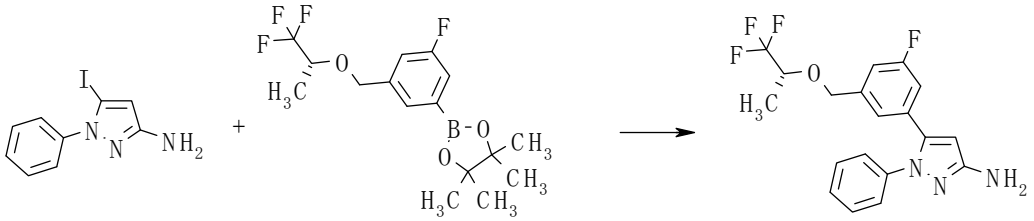


Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 1-fluoro-3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)benceno (159 mg) en tetrahidrofurano (3.0 ml) se añadieron sucesivamente bispinacolato diboro (202 mg), 4,4'-di-ter-butil-2,2'-dipiridil (10 mg) y di-μ-metoxobis(1,5-ciclooctadiene)diiridio (I) (12 mg) a 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 carbono hidrógeno 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 final 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).

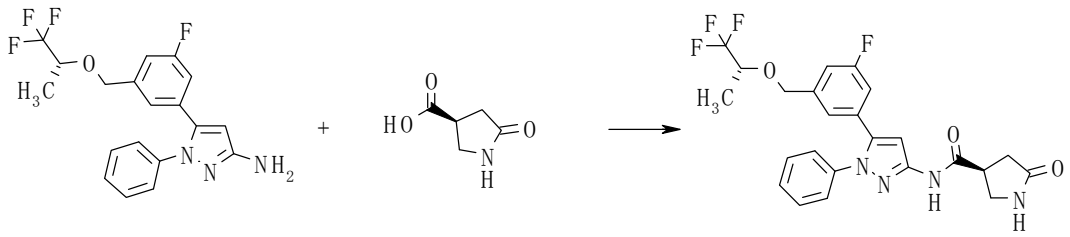
(3) 5-[3-Fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina



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 preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 2 (36 mg) 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 carbono hidrógeno 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 final 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

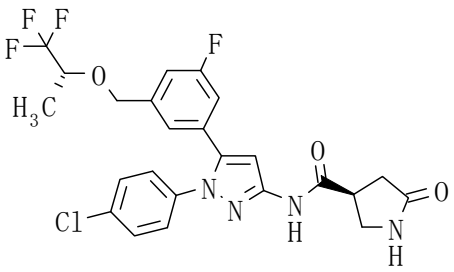
se recolectó por filtración. Este sólido se purificó por cromatografía en capa final en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1). Al sólido resultante se añadieron agua y pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Un solido se recolectó de esta suspensión por filtración, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (20 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.18 (d, 3H, J = 6.47 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 = 6.47, 9.40 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 12.72 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 12.72 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).

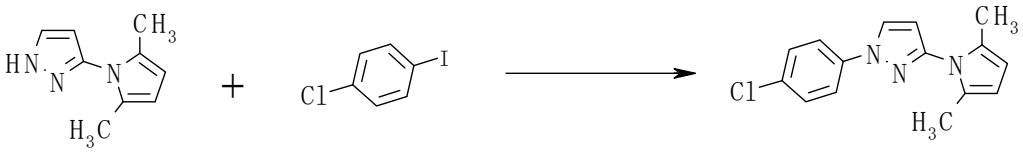
Preparación 16

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



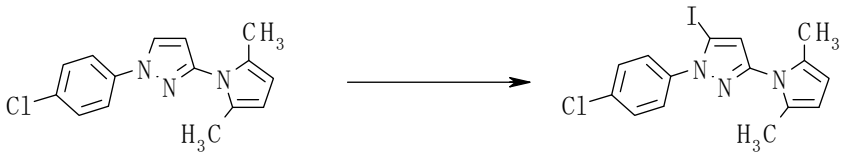
(1) 1-(4-Clorofenil)-3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1H-pirazol



Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1H-pirazol preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 4 (3.06 g) 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 = 1/0~9/1) 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 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% 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).

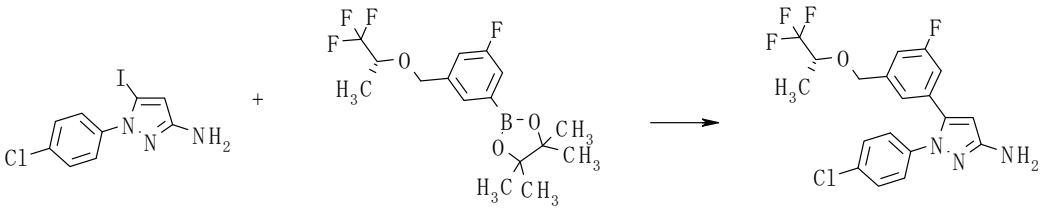
(3) 1-(4-Clorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina



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).

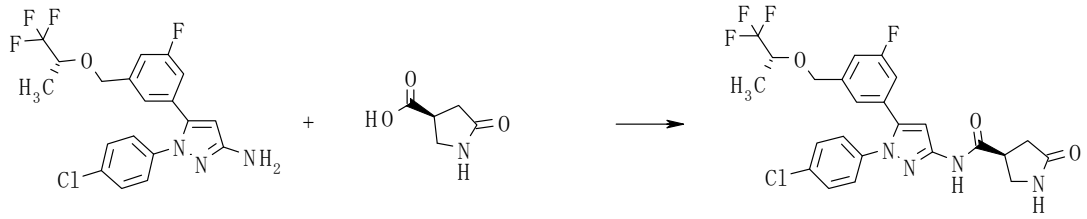
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.77 (br s, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.39-7.50 (m, 4H).

(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 preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 15 (46 mg), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (0.35ml), 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 final 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



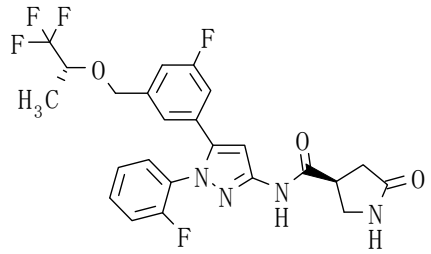
A una solución de 1-(4-clorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (約0.110 mol) preparada en la etapa previa en N,N-dimetilacetamida (0.5 ml) se añadieron sucesivamente ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico preparado en la Preparación 14 (17 mg) y WSC·HCl (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 final 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 = 6.51 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.34 (m, 1H), 3.41-3.43 (m, 1H), 3.48-3.50 (m, 1H), 4.12 (qq, 1H, J = 6.51, 9.30 Hz), 4.63 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 9.54 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 9.54 Hz), 7.27 (d, 2H, J = 6.86 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 6.86 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



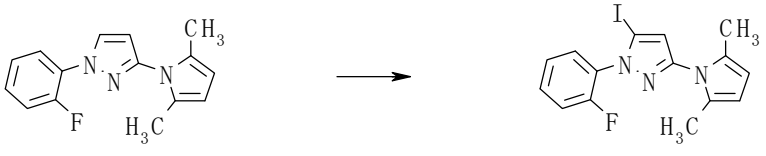
(1) 3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol



A una solución de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1H-pirazol preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 4 (1.00 g) 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

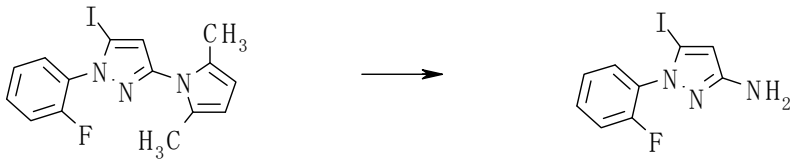
2 N, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar el compuesto del título (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).

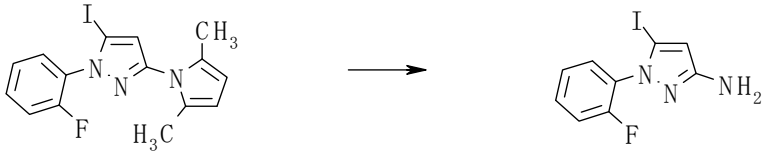
(3) 1-(2-Fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina



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).

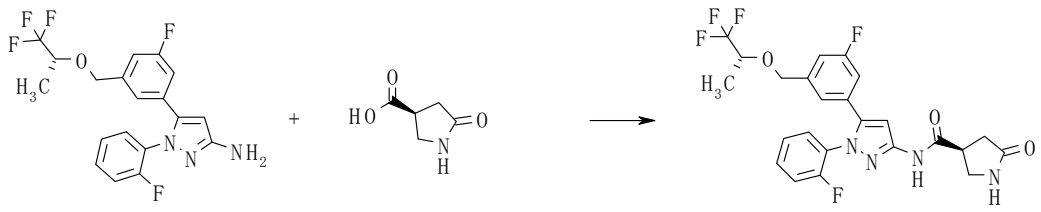
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.76 (br s, 2H), 6.03 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 2H).

(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]dioxaborolane preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 15 (52 mg), acetato de paladio (II) (3 mg), triciclohexilfosfina (7 mg), 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 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 final 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 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 en la Preparación 14 y WSC·HCl (29 mg) a temperatura ambiente,

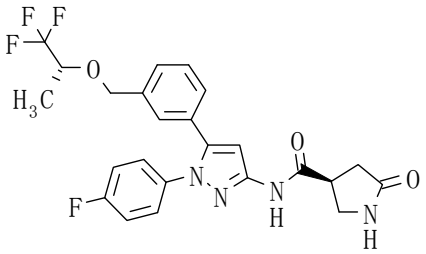
y la mezcla se agitó durante 3 horas. A esta mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Esta fase orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa final en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1). 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).

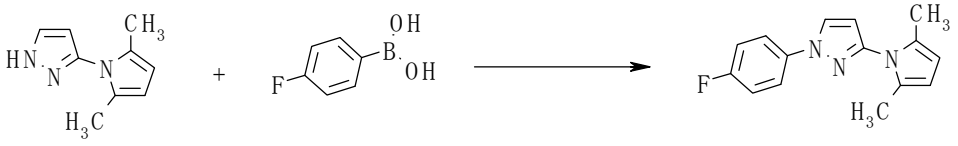
Preparación 18

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



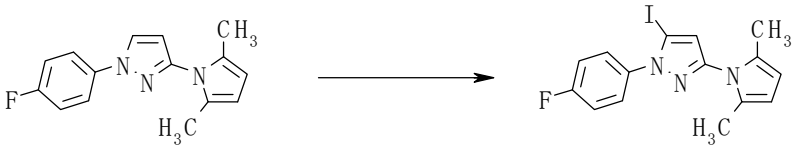
(1) 3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol



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 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 addiciónal 30 minutos. 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 a 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

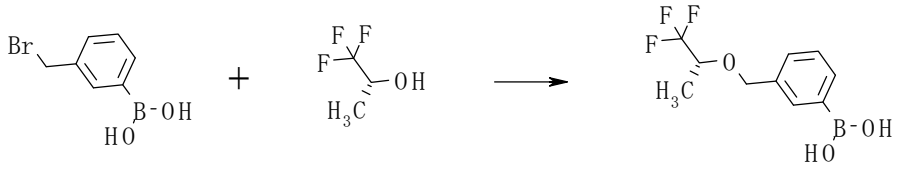


A una suspensión de 3-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol (625 mg) en etanol/agua (2/1.12.5 ml) se añadieron sucesivamente cloruro de hidroxilamonio (2.28 g) y trietilamina (0.46 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 95°C durante 15 horas. Esta mezcla de reacción 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).

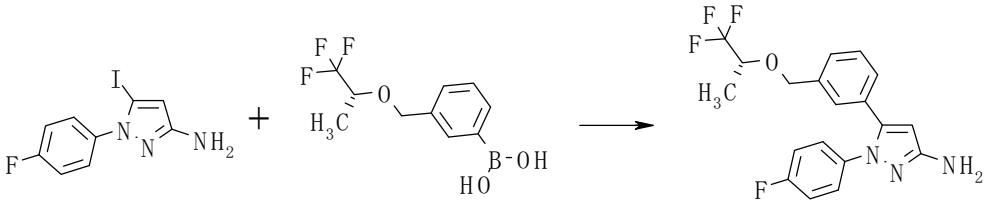
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.75 (br s, 2H), 6.00 (s, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 2H).

(4) Boronato de (R)-3-[1,1,1-Trifluoropropan-2-iloxi]fenilo



Una solución de (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (212 mg) en N,N-dimetilformamida (1.5 ml) se enfrió a 0°C, y hidruro de sodio (74 mg, 60% dispersión en aceite), boronato de 3-(bromometil)fenilo (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).

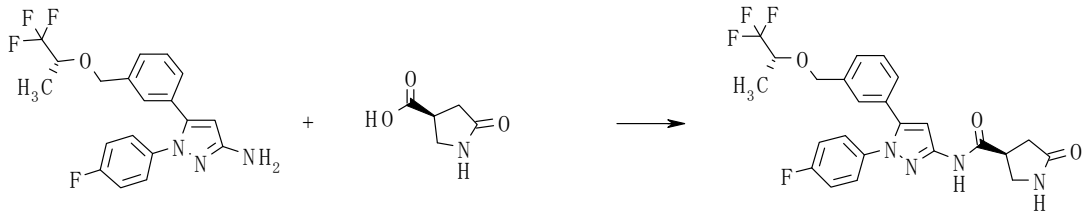
(5) 1-(4-Fluorofenil)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina



A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (70 mg) en 1,2-dimetoxietano (0.7ml) se añadieron sucesivamente boronato de (R)-3-[1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi]fenilo (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



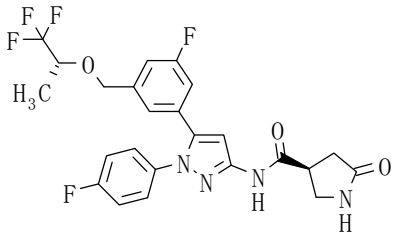
A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (52 mg) en N,N-dimetilacetamida (0.5 ml) se añadieron sucesivamente ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 5 (20 mg) y WSC·HCl (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 final 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 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 = 6.51 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 = 12.10 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 12.10 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.18-7.39 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).

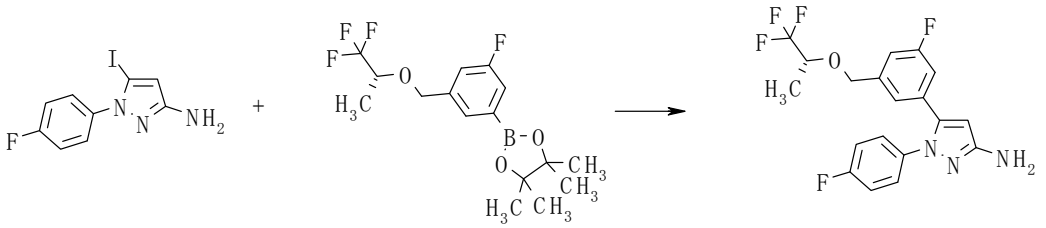
Preparación 19

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



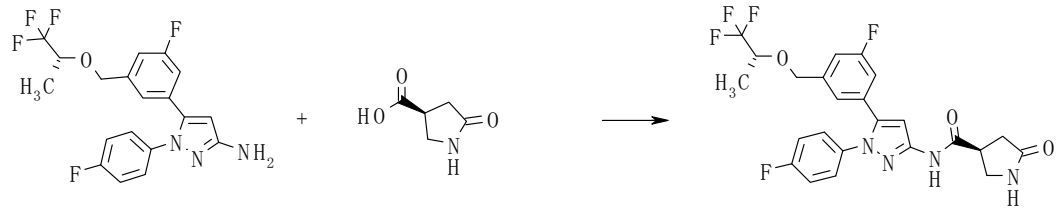
(1) 1-(4-Fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina



A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina preparado en la Preparación 18(38 mg) 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 preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 15 (52 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 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 final en gel de sílice (eluyente: n-hexano/ acetato de etilo 1/1) para dar el compuesto del título.

(2) ácido [1-(4-fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida del (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico

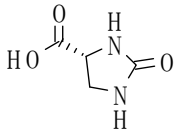


A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina preparada en la etapa previa (aproximadamente 0.125 mmol) en dimetilformamida (0.5 ml) se añadieron sucesivamente ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico preparado de acuerdo con los mismos 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 final 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

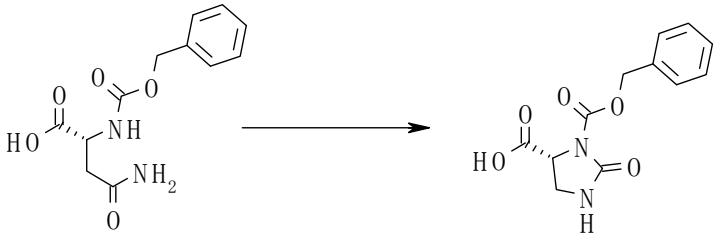
compuesto del título (31 mg).

^{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

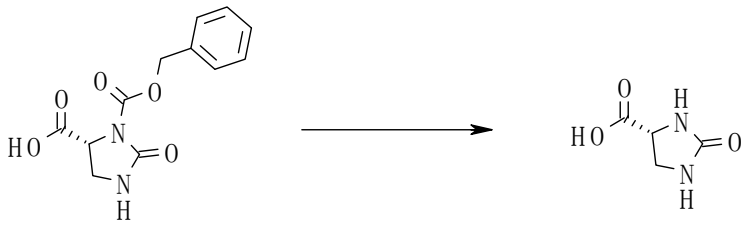


Bajo enfriamiento con hielo, a una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (124 ml) se añadió gota a gota bromo (6.60 ml), y luego después de añadir (R)-2-ácido benciloxicarbonilaminosuccinámico (10.0 g), la mezcla se agitó a 55°C durante 3 horas. Esta solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, 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



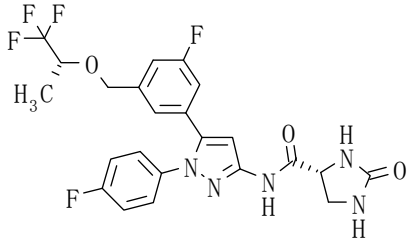
Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 1-bencil éster del ácido (R)-2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxílico (1.61 g) en mezcla de metanol/tetrahidrofurano (4/1, 20 ml) se añadió paladio en carbón 10% (161 mg) a temperatura ambiente , y la mezcla se agitó durante 24 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Bajo una atmósfera de nitrógeno, el paladio en carbón 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 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).

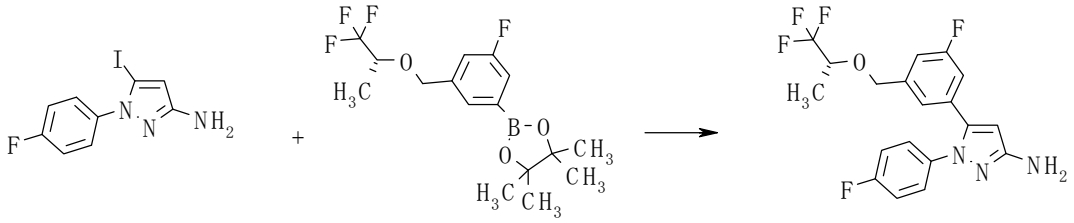
Preparación 21

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



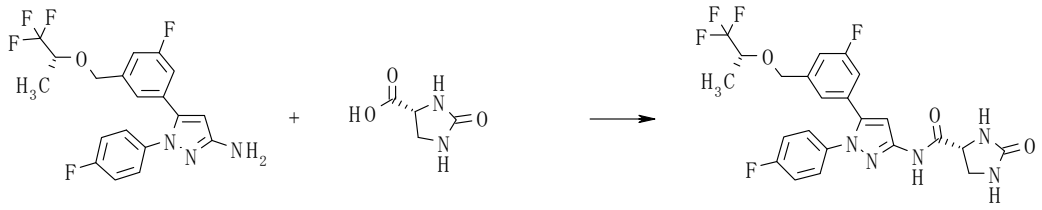
(1) 1-(4-Fluorofenil)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina



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 preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 15 (106 mg), acetato de paladio (II) (7 mg), triciclohexilfosfina (17 mg) y carbonato de potasio 2 M en agua (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 final 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 preparada en la etapa previa (aproximadamente 0.277 mmol) 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 directamente por cromatografía en capa final 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

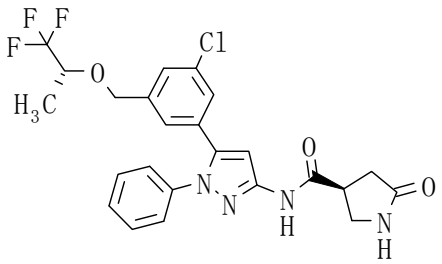
reducida para dar el compuesto del título (56 mg).

^{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).

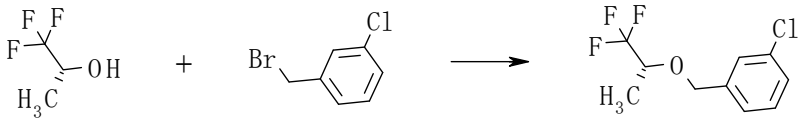
Preparación 22

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

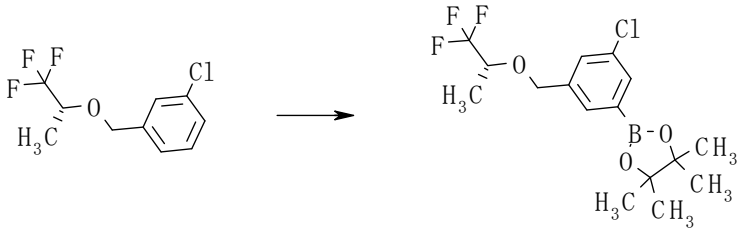


Bajo una atmósfera de argón, una suspensión de hidruro de sodio (77 mg, 60% dispersión en aceite) en N,N-dimetilformamida (2.0 ml) se enfrió a 0°C, se añadió una solución de (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (213 mg)

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

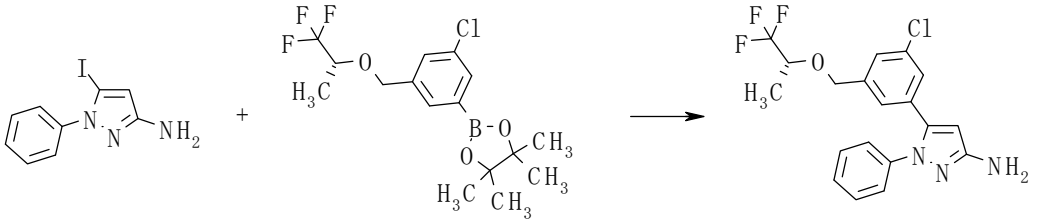


Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 1-cloro-3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)benceno (307 mg) en tetrahidrofurano (6.0 ml) se añadieron sucesivamente bispinacolato diboro(362 mg), 4,4'-di-ter-butil-2,2'-dipiridil (18 mg) y di-μ-metoxobis(1,5-ciclooctadiene)diiridio (I) (22 mg) a temperatura 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 carbono hidrógeno 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 final 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).

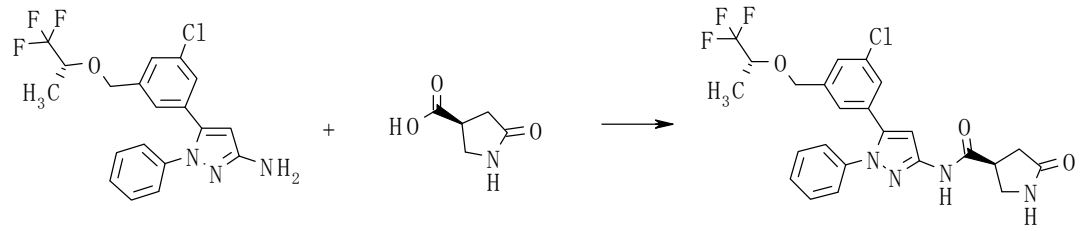
(3) 5-[3-Cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina



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 preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 2 (181 mg) 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 carbono hidrógeno 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 final 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

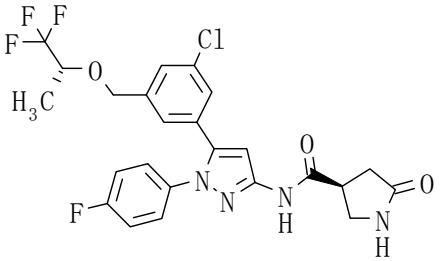
sólido se purificó por cromatografía en capa final en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1). Al sólido resultante se añadieron agua y pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se agitó. Se recolectó un sólido de esta suspensión por filtración y was dried por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (60 mg).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.18 (d, 3H, J = 6.47 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 = 6.47, 9.40 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 12.72 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 12.72 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).

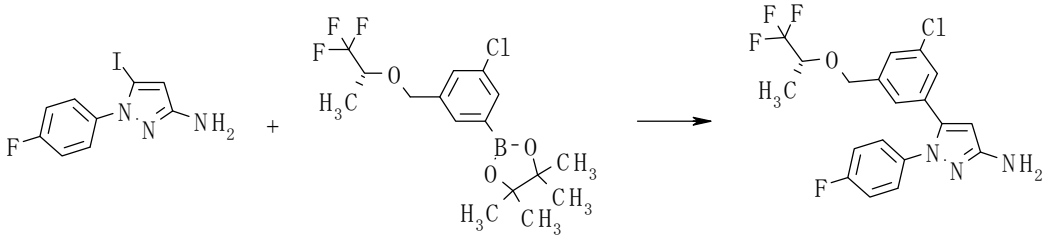
Preparación 23

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



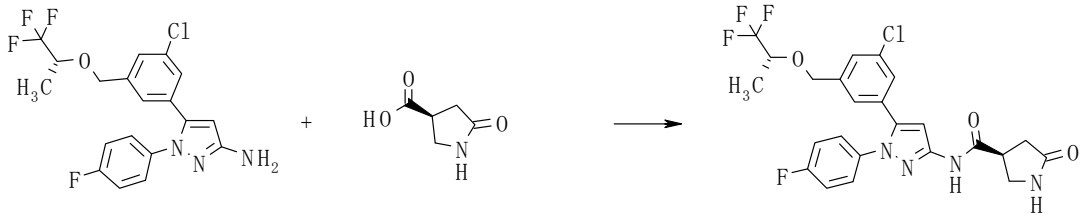
(1) 5-[3-Cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-ilamina



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 preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 22 (72 mg), 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



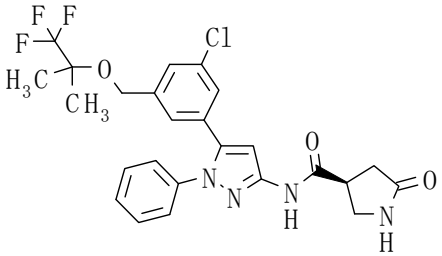
A una solución de 5-[3-cloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-ilamina (79 mg) en cloroformo (0.4 ml) se añadieron sucesivamente ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 14 (26 mg) y WSC·HCl (47 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en capa final 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 = 6.47, 9.40 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 12.72 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 12.72 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).

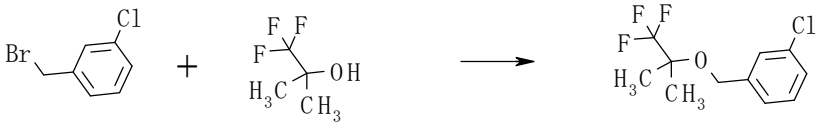
Preparación 24

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

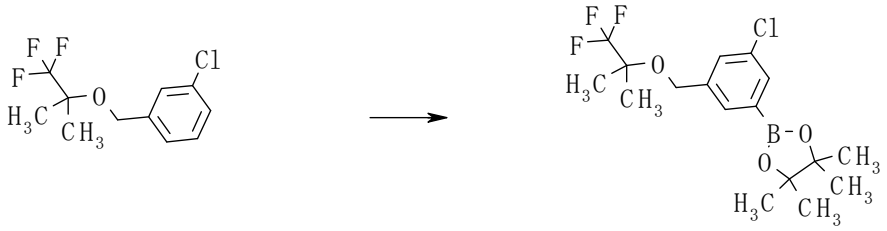


A una suspensión enfriado a 0°C de hidruro de sodio (126 mg, 60% de dispersión en aceite) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió gota a gota, 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol (320 µL) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esta mezcla de reacción se añadió gota a 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).

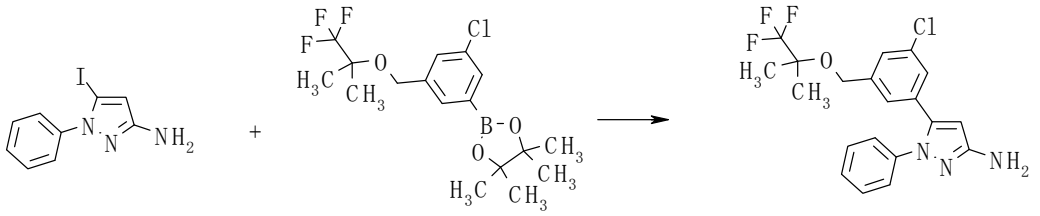
(2) 2-[3-Cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



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 carbono hidrógeno 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).

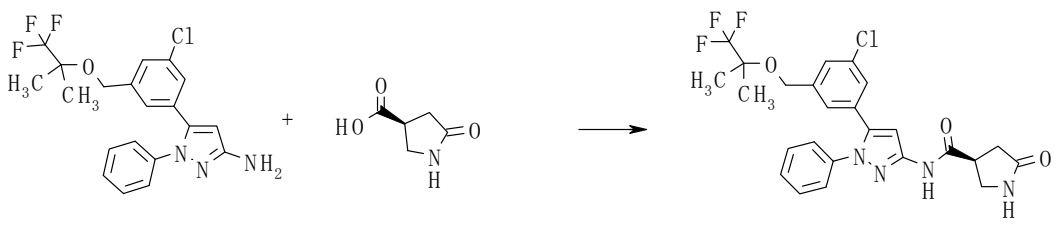
(3) 5-[3-Cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina



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 directamente 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



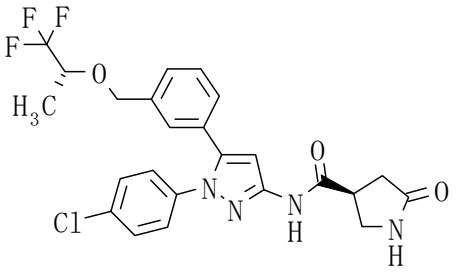
Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 5-[3-cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoximetil)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (62 mg) en N,N-dimetilacetamida (1 ml) se añadieron sucesivamente ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico (26 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que 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 final 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).

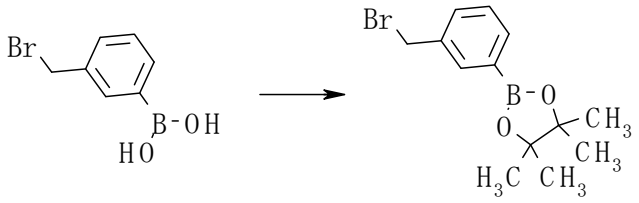
Preparación 25

EJEMPLO 244

Síntesis de ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico [1-(4-clorofenil)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida



(1) 2-(3-Bromometilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

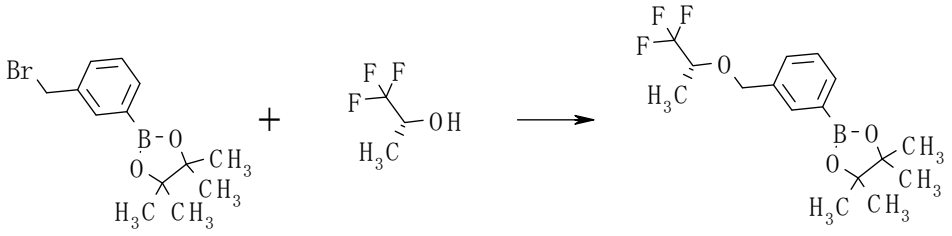


A una solución de boronato de 3-(bromometil)fenilo (3.13 g) en acetato de etilo (45 ml) se añadieron sucesivamente pinacol (1.72 g) y sulfato de magnesio anhidro (15 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 8 horas. La sustancia insoluble se filtró, y el filtrado se concentró a presión 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-

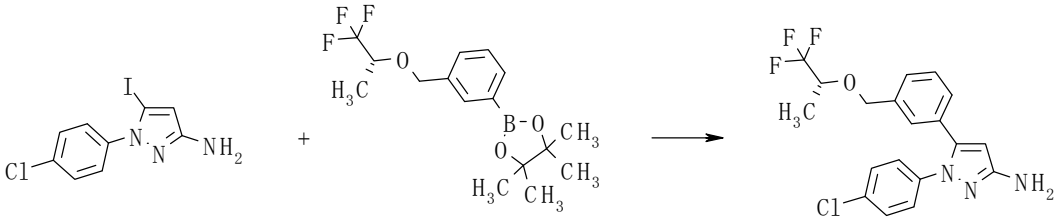
metiletoximetil)fenilo)-[1,3,2]dioxaborolano



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% 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).

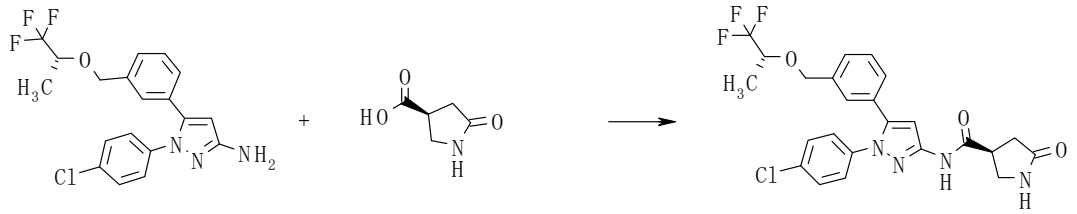
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.31 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.35 (s, 12H), 3.77-3.89 (m, 1H), 4.62 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 4.76 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.46-7.54 (m, 1H), 7.71-7.81 (m, 2H).

(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 preparada en la Preparación 16 (40 mg) 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 final en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título.

(4) ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico [1-(4-clorofenil)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida



A una solución de 1-(4-clorofenil)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina preparada en la etapa previa

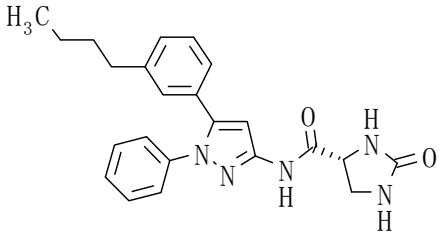
(aproximadamente 0.125 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadieron sucesivamente ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 14 (18 mg) y WSC·HCl (29 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. A esta mezcla 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 final 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).

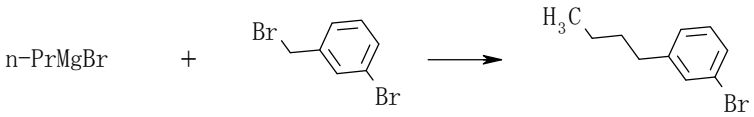
Preparación 26

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

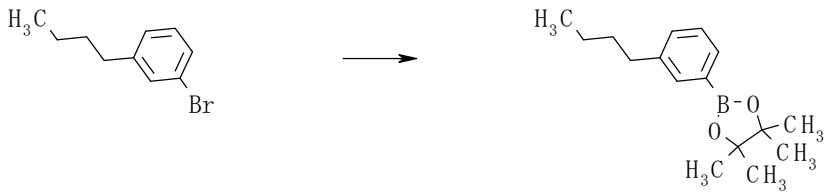


Bajo corriente de nitrógeno, a una solución de 1-bromo-3-bromometilbenceno (25 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadieron sucesivamente gota a gota bromuro de n-propilmagnesio (60 ml, solución en tetrahidrofurano 2 M) y tetraclorocuprato de litio (5 ml, solución en tetrahidrofurano 0.1 M) a -78°C. 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), las fases orgánicas combinadas 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

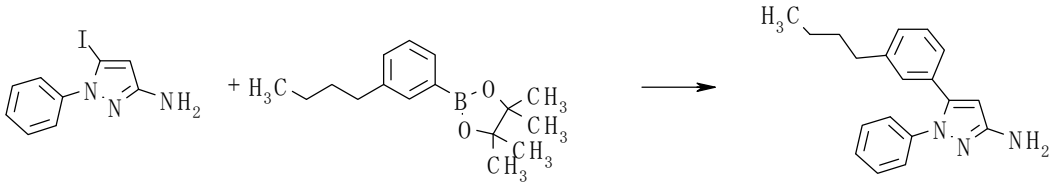


Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 1-bromo-3-butilbenceno (1.44 g) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadieron bispinacolato diboro(1.97 g), aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (II) diclorometano (287 mg) y acetato de potasio (2.07 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se 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 = 30/1~10/1) 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

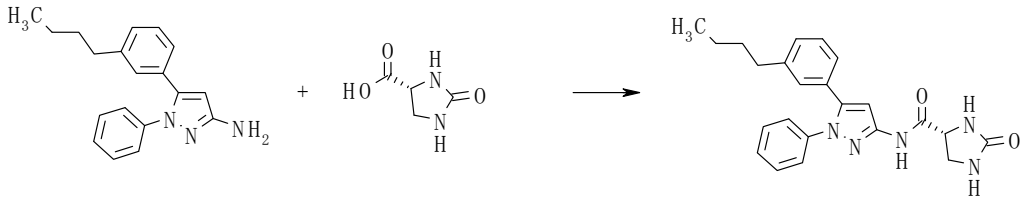


A una solución de 5-yodo-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (1.00 g) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 2 en 1,2-dimetoxietano (20 ml) se añadieron sucesivamente 2-(3-butilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (1.37 g), una solución acuosa de carbonato de sodio 2 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



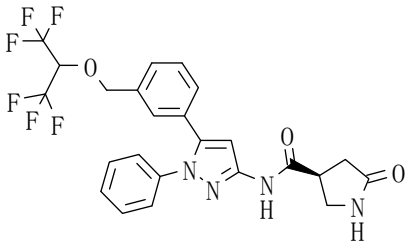
A una solución de 5-(3-butilfenil)-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina (40 mg) en N,N-dimetilformamida (0.4 ml) se añadieron sucesivamente ácido (R)-2-Oxoimidazolidin-4-carboxílico (21 mg) preparado por los mismos procedimientos que la Preparación 20, HATU (63 mg), diisopropiletilamina (29 µL) a temperatura 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 final 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-D_6) δ: 0.82 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.10-1.21 (m, 2H), 1.34-1.44 (m, 2H), 2.44-2.48 (m, 2H), 3.36 (dd, 1H, J = 9.2, 5.2 Hz), 3.59 (dd, 1H, J = 5.2, 5.2 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 9.2, 5.2 Hz), 6.33 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.06-7.31 (m, 5H), 7.31-7.43 (m, 3H), 10.70 (s, 1H).

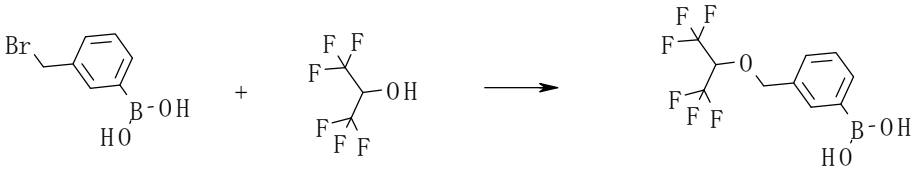
Preparación 27

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

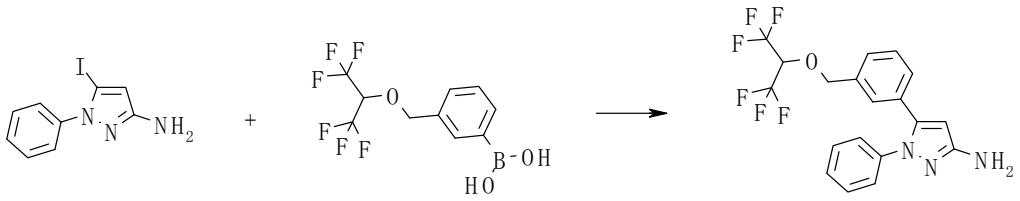


(1) Boronato de 3-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-iloxi)fenilo



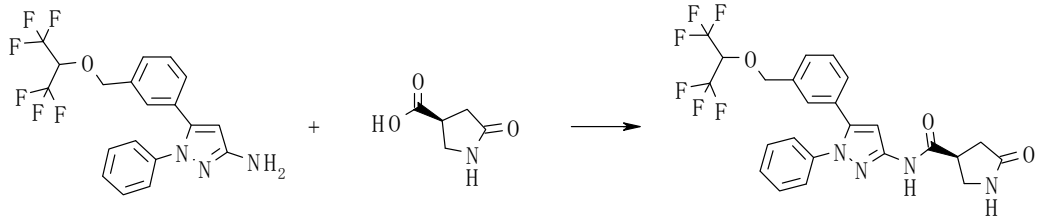
Una suspensión de hidruro de sodio (149mg, 60 % dispersión en aceite) en N,N-dimetilformamida (3.0 ml) se enfrió a 0°C, se añadió (R)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (392 mg), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Luego, se añadió boronato de 3-(bromometil)fenilo (200 mg), y luego la mezcla se agitó 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 boronato de 3-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-iloxi)fenilo (1.0 g) se añadieron sucesivamente una solución de 5-yodo-1-fenil-1H-pirazol-3-ilamina preparada de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 2 (180 mg) 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 final 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



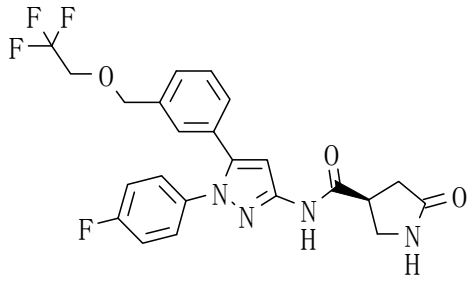
A una solución de 1-fenil-5-[3-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometil-etoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (78 mg) en N,N-dimetilacetamida (1.0 ml) se añadieron sucesivamente ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico (29 mg) preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 5 y WSC·HCl (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 final 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, 1H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).

Preparación 28

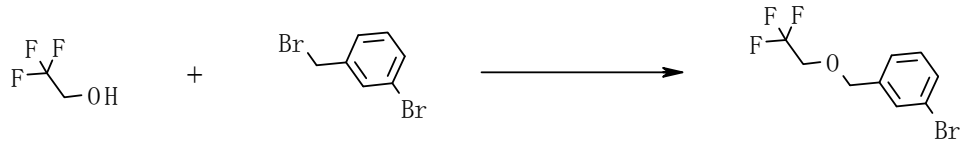
EJEMPLO 247

Síntesis de ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico [1-(4-fluorofenil)-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida



(1) 1-Bromo-3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)benceno

Fórmula química 154

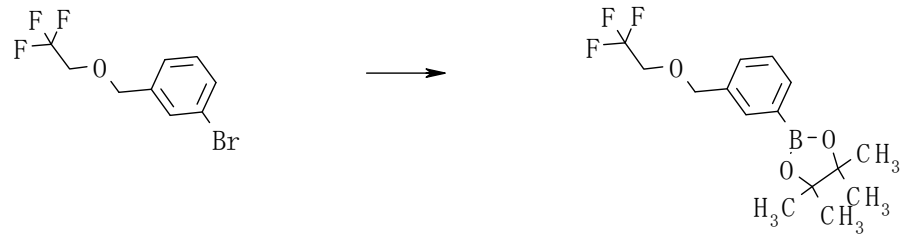


Bajo una atmósfera de nitrógeno, una suspensión de hidruro de sodio (352 mg, 60% dispersión en aceite) en tetrahidrofurano (10 ml) se enfrió a 0°C, 2,2,2- se añadió trifluoroetanol (0.63 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Luego, se añadió bromuro de 3-bromobencilo (2.00 g), y luego la mezcla 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).

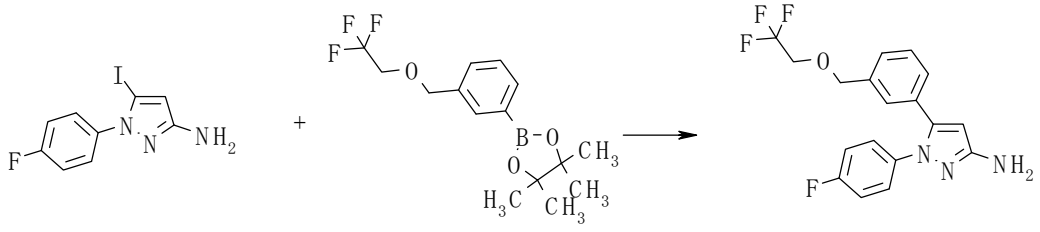
(2)4,4,5,5-Tetrametil-2-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-[1,3,2]dioxaborolano



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 [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene)dicloropaladio (II) diclorometano (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

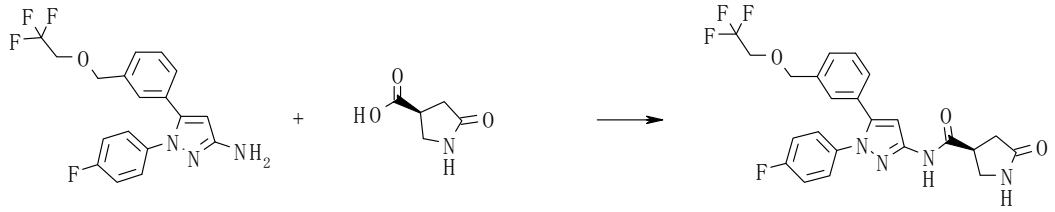


Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina preparada en la Preparación 18 (70 mg) en 1,2-dimetoxietano (0.7 ml) se añadieron sucesivamente 4,4,5,5-tetrametil-2-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-[1,3,2]dioxaborolano (80 mg), una solución acuosa de carbonato 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) ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico [1-(4-fluorofenil)-5-[3-

(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida



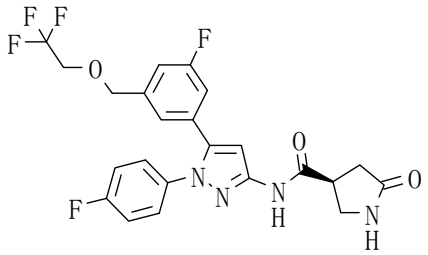
A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (43 mg) en N,N-dimetilacetamida (0.4 ml) se añadieron sucesivamente ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico preparado de acuerdo con los mismos procedimientos que la Preparación 5 (17 mg) y WSC·HCl (34 mg) 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 final 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-D_6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.34 (m, 1H), 3.41-3.43 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 1H), 3.98 (q, 2H, J = 9.30 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

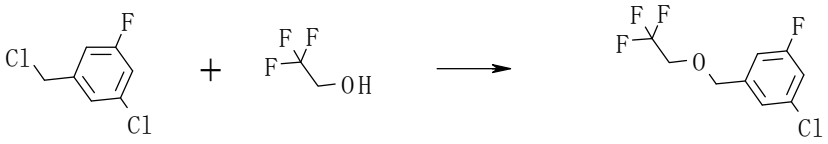
EJEMPLO 248

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

Fórmula química 159



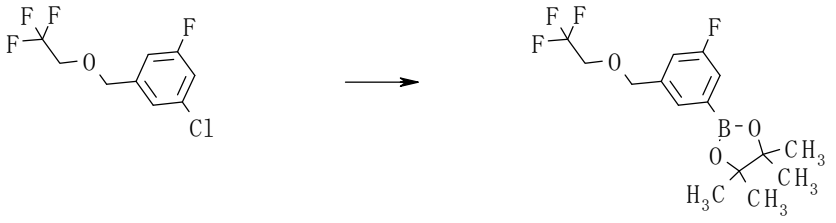
Bajo corriente de argón, a una suspensión de hidruro de sodio (601 mg, 60% dispersión en aceite) en dimetilformamida (13 ml) se añadió gota a gota trifluoroetanol (1.08 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esta solución de reacción se añadió gota a gota a solución de 1-cloro-3-fluoro-5-clorometilbenceno (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

Fórmula química 160

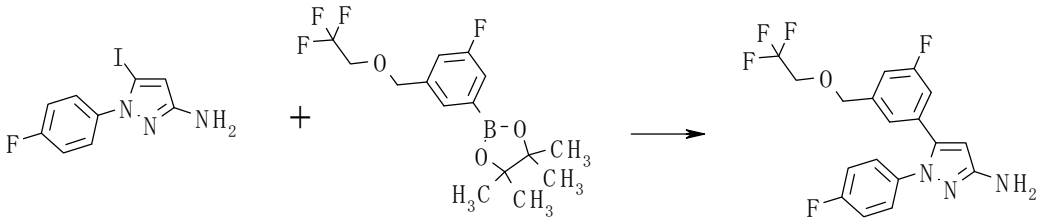


Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 1-cloro-3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)benceno (2.65 g) en 1,4-dioxano (60 ml) se añadieron sucesivamente bispinacolato diboro(3.41 g), acetato de potasio (3.33 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (521 mg) y tris(dibencilidenacetona) dipaladio (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 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).

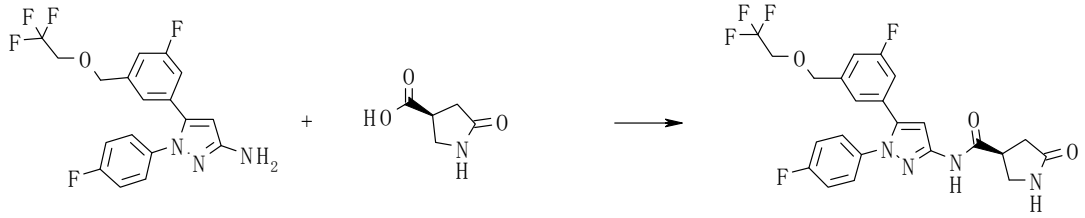
(3) 1-(4-Clorofenil)-5-[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina



A una solución de 1-(4-fluorofenil)-5-yodo-1H-pirazol-3-ilamina (38 mg) en 1,4-dioxano preparado en la Preparación 18 (0.4 ml) 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 final 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



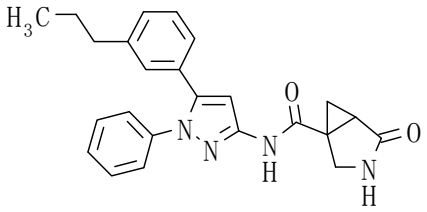
A una solución de 1-(4-clorofenil)-5-[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina preparada en la etapa previa (aproximadamente 0.125 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.5 ml) se añadieron sucesivamente ácido (S)-5-Oxopirrolidin-3-carboxílico preparado de acuerdo con los mismos procedimientos 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 final 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).

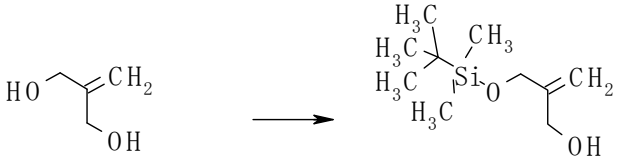
Preparación 30

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

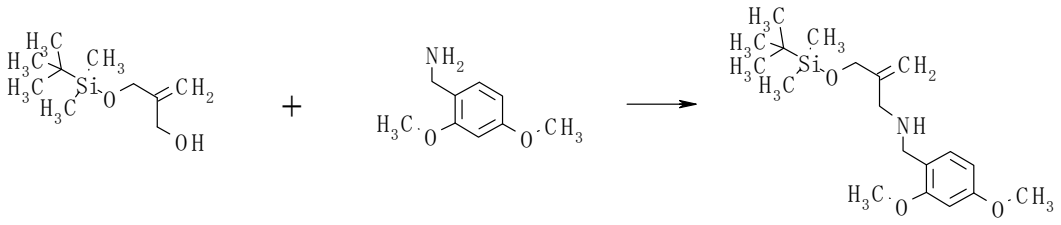


Bajo una atmósfera de argón, a una suspensión de hidruro de sodio (490mg, 60% dispersión en aceite) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron sucesivamente 2-metilen-1,3-propanodiol (1 ml) y ter-butildimetilclorosilano (2.22 g) a 0°C, y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A 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).

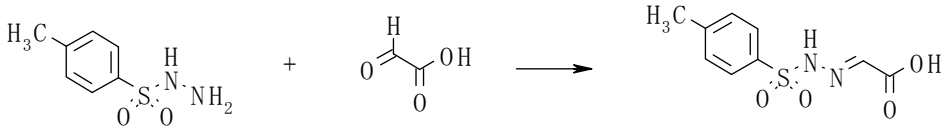
(2) [2-(ter-Butildimetilsilaniloximetil)alil]-(2,4-dimetoxibencil) amina



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).

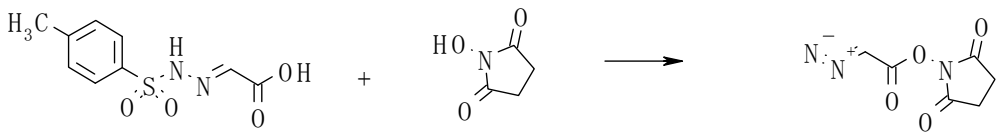
(3) Ácido (E)-2-(2-Tosilhidrazono)acético



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

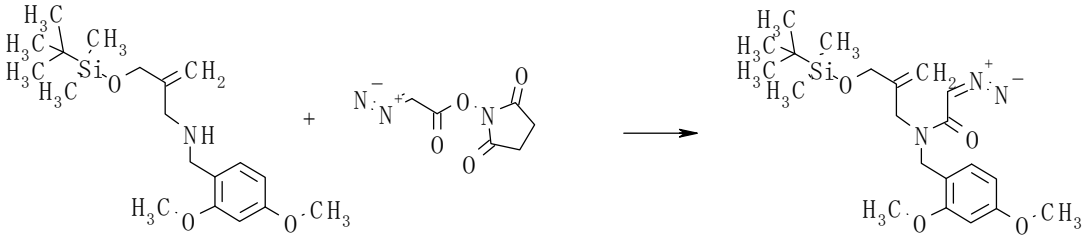


Bajo una atmósfera de argón, a una solución de ácido (E)-2-(2-tosilhidrazono)acético (1.42 g) en 1,4-dioxano (14 ml) se añadieron sucesivamente N-hidroxisuccinimida (677 mg) y diciclohexilcarbodiimida (1.21 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 17 horas. Esta mezcla de reacción se filtró 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).

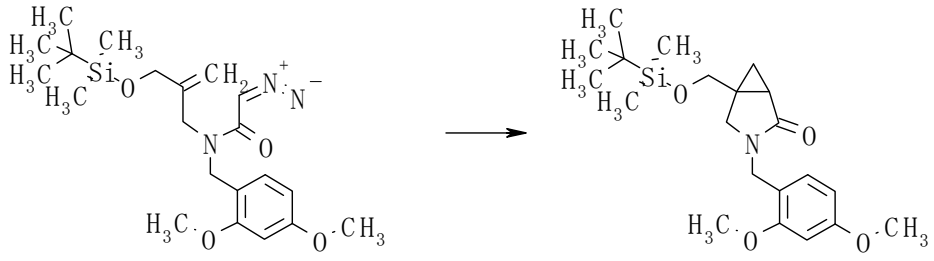
(5) N-[2-(ter-Butildimetilsilaniloximetil)alil]-2-diazo-N-(2,4-dimetoxibencil)acetamida



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).

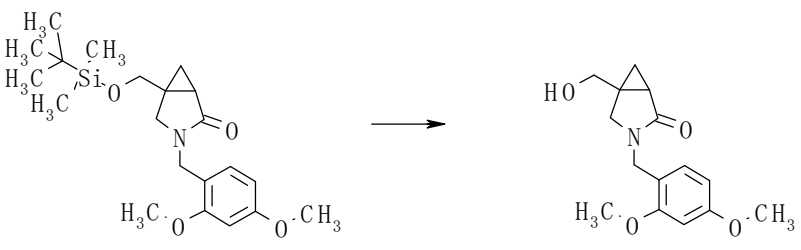
(6) 5-(ter-Butildimetilsilaniloximetil)-3-(2,4-dimetoxibencil)-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-ona



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).

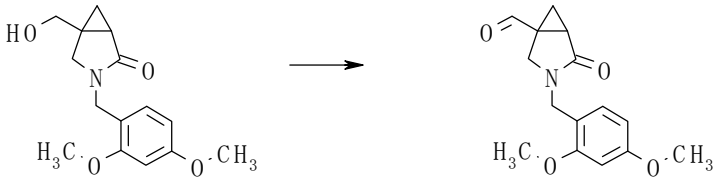
(7) 3-(2,4-Dimetoxibencil)-5-hidroximetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-ona



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).

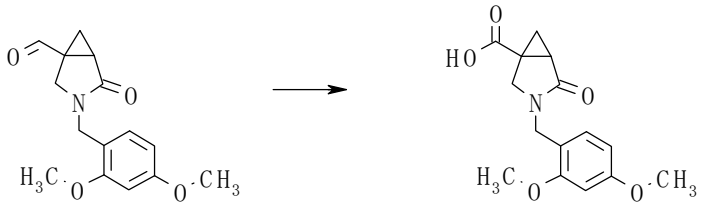
(8) 3-(2,4-Dimetoxibencil)-4-oxo-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1-carbaldehído



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

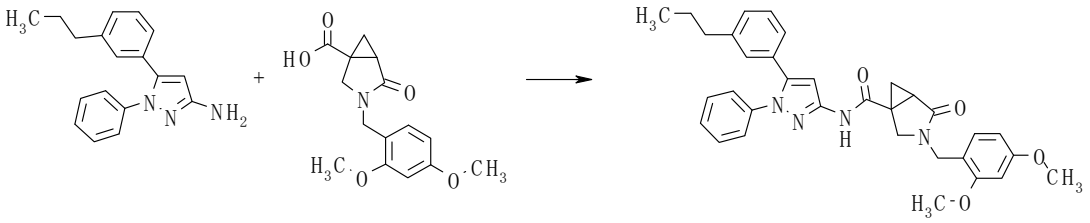


Bajo una atmósfera de argón, a una solución de 3-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-1-carbaldehído (10.8 mg) en ter-butanol/tetrahidrofurano /agua (4/3/1,0.5 ml) se añadió dihidrato de dihidrógeno fosfato de sodio (20.2 mg) a temperatura ambiente. Esta mezcla de reacción se enfrió a 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 final en gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 9/1) para dar el compuesto del

título (3.7 mg).

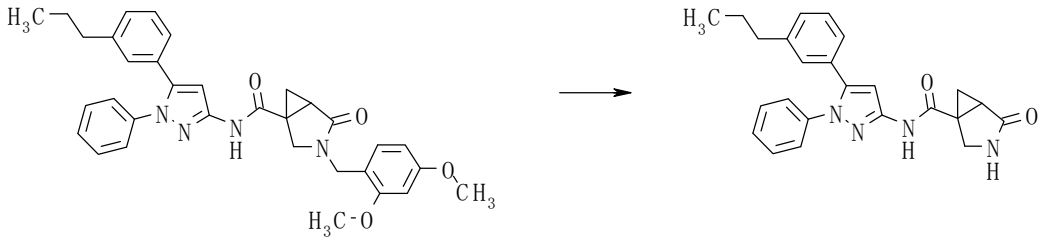
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.69-0.71 (m, 1H), 1.68-1.71 (m, 1H), 2.25-2.28 (m, 1H), 3.11 (d, 1H, J = 11.28 Hz), 3.49 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.75 (d, 1H, J = 11.28 Hz), 3.98 (d, 1H, J = 13.30 Hz), 4.42 (d, 1H, J = 13.30 Hz), 6.33-6.38 (m, 2H), 6.95-6.98 (m, 1H).

(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) ácido [1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida del 4-Oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico



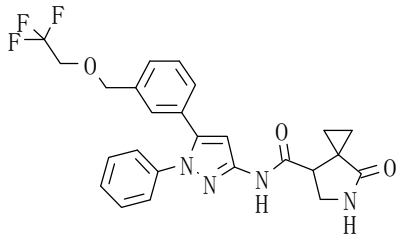
A 3-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico ácido [1-fenil-5-(3-propilfenil)-1H-pirazol-3-il]amida (6.3 mg) se añadieron sucesivamente anisol (2 µl) y ácido trifluoroacético (0.5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. Esta mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa final 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).

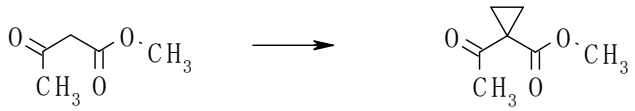
Preparación 31

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



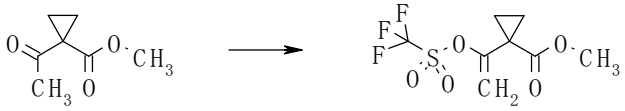
(1) metil éster del ácido 1-acetilciclopropanocarboxílico



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).

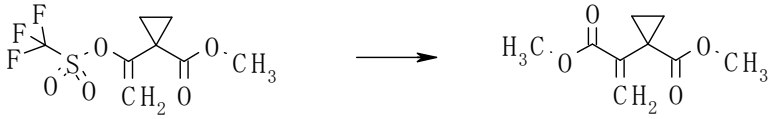
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.48 (s, 4H), 2.47 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

(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 (trifluorometansulfonamida) (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

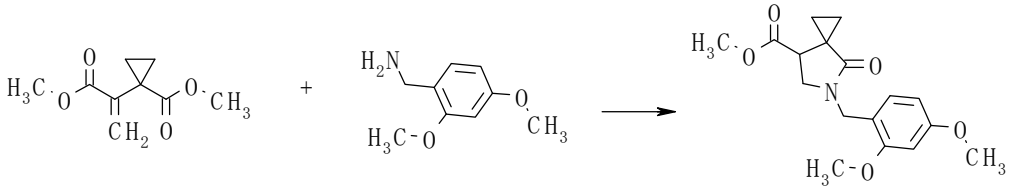


A una solución de metil éster del ácido 1-(1-trifluorometansulfoniloxivinil)ciclopropancarboxílico preparada en la etapa previa (4.36 g) en N,N-dimetilformamida/metanol (1/2, 66 ml) mezcla se añadieron sucesivamente trietilamina (6.4 ml) y dicloruro de bis (trifenilfosfina)paladio (II) (1.07 g) a temperatura 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

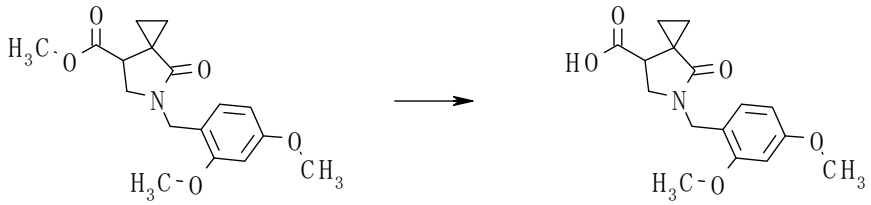


A una solución de metil éster del ácido 1-(1-metoxicarbonilvinil)ciclopropanocarboxílico (720 mg) en tolueno (3.6 ml) se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (587µl) a temperatura ambiente, y luego la mezcla se agitó a reflujo durante 20 horas. Esta mezcla de reacción se

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

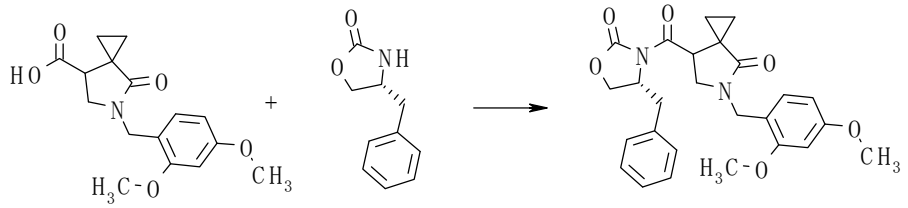


A una solución de metil éster del ácido 5-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-5-azaspiro[2,4]heptano-7-carboxílico (2.02 g) en mezcla de tetrahidrofurano /metanol (1/1, 12 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (12 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. A esta solución 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).

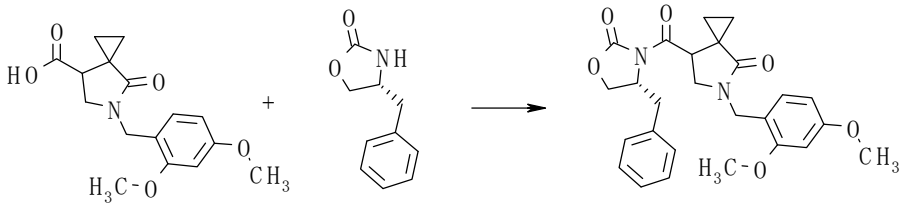
(6) Sustancia ópticamente activa de 7-((R)-4-Bencil-2-oxooxazolidin-3-carbonil)-5-(2,4-dimetoxibencil)-5-azaspiro[2,4]heptan-4-ona



A una solución de 5-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-5-azaspiro[2,4]heptane-7-carboxílico ácido (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

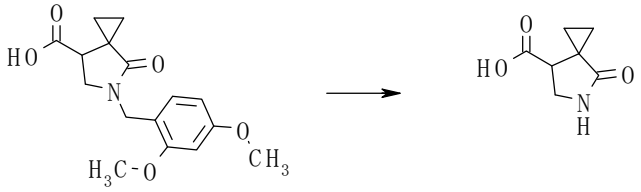


A una solución de hidróxido de litio monohidrato (142 mg) en agua (5 ml) se añadió peróxido de hidrógeno peroxide (0.8 ml, 30% solución acuosa) a -5°C, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esta mezcla de reacción se añadieron sucesivamente tetrahidrofurano (5 ml) y una solución de sustancia ópticamente 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 solución 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 /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]heptane-7-carboxílico

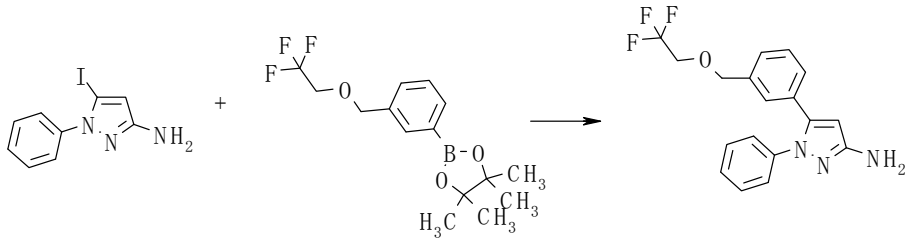


A un compuesto ópticamente activo de ácido 5-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxo-5-azaspiro[2,4]heptane-7-carboxílico (372 mg) se añadieron sucesivamente anisol (159 µl) y ácido trifluoroacético (5.6 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. Esta mezcla de reacción se concentró 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).

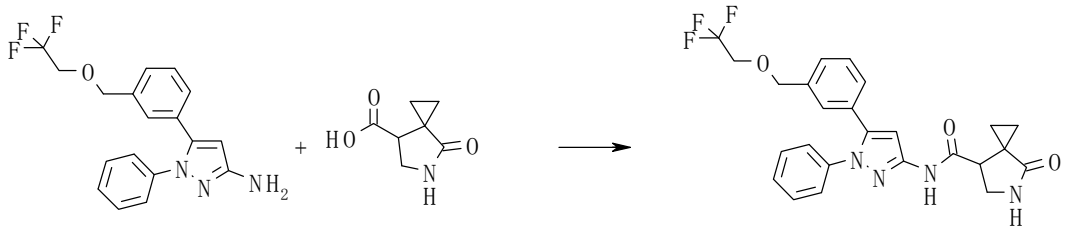
(9)1-Fenil-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina



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 carbono hidrógeno 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 was 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) Sustancia ópticamente activa de ácido 4-Oxo-5-azabispiro[2,4]heptane-7-carboxílico [1-fenil-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]amida



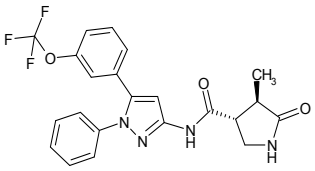
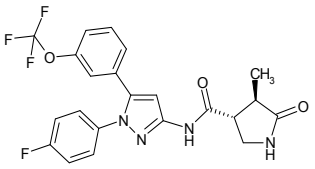
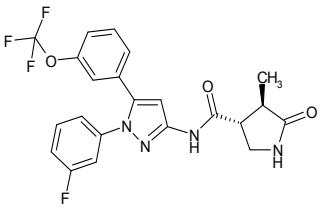
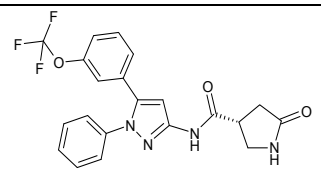
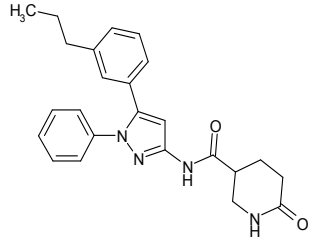
A una solución de 1-fenil-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-ilamina (19.5 mg) en N,N-dimetilacetamida (0.2 ml) se añadieron sucesivamente sustancia ópticamente activa de ácido 4-oxo-5-azaspiro[2,4]heptano-7-carboxílico (10.5 mg) y WSC·HCl (16.1 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla 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).

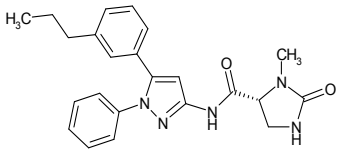
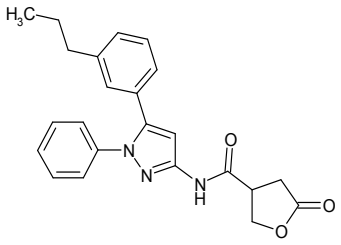
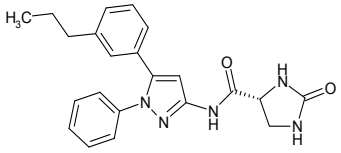
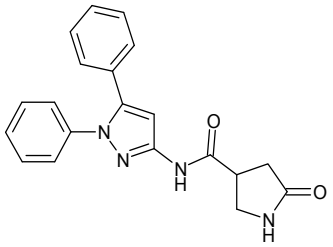
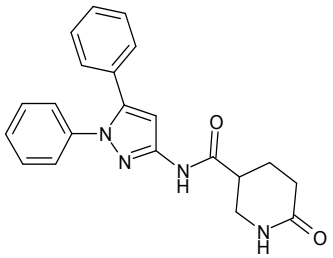
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 0.66-0.71 (m, 1H), 0.78-0.82 (m, 1H), 0.88-0.99 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.97 (q, 2H, J = 9.30 Hz), 4.61 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.31-7.41 (m, 5H), 7.72 (s, 1H), 10.73 (s, 1H).

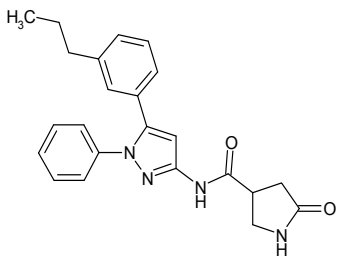
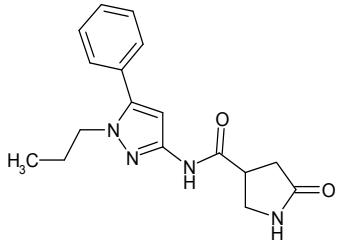
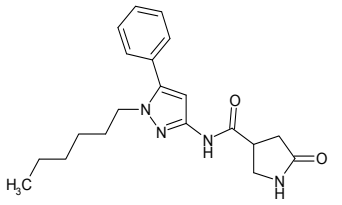
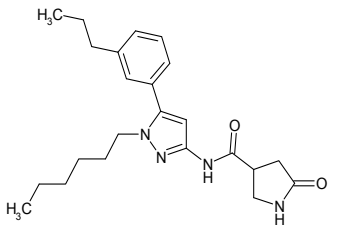
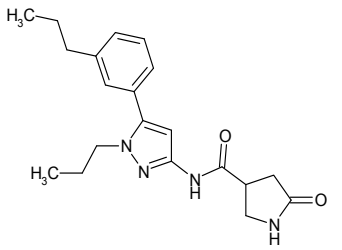
Compuestos de Ejemplos 9 a 234 y 251 a 605 se prepararon de acuerdo con los mismos procedimientos que los descritos en las Preparaciones anteriores. Los compuestos de los Ejemplos a 234 se muestran en los siguientes Cuadros 1 junto con los compuestos de los Ejemplos 1 – 8.

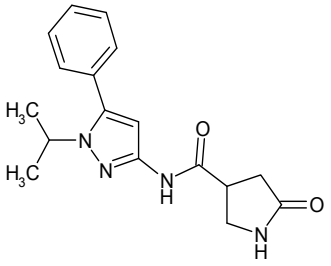
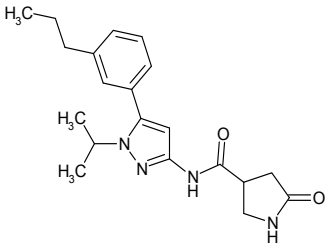
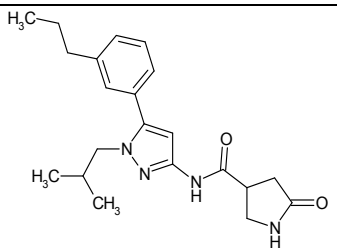
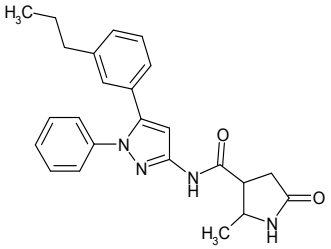
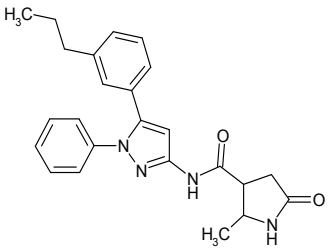
Los compuestos de los Ejemplos 251 a 605 se muestran en los siguientes Cuadros 2 junto con los Compuestos de Ejemplos 235 - 250.

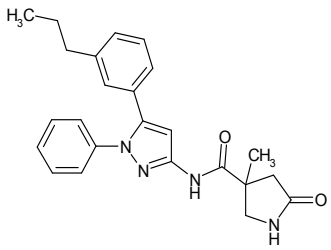
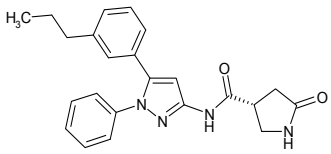
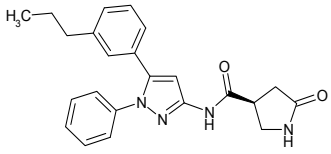
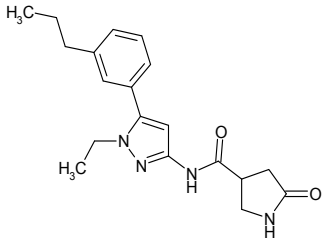
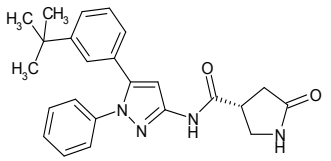
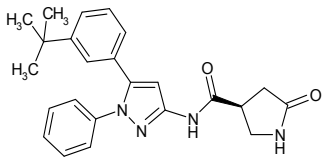
CUADRO 1

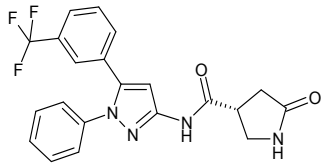
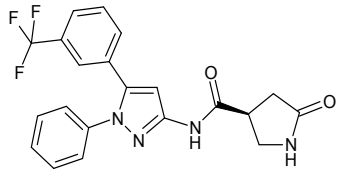
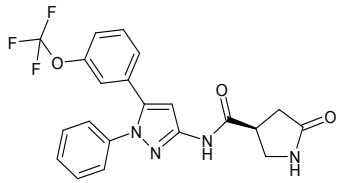
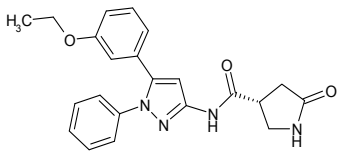
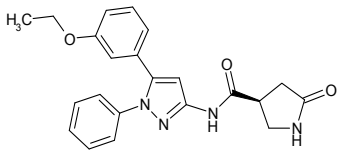
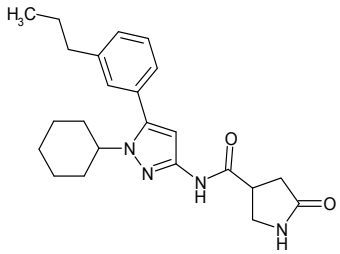
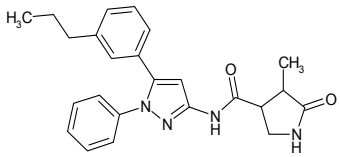
Ej. No.	Estructura molecular	RMN	MS (M+H)	MS (M-H)	Comentarios
1		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.55 (dq, 1H, J = 9.2, 7.3 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J = 9.2, 8.7, 8.5 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 9.2, 8.7 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 9.2, 8.5 Hz), 7.03 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.35-7.45 (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 Enantiómero de Ejemplo 96

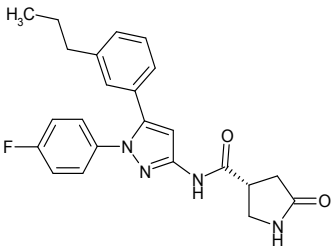
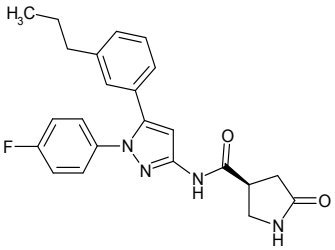
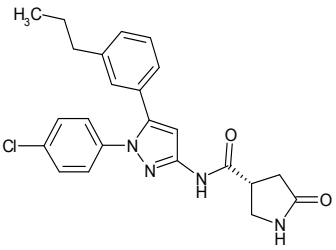
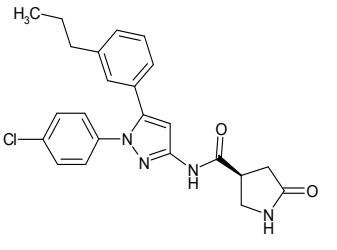
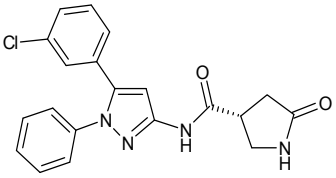
6		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.46 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.64 (s, 3H), 3.21 (dd, 1H, J = 8.8, 6.3 Hz), 3.54 (dd, 1H, J = 9.4, 8.8 Hz), 4.28 (dd, 1H, J = 9.4, 6.3 Hz), 6.44 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 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

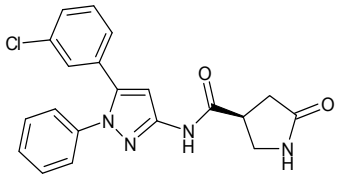
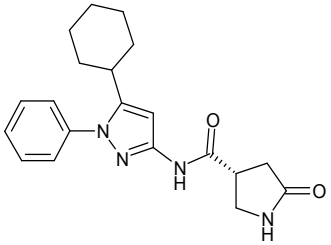
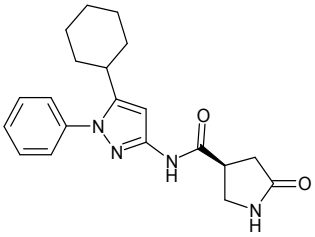
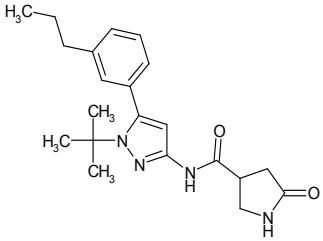
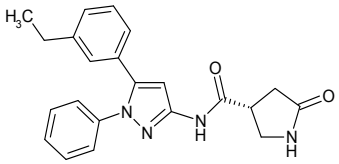
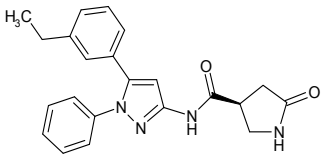
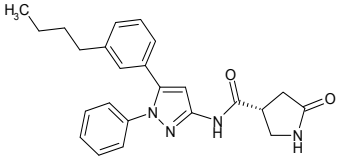
11		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 2.37-2.42 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H, J = 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

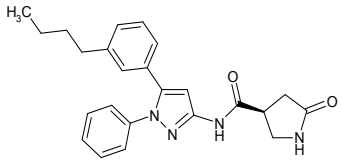
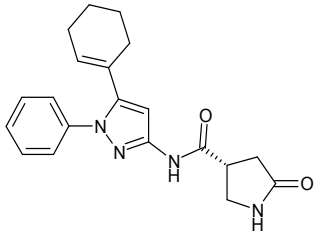
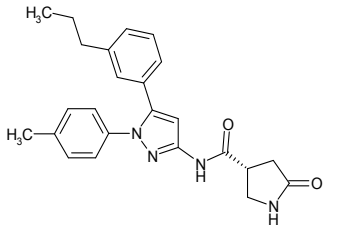
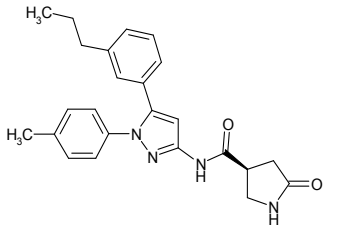
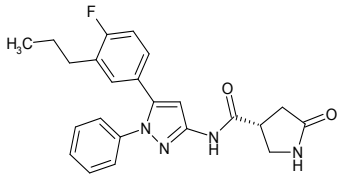
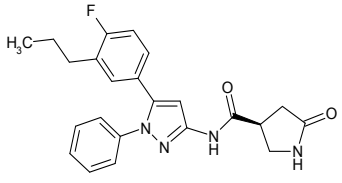
16		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.35 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 2.29-2.42 (m, 2H), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 4.46 (sep, 1H, J = 6.4Hz), 6.55 (s, 1H), 7.40-7.54 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 10.71 (s, 1H).	313	311	Racemato
17		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.91 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.34 (d, 6H, J = 6.4 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	Diastereó-mero 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	Diastereó-mero único (Racemato) isómero cis-trans de Ejemplo 19

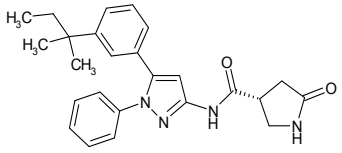
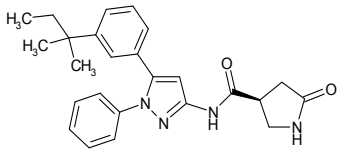
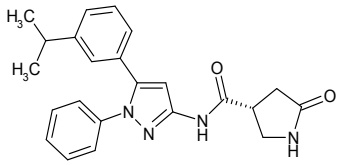
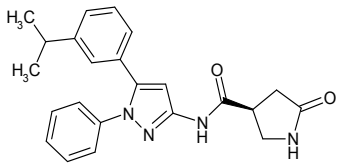
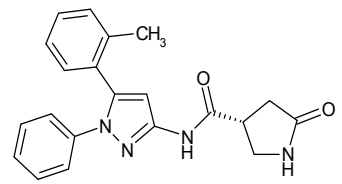
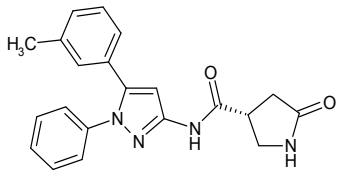
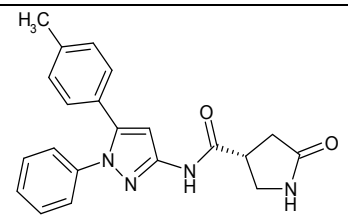
21		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.38-1.49 (m, 5H), 2.15 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.74 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 3.14 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 3.65 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 6.90 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07 (dt, 1H, J = 7.7, 1.4 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.21-7.30 (m, 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

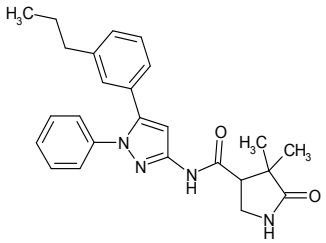
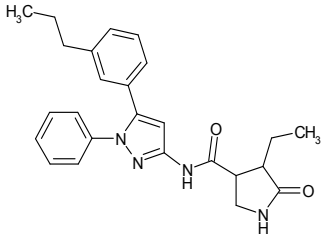
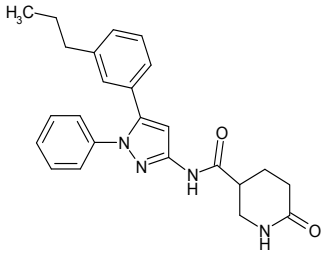
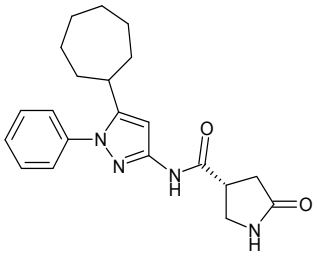
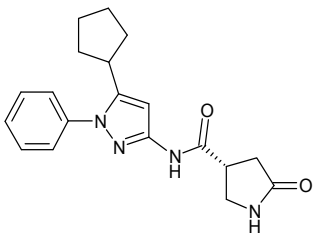
27		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.35-2.43 (m, 2H), 3.32-3.54 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.34-7.75 (m, 8H), 10.91 (s, 1H).	415	413	forma R
28		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.35-2.43 (m, 2H), 3.32-3.54 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.34-7.75 (m, 8H), 10.91 (s, 1H).	415	413	forma S
29		1H-RMN (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), 6.7$_{2-6}$.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), 6.7$_{2-6}$.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 (Racema-to)

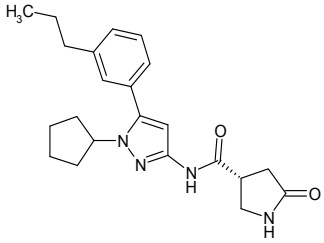
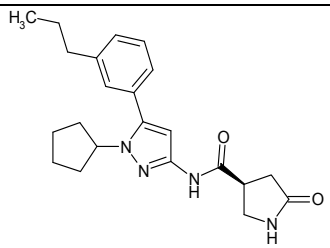
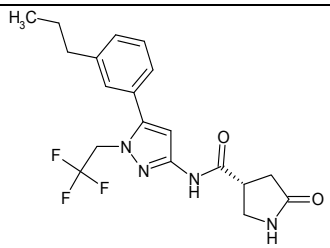
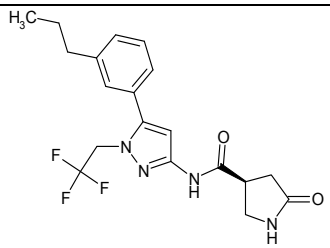
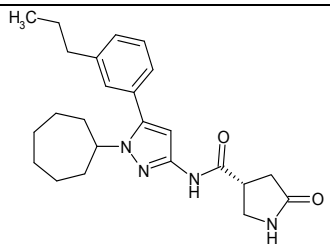
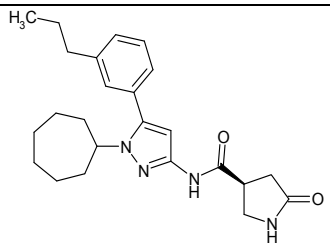
34		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.46 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.47 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.22-7.30 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.84 (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

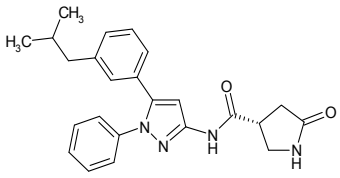
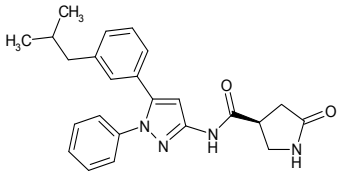
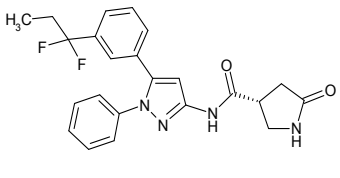
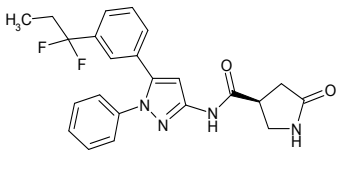
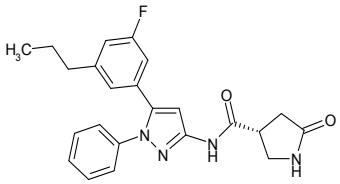
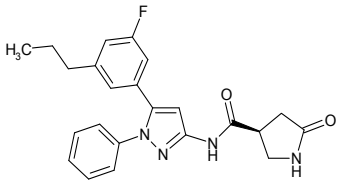
39		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.35-2.42 (m, 2H), 3.32-3.54 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.34-7.46 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	381	379	forma S
40		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.09-1.37 (m, 5H), 1.55-1.83 (m, 5H), 2.31-2.40 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.27-3.50 (m, 3H), 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

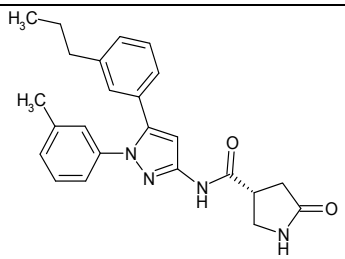
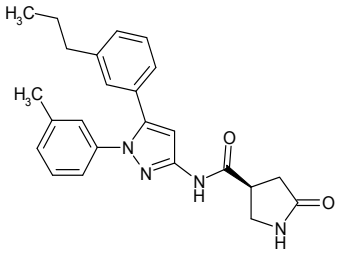
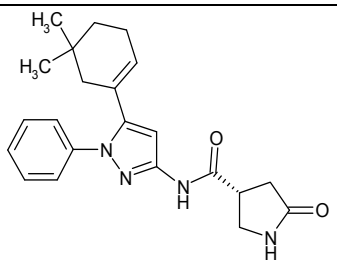
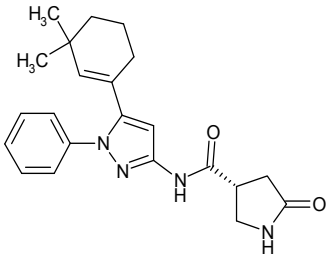
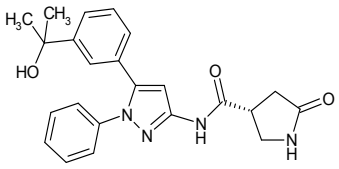
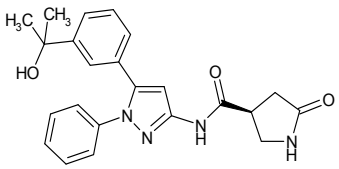
46		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.82 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.15 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 1.39 (tt, 2H, J = 7.6, 7.5 Hz), 2.36-2.49 (m, 4H), 3.31-3.54 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.20-7.42 (m, 6H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	403	401	forma S
47		1H-RMN (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

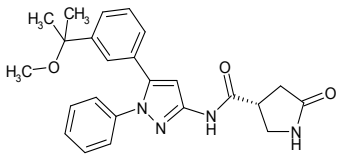
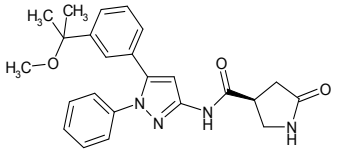
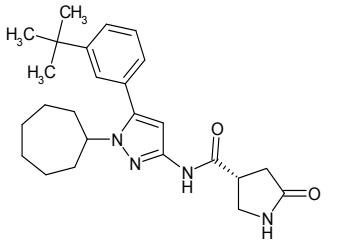
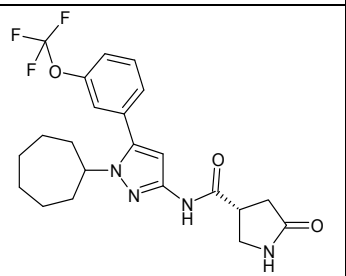
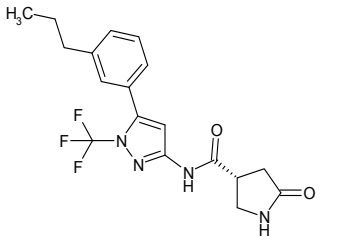
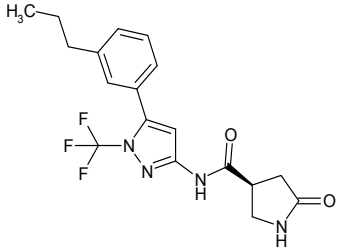
52		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.46 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.05 (s, 6H), 1.41 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 2.34-2.43 (m, 2H), 3.32-3.55 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.19-7.44 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	417	415	forma R
53		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.46 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.05 (s, 6H), 1.41 (q, 2H, J = 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

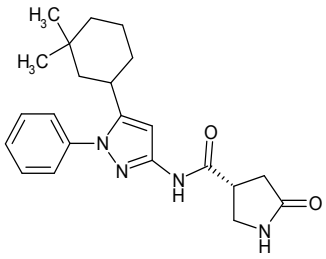
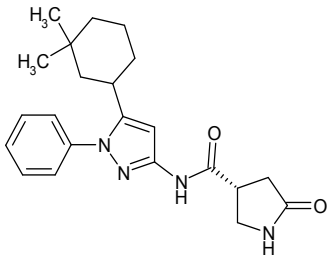
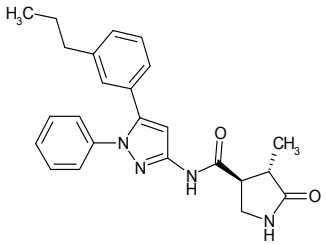
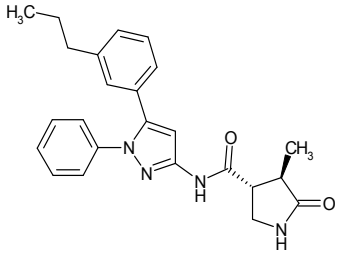
59		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.95 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.39-1.50 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.13 (dd, 1H, J = 7.3, 6.8 Hz), 3.29-3.35 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H, J = 9.6, 6.8 Hz), 6.91 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 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	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

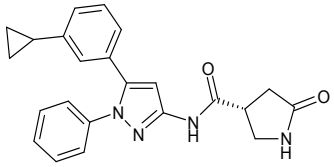
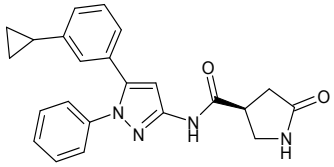
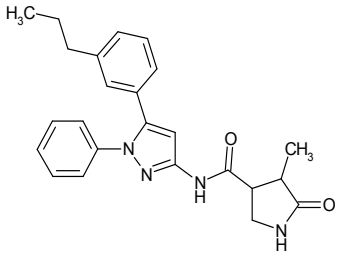
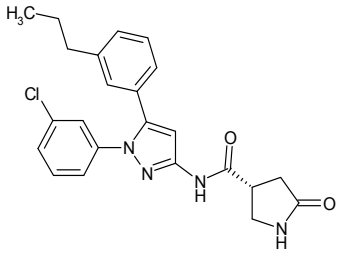
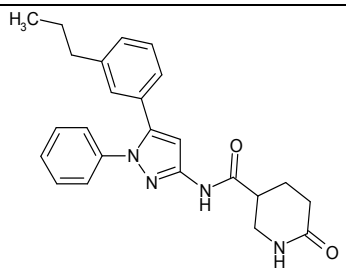
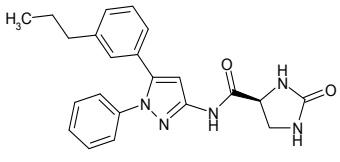
64		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.90 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.48-1.68 (m, 4H), 1.74-2.03 (m, 6H), 2.27-2.43 (2H, m), 2.62 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.25-3.50 (3H, m), 4.61 (1H, quin, J = 7.4 Hz), 6.53 (1H, s), 7.20-7.30 (3H, m), 7.38-7.44 (1H, m), 7.61 (1H, s), 10.66 (1H, s)	381	379	forma R
65		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 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

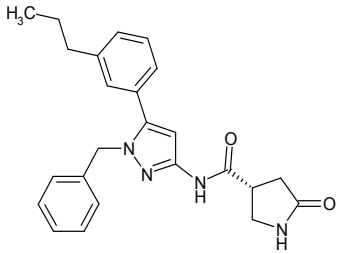
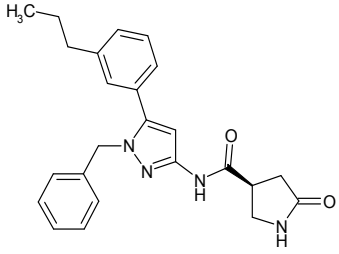
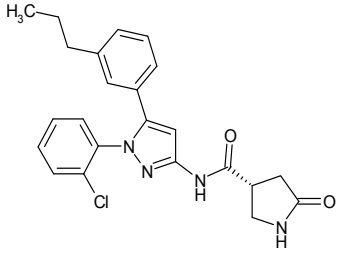
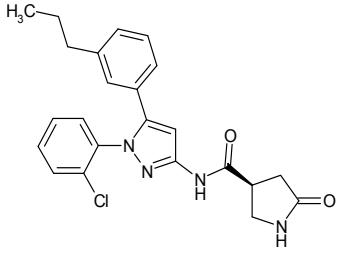
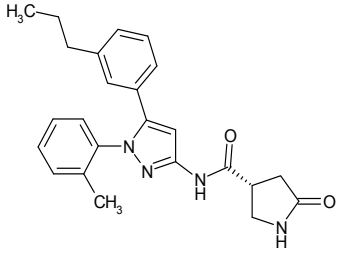
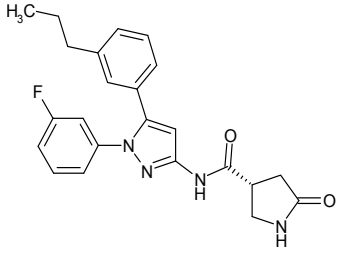
70		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.74 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 1.64 (tsep, 1H, J = 6.6, 7.1 Hz), 2.34 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 2.39-2.41 (m, 2H), 3.34-3.36 (m, 2H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	403	401	forma R
71		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 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

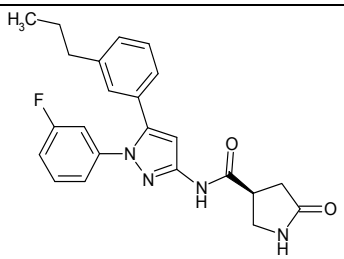
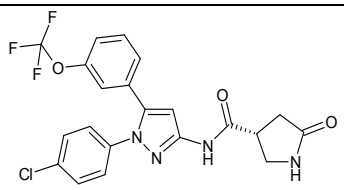
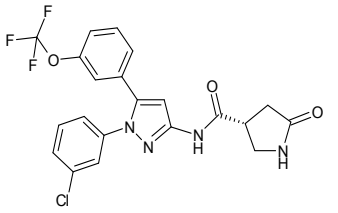
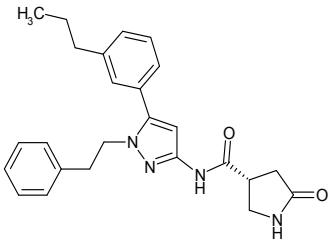
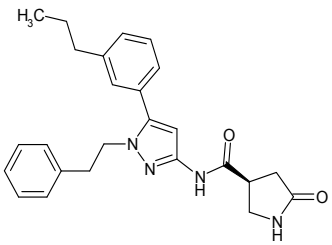
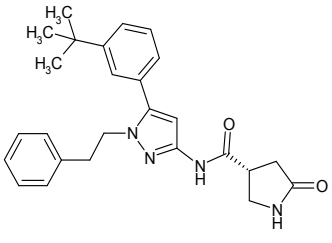
76		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.76 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.43 (2H, tq, J = 7.4, 7.4 Hz), 2.24 (3H, s), 2.35-2.41 (2H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.28-3.53 (3H, m), 6.88 (1H, s), 6.93-7.02 (2H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 7.21-7.30 (2H, m), 7.64 (1H, s), 10.84 (1H, s)	403	401	forma R
77		1H-RMN (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

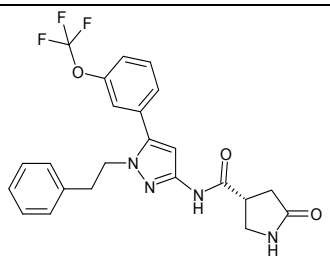
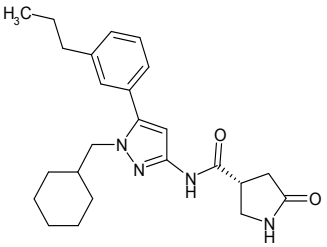
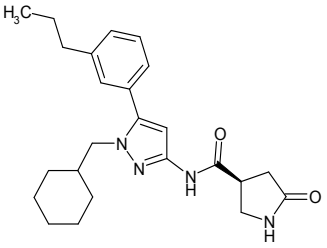
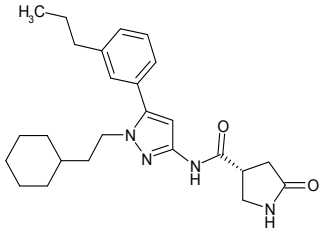
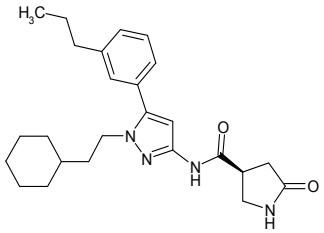
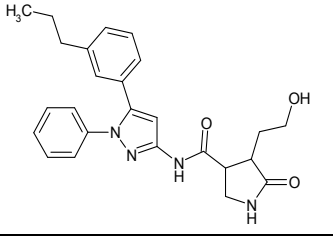
82		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.27 (s, 6H), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.34-3.35 (m, 1H), 3.41-3.44 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.33-7.42 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	419	417	forma R
83		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.27 (s, 6H), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.77 (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

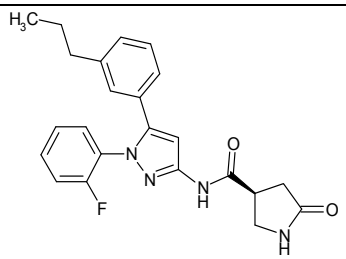
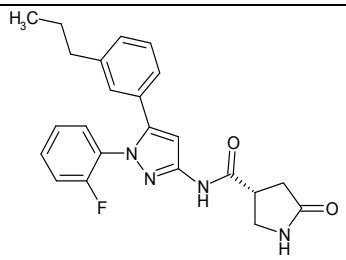
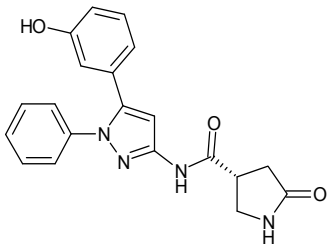
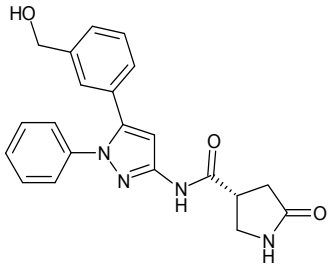
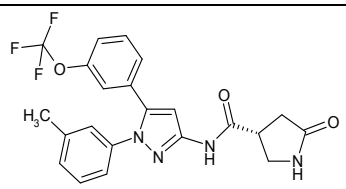
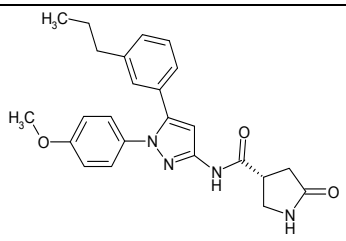
88		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.75 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 1.08-1.47 (m, 6H), 1.49-1.60 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 1H), 2.33 (dd, 1H, J = 16.5, 8.9 Hz), 2.38 (dd, 1H, J = 16.5, 7.7 Hz), 2.87 (tt, 1H, J = 12.1, 3.2 Hz), 3.30 (dd, 1H, J = 8.5, 6.0 Hz), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.47 (dd, 1H, J = 8.5, 8.5 Hz), 6.58 (s, 1H), 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 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 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)

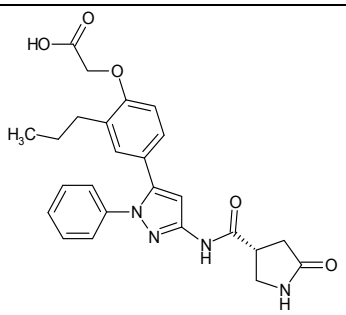
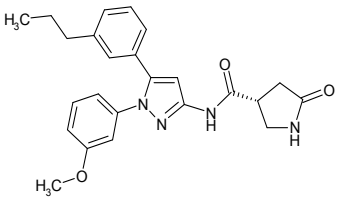
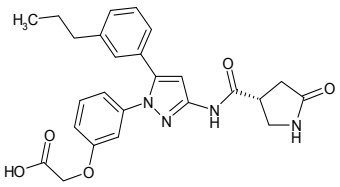
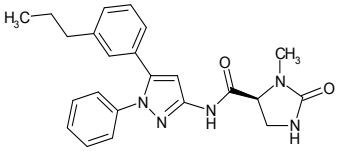
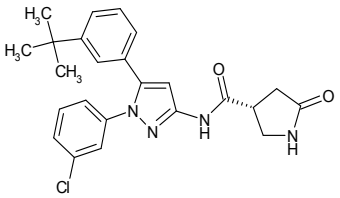
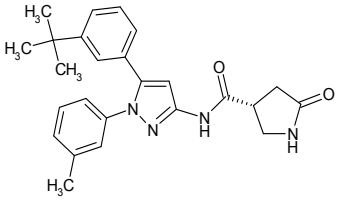
92		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.46-0.48 (m, 2H), 0.85-0.90 (m, 2H), 1.81-1.87 (m, 1H), 2.38-2.39 (m, 2H), 3.35-3.38 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.21-7.22 (m, 3H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	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	cis (Racema-to)
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 Enantió-mero 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

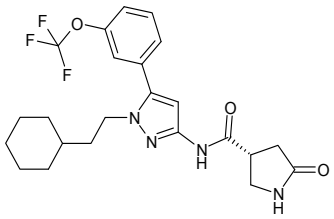
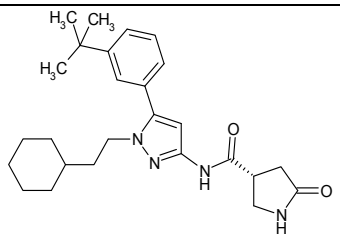
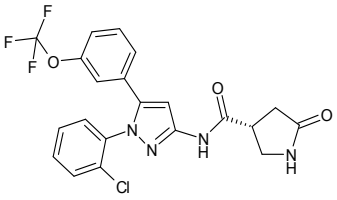
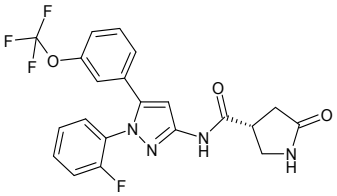
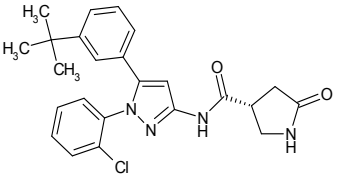
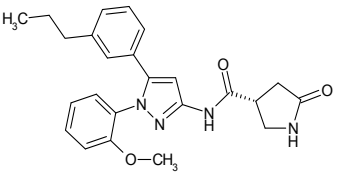
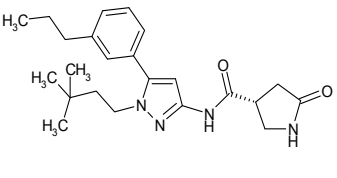
98		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.86 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.56 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.56 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.27-3.34 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.44-3.49 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.21-7.32 (m, 6H), 7.37 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.62 (s, 1H), 10.71 (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

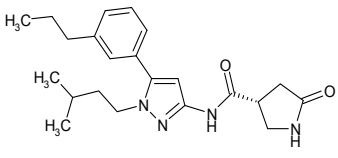
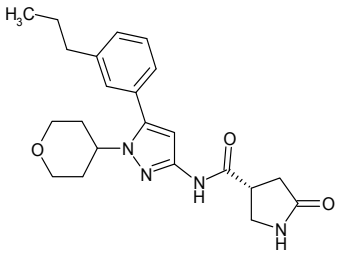
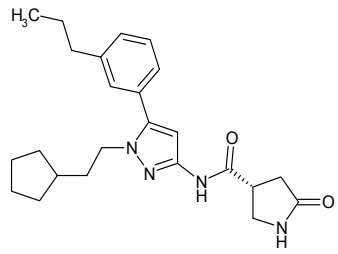
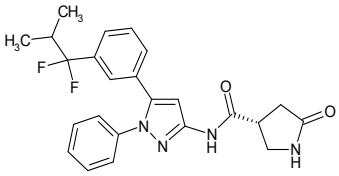
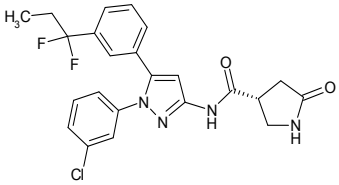
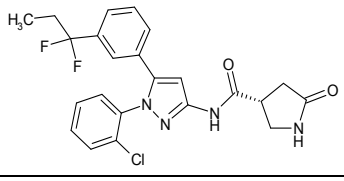
104		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.46 (2H, tq, J = 7.1, 7.4 Hz), 2.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 2.45-2.53 (3H, m), 3.30-3.55 (3H, m), 6.91 (1H, s), 7.00-7.15 (4H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.38-7.46 (1H, m), 7.65 (1H, s), 10.90 (1H, s)	407	405	forma S
105		1H-RMN (DMSO-D6) 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

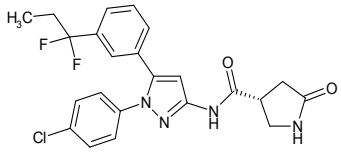
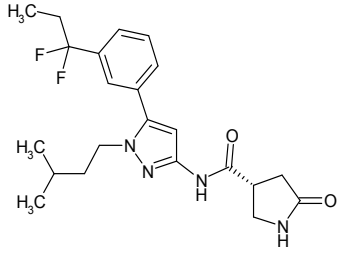
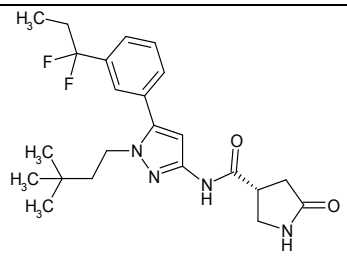
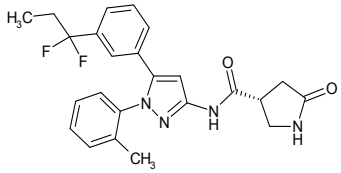
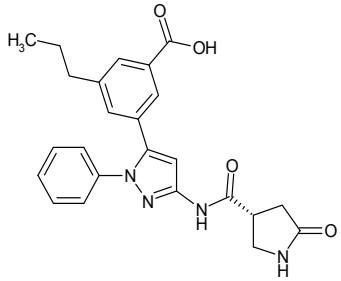
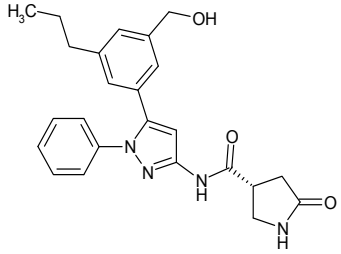
110		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.35-2.40 (m, 2H), 3.03 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.29-3.35 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 1H), 4.19 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 6.59 (s, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.14-7.23 (m, 4H), 7.40 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.79 (s, 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	trans (Race-mato)

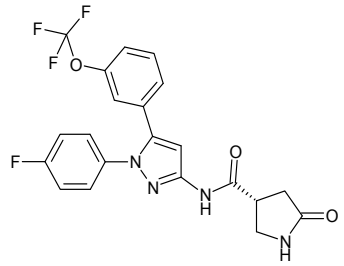
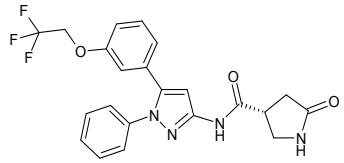
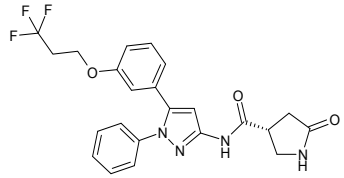
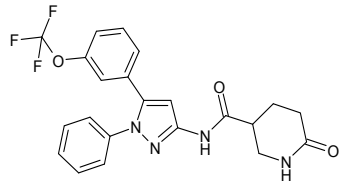
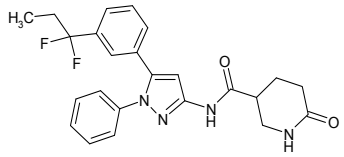
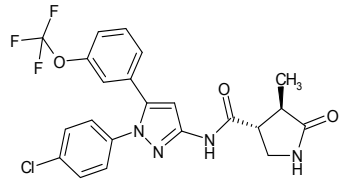
116		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.73 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.41 (2H, tq, J = 7.3, 7.4 Hz), 2.36-2.47 (4H, m), 3.30-3.55 (3H, m), 6.93-7.01 (2H, m), 7.06 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.28-7.37 (2H, m), 7.45-7.57 (2H, m), 7.65 (1H, s), 10.84 (1H, s)	407	405	forma S
117		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

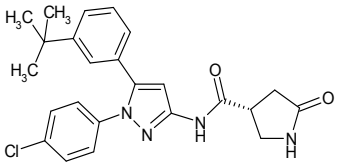
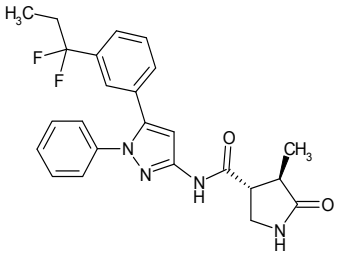
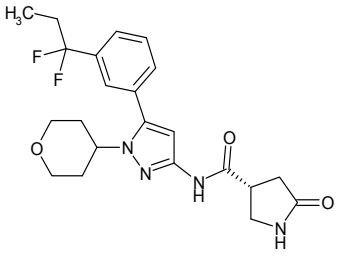
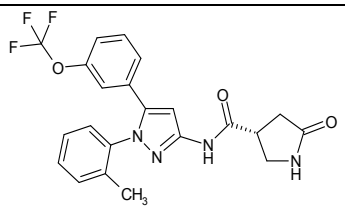
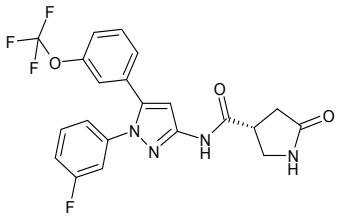
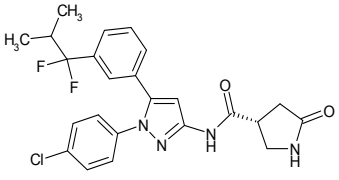
122		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.76 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.41 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.31-2.46 (m, 4H), 3.36-3.54 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 6.77-6.92 (m, 3H), 7.06 (dd, 1H, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.20-7.44 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).	463	461	forma R
123		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (3H, t, J = 7.4 Hz), 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

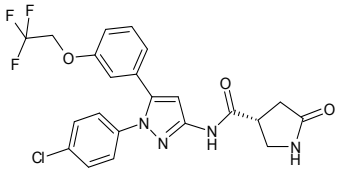
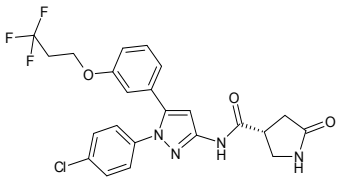
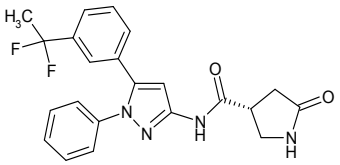
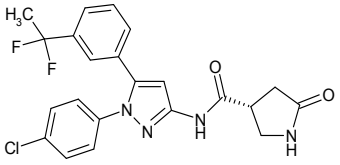
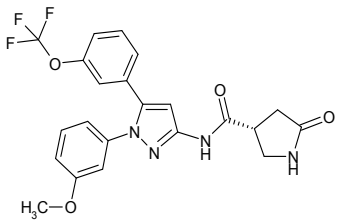
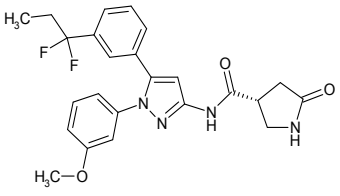
128		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.69-0.85 (m, 2H), 0.94-1.14 (m, 4H), 1.38-1.61 (m, 7H), 2.31-2.40 (m, 2H), 3.26-3.51 (m, 3H), 4.04 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 6.66 (s, 1H), 7.45-7.69 (m, 5H), 10.71 (s, 1H).	465	463	forma R
129		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.69-0.84 (m, 2H), 0.95-1.13 (m, 4H), 1.32 (s, 9H), 1.40-1.64 (m, 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

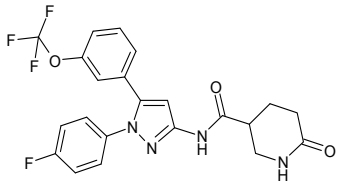
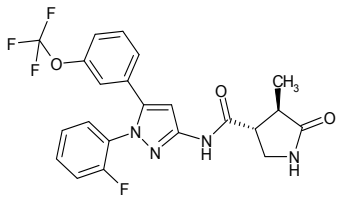
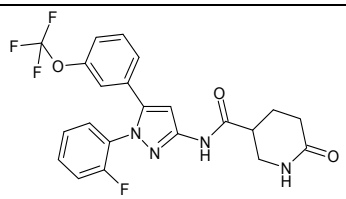
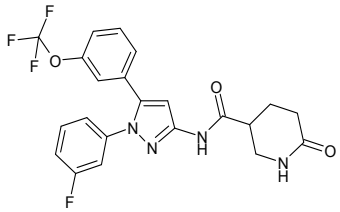
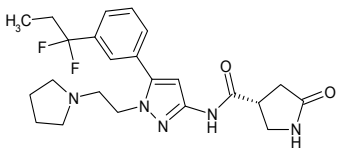
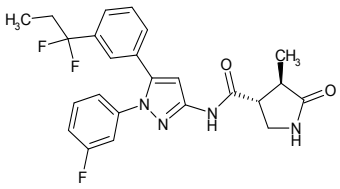
135		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.75 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 0.89 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.36-1.43 (m, 1H), 1.52-1.69 (m, 4H), 2.32-2.39 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.26-3.50 (m, 3H), 4.01 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 6.57 (s, 1H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.41 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.62 (s, 1H), 10.65 (s, 1H).	383	381	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

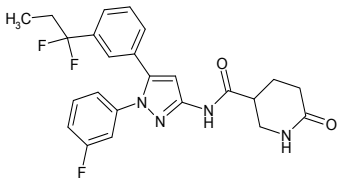
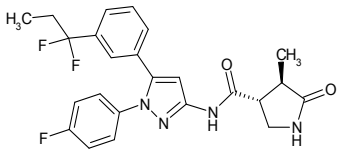
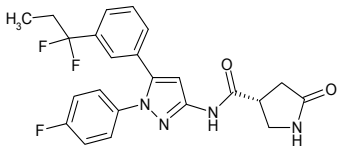
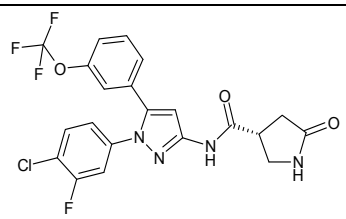
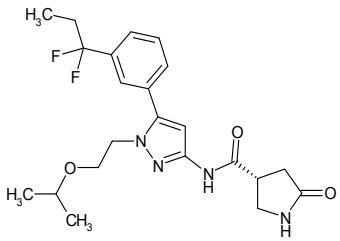
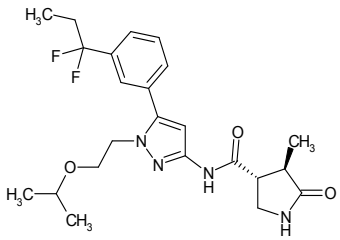
141		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 2.10 (tq, 2H, J = 16.2, 7.4 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.49-3.52 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 3H), 7.42-7.54 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	459	457	forma R
142		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.74 (d, 6H, J = 6.4 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

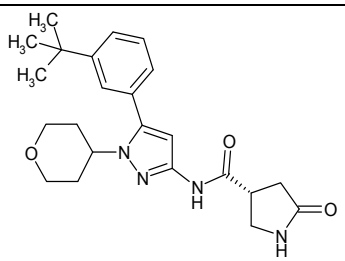
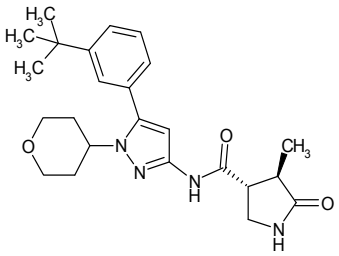
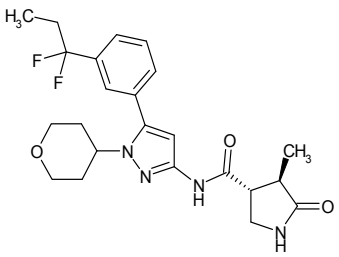
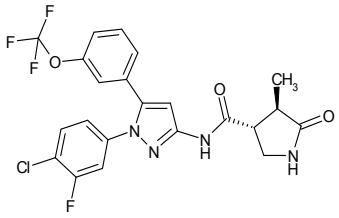
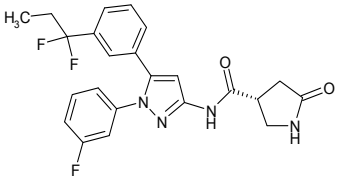
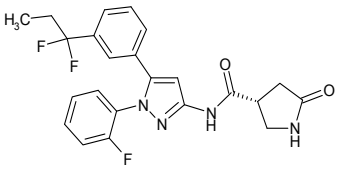
147		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.35-2.42 (m, 2H), 3.33-3.54 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.24-7.40 (m, 6H), 7.53 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).	449	447	forma R
148		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.30-3.55 (3H, m), 4.73 (2H, q, J = 8.9 Hz), 6.80 (1H, d, J = 7.9 Hz), 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 ópticamente activa (La misma configuración 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 ópticamente activa (La misma configuración 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)

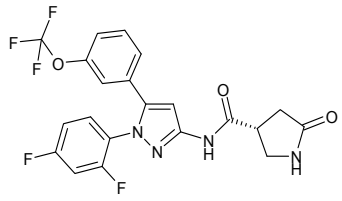
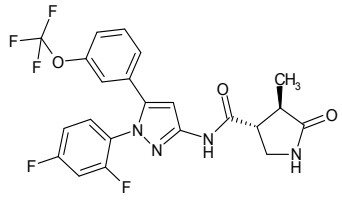
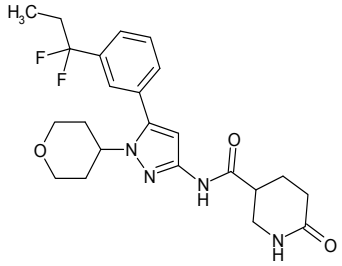
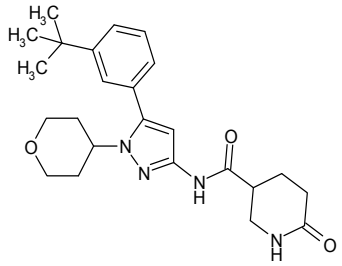
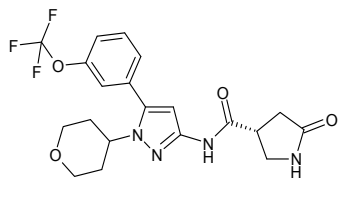
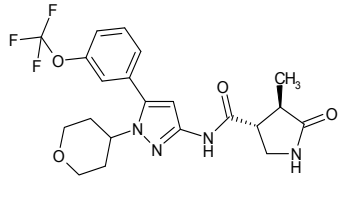
153		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.13 (s, 9H), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.34 (dd, 1H, J = 7.4, 8.1 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.88 (s, 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

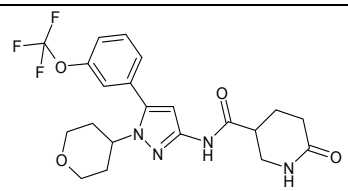
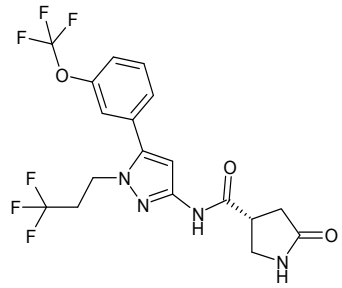
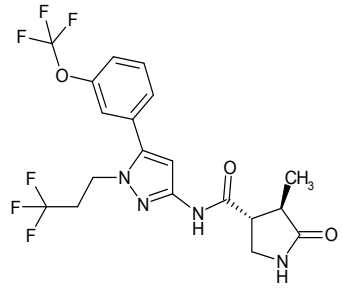
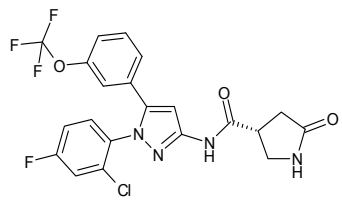
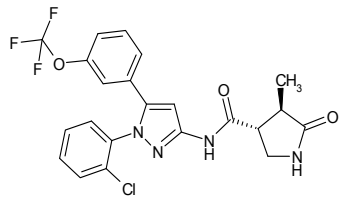
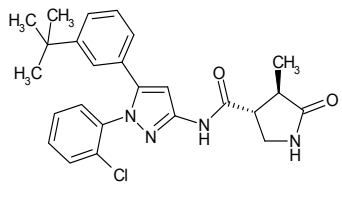
	159		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 4.76 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 6.98 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.32 (dd, 1H, J = 7.4, 8.0 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.64 (s, 1H), 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

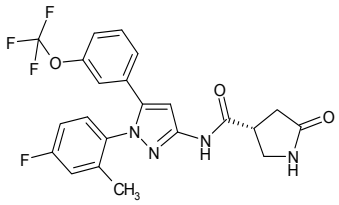
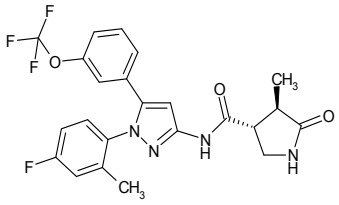
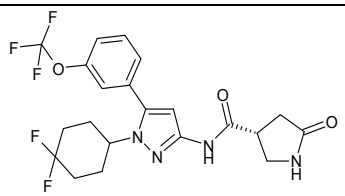
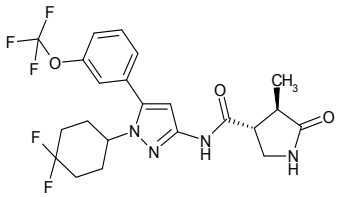
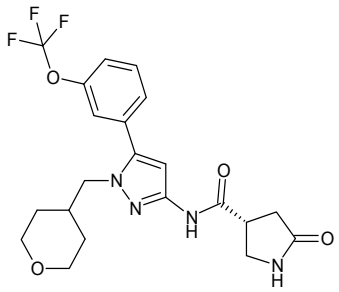
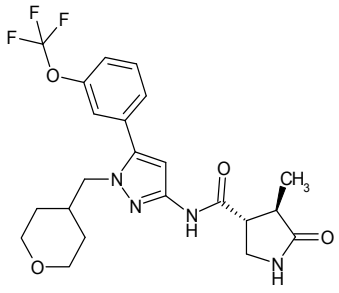
165		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.86-1.99 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 2H), 2.80-2.88 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.25-7.37 (m, 6H), 7.51-7.54 (m, 2H), 10.87 (s, 1H).	463	461	Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5)
166		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.09 (d, 3H, J = 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)

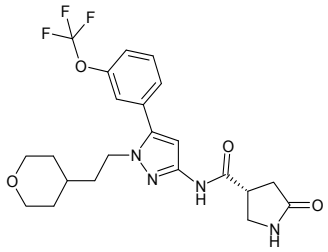
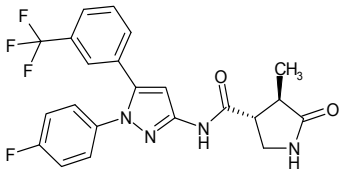
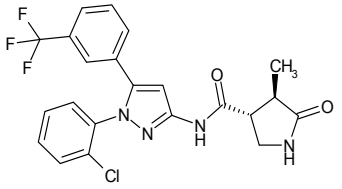
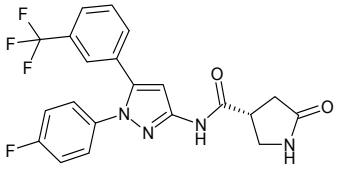
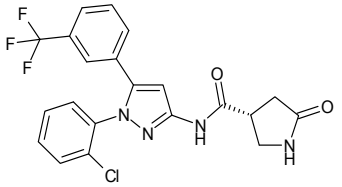
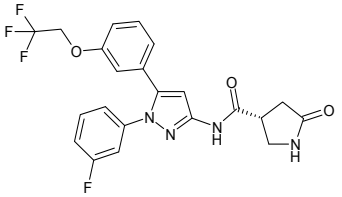
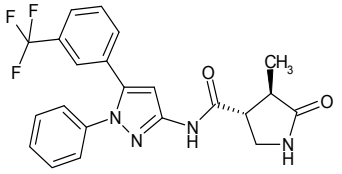
171		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.90-2.23 (m, 6H), 2.83-2.86 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.04-7.24 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.41-7.56 (m, 5H), 10.90 (s, 1H).	457	455	Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5)
172		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 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)

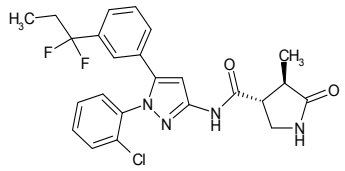
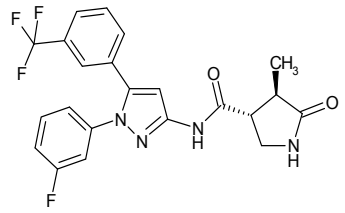
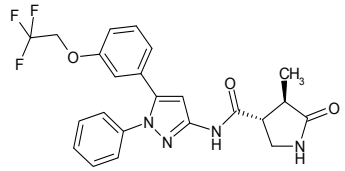
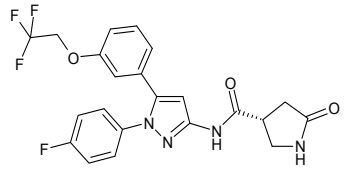
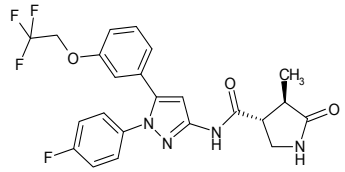
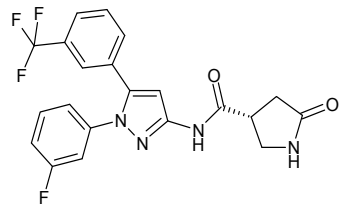
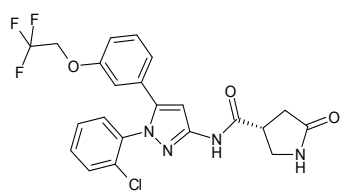
177		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.32 (s, 9H), 1.76-1.85 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.30-2.41 (m, 2H), 3.26-3.35 (m, 3H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 1H), 3.89-3.96 (m, 2H), 4.24-4.34 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.26 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.3, 1.0 Hz), 7.40 (dd, 1H, J = 1.6, 1.3 Hz), 7.45 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 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

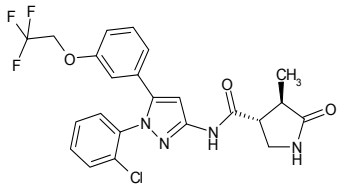
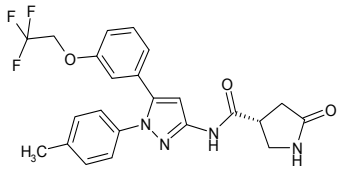
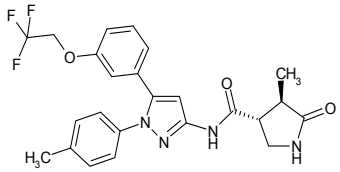
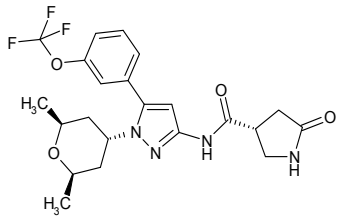
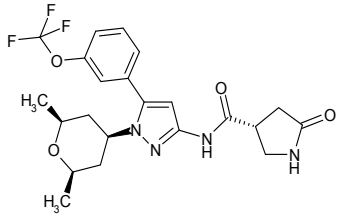
183		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.37-2.39 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H, J = 8.1, 8.1 Hz), 7.79-7.82 (m, 1H), 8.12-8.13 (m, 1H), 10.91 (s, 1H).	467	465	forma R
184		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.08 (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)

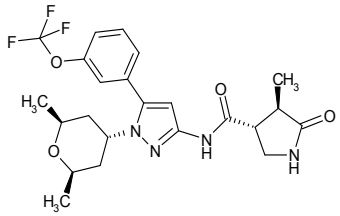
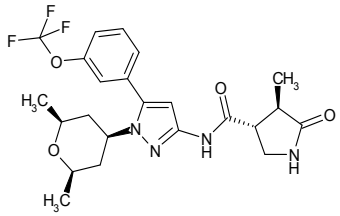
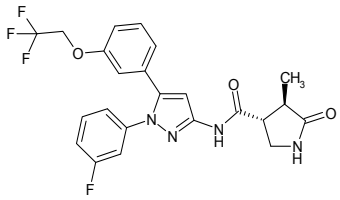
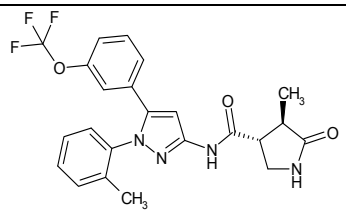
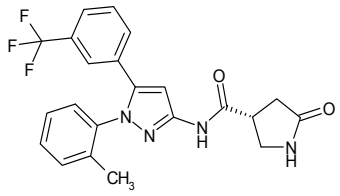
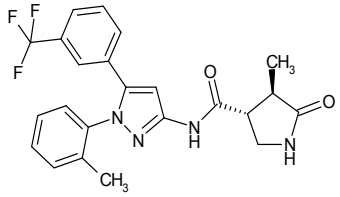
189		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.79-2.27 (m, 8H), 2.79-2.83 (m, 1H), 3.23-3.36 (m, 4H), 3.90-3.93 (m, 2H), 4.26-4.29 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.45-7.52 (m, 4H), 7.66 (dd, 1H, J = 7.9, 7.9 Hz), 10.75 (s, 1H).	453	451	Sustancia ópticamente activa (La misma configuración que el Ejemplo 5)
190		1H-RMN (DMSO-D6) 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)

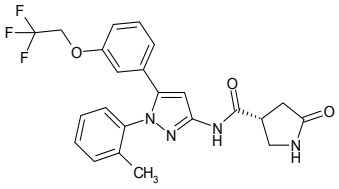
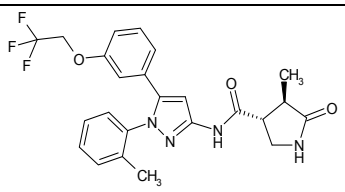
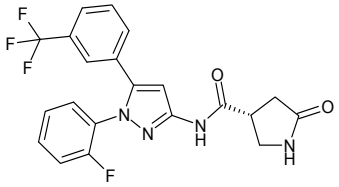
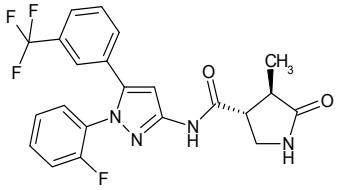
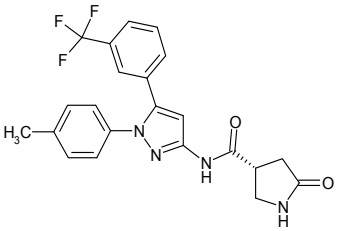
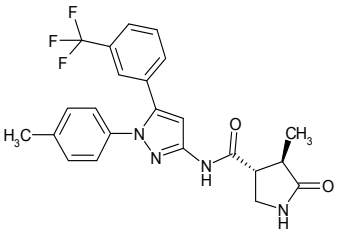
195		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.91 (s, 3H), 2.39 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 2.39 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 3.34 (dd, 1H, J = 8.5, 6.5 Hz), 3.42 (dddd, 1H, J = 6.5, 8.3, 8.5, 8.6 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 8.5, 8.5 Hz), 7.00 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.14 (td, 1H, J = 8.5, 2.9 Hz), 7.24 (dd, 1H, J = 9.7, 2.9 Hz), 7.30-7.33 (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)

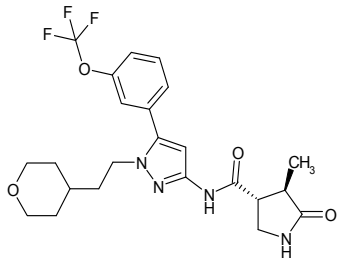
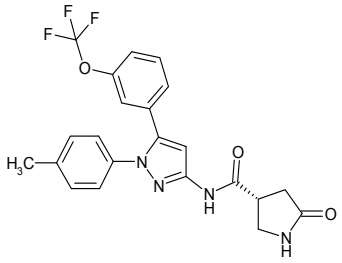
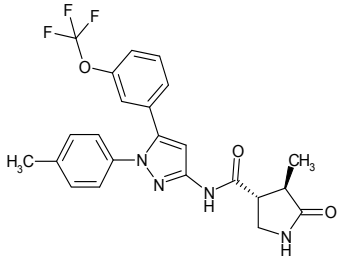
201		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.98-1.11 (m, 2H), 1.20-1.35 (m, 3H), 1.61 (dt, 2H, J = 7.1, 6.7 Hz), 2.36 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 3.07-3.18 (m, 2H), 3.30 (dd, 1H, J = 8.7, 5.6 Hz), 3.38 (ddt, 1H, J = 8.5, 5.6, 8.7 Hz), 3.47 (dd, 1H, J = 8.7, 8.7 Hz), 3.67-3.75 (m, 2H), 4.06 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 6.67 (s, 1H), 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

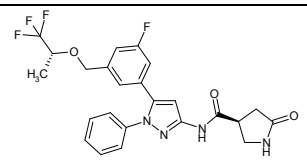
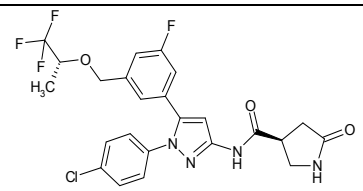
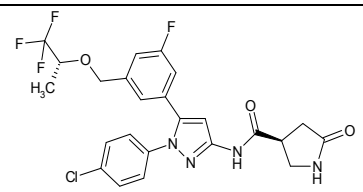
215		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.57 (dq, 1H, J = 9.3, 7.2 Hz), 3.03 (ddd, 1H, J = 8.5, 8.8, 9.3 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.6, 8.8 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.5, 8.6 Hz), 4.71 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 6.75-6.77 (m, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, J = 8.3, 8.3 Hz), 7.46-7.54 (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)

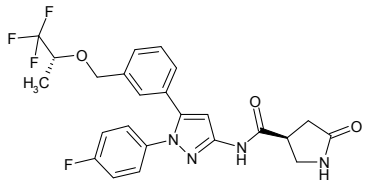
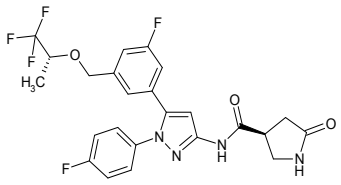
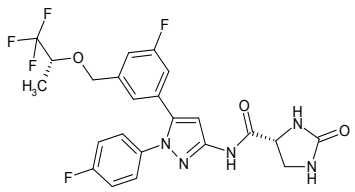
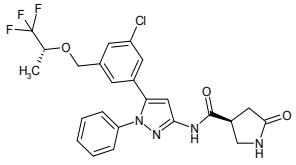
220		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.07 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.13 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.80-1.83 (m, 2H), 2.53 (dq, 1H, J = 9.3, 6.9 Hz), 3.05 (ddd, 1H, J = 8.5, 9.1, 9.3 Hz), 3.26 (dd, 1H, J = 8.5, 8.9 Hz), 3.48 (dd, 1H, J = 8.9, 9.1 Hz), 4.24-4.30 (m, 2H), 4.66-4.69 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 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)

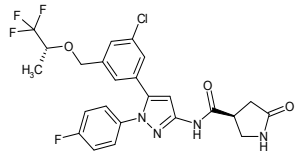
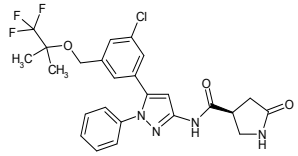
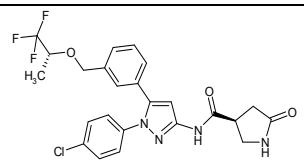
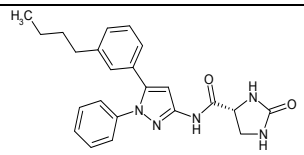
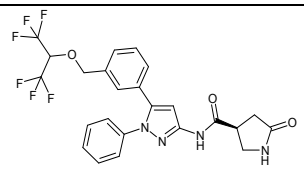
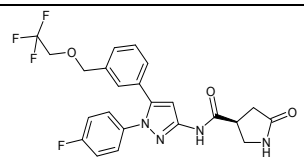
226		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.90 (s, 3H), 2.37-2.39 (br m, 2H), 3.32-3.51 (m, 3H), 4.65 (q, 2H, J = 8.9 Hz), 6.74 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.88 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H, J = 8.1, 2.6 Hz), 7.02 (s, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.76 (s, 1H)	459	457	forma R
227		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.90 (s, 3H), 2.37-2.39 (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)

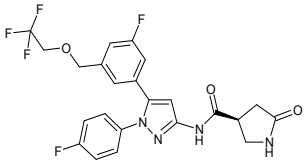
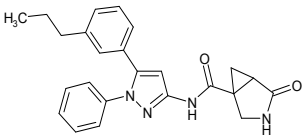
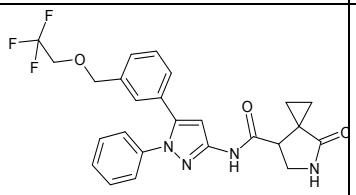
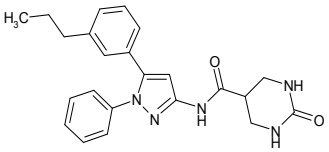
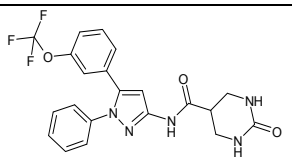
232		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.97-1.11 (m, 2H), 1.06 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.20-1.35 (m, 3H), 1.61 (dt, 2H, J = 7.3, 6.5 Hz), 2.51 (dq, 1H, J = 9.7, 6.9 Hz), 3.00 (ddd, 1H, J = 8.5, 9.1, 9.7 Hz), 3.08-3.16 (m, 2H), 3.19 (dd, 1H, J = 9.1, 9.1 Hz), 3.41 (dd, 1H, J = 8.5, 8.5 Hz), 3.67-3.75 (m, 2H), 4.06 (t, 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)

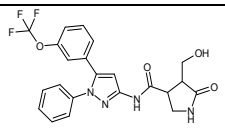
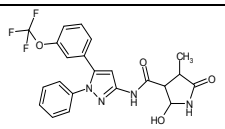
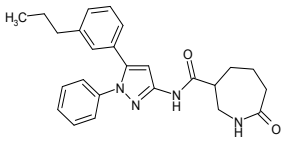
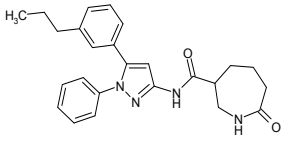
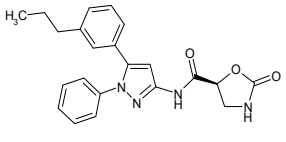
CUADRO 2

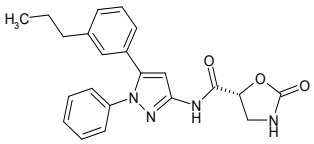
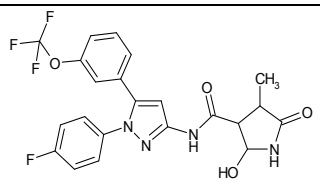
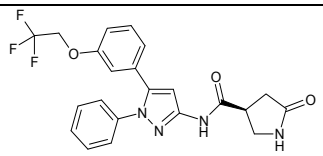
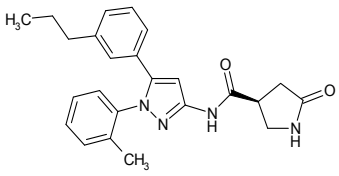
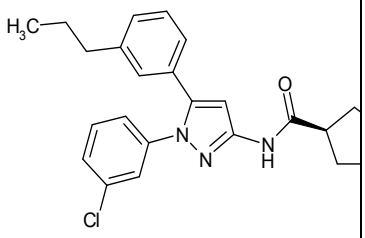
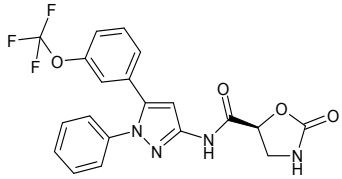
Ejemplo No.	Estructura molecular	RMN□400MHz□	MS(M+H)	MS(M-H)	Comentarios
235		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 6.96-6.98 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.16 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.63 (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

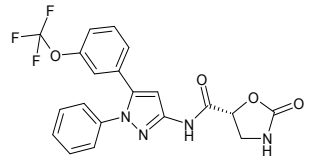
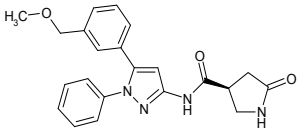
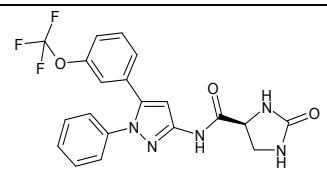
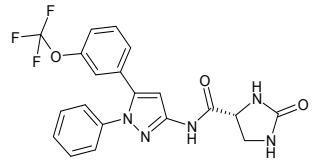
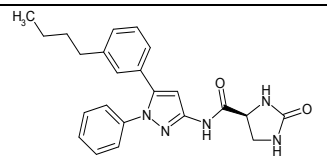
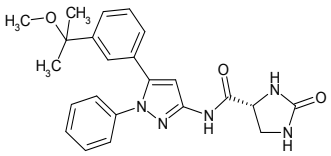
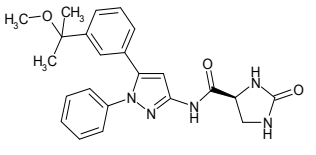
238		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.38-2.39 (m, 2H), 3.33-3.34 (m, 1H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 1H), 4.09-4.11 (m, 1H), 4.59 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.18-7.39 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	491	489	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: 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: 1.19 (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), 4.61 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.19-7.20 (m, 2H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	507	505	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R Anillo lactama: forma S

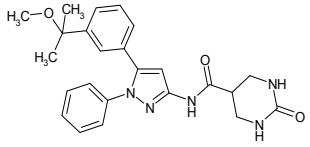
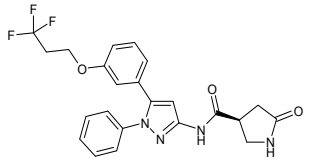
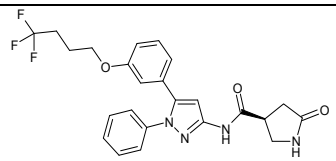
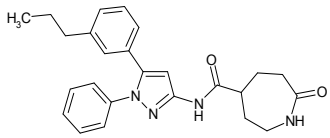
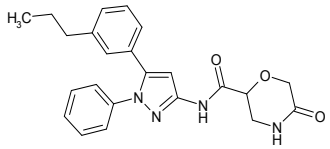
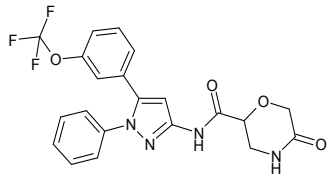
242		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.18 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.36-2.38 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 1H), 4.10 (qq, 1H, J = 6.5, 9.4 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 6.97 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.23-7.32 (m, 5H), 7.37 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	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: 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.85 (s, 2H), 5.53-5.59 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (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

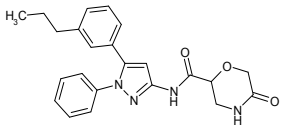
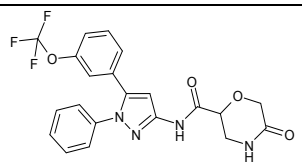
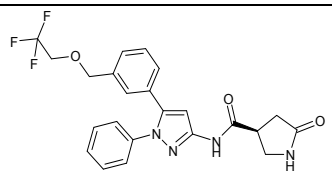
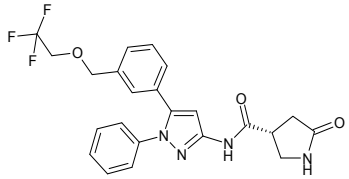
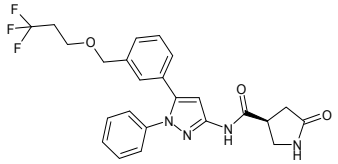
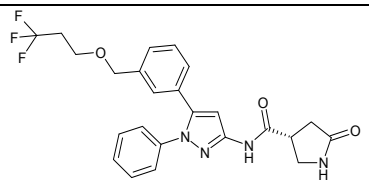
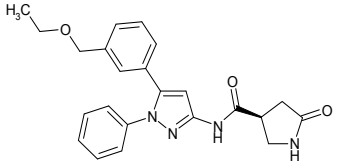
248		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.61 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.61 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.71 (dd, 1H, J = 9.6, 7.2 Hz), 3.79 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 4.59 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.89 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 6.99-7.10 (m, 5H), 7.19-7.24 (m, 2H), 8.48 (s, 1H).	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	Diastereómero 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

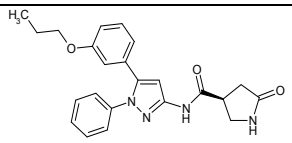
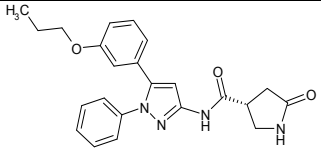
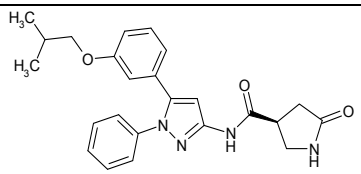
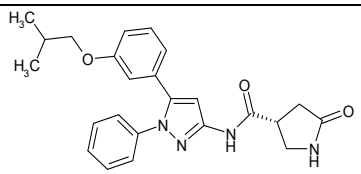
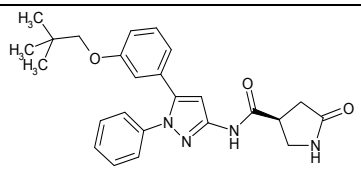
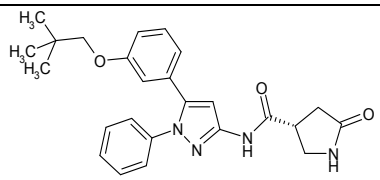
253		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.63-2.70 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.58-3.72 (m, 2H), 4.86 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.02 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.33-7.45 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.70 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	461	459	tranforma S (racémico)
254		1H-RMN (DMSO-D6) 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	Diastereómero 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

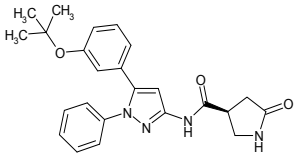
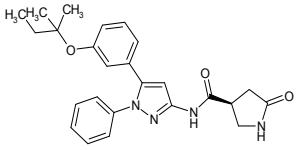
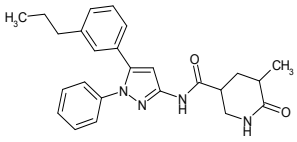
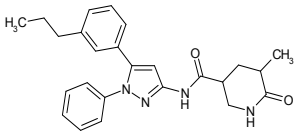
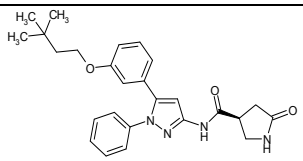
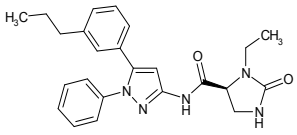
258		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.3, 7.9 Hz), 2.45 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 3.52 (dd, 1H, J = 9.0, 5.9 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 9.2, 9.0 Hz), 5.13 (dd, 1H, J = 9.2, 5.9 Hz), 6.89 (s, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 7.19-7.41 (m, 7H), 7.75 (s, 1H), 11.04 (s, 1H).	391	389	forma R
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	Diastereómero 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

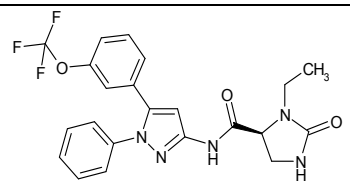
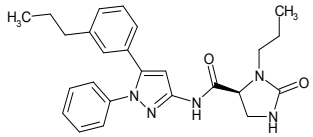
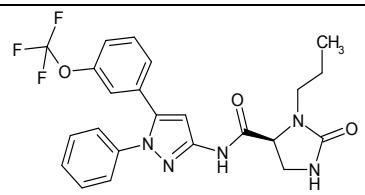
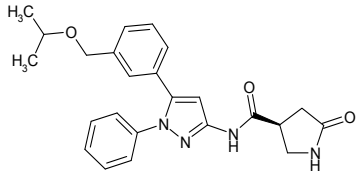
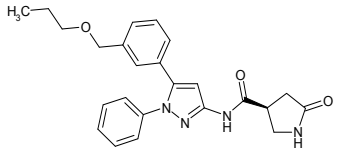
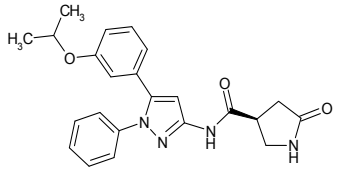
264		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 3.52 (dd, 1H, J = 9.1, 6.0 Hz), 3.76 (dd, 1H, J = 9.2, 9.1 Hz), 5.13 (dd, 1H, J = 9.2, 6.0 Hz), 7.01 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 5H), 7.53 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.75 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).	433	431	forma R
265		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.37-2.40 (m, 2H), 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

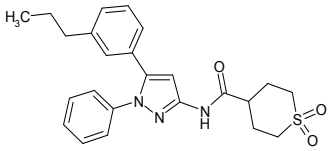
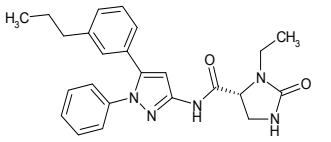
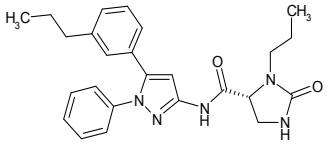
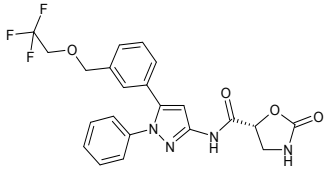
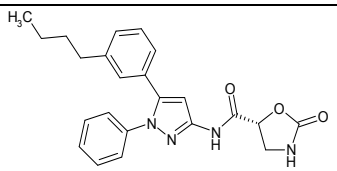
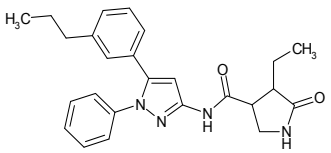
271		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.27 (s, 6H), 2.77 (s, 3H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.23-3.34 (m, 4H), 6.25 (br s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.32-7.43 (m, 5H), 10.92 (br s, 1H).	434	432	Ninguno
272		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 2.62-2.75 (m, 2H), 3.30-3.54 (m, 3H), 4.11 (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 (El mismo isómero estérico del Ejemplo 275) Isómero óptico del Ejemplo 278

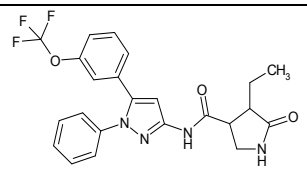
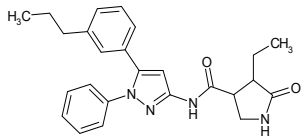
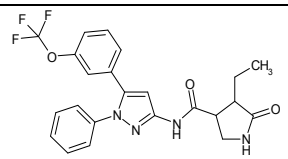
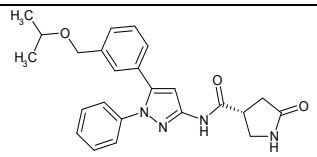
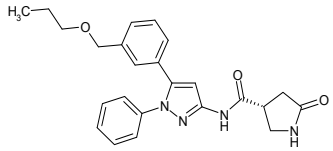
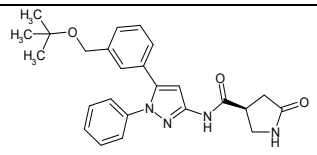
277		1H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.84 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.51 (tq, 2H, J = 7.2, 8.0 Hz), 2.49 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 3.61 (t, 1H, J = 12 Hz), 3.82-3.87 (m, 1H), 4.33 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 4.42-4.48 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.13 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.23-7.26 (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 (El mismo isómero estérico 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

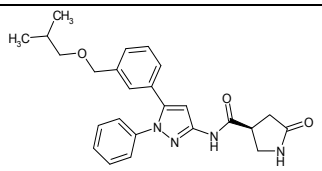
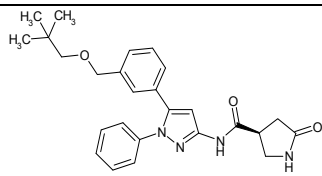
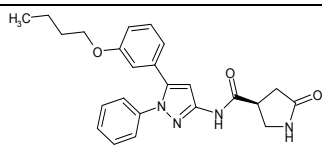
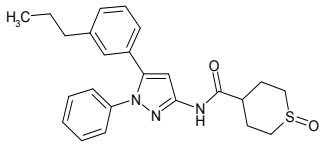
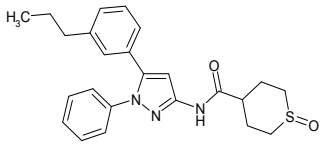
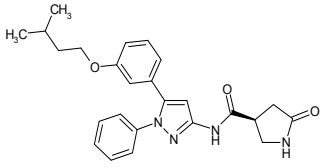
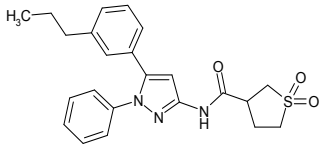
284		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.98 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.72 (tq, 2H, J = 7.6, 6.8 Hz), 2.43 (dd, 1H, J = 16.4, 9.2 Hz), 2.72 (dd, 1H, J = 16.4, 8.4 Hz), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.43 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.60 (dd, 1H, J = 9.6, 7.2 Hz), 3.78 (t, 2H, J = 6.8 Hz) , 6.34 (s, 1H), 6.74-6.80 (m, 2H) , 6.85 (dd, 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

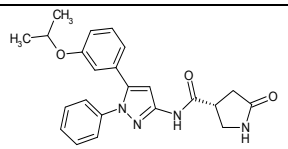
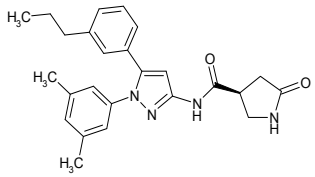
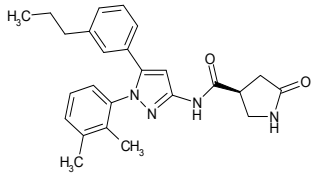
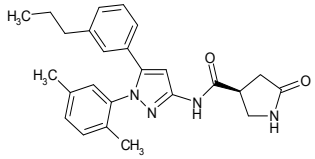
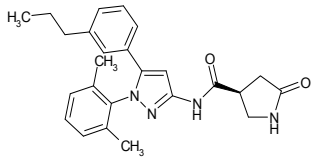
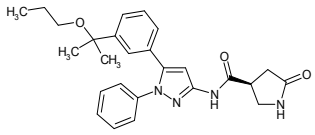
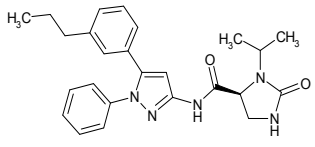
290		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.11 (s, 9H), 2.36-2.41 (m, 2H), 3.30-3.53 (m, 3H), 6.67 (t, 1H, J = 1.8 Hz), 6.89 (s, 1H), 6.93-6.97 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.22-7.44 (m, 6H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	419	417	forma S
291		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.81 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.02 (s, 6H), 1.41 (q, 2H, J = 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	Diastereómero 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	Diastereó-mero 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

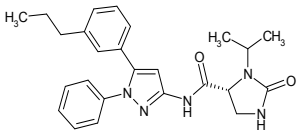
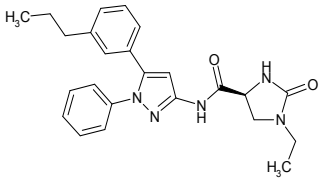
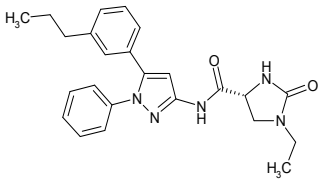
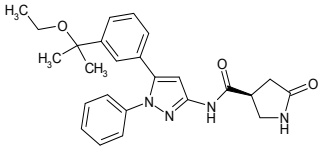
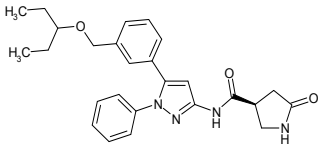
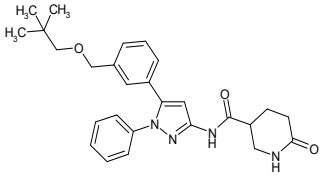
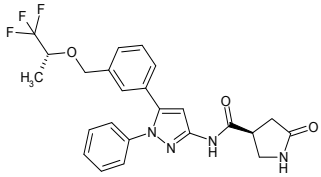
296		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.01 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.87 (dq, 1H, J = 14.2, 7.2 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 8.9, 6.4 Hz), 3.36 (dq, 1H, J = 14.2, 7.2 Hz), 3.52 (dd, 1H, J = 9.6, 8.9 Hz), 4.41 (dd, 1H, J = 9.6, 6.4 Hz), 6.42 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 5H), 7.52 (t, 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

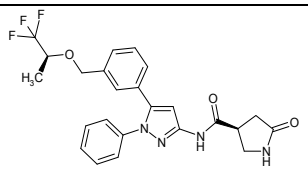
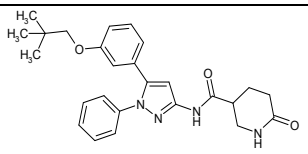
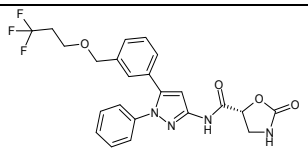
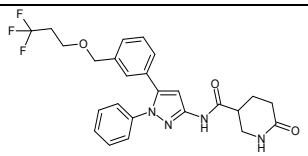
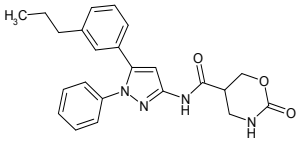
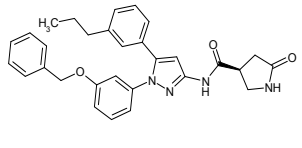
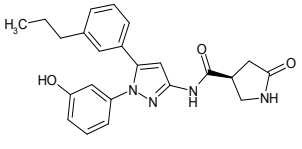
	302		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.39-1.49 (m, 2H), 2.04-2.23 (m, 4H), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.72-2.80 (m, 1H), 3.13-3.20 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 3H), 10.83 (s, 1H).	438	436	Ninguno
	303		1H-RMN (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), 0.83 (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).	432	430	forma R
	305		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 3.52 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.15 (tq, (dd, 1H, J = 8.7, 5.7 Hz), 3.98 (q, 2H, 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), 7.32-742 (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

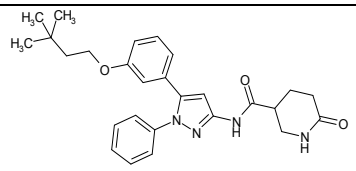
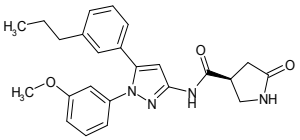
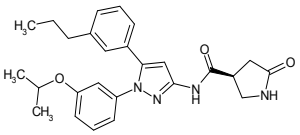
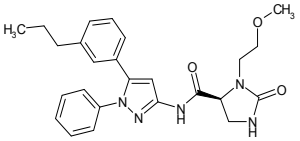
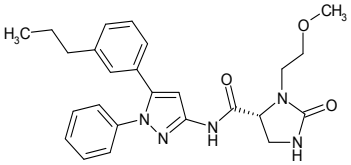
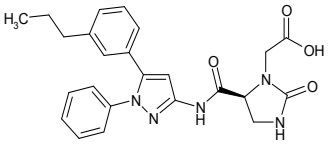
308		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.90 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.39-1.49 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.12-3.21 (m, 2H), 3.40-3.48 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.33-7.45 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0Hz), 7.67 (s, 1H), 11.02 (s, 1H).	459	457	Sustancia ópticamente activa (una forma trans el mismo isómero estérico 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 (una forma trans, el mismo isómero estérico 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

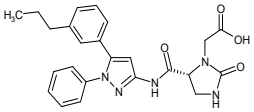
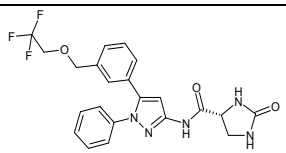
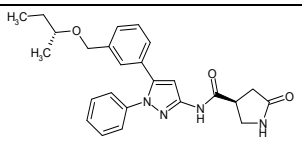
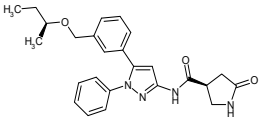
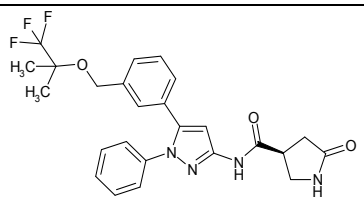
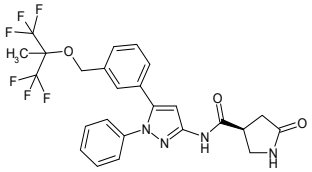
314		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.83 (d, 6H, J = 6.8 Hz), 1.70-1.81 (m, 1H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.08 (d, 2H, J = 10. Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.19 (s, 1H), 7.28-7.41 (m, 7H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	433	431	forma S
315		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.83 (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	Diastereómero 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 componentes 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

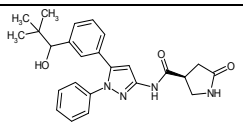
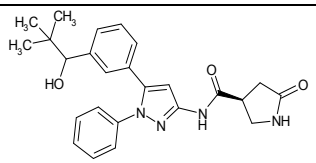
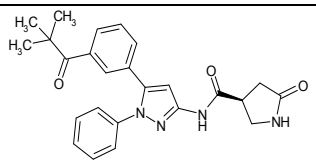
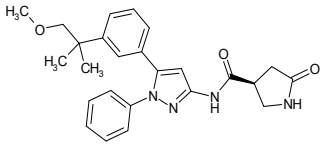
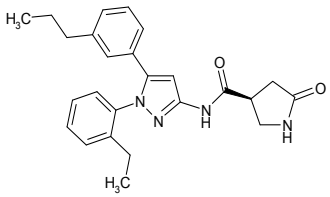
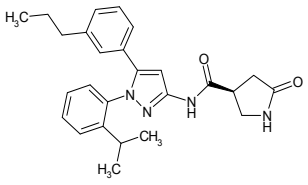
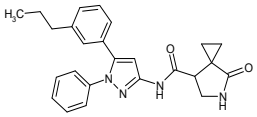
321		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.13 (d, 6H, J = 5.6 Hz), 2.36-2.42 (m, 2H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 4.43 (quint, 1H, J = 5.6 Hz), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 6.86-6.90 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (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

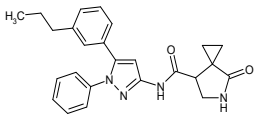
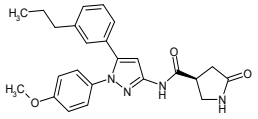
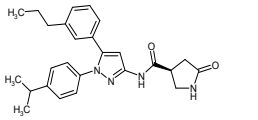
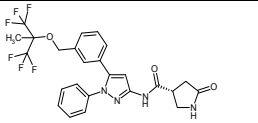
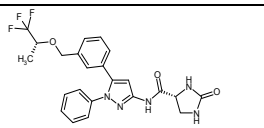
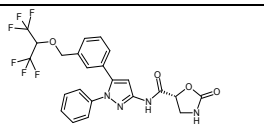
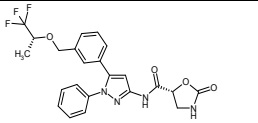
328		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.05 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.12 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.4, 7.5 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.16 (dd, 1H, J = 9.0, 6.6 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 9.0, 9.7 Hz), 3.88 (tt, 1H, J = 7.1, 7.1 Hz), 4.42 (dd, 1H, J = 9.7, 6.6 Hz), 6.39 (s, 1H), 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 (El mismo isómero estérico 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

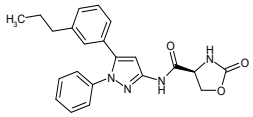
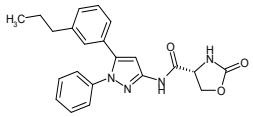
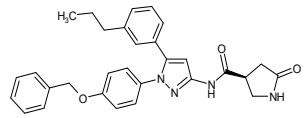
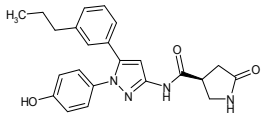
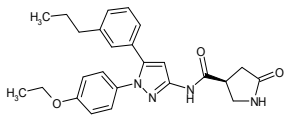
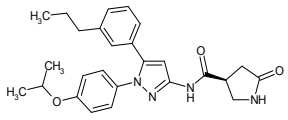
335		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.23-7.25 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	473	471	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma S Anillo 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 (El mismo isómero estérico 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 (El mismo isómero estérico 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

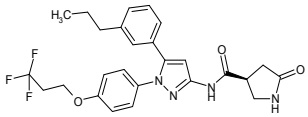
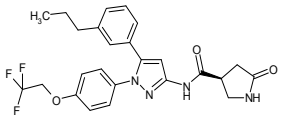
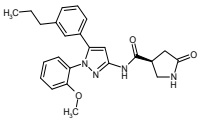
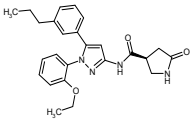
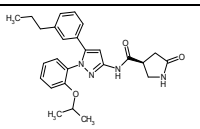
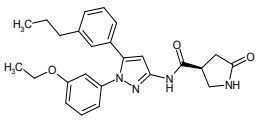
	342		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.90 (s, 9H), 1.54 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.83-2.03 (m, 2H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.79-2.87 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.85 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 6.70 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 6.80-6.84 (m, 1H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 3H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.50 (br s, 1H), 10.82 (s, 1H).	461	459	Sustancia ópticamente activa (El mismo isómero estérico 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

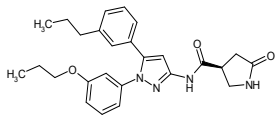
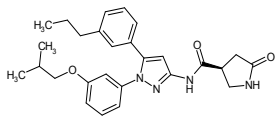
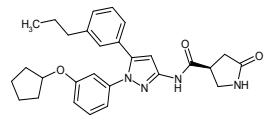
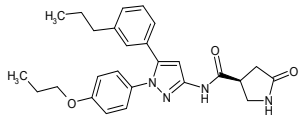
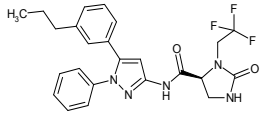
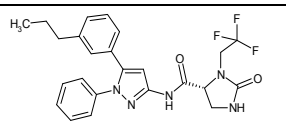
348		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.45 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.23-3.27 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 1H), 4.48-4.53 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 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

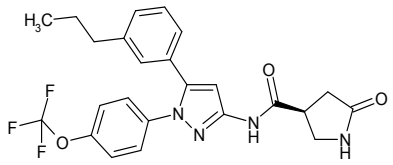
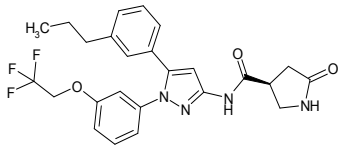
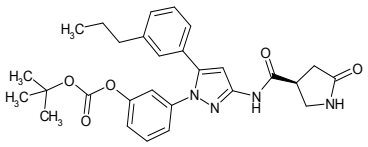
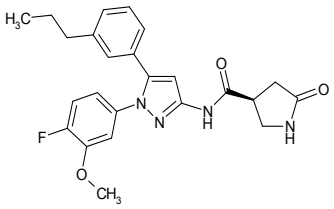
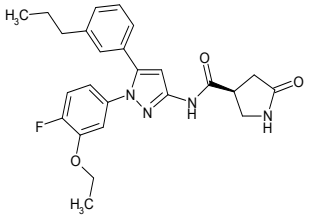
354		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.47-2.57 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.54 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.59 (t, 1H, 9.2 Hz), 4.30-4.34 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.22-7.25 (m, 3H), 7.29-7.41 (m, 5H), 10.71 (s, 1H).	474	472	forma R
355			433	431	grupo 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 (El mismo isómero estérico del Ejemplo 250)

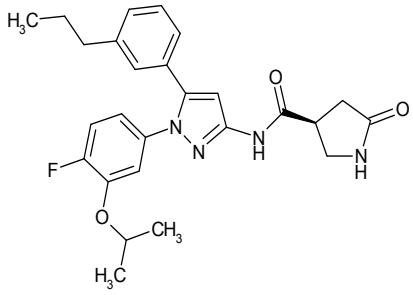
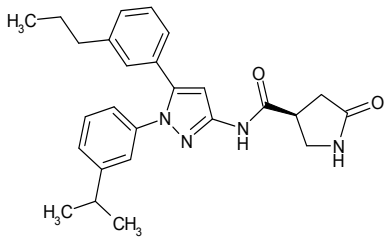
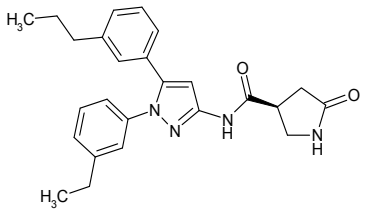
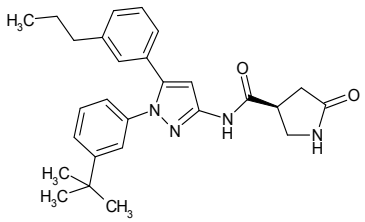
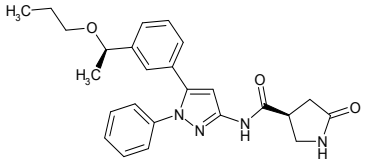
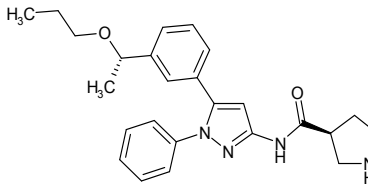
361		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.76-0.87 (m, 4H), 0.92-1.00 (m, 1H), 1.12-1.27 (m, 2H), 1.51 (tq, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.49 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.03 (dd, 1H, J = 8.4, 5.2 Hz), 3.46 (dd, 1H, J = 9.6, 8.4 Hz), 3.80 (dd, 1H, J = 9.6, 5.2 Hz), 6.46 (s, 1H), 7.03-7.37 (m, 10H), 9.29 (s, 1H).	415	413	Sustancia 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

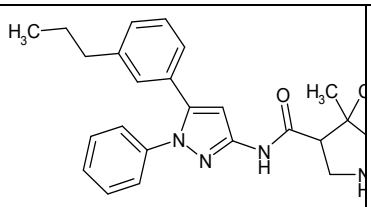
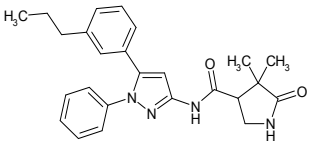
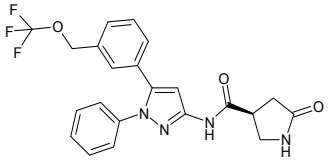
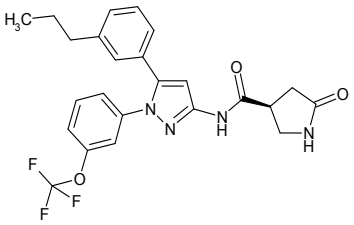
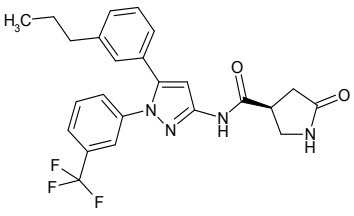
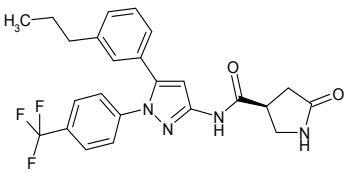
368		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.4, 7.3 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 4.27-4.35 (m, 1H), 4.47-4.54 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.34-7.42 (m, 3H), 8.04 (br s, 1H), 10.98 (br s, 1H).	391	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), 6.9_{1-6}.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

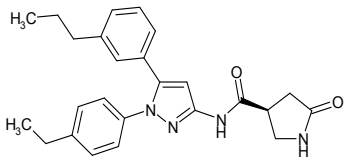
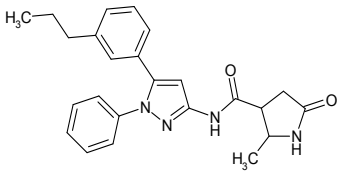
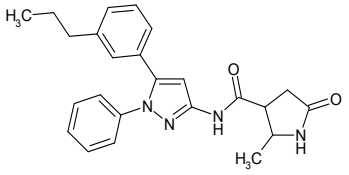
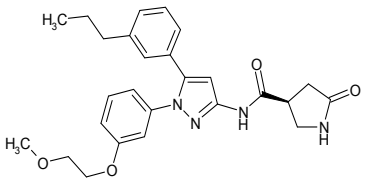
374		1H-RMN 1(DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.3, 7.2 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.74-2.82 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.39-3.42 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 1H), 4.20 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 6.87 (s, 1H), 6.96-6.99 (m, 3H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 3H), 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), 6.7$_{2-6}$.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

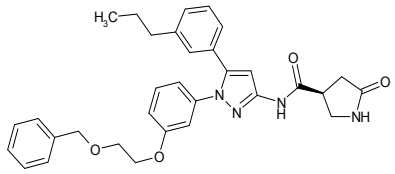
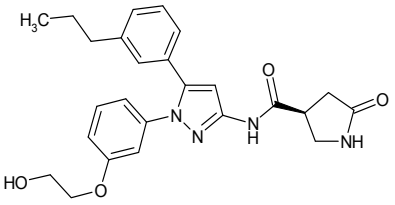
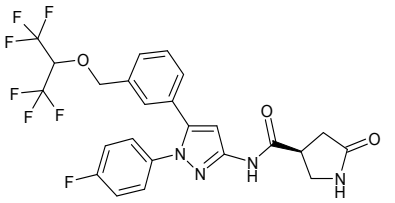
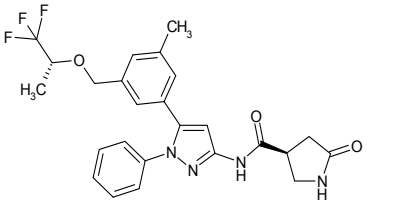
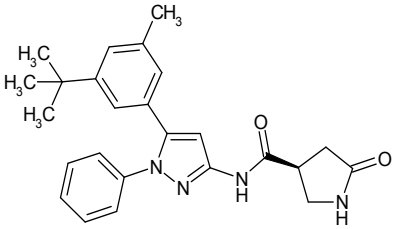
380		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.90 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.41-1.51 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 2H), 2.37-2.42 (m, 2H), 2.45-2.51 (m, 2H), 3.31-3.53 (m, 3H), 3.78 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.73 (t, 1H, J = 2.2 Hz), 6.76-6.80 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.16-7.20 (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), 6.8_{1-6}.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), 6.9_{2-6}.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

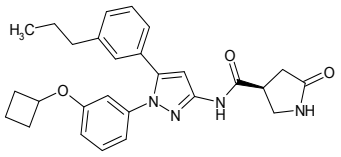
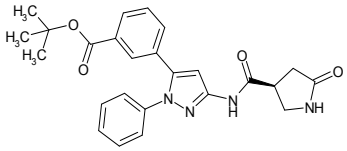
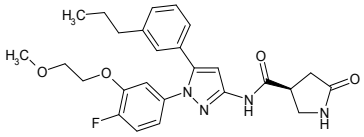
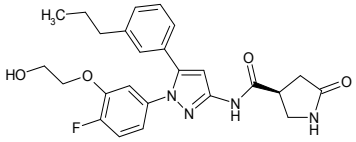
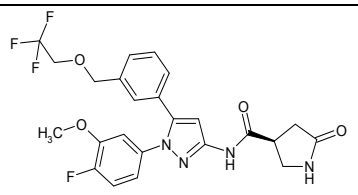
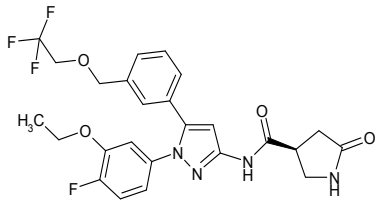
386		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.75 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.41 (tq, 2H, J = 7.3, 7.7 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.45 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.49-3.52 (m, 1H), 6.9$_{2-6}$.94 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	473	471	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), 6.8$_{3-6}$.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), 6.7$_{3-6}$.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), 6.7$_{3-6}$.83 (m, 2H), 6.98-7.08 (m, 4H), 7.12-7.25 (m, 2H), 8.17 (s, 1H).	451	449	forma S

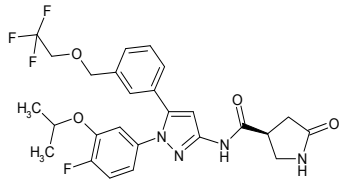
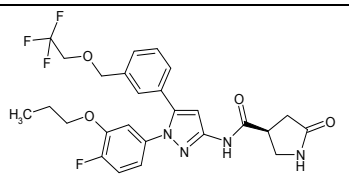
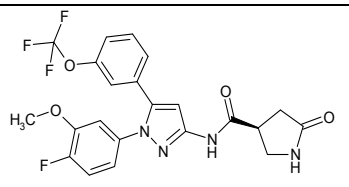
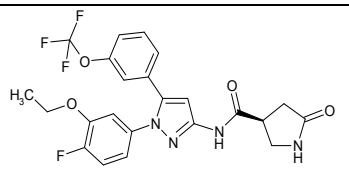
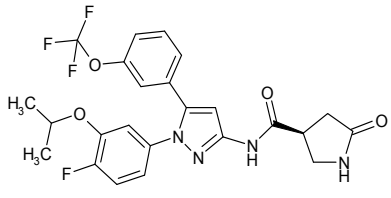
391		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.86 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.18 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.20 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.54 (tq, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.51 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.59 (dd, 1H, J = 17.2, 10.0 Hz), 2.77 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.28-3.38 (m, 1H), 3.57 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.70 (dd, 1H, J = 9.6, 7.2 Hz), 4.22-4.32 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.7_{3-6}.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

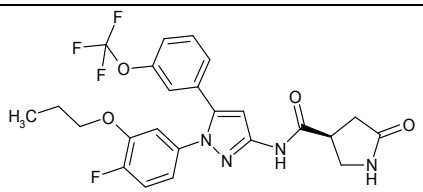
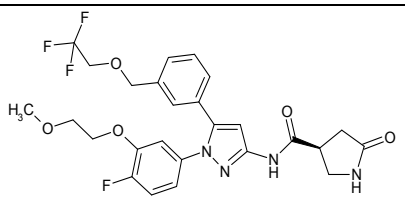
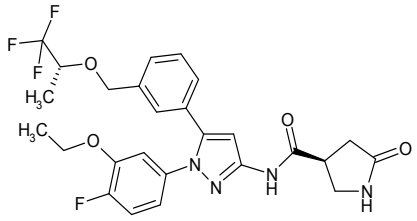
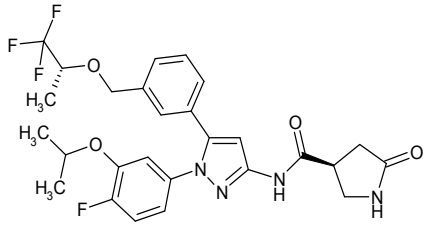
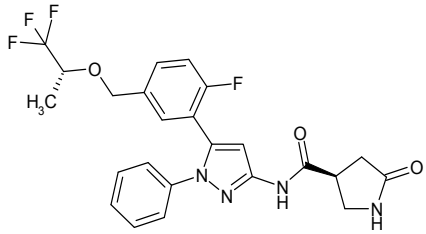
397		1H-RMN (CDCl3) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.95 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.44 (tq, 2H, J = 7.2, 7.6 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.13 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.32-7.41 (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 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.31 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.40 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 10.92 (s, 1H).	457	455	forma S

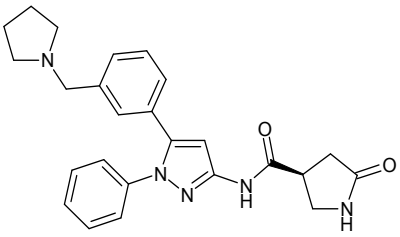
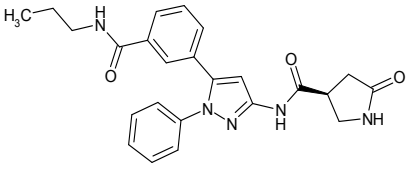
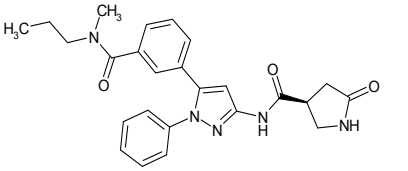
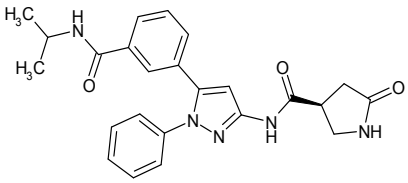
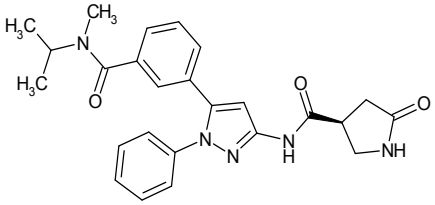
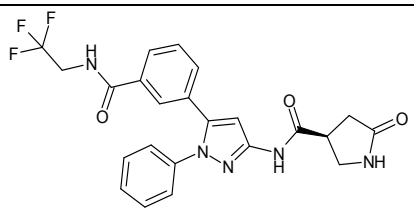
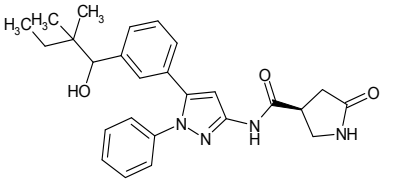
403		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.76 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.17 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.41 (tq, 2H, J = 7.4 Hz, 7.4Hz), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.45 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.61 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 3.30-3.53 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 7.6 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

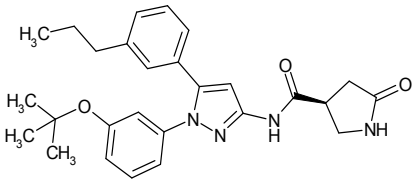
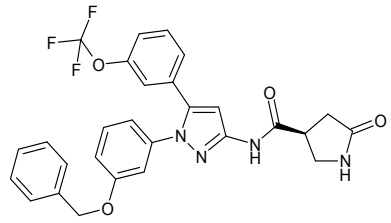
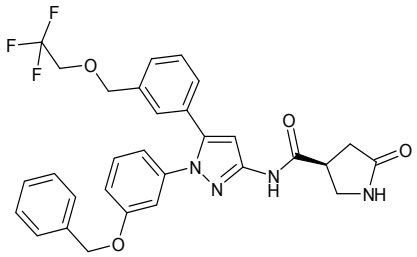
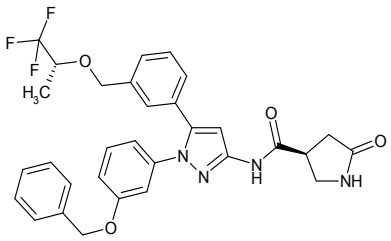
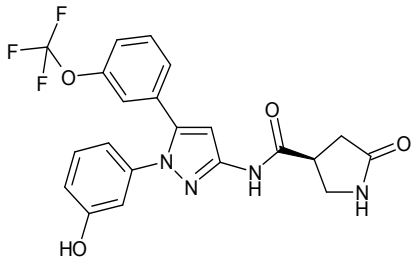
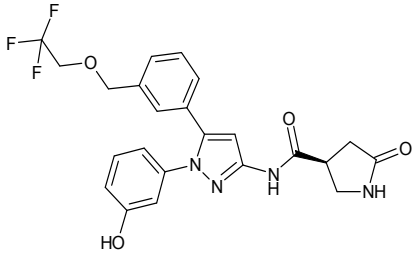
407		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.45 (tq, 2H, J = 7.2, 7.2 Hz), 2.37-2.40 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.38-3.43 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 1H), 3.68-3.70 (m, 2H), 4.00-4.03 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.76-6.80 (m, 2H), 6.88-6.93 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.16-7.18 (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), 6.7$_{2-6}$.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

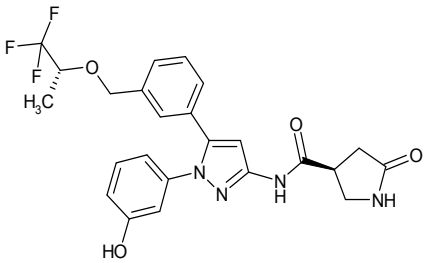
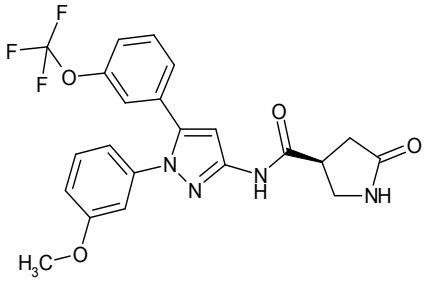
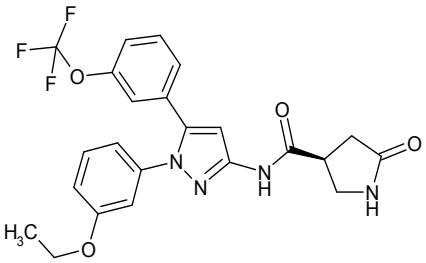
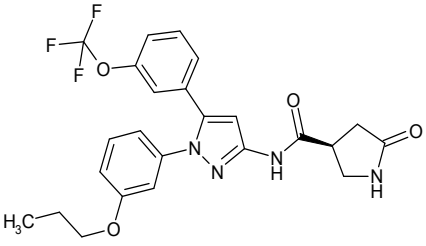
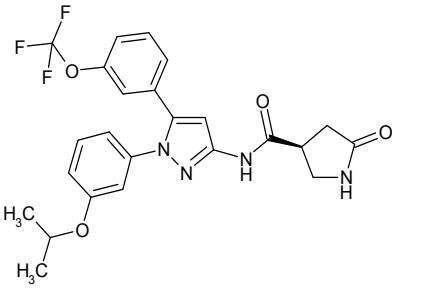
412		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.79 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.42-1.59 (m, 3H), 1.65-1.76 (m, 1H), 1.84-1.97 (m, 2H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 2H), 3.30-3.53 (m, 3H), 4.42-4.51 (m, 1H), 6.55 (t, 1H, J = 2.2 Hz), 6.77-6.89 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.26-7.31 (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

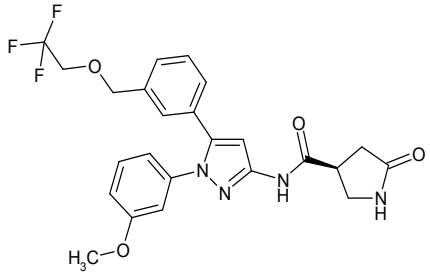
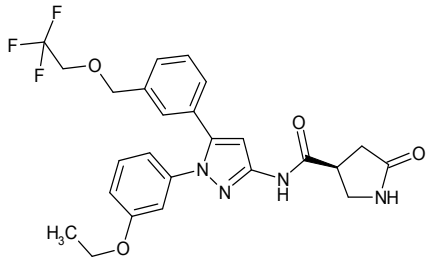
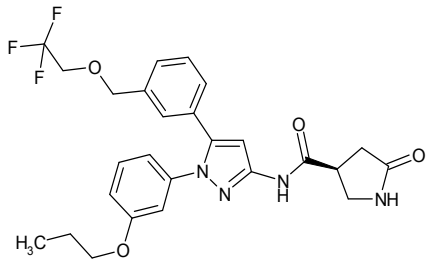
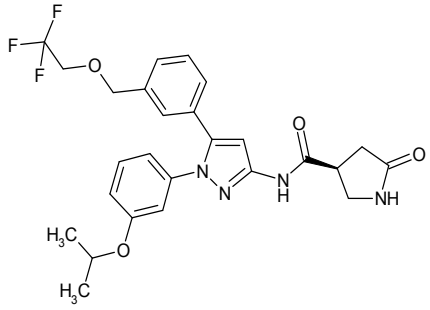
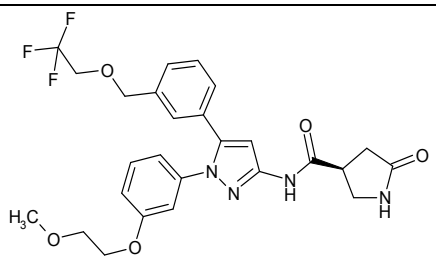
418		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.21 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.22 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 2.60 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.29-3.40 (m, 1H), 3.59 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.68-3.81 (m, 3H), 4.27-4.37 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.76-6.83 (m, 2H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.17-7.36 (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), 6.7$_{2\text{-}6}$.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

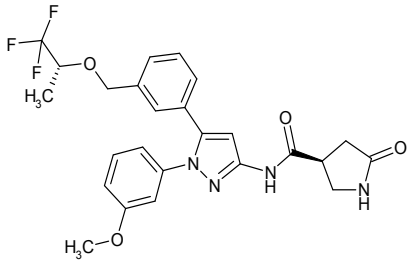
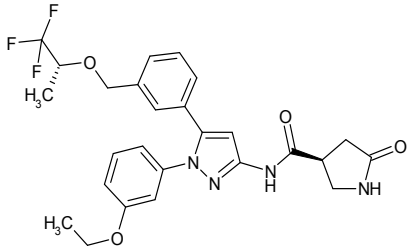
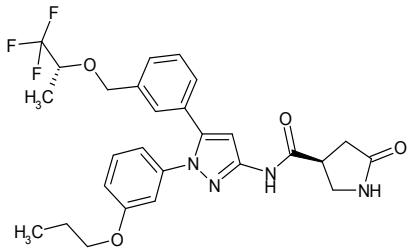
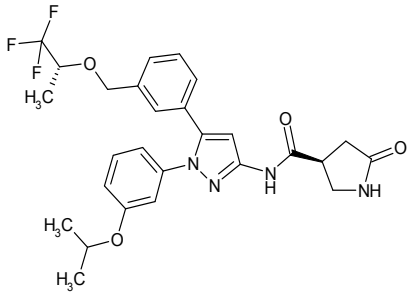
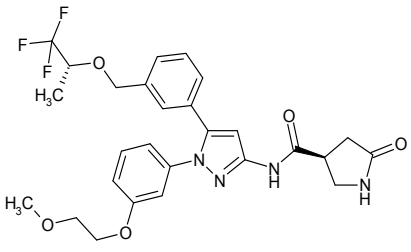
423		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.98 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.74 (tq, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.62 (dd, 1H, J = 17.2, 10.0 Hz), 2.77 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.62 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.73 (dd, 1H, J = 9.6, 7.2 Hz), 3.81 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 5.90 (s, 1H), 6.73 (ddd, 1H, J = 8.8, 4.0, 2.8 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), 6.7_{2-6}.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), 6.7_{3-6}.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), 6.7_{1-6}.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

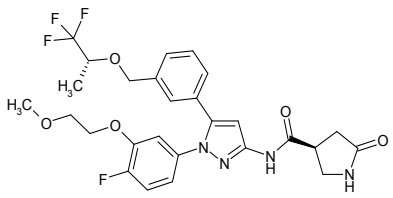
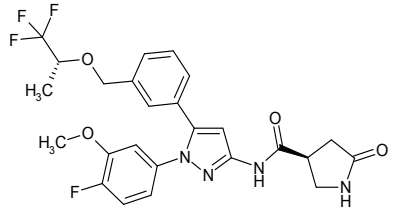
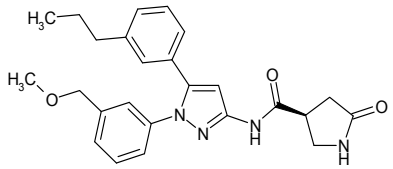
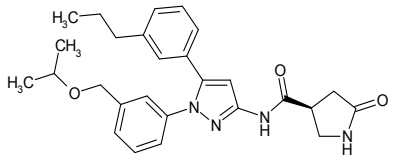
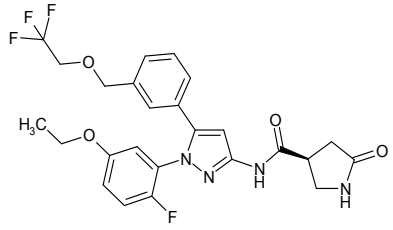
428		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.62 (brs, 4H), 2.27 (brs, 4H), 2.33-2.45 (m, 2H), 3.30-3.53 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.30-7.42 (m, 4H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	430	428	forma S
429		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.87 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 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

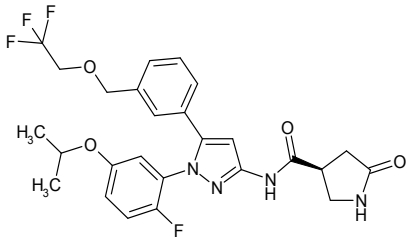
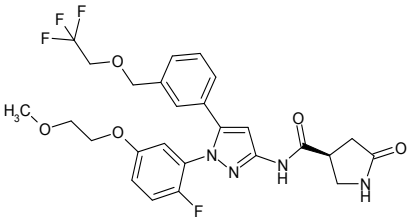
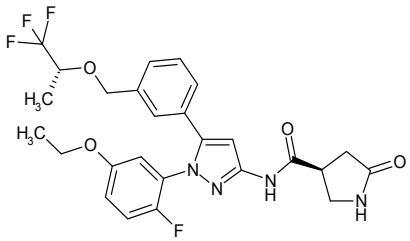
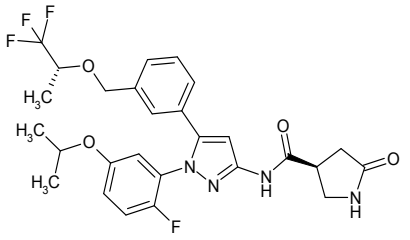
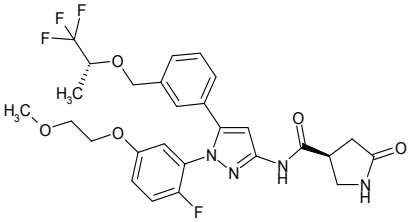
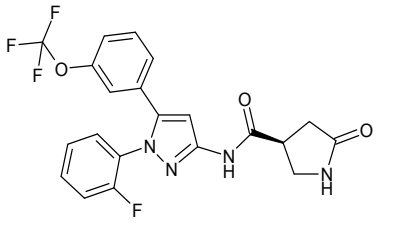
435		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.80 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.13 (s, 9H), 1.42-1.51 (m, 2H), 2.37-2.42 (m, 2H), 2.44-2.52 (m, 3H), 3.31-3.53 (m, 3H), 6.70-6.72 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.9_{1-6}.95 (m, 1H), 7.01-7.10 (m, 3H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).	461	459	forma S
436		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), 6.7_{1-6}.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

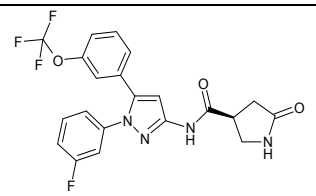
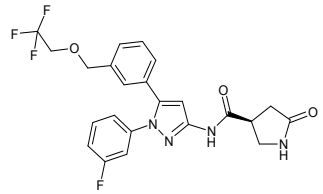
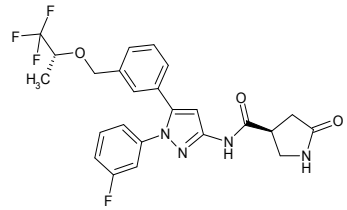
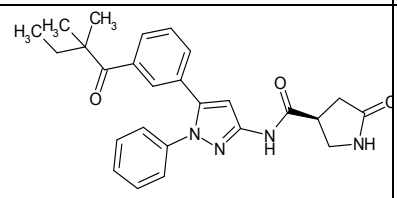
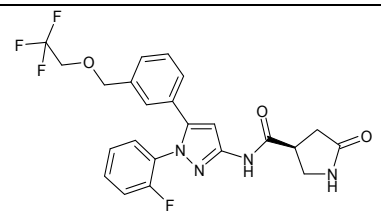
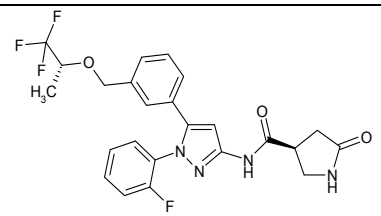
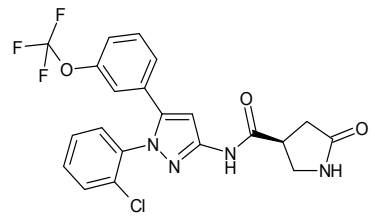
441		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.21 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 2.37-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 6.57-6.60 (m, 1H), 6.66-6.68 (m, 1H), 6.70-6.74 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 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), 6.8_{3-6}.84 (m, 1H), 6.9_{2-6}.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), 6.9_{1-6}.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), 6.9_{1-6}.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), 6.7_{1-6}.73 (m, 1H), 6.8_{1-6}.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

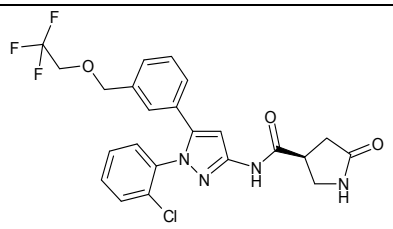
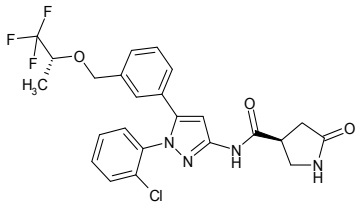
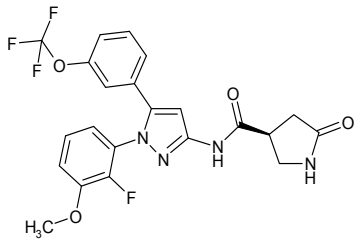
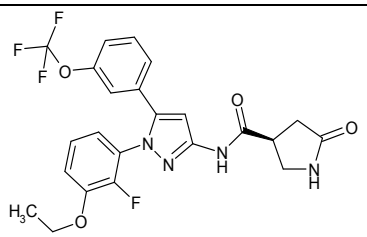
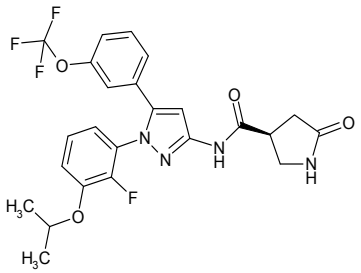
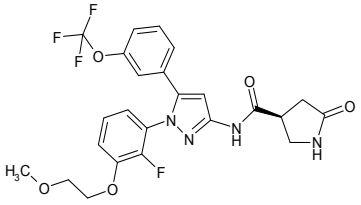
446		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.34 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.98 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.62 (s, 2H), 6.7$_{3-6}$.75 (m, 1H), 6.8$_{1-6}$.84 (m, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 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), 6.7$_{2-6}$.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

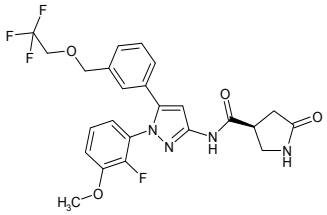
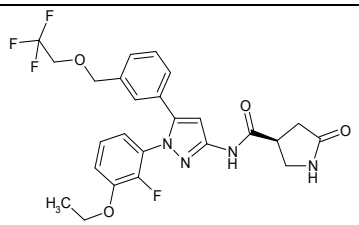
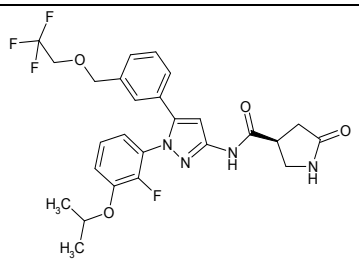
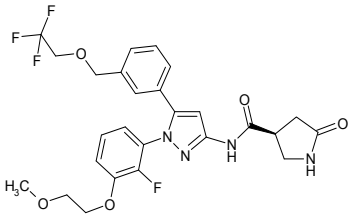
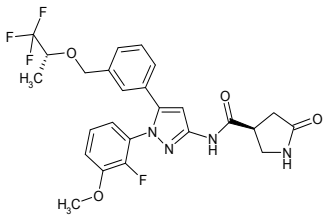
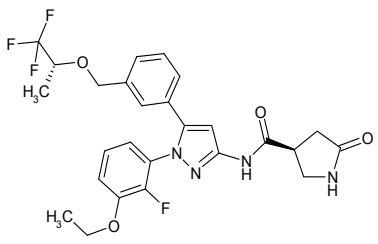
451		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.36-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 6.7$_{3-6}$.75 (m, 1H), 6.8$_{1-6}$.84 (m, 1H), 6.88-6.92 (m, 2H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.63 (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), 6.7$_{1-6}$.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 RAnillo 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

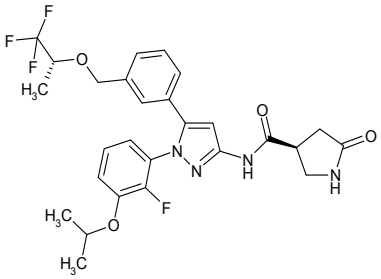
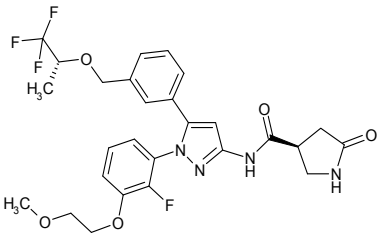
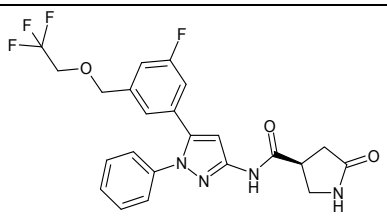
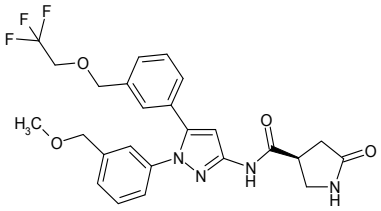
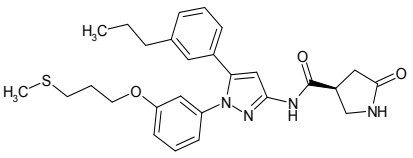
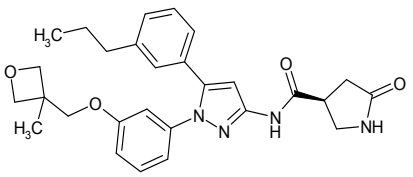
456		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.33-2.45 (m, 2H), 2.46-2.58 (m, 4H), 3.30-3.53 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.10 (tt, 1H, J = 6.4 Hz, 6.4 Hz), 4.59-4.66 (m, 2H), 6.68-6.72 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, 2.2 Hz), 7.16-7.26 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	565	563	grupo 2,2,2-trifluoromethil-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

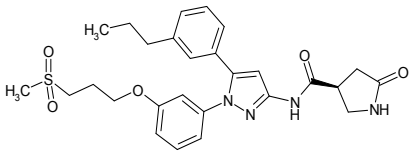
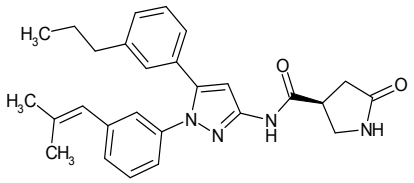
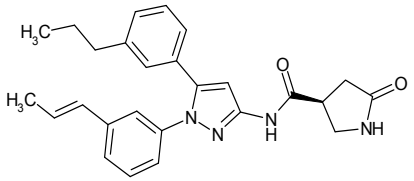
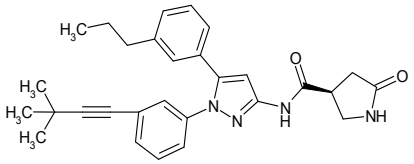
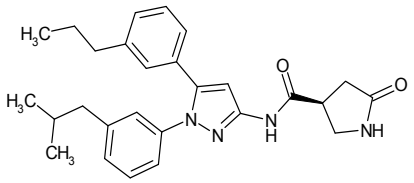
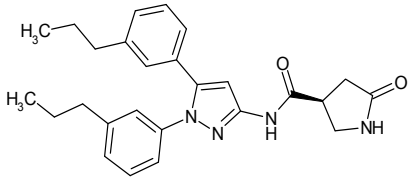
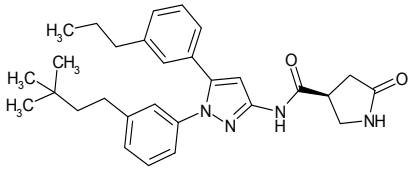
461		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.18 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.98 (q, 2H, J = 9.2 Hz), 4.53 (sep, 1H, J = 6.0 Hz), 4.60 (s, 2H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	535	533	forma S
462		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 RAnillo 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

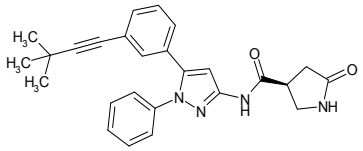
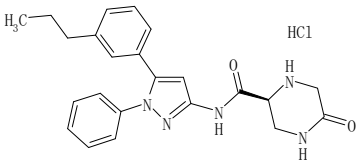
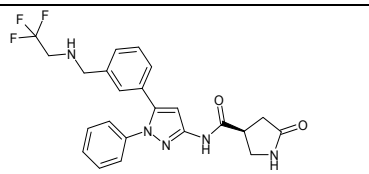
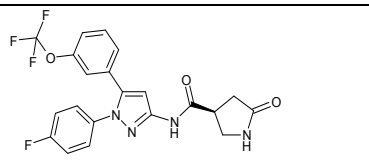
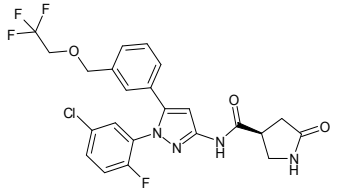
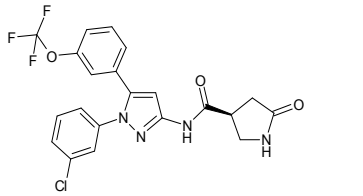
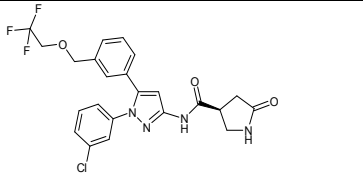
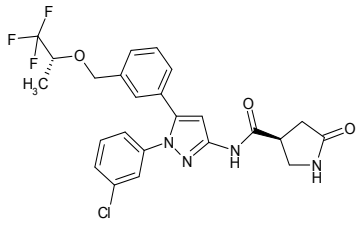
467		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.54-2.87 (m, 2H), 3.33-3.75 (m, 3H), 6.39 (s, 1H), 6.93-7.11 (m, 5H), 7.19-7.42 (m, 4H), 8.90 (s, 1H).	449	447	forma S
468		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.56-2.83 (m, 2H), 3.32-3.79 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 6.95-7.06 (m, 4H), 7.21-7.38 (m, 5H), 8.44 (s, 1H).	477	475	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

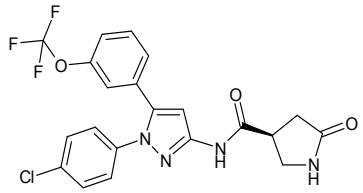
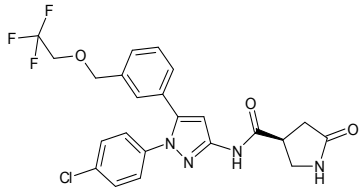
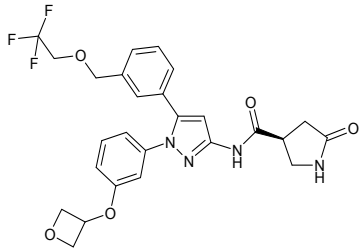
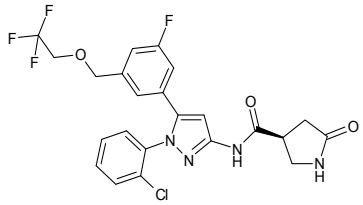
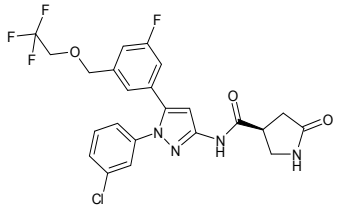
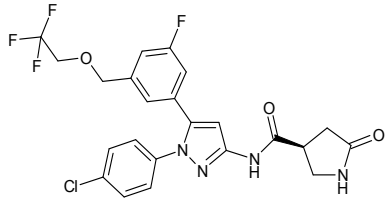
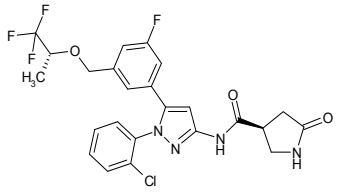
474		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.37-2.40 (m, 2H), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.94 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.56 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.40-7.62 (m, 5H), 10.81 (s, 1H).	493	491	forma S
475		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 5.8 Hz), 2.38-2.40 (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

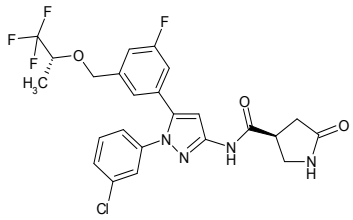
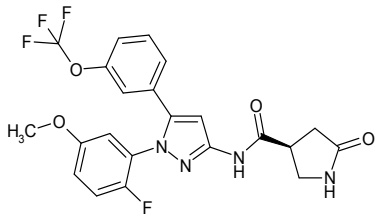
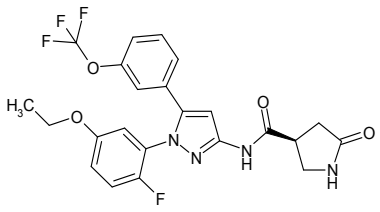
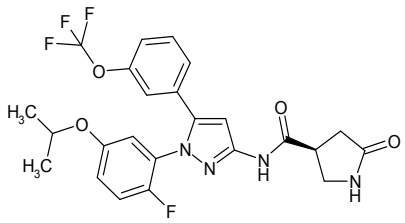
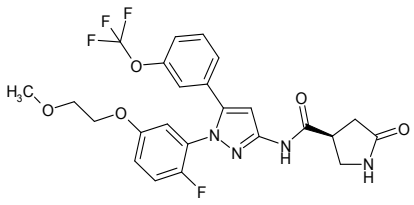
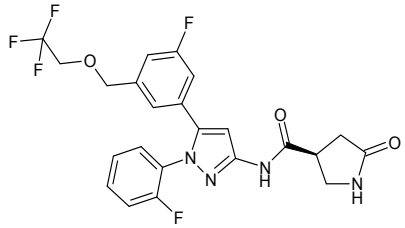
480		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.49 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.76 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.22-3.31 (m, 1H), 3.54-3.71 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 6.90-7.34 (m, 8H), 8.84 (s, 1H).	507	505	forma S
481		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.39 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 2.49 (dd, 1H, J = 17.2, 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

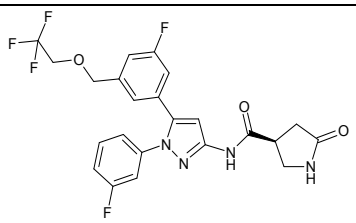
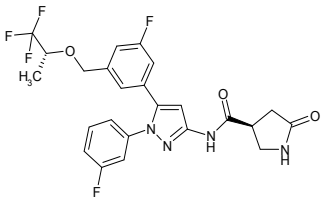
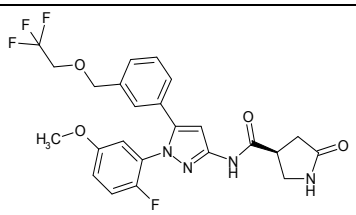
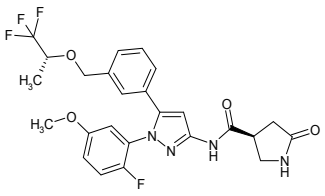
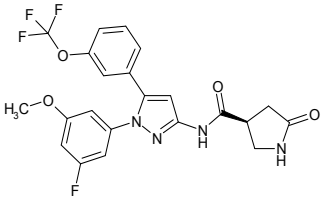
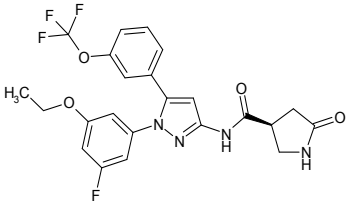
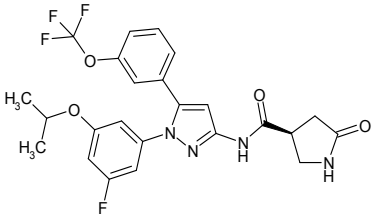
486		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.24-1.31 (m, 9H), 2.56 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.28-3.38 (m, 1H), 3.56-3.77 (m, 3H), 4.42-4.68 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 6.88-7.10 (m, 4H), 7.16-7.31 (m, 4H), 8.65 (s, 1H).	549	547	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: forma R 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 RAnillo 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

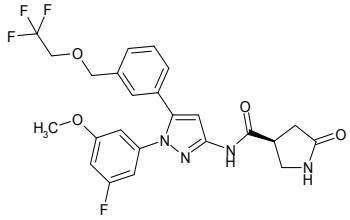
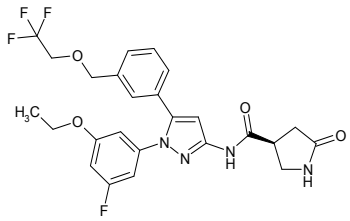
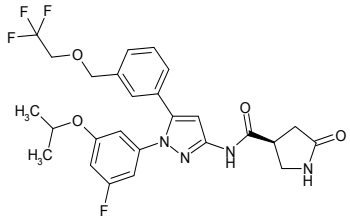
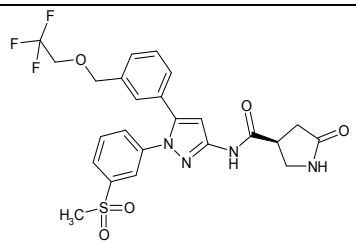
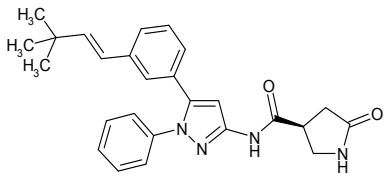
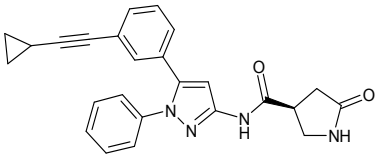
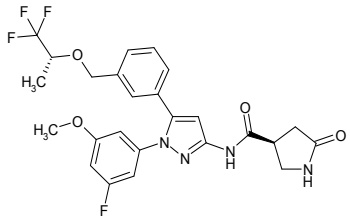
492		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.42-1.51 (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 2H), 2.36-2.42 (m, 2H), 2.44-2.54 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.18-3.24 (m, 2H), 3.30-3.53 (m, 3H), 3.99 (t, 2H, J = 6.2 Hz), $6.7_{1\text{-}6}$.76 (m, 1H), $6.8_{2\text{-}6}$.93 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.16-7.20 (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), $6.1_{2\text{-}6}$.21 (m, 1H), $6.3_{2\text{-}6}$.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

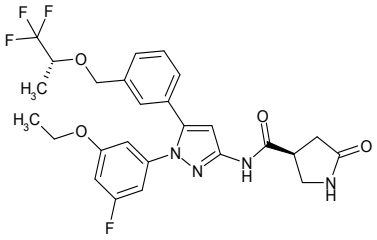
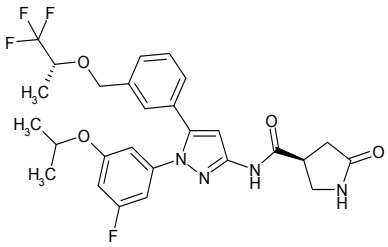
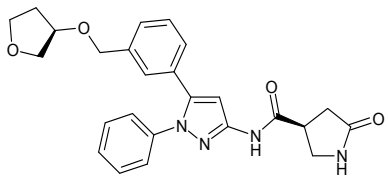
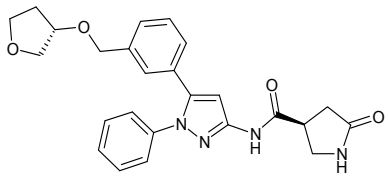
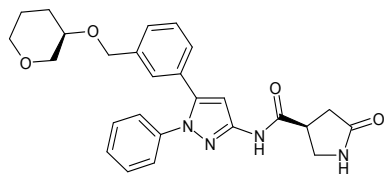
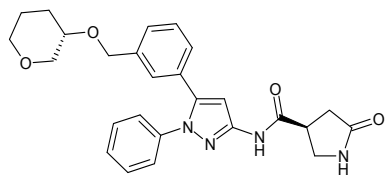
499		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.26 (s, 9H), 2.37-2.41 (m, 2H), 3.31-3.52 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.22-7.44 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	427	425	forma S
500		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.44 (sext, 2H, J = 7.4 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.61-3.91 (m, 4H), 4.41-4.51 (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

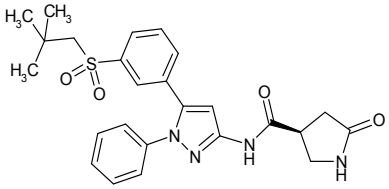
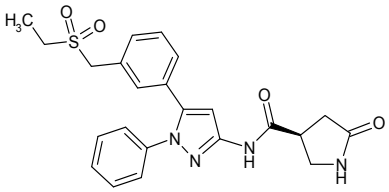
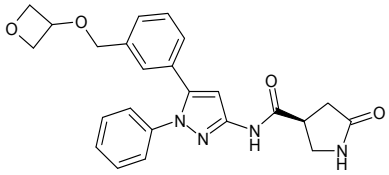
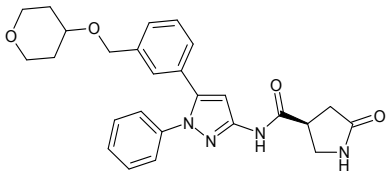
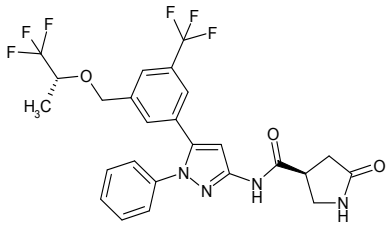
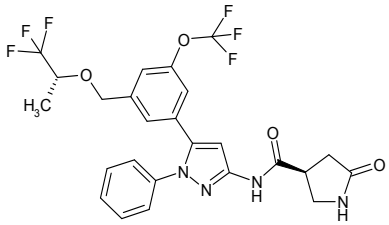
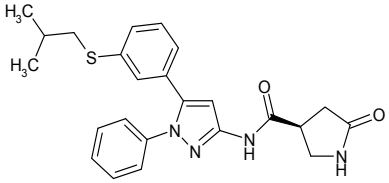
507		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.61 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.56-3.74 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.13-7.23 (m, 4H), 7.31-7.47 (m, 3H), 8.76 (s, 1H).	465	463	forma S
508		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.61 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (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

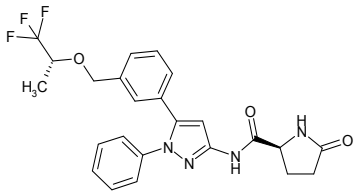
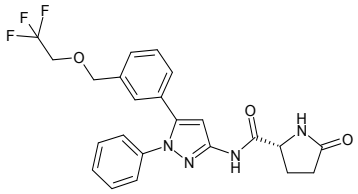
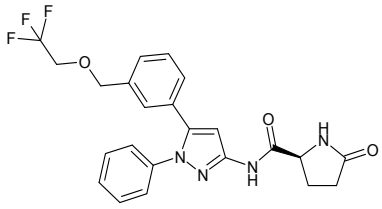
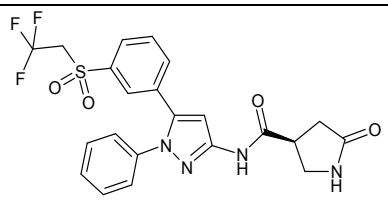
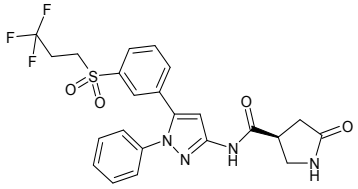
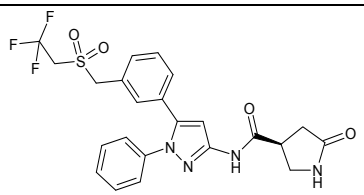
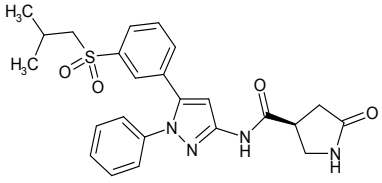
514		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.41-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	525	523	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: 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

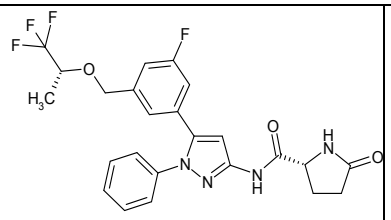
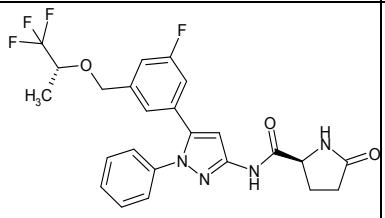
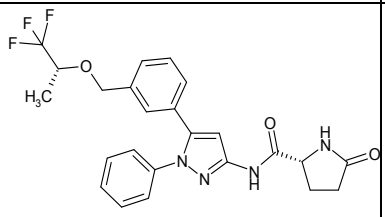
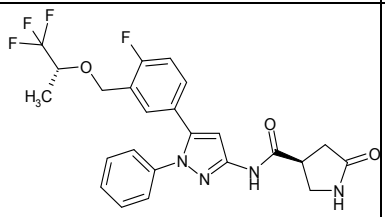
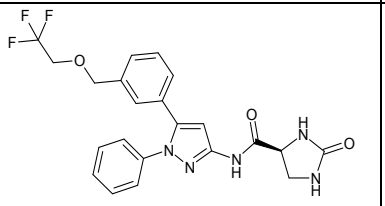
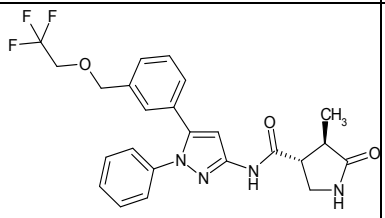
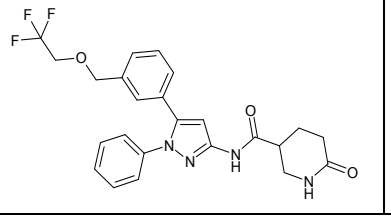
520		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.62 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.29-3.43 (m, 1H), 3.60-3.82 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.88-7.09 (m, 7H) , 7.27-7.34 (m, 1H), 8.37 (s, 1H).	495	493	forma S
521		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.31 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.62 (dd, 1H, J = 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), 6.6$_{2-6}$.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

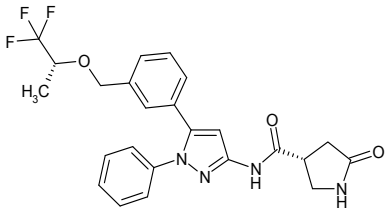
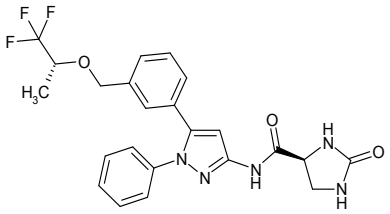
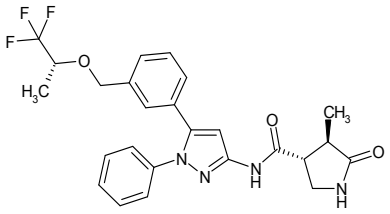
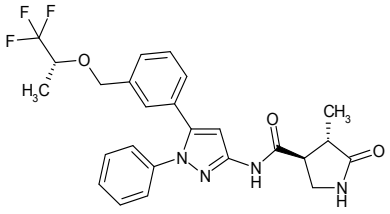
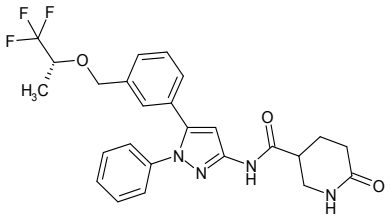
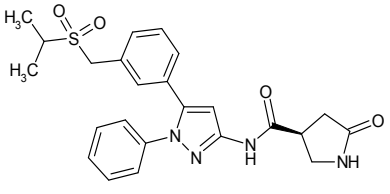
527		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 2.35-2.60 (m, 2H), 3.28-3.53 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.00 (q, 2H, J = 9.4 Hz), 4.64 (s, 1H), 6.6$_{2-6}$.65 (m, 2H), 6.81 (dt, 1H, J = 11.2 Hz, 2.4 Hz), 6.93 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	507	505	forma S
528		1H-RMN (DMSO-D6) 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

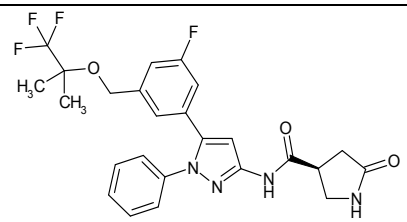
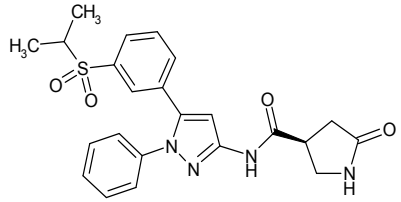
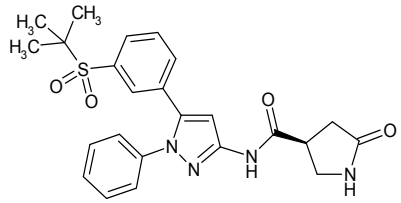
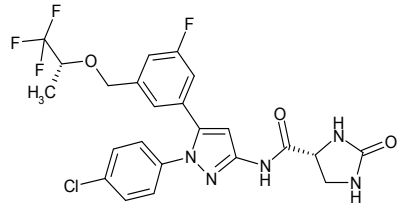
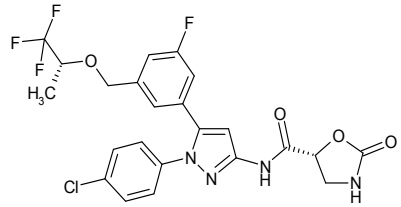
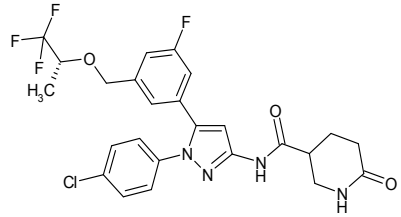
	534		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19-1.24 (m, 6H), 2.35-2.58 (m, 2H), 3.28-3.53 (m, 3H), 3.90 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 4.07-4.15 (m, 1H), 4.61-4.68 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.64 (dt, 1H, J = 9.2 Hz, 2.2 Hz), 6.79 (dt, 1H, J = 10.8 Hz, 2.2 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.23 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H), 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

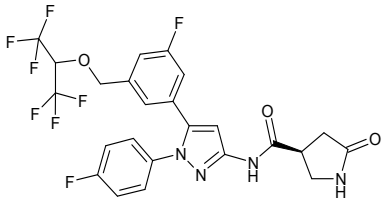
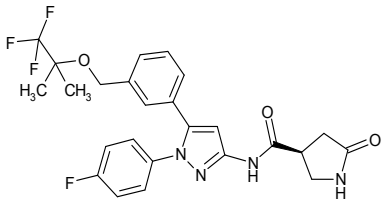
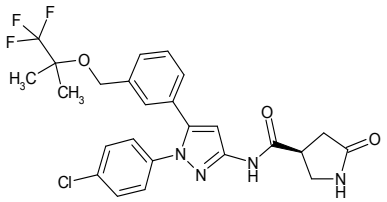
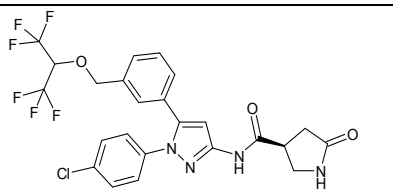
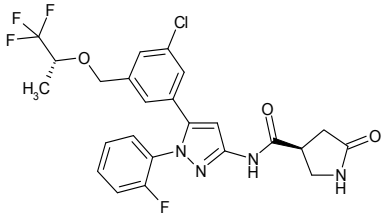
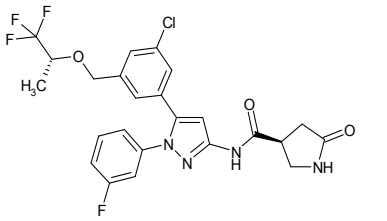
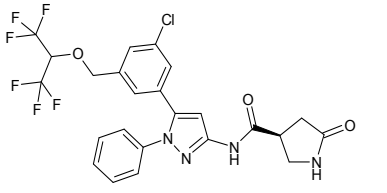
540		^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.15 (s, 9H), 2.59 (dd, 1H, J = 16.8, 9.6 Hz), 2.79 (dd, 1H, J = 16.8, 8.4 Hz), 2.86 (s, 2H), 3.29-3.39 (m, 1H), 3.62 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.72 (dd, 1H, J = 9.6, 7.6 Hz), 5.74 (s, 1H) , 7.13 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H) , 7.35-7.41 (m, 3H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.71-7.75 (m, 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

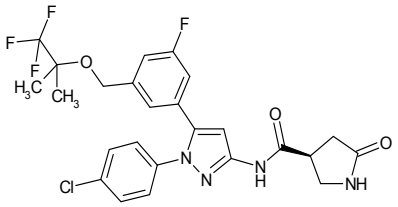
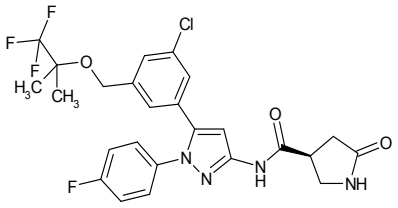
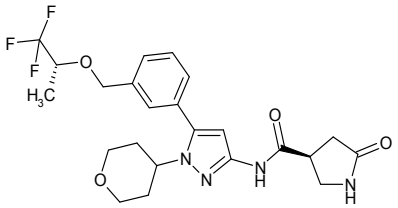
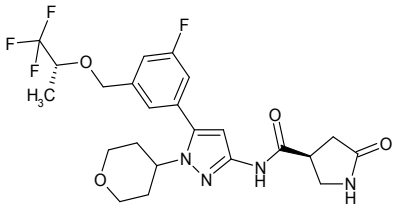
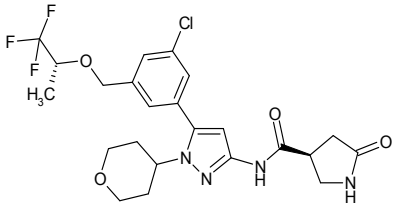
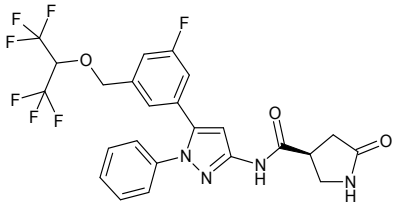
547		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.09-2.26 (m, 2H), 2.29-2.39 (m, 1H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.23-7.25 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.88 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	473	471	grupo 2,2,2-trifluoro metil-1-metil-etoximetilo: 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

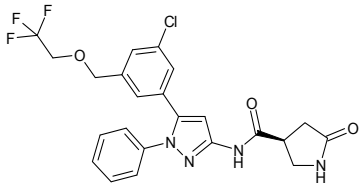
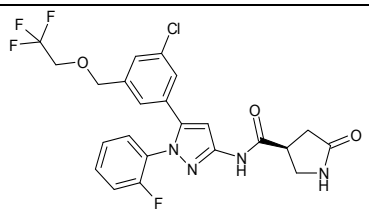
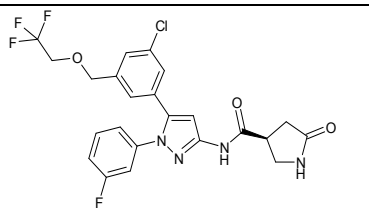
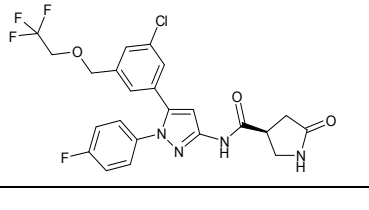
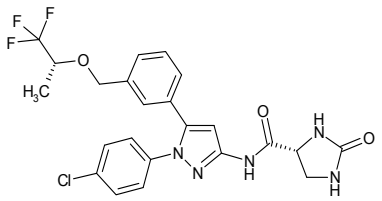
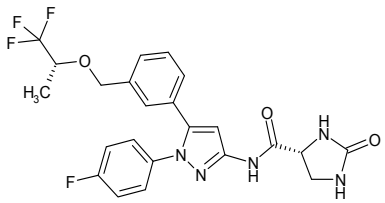
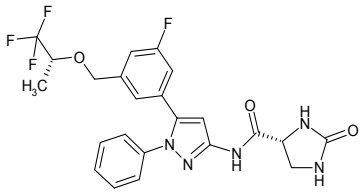
554		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.09-2.26 (m, 2H), 2.29-2.39 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 6.97-6.98 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	491	489	grupo 2,2,2-trifluorometil-1-metil-etoximetilo: 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 (El mismo isómero estérico del Ejemplo 5)

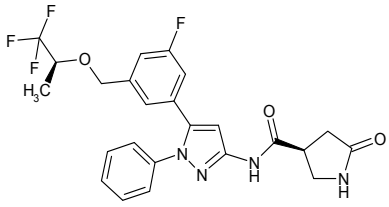
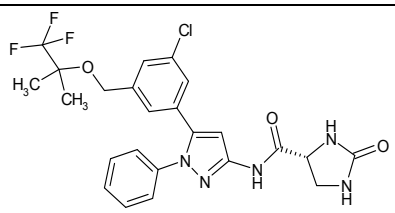
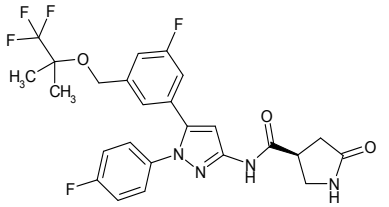
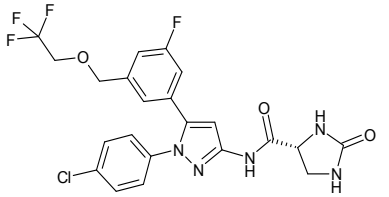
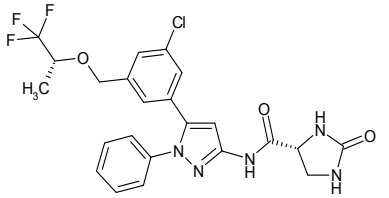
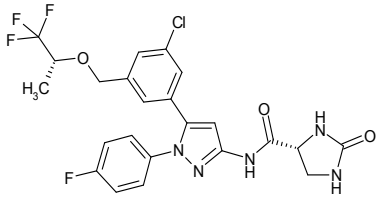
561		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19(d, 3H, J = 6.0 Hz), 2.35-2.58 (m, 2H), 3.28-3.55 (m, 3H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.58-4.65 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.15 (dt, 1H, J = 6.8 Hz, 1.6 Hz), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	473	471	grupo 2,2,2-trifluoro-metil-1-metil-etoximetilo: forma 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 RAnillo lactama: El mismo isómero estérico 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

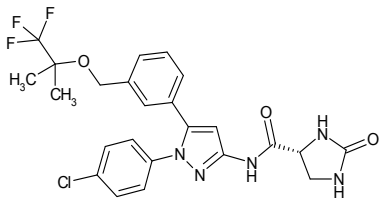
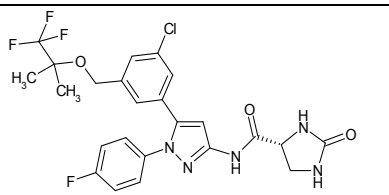
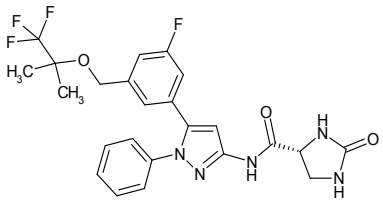
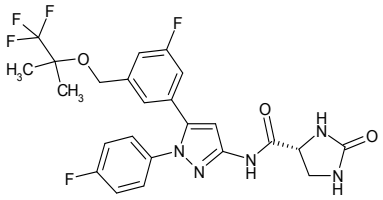
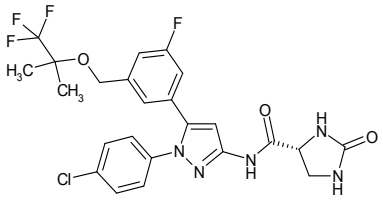
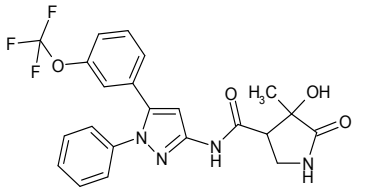
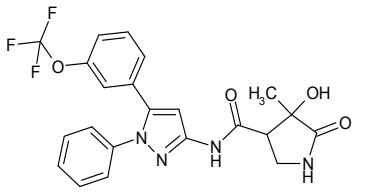
567		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.32(s, 6H), 2.35-2.58 (m, 2H), 3.28-3.55 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 6.95-6.97 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	505	503	forma S
568		^{1}H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.01 (d, 6H, J = 6.8 Hz), 2.40 (d, 2H, J = 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 RAnillo lactama: El mismo isómero estérico 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

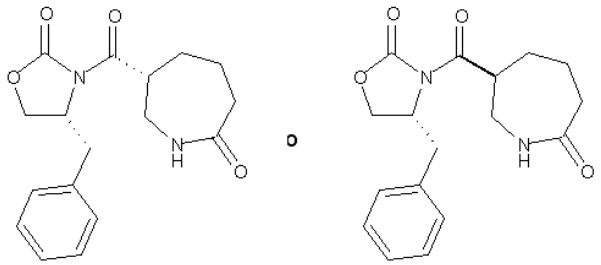
599		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.34 (s, 6H), 3.35 (dd, 1H, J = 9.7, 6.0 Hz), 3.60 (dd, 1H, J = 9.7, 8.9 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 8.9, 6.0 Hz), 4.54 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 10.74 (s, 1H).	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	Diastereó-mero 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	Diastereó-mero 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)

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 (solvente de elución: acetato de etilo). El Ejemplo 256 se sintetizó usando un componente de polaridad baja.

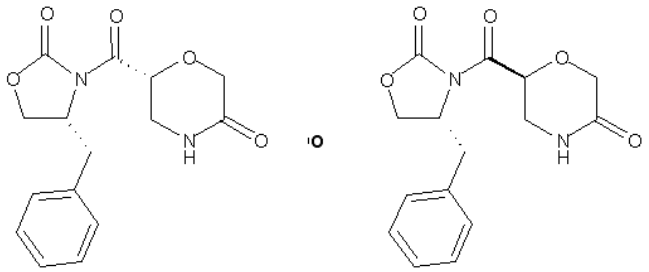


[60] o [61]

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 (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/3).

El Ejemplo 277 se sintetizó usando un componente de polaridad alta.

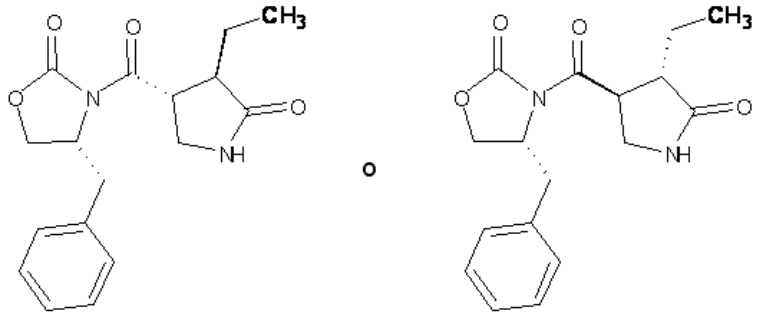


[62] o [63]

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 (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=1/1).

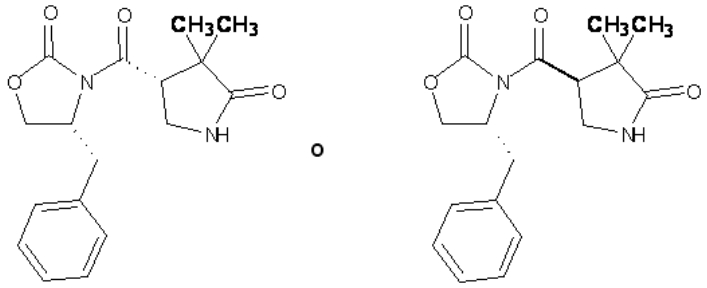
El Ejemplo 309 se sintetizó usando un componente de polaridad alta.



[64] o [65]

Información de estructura D (Ejemplos 397 y 398)

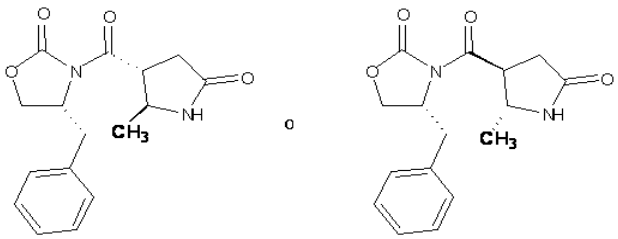
El Ejemplo 397 se sintetizó usando un componente de polaridad baja entre el siguiente Compuesto [66] o Compuesto [67] obtenido por cromatografía en capa fina (solvente de elución: hexano/acetato de etilo=3/7). El Ejemplo 398 se sintetizó usando un componente de polaridad alta.



[66] o [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 (solvente de elución: cloroformo/acetato de etilo=1/1). Ejemplo 405 se sintetizó usando un componente de polaridad alta.



[68] o [69]

Ejemplo de ensayo

Se calculó la actividad inhibitoria de SGLT1y de un compuesto de ensayo (valor IC_{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 las 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 traducción de la proteína del 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 pcDNA3.1 (+) que se ha escindido con NheI y XhoI para construir un plásmido que expresa el SGLT1 humano. La secuencia base del SGLT1 humano insertado en un vector fue completamente idéntico a la región de traducción de la proteína de una secuencia de SGLT1 humano (Número de acceso NM_000343) registrado en GenBank. Además, una secuencia que conecta la secuencia de base insertada en el vector fue la esperada.

2) Establecimiento de una línea celular que expresa en forma estable SGLT1

A fin de establecer una línea celular que expresa en forma estable SGLT1 humano, se seleccionó una línea celular resistente a fármacos por la transfección del plásmido de expresión de SGLT humano pcDNA-hSGLT1 en una célula CHO-K1 usando Lipofectamine2000 (Invitrogen). Una línea celular que tiene la relación más alta S/B entre una cantidad de captación de 14C-AMG por célula y una cantidad de captación de 14C-AMG por célula cuando se añadió florizina (inhibidor de SGLT)" se seleccionó en presencia de G418 (nakalai tesque) de las células resistentes a fármacos obtenidas como una línea celular que expresa en forma estable resistente a fármacos.

3) Evaluación de la actividad inhibitoria de SGLT1y

Una línea celular que expresa en forma estable SGLT1 humano se sembró en una placa de 96 pocillos BioCoat^{TM} Poly-D-Lysine con tapa (BecD) y se cultivó a 37°C bajo 5% de CO2 durante la noche. La cantidad de células sembradas fue 5×104 células/pocillo. El día siguiente, el medio se reemplazó con 100μL/pocillo de un buffer Na (-) (140 mM de cloruro de colina, 2 mM de KCl, 1 mM de MgCl2, 1 mM de CaCl2, 10 mM de HEPES, 5 mM de Tris, pH 7.4) y el buffer se dejó estacionar durante 20 minutos a 37°C bajo 5% de CO2. Después de eliminar buffer Na (-), se añadió una solución de la sustancia de ensayo que ha sido preparada por medio del Na (-) (140 mM de

cloruro de colina, 2 mM de KCl, 1 mM de MgCl2, 1 mM de CaCl2, 10 mM de HEPES, 5 mM de Tris, pH 7.4) que contiene BSA a razón de 40 µL/pocillo. Además, se añadió un buffer Na (+) que contiene 8 kBq de 14C-AMG y 2 mM de AMG a razón de 40 µL/pocillo y el buffer se mezcló bien. Se preparó un blanco por la adición de un buffer Na (-) que contiene BSA a un pocillo a razón de 40 µL/pocillo y adicionalmente se añade un buffer Na (+) que contiene 8 kBq de 14C-AMG y 2 mM de AMG, y el buffer se mezcló bien. El buffer se dejó estacionar durante 1 hora a 37°C bajo 5% de CO2 y luego las células se lavaron dos veces con 100 µL/pocillo de un buffer de lavado helado (100 mM de AMG, 140 mM de cloruro de colina, 2 mM de KCl, 1 mM de MgCl2, 1 mM de CaCl2, 10 mM de HEPES, 5 mM de Tris, pH 7.4) para detener la reacción. Se añadieron 50 µL/pocillo de una solución acuosa 0.2 N de NaOH a las células para preparar un lisado celular. Para evaluar una capacidad de capacidad de 14C-AMG por una célula, todo el lisado se puso en OptiPlate96 (Perkin-Elmer) donde se dispensaron 100 µL/pocillo de MicroScint-40 (Perkin-Elmer) y se contó la dosis de radiación de 14C (CPM) con un TOPCOUNT NXT (Perkin-Elmer).

Los datos se obtuvieron por la deducción del valor promedio (CPM) de un pocillo blanco del valor promedio (CPM) de cada pocillo tratado. Se calculó un valor de % de inhibición de cada artículo de ensayo por la deducción del % de valor control de 100% que es el porcentaje obtenido del control del solvente.

Los valores de IC50 de los artículos de ensayo se calcularon a

partir del % del valor de inhibición de dos concentraciones alrededor de 50%. Los resultados de cada Ejemplo se muestran en los siguientes cuadros 3 y 4.

CUADRO 3

Ejemplo No.	IC_{50} SGLT1 humano IC_{50} (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.	IC_{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)
276		30% (0.1 uM)
277		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)
557		48% (0.1 uM)
558	0.038	
559	0.0077	
560	0.024	

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

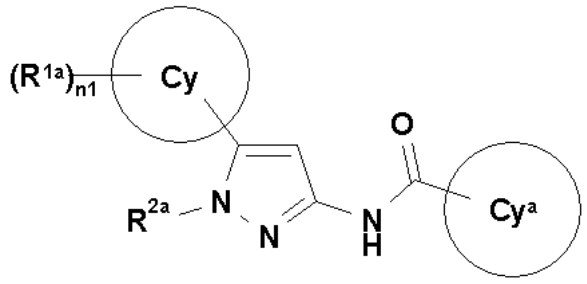
La cantidad total de 1), 2) y 3) y 30 g de 4) se combinan con agua, se secan al vacío y luego se granulan. Los gránulos resultantes se mezclan con 14 g de 4) y 1 g de 5), y se prensan en comprimidos con una máquina de formación de comprimidos. Luego, se obtienen 1000 comprimidos donde Compuesto 1 (10 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, compliaciones diabéticas (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.

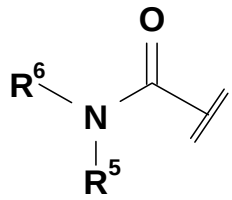
REIVINDICACIONES

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



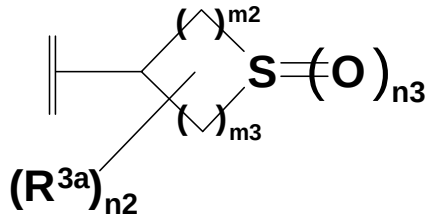
[Ib]

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} está representado (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} sulfanilo (20) un grupo alquil sulfonilo C_{1-6} o (21) un grupo haloalquil sulfonilo C_{1-6} o (22) un grupo alquil C_{1-8} carbonilo (23) un grupo alquil C_{1-6} oxicarbonilo, (24) un grupo representado por la Fórmula:



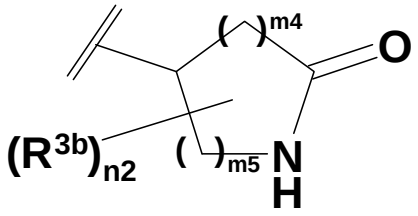
donde, R_5 es (a) un átomo de hidrógeno o (b) un grupo alquilo C_{1-6}, y R_6 es (a) un grupo alquilo C_{1-6} o (b) un grupo haloalquilo C_{1-6}, (25) un grupo alquilo C_{6-10} de heterociclo saturado (el heterociclo saturado es un heterociclo saturado de 4 miembros a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos 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 hidroxi 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 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_{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 a 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}), Anillo Cy^a es un grupo seleccionado de (1) un grupo representado por la Fórmula:

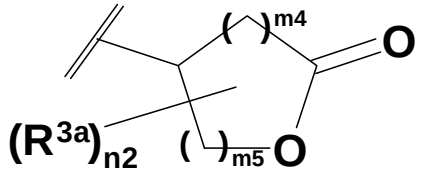


,

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:

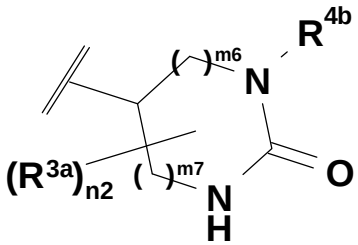


donde m4 es 0, 1, 2 o 3, m5 es 0, 1 o 2, siempre que la suma de m4 y m5 sea 1 o más, (3) un grupo representado por la Fórmula:



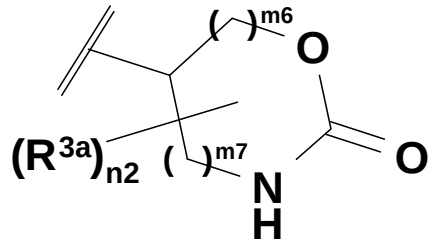
,

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:



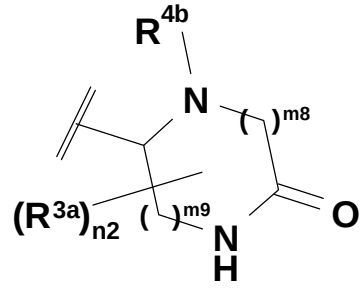
,

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:



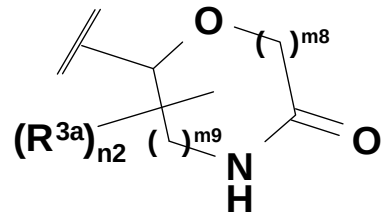
,

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:

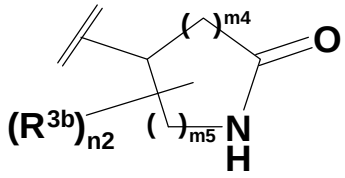


,

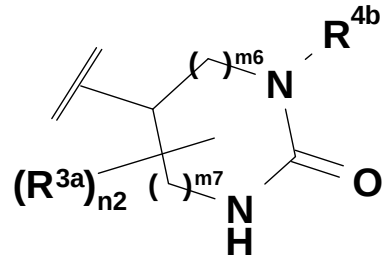
donde m8 es 1 o 2, m9 es 1 o 2, n2 es 0, 1, 2, 3, o 4, R^{3a} es (1) hidroxi, (2) un grupo alquilo C_{1-6} o (3) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6}, con la condición de que cuando n2 sea 2, 3, o 4, R^{3a} puede ser igual o diferente, R^{3b} es (1) hidroxi, (2) un grupo alquilo C_{1-6} (que puede formar un grupo cicloalquilo C_{3-6} junto con el carbono al que está unido y el carbono adyacente a este) o (3) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6}, o (4) cuando dos R^{3b} se unen al mismo carbono, forman

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} puede ser 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:

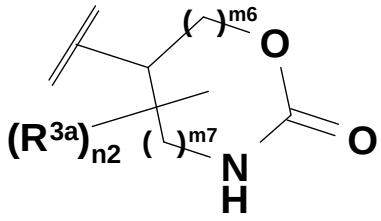


donde m4 es 0, 1, 2 o 3, m5 es 0, 1 o 2, siempre que la suma de m4 y m5 sea 1 o más, (2) un grupo representado por la Fórmula:



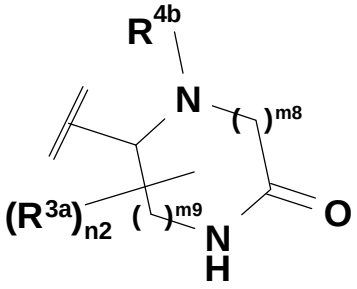
,

donde m6 es 0, 1 o 2, m7 es 0, 1 o 2, siempre que la suma de m6 y m7 es 1 o más, (3) un grupo representado por la Fórmula:



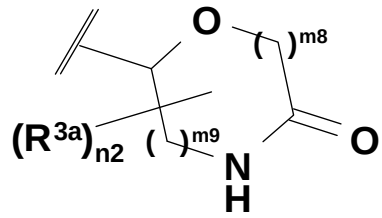
,

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:

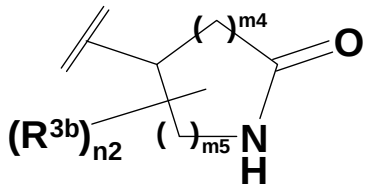


,

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} puede ser 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 este) o (3) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6}, o (4) cuando dos R^{3b} se unen al mismo carbono, forman un grupo cicloalquilo C_{3-6} junto con el carbono al que están unidos,

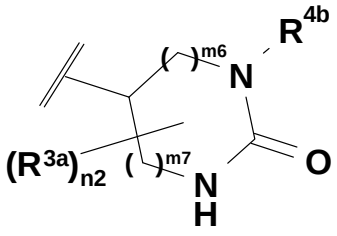
siempre que cuando n2 sea 2, 3 o 4, cada R^{3b} puede ser igual o diferente, y R^{4b} es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C_{1-6}, (3) un grupo carboxi alquilo C_{1-6}, (4) un grupo haloalcoxi C_{1-6}, o (5) un grupo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}.

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:



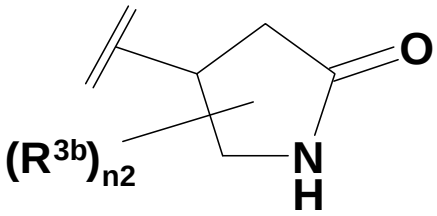
,

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} puede ser 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 este) o (3) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6}, o (4) cuando dos R^{3b} se unen al mismo carbono, forman 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} puede ser 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}.

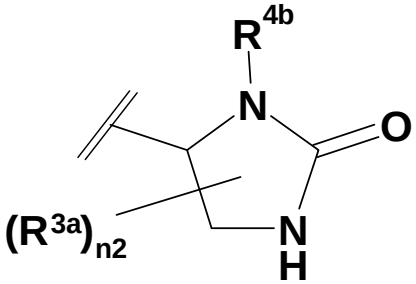
4. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque

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 este) o (3) un grupo hidroxi alquilo C_{1-6}, o (4) cuando dos R^{3b} se unen al mismo carbono, forman 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} puede ser 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.

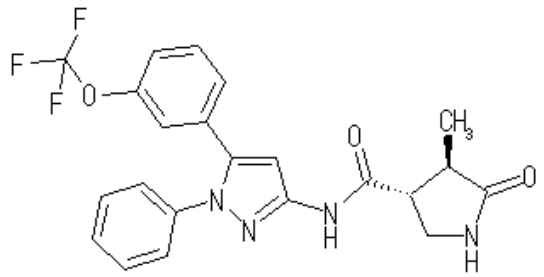
7. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizado además porque R^{1a} es (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alquilo C_{1-6}, (3) un grupo alcoxi C_{1-6}, (4) un grupo haloalquilo C_{1-6}, (5) un grupo alcoxi 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, R^{1a} puede ser igual o diferente.

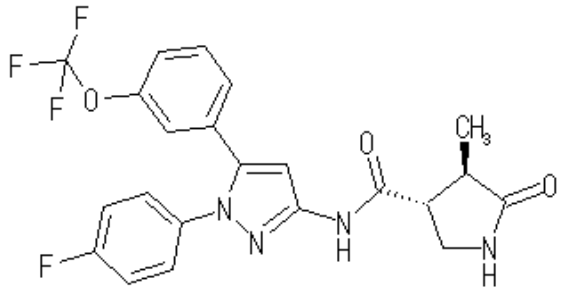
8. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R^{2a} es un grupo arilo C_{6-10} (el grupo arilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de (a) un

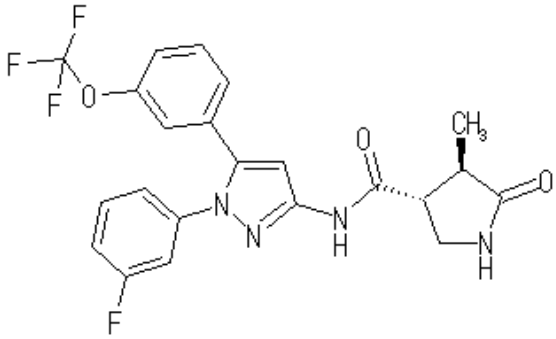
átomo de halógeno, (b) un grupo alquilo C_{1-6}, (c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y (d) un grupo carboxialcoxi C_{1-6}).

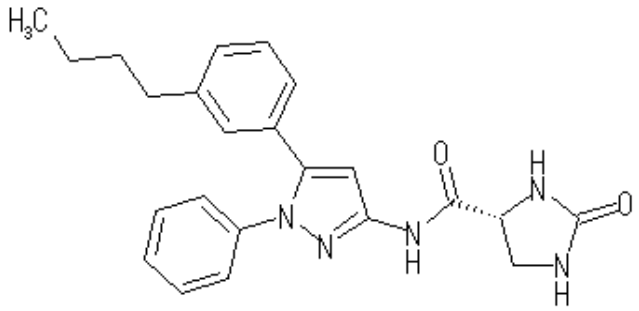
9.- El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque R^{2a} es un grupo fenilo (el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de (a) un átomo de halógeno, (b) un grupo alquilo C_{1-6}, (c) un grupo alcoxi C_{1-6}, y (d) un grupo carboxialcoxi C_{1-6}).

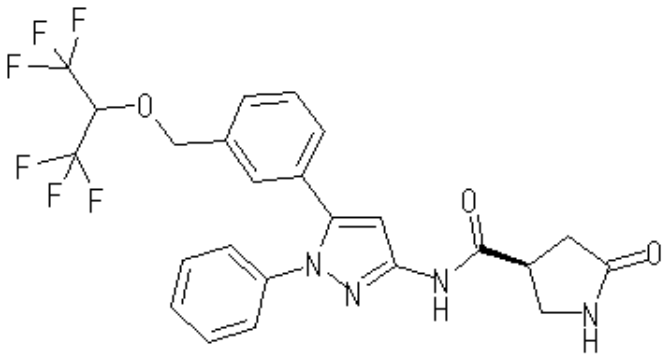
10.- El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado además porque el compuesto se selecciona de la siguiente Fórmulas:

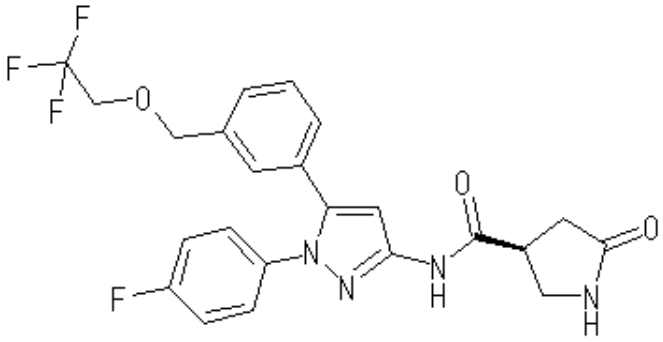


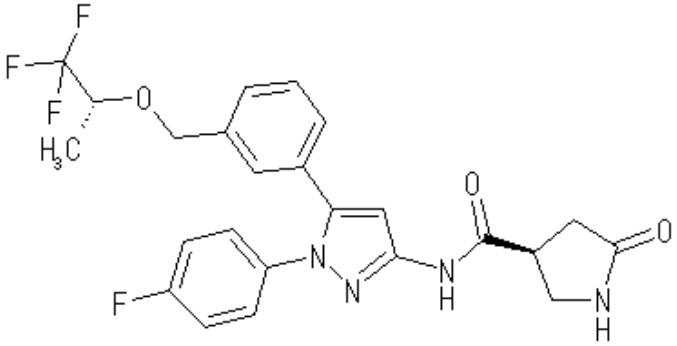


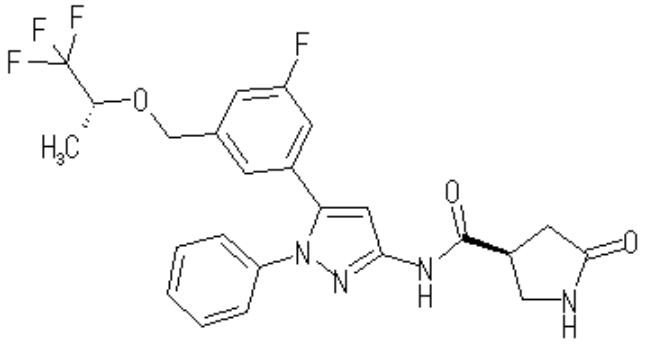


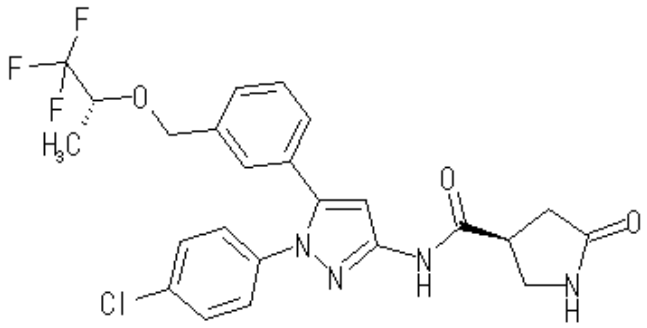


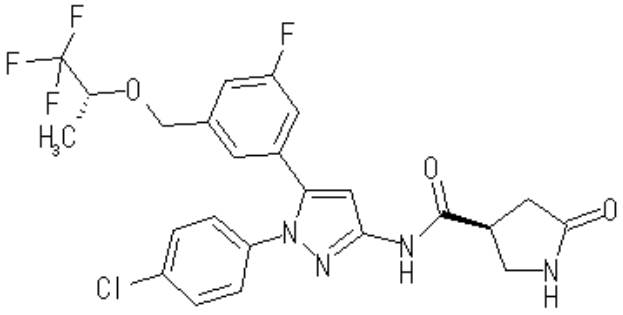


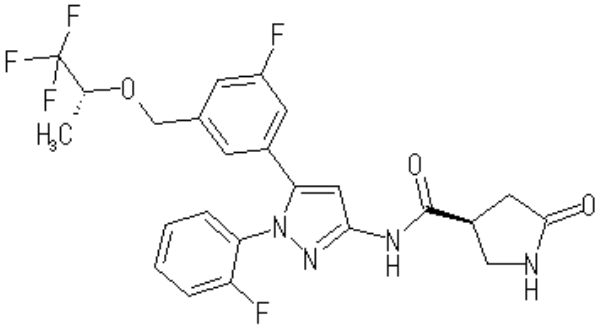


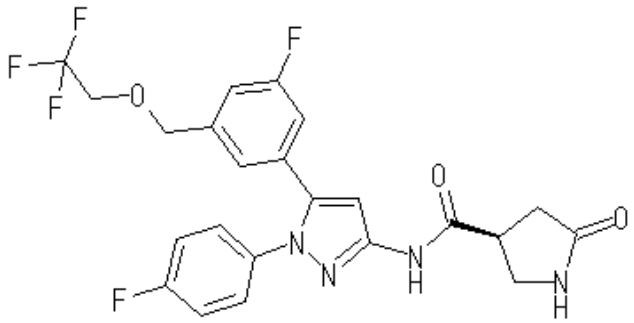


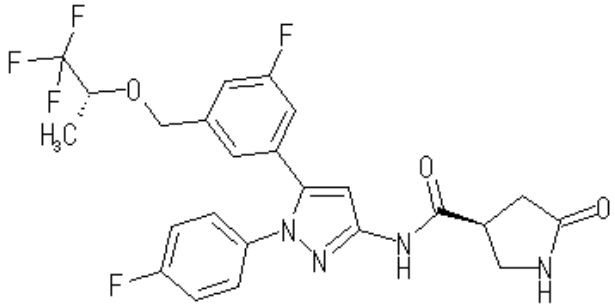


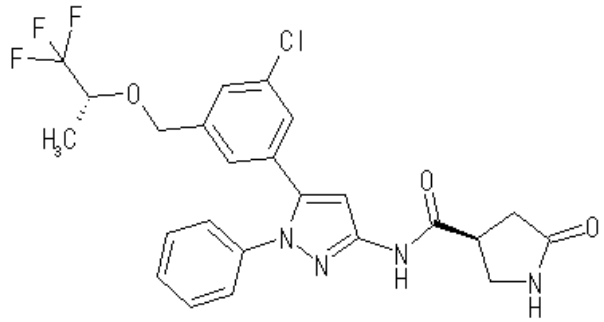


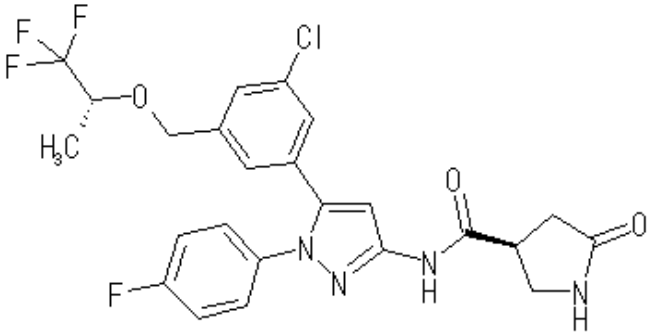


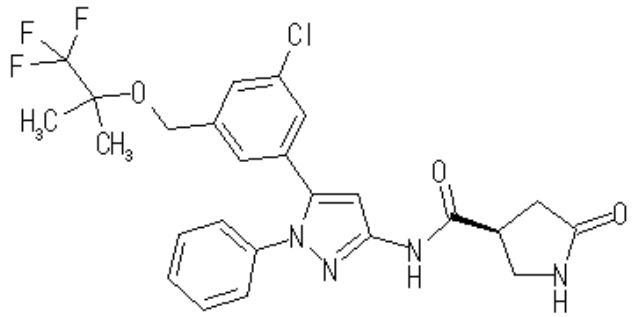




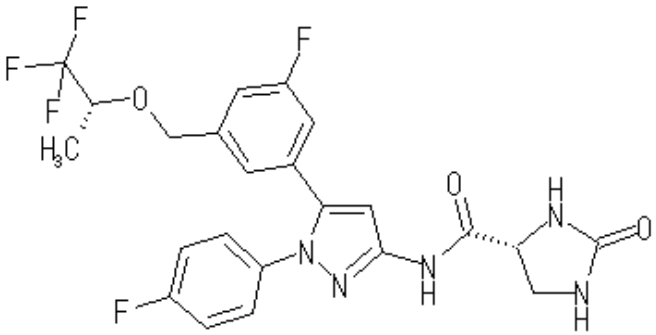








y



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 el que se reclama en la reivindicación 19, en donde la diabetes es diabetes mellitus tipo II.

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013 年 3 月 7 日(07.03.2013)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2013/031922 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 401/12 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2012/072066

(22) 国際出願日: 2012 年 8 月 30 日(30.08.2012)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2011-188121 2011 年 8 月 31 日(31.08.2011) JP
61/573433 2011 年 9 月 6 日(06.09.2011) US

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本たばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP]; 〒1058422 東京都港区虎ノ門二丁目２番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 三浦 智也 (MIURA, Tomoya) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 生越 洋介 (OGOSHI, Yosuke) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 上山 和人 (UEYAMA, Kazuhito) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 元田 大 (MOTODA, Dai) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 岩山 俊彦 (IWAYAMA, Toshihiko) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 須澤 孝一 (SUZAWA, Koichi) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 長森 弘将 (NAGAMORI, Hironobu) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 上野 弘資 (UENO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 高橋 明彦 (TAKAHASHI, Akihiko) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP). 杉本 和幸 (SUGIMOTO, Kazuyuki) [JP/JP]; 〒5691125 大阪府高槻市紫町１番１号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 鮫島 睦, 外 (SAMEJIMA, Mutsumi et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見１丁目３番７号 ＩＭＰビル青山特許事務所 Osaka (JP).

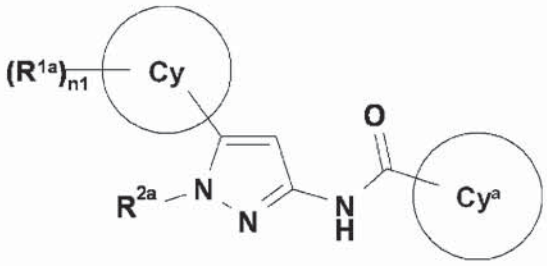
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

(54) **Title**: PYRAZOLE COMPOUND AND USE THEREOF FOR MEDICAL PURPOSES

(54) 発明の名称 : ピラゾール化合物及びその医薬用途



[Ib]

(57) **Abstract**: A compound represented by general formula [Ib] or a pharmaceutically acceptable salt thereof. [In the formula, each symbol is as defined in the description.]

(57) 要約: 下記一般式［Ｉｂ］で示される化合物又はその医薬上許容される塩：［式中、各記号は明細書に記載の通りである。］

WO 2013/031922 A1

DESCRIPTION

PYRAZOLE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

TECHNICAL FIELD

[0001] The present invention relates to a pyrazole compound having SGLT1 inhibitory activity or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition comprising the same, and its pharmaceutical use.

BACKGROUND ART

[0002] It is known that SGLT1 (i.e., Sodium-Glucose Co-transporter 1) contributes to a great portion of absorption of glucose and galactose in the small intestine. It is reported that human SGLT1-deficiency in patients causes glucose-galactose malabsorption. Furthermore, it is confirmed that the expression of SGLT1 in the small intestine increases in diabetic patients and it is thought that increased sugar absorption in diabetic patients is caused by the high expression of SGLT1 in the small intestine.

[0003] From these knowledge, a SGLT1 inhibitor is expected to normalize the blood glucose level, since it blocks glucose absorption in the small intestine. Therefore, a SGLT1 inhibitor is considered to be effective against diabetes and diabetic complications associated with hyperglycemia, specifically retinopathy, nephropathy and neuropathy which are known as microangiopathy, and cerebrovascular disease, ischemic heart disease and membrum-inferius arteriosclerosis obliterans which are known as macroangiopathy. Moreover, it is thought to be effective against obesity by inhibiting the inflow of glucose into the body (non-patent literatures 1 and 2).

[0004] In addition, SGLT1 is expressed in cardiac muscle cells. It is known that GLUT1 and GLUT4 (Glucose Transporter Type 4) usually have a role in uptake of glucose to cardiac muscle cells and the contribution of SGLT1 is small. However, the expression of SGLT1 is induced in the cardiac muscles of mice into which was introduced mutated genes of PRKAG2 (gamma 2 subunit of AMPK (AMP-Activated Protein Kinase)) which is a responsible gene of familial hypertrophic cardiomyopathy (glycogen accumulation-type myocardosis), or mice which underwent myocardial ischemia treatment, and SGLT1 is reported to have contributed to the uptake of glucose to cardiac muscle cells in these pathologies. Glucose incorporated by SGLT1 is thought to be excessively accumulated or metabolized within cardiac muscle cells and impaire the cells. It is reported in the former mouse model that accumulation of glycogen in the cardiac muscle is actually inhibited by the treatment of phlorizin which is a non-selective SGLT inhibitor.

From these knowledge, a SGLT1 inhibitor is thought to be effective against hypertrophic cardiomyopathy and ischemic heart disease by inhibiting uptake of excess glucose into cardiac muscle cells (non-patent literatures 3 and 4).

[0005] SGLT1 is stabilized by epidermal growth factor receptors (i.e., surface proteins on many kinds of cancer cells) in cancer cells. It is known that transporters of glucose, lactic acid, and amino acid, etc. are involved in nutrition supply to cancer cells, and especially, regarding the transportation of glucose, SGLT1 and GLUT1 supply glucose to cancer cells, continuously. When glucose is not supplied over a long period of time, cells are destroyed by autophagy.

From these knowledge, a SGLT1 inhibitor is thought to inhibit supply of glucose to cancer cells and show anticancer activity (non-patent literatures 5 and 6).

[0006] Since carbohydrate in diet is degraded to monosaccharide in the gastrointestinal tracts and is absorbed in the upper gastrointestinal tracts, not so many sugar would reach the lower gastrointestinal tracts. However, when drugs which delay and/or inhibit glucose absorption are administered, or a large amount of resistant polysaccharide are ingested, undigested sugar would be retained in the lower gastrointestinal tracts and the undigested sugar retained in the lower gastrointestinal tracts would cause osmotic diarrhea.

The amount of monosaccharide in the lower gastrointestinal tracts is increased by the inhibition of glucose absorption by a SGLT1 inhibitor. Therefore, it is believed that a SGLT1 inhibitor is effective against constipation.

[Non-patent document]

[0007]

[Non-patent literature 1] Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2002; 282(2):G241-8

[Non-patent literature 2] Nature. 1991; 350(6316): 354-6

[Non-patent literature 3] J Mol Cell Cardiol. 2010; 49(4):683-92

[Non-patent literature 4] Cardiovasc Res. 2009; 84(1):111-8

[Non-patent literature 5] Cancer Cell. 2008, 13: 385-93

[Non-patent literature 6] Pharmacol Ther. 2009, 121: 29-40

SUMMARY OF INVENTION

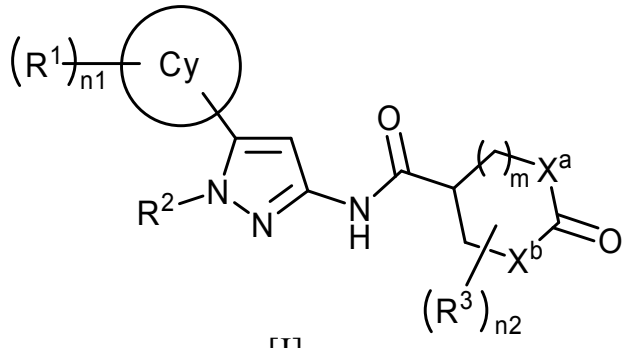
PROBLEMS TO BE SOLVED BY THE INVENTION

[0008] An object of the present invention is to provide a pyrazole compound useful as a medicine which has SGLT1 inhibitory activity, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutical composition comprising the same.

MEANS TO SOLVE THE PROBLEMS

[0009] The present invention is as follows.

Paragraph 1: A compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof represented by the following general formula [I]:



[I]

, wherein

Ring Cy is

(1) C_{6-10} aryl,

(2) C_{3-8} cycloalkyl or

(3) C_{3-8} cycloalkenyl,

n1 is 0, 1, 2, 3 or 4,

R^1 is

(1) a halogen atom,
(2) hydroxy,
(3) carboxy,
(4) a C_{1-6} alkyl group,
(5) a C_{1-6} alkoxy group,
(6) a C_{3-6} cycloalkyl group,
(7) a halo C_{1-6} alkyl group,
(8) a hydroxy C_{1-6} alkyl group,
(9) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group,
(10) a halo C_{1-6} alkoxy group or
(11) a carboxy C_{1-6} alkoxy group,
, provided when n1 is 2, 3 or 4, R^1 each is the same or different,
R^2 is
(1) a C_{1-8} alkyl group,
(2) a C_{3-8} cycloalkyl C_{1-6} alkyl group,
(3) a C_{6-10} aryl C_{1-6} alkyl group,
(4) a saturated heterocyclo C_{1-6} alkyl group (the saturated heterocycle is of 5-membered to 6-membered saturated heterocycle having 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur),
(5) a C_{3-8} cycloalkyl group,
(6) a halo C_{1-6} alkyl group,
(7) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group,
(8) a halo C_{3-8} cycloalkyl group,
(9) a C_{6-10} aryl group (the C_{6-10} aryl group is optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from
(a) a halogen atom,
(b) a C_{1-6} alkyl group,
(c) a C_{1-6} alkoxy group and
(d) a carboxy C_{1-6} alkoxy group), or
(10) a saturated heterocycle group (the saturated heterocycle is of 5-membered to 6-membered saturated heterocycle having 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur, and is optionally substituted by 1 to 4 C_{1-6} alkyl groups),
n2 is 0, 1, 2, 3 or 4,
m is 0, 1, 2, 3 or 4,
R^3 is
(1) a C_{1-6} alkyl group or
(2) a hydroxy C_{1-6} alkyl group,
, provided when n2 is 2, 3 or 4, R^3 each is the same or different,
X^a is
(1) a bond or
(2) N-R^4 (the R^4 is
(a) a hydrogen atom or
(b) a C_{1-6} alkyl group), and
X^b is
(1) NH or
(2) an oxygen atom,

provided, when X^a is N-R^4, X^b is not an oxygen atom.

[0010] Paragraph 2: The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to paragraph 1, wherein X^b is NH.

[0011] Paragraph 3: The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to paragraph 1 or 2, wherein the ring Cy is C_{6-10} aryl.

[0012] Paragraph 4: The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to paragraph 3, wherein the ring Cy is phenyl.

[0013] Paragraph 5: The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 1 to 4, wherein R^1 is

(1) a halogen atom,

(2) a C_{1-6} alkyl group,

(3) a C_{1-6} alkoxy group,

(4) a halo C_{1-6} alkyl group,

(5) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group or

(6) a halo C_{1-6} alkoxy group,

, provided when n1 is 2, 3 or 4, R^1 each is the same or different.

[0014] Paragraph 6: The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 1 to 5

, wherein R^2 is a C_{6-10} aryl group (the C_{6-10} aryl group is optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from

(a) a halogen atom,

(b) a C_{1-6} alkyl group,

(c) a C_{1-6} alkoxy group and

(d) a carboxy C_{1-6} alkoxy group).

[0015]

Paragraph 7: The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to paragraph 6

, wherein R^2 is a phenyl group (the phenyl group kis optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from

(a) a halogen atom,

(b) a C_{1-6} alkyl group,

(c) a C_{1-6} alkoxy group and

(d) a carboxy C_{1-6} alkoxy group).

[0016] Paragraph 8: A pharmaceutical composition which comprises a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 1 to 7, and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0017] Paragraph 9: A SGLT1 inhibitor which comprises a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 1 to 7

[0018] Paragraph 10: An agent for treating or preventing diabetes which comprises a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 1 to 7.

[0019] Paragraph 11: The agent for treating or preventing diabetes according to paragraph 10, wherein diabetes is type II diabetes mellitus.

[0020] Paragraph 12: A method for inhibiting of SGLT1 which comprises administrating to mammals a therapeutically effective amount of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 1 to 7

[0021] Paragraph 13: A method for treating or preventing diabetes which comprises administrating to mammals a therapeutically effective amount of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 1 to 7.

[0022] Paragraph 14: The method according to paragraph 13, wherein the diabetes is type II diabetes mellitus.

[0023] Paragraph 15: Use of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 1 to 7 for manufacturing a SGLT1 inhibitor.

[0024] Paragraph 16: The use of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 1 to 7, for manufacturing an agent fot treating or preventing diabetes.

[0025] Paragraph 17: The use according to paragraph 16, wherein the diabetes is type II diabetes mellitus.

[0026] Paragraph 18: A kit for commerce comprising

(a) a pharmaceutical composition which comprises a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 1 to 7 as an active ingredient, and

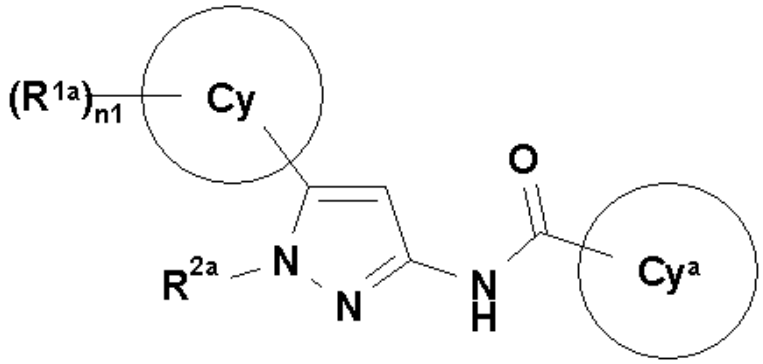
(b) a package insert about the pharmaceutical composition which indicates that the pharmaceutical composition can be used or should be used for treatment or prevention of type II diabetes mellitus.

[0027] Paragraph 19: A package for commerce comprising

(a) a pharmaceutical composition which comprises a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 1 to 7 as an active ingredient, and

(b) a package insert about the pharmaceutical composition which indicates that the pharmaceutical composition can be used or should be used for treatment or prevention of type II diabetes mellitus.

[0028] Paragraph 20: A compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof represented by the general formula [Ib]:



[Ib]

, wherein

Ring Cy is

(1) C_{6-10} aryl,

(2) C_{3-8} cycloalkyl or

(3) C_{3-8} cycloalkenyl,

n1 is 0, 1, 2, 3 or 4,

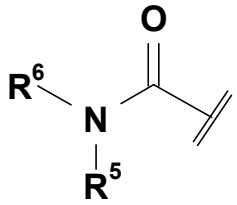
R^{1a} is

(1) a halogen atom,

(2) hydroxy,

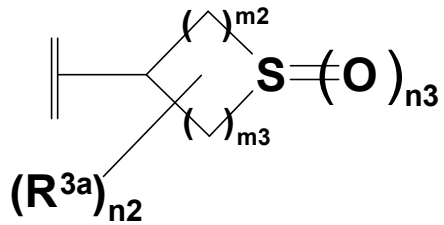
(3) carboxy,

(4) a C_{1-6} alkyl group,
(5) a C_{2-8} alkenyl group,
(6) a C_{2-8} alkynyl group,
(7) a C_{1-6} alkoxy group,
(8) a C_{3-6} cycloalkyl group,
(9) a halo C_{1-6} alkyl group,
(10) a hydroxy C_{1-6} alkyl group,
(11) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group,
(12) a halo C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group,
(13) a C_{1-6} alkylsulfonyl C_{1-6} alkyl group,
(14) a halo C_{1-6} alkylsulfonyl C_{1-6} alkyl group,
(15) a halo C_{1-6} alkylamino C_{1-6} alkyl group,
(16) a C_{3-6} cycloalkyl C_{2-6} alkynyl group
(17) a halo C_{1-6} alkoxy group,
(18) a carboxy C_{1-6} alkoxy group,
(19) a C_{1-6} alkylsulfanyl group,
(20) a C_{1-6} alkylsulfonyl group,
(21) a halo C_{1-6} alkylsulfonyl group,
(22) a C_{1-8} alkylcarbonyl group,
(23) a C_{1-6} alkyloxycarbonyl group,
(24) a group represented by the Formula:



, wherein
R_5 is
(a) a hydrogen atom or
(b) a C_{1-6} alkyl group, and
R_6 is
(a) a C_{1-6} alkyl group or
(b) a halo C_{1-6} alkyl group,
(25) a saturated heterocyclo C_{1-6} alkyl group (the saturated heterocycle is of 4-membered to 6-membered saturated heterocycle having 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur) or
(26) a saturated heterocyclo oxy C_{1-6} alkyl group (the saturated heterocycle is of 4-membered to 6-membered saturated heterocycle having 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur),
, provided when n1 is 2, 3 or 4, R^{1a} each is the same or different,
R^{2a} is
(1) a C_{1-8} alkyl group,
(2) a C_{3-8} cycloalkyl C_{1-6} alkyl group,
(3) a C_{6-10} aryl C_{1-6} alkyl group,
(4) a saturated heterocyclo C_{1-6} alkyl group (the saturated heterocycle is of 4-membered to 6-membered

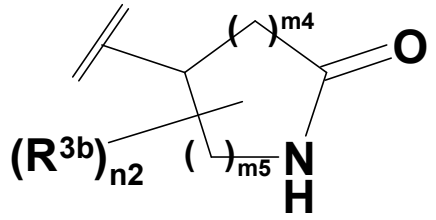
saturated heterocycle having 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur),
(5) a C_{3-8} cycloalkyl group,
(6) a halo C_{1-6} alkyl group,
(7) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group,
(8) a halo C_{3-8} cycloalkyl group,
(9) a C_{6-10} aryl group (the C_{6-10} aryl group is optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from
(a) a halogen atom,
(b) hydroxy,
(c) a C_{1-6} alkyl group,
(d) a C_{2-8} alkenyl group,
(e) a C_{2-6} alkynyl group,
(f) a C_{1-6} alkoxy group,
(g) a halo C_{1-6} alkyl group,
(h) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group,
(i) a halo C_{1-6} alkoxy group,
(j) a hydroxy C_{1-6} alkoxy group,
(k) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy group,
(l) a carboxy C_{1-6} alkoxy group,
(m) a C_{6-10} aryl C_{1-6} alkoxy group,
(n) a C_{1-6} alkylsulfanyl C_{1-6} alkoxy group,
(o) a C_{1-6} alkylsulfonyl C_{1-6} alkoxy group,
(p) a C_{6-10} aryl C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy group,
(q) a saturated heterocyclo C_{1-6} alkoxy group (the saturated heterocycle is of 4-membered to 6-membered saturated heterocycle having 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur, and is optionally substituted by 1 to 2 C_{1-6} alkyl groups),
(r) a saturated heterocyclo oxy group (the saturated heterocycle is a 4-membered to 6-membered saturated heterocycle having 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur),
(s) a C_{3-8} cycloalkyloxy group,
(t) a C_{1-6} alkoxycarbonyloxy group and
(u) a C_{1-6} alkylsulfonyl group), or
(10) a saturated heterocycle group (the saturated heterocycle is of 4-membered to 6-membered saturated heterocycle having 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur, and is optionally substituted by 1 to 4 C_{1-6} alkyl groups), and
Ring Cy^a is a group selected from
(1) a group represented by the Formula:



, wherein
m2 is 1, 2 or 3,
m3 is 1, 2 or 3,

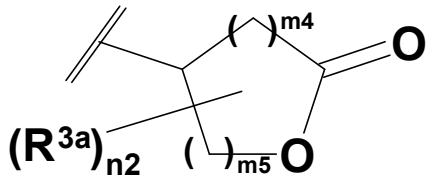
n3 is 1 or 2,

(2) a group represented by the Formula:



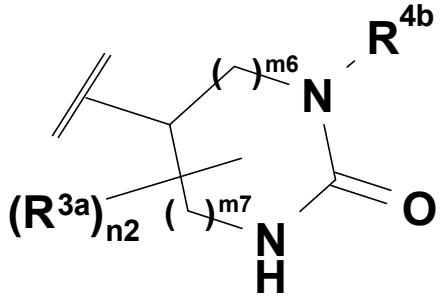
, wherein
m4 is 0, 1, 2 or 3,
m5 is 0, 1 or 2,
, provided sum of m4 and m5 is 1 or more,

(3) a group represented by the Formula:



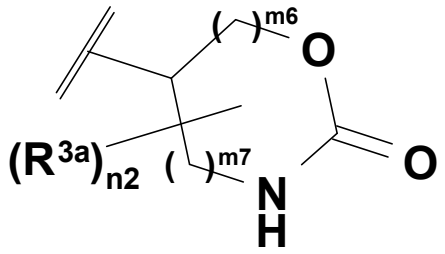
, wherein
m4 is 0, 1, 2 or 3,
m5 is 0, 1 or 2,
, provided sum of m4 and m5 is 1 or more,

(4) a group represented by the Formula:



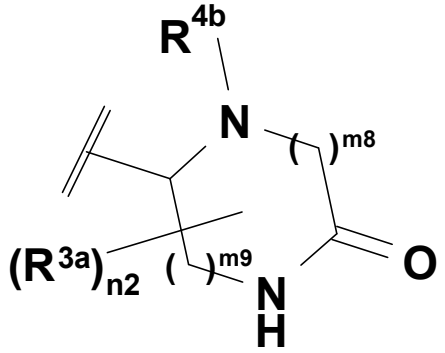
, wherein
m6 is 0, 1 or 2,
m7 is 0, 1 or 2,
, provided sum of m6 and m7 is 1 or more,

(5) a group represented by the Formula:



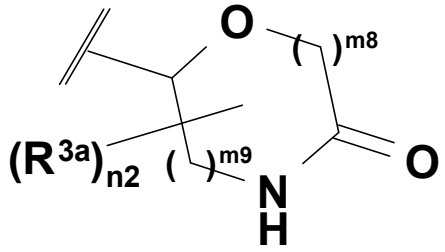
, wherein
m6 is 0, 1 or 2,
m7 is 0, 1 or 2,
, provided sum of m6 and m7 is 1 or more,

(6) a group represented by the Formula:



, wherein
m8 is 1 or 2,
m9 is 1 or 2, and

(7) a group represented by the Formula:



, wherein
m8 is 1 or 2,
m9 is 1 or 2,

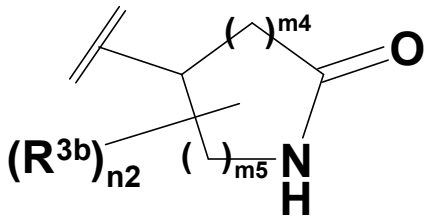
n2 is 0, 1, 2, 3 or 4,
R^{3a} is
(1) hydroxy,
(2) a C_{1-6} alkyl group or
(3) a hydroxy C_{1-6} alkyl group,

, provided when n2 is 2, 3 or 4, R^{3a} each is the same or different,

R^{3b} is
(1) hydroxy,
(2) a C_{1-6} alkyl group (which optionally form a C_{3-6} cycloalkyl group together with the carbon to which it is attached and the carbon adjacent thereto) or
(3) a hydroxy C_{1-6} alkyl group, or
(4) when two R^{3b} are attached to the same carbon, they optionally form a C_{3-6} cycloalkyl group together with the carbon to which they are attached,
provided, when n2 is 2, 3 or 4, each R^{3b} is the same or different, and

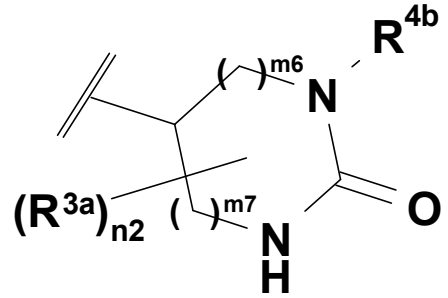
R^{4b} is
(1) a hydrogen atom,
(2) a C_{1-6} alkyl group,
(3) a carboxy C_{1-6} alkyl group,
(4) a halo C_{1-6} alkyl group or
(5) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group.

[0029] Paragraph 21: The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to paragraph 20, wherein
Ring Cy^a is selected from
(1) a group represented by the Formula:



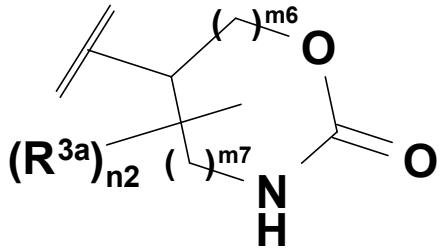
, wherein
m4 is 0, 1, 2 or 3,
m5 is 0, 1 or 2,
, provided sum of m4 and m5 is 1 or more,

(2) a group represented by the Formula:



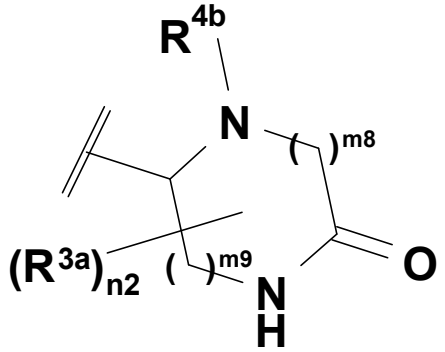
, wherein
m6 is 0, 1 or 2,
m7 is 0, 1 or 2,
, provided sum of m6 and m7 is 1 or more,

(3) a group represented by the Formula:



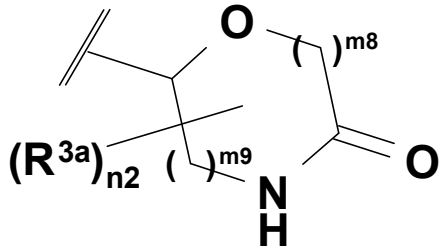
, wherein
m6 is 0, 1 or 2,
m7 is 0, 1 or 2,
, provided sum of m6 and m7 is 1 or more,

(4) a group represented by the Formula:



, wherein
m8 is 1 or 2,
m9 is 1 or 2, and

(5) a group represented by the Formula:



, wherein
m8 is 1 or 2,
m9 is 1 or 2,

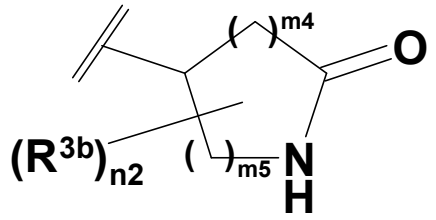
n2 is 0, 1, 2, 3 or 4,
R^{3a} is
(1) hydroxy,
(2) a C_{1-6} alkyl group or
(3) a hydroxy C_{1-6} alkyl group,
, provided when n2 is 2, 3 or 4, each R^{3a} is the same or different,

R^{3b} is
(1) hydroxy,

(2) a C_{1-6} alkyl group (which optionally form a C_{3-6} cycloalkyl group together with the carbon to which it is attached and the carbon adjacent thereto) or
(3) a hydroxy C_{1-6} alkyl group, or
(4) when two R^{3b} are attached to the same carbon, they optionally form a C_{3-6} cycloalkyl group together with the carbon to which they are attached,
provided, when n2 is 2, 3 or 4, each R^{3b} is the same or different, and

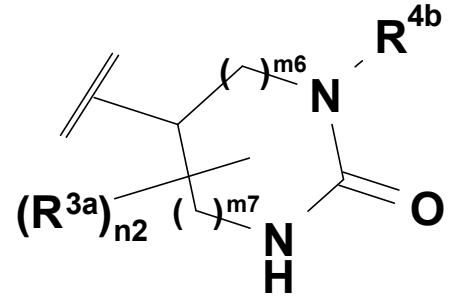
R^{4b} is
(1) a hydrogen atom,
(2) a C_{1-6} alkyl group,
(3) a carboxy C_{1-6} alkyl group,
(4) a halo C_{1-6} alkyl group or
(5) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group.

[0030] Paragraph 22: The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to paragraph 20, wherein
Ring Cy^a is selected from
(1) a group represented by the Formula:



, wherein,
m4 is 0, 1, 2 or 3,
m5 is 0, 1 or 2,
, provided sum of m4 and m5 is 1 or more, and

(2) a group represented by the Formula:



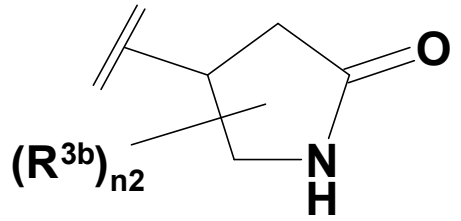
, wherein
m6 is 0, 1 or 2,
m7 is 0, 1 or 2,
, provided sum of m6 and m7 is 1 or more,

n2 is 0, 1, 2, 3 or 4,
R^{3a} is
(1) hydroxy,
(2) a C_{1-6} alkyl group or
(3) a hydroxy C_{1-6} alkyl group,
, provided, when n2 is 2, 3 or 4, each R^{3a} is the same or different,

R^{3b} is
(1) hydroxy,
(2) a C_{1-6} alkyl group (which optionally form a C_{3-6} cycloalkyl group together with the carbon to which it is attached and the carbon adjacent thereto) or
(3) a hydroxy C_{1-6} alkyl group, or
(4) when two R^{3b} are attached to the same carbon, they optionally form a C_{3-6} cycloalkyl group together with the carbon to which they are attached,
provided, when n2 is 2, 3 or 4, each R^{3b} is the same or different, and

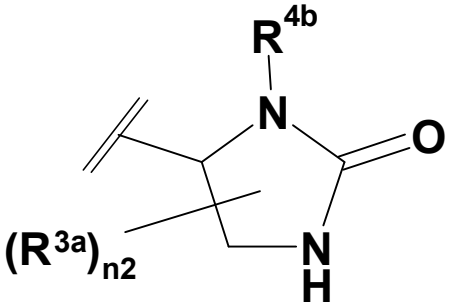
R^{4b} is
(1) a hydrogen atom,
(2) a C_{1-6} alkyl group,
(3) a carboxy C_{1-6} alkyl group,
(4) a halo C_{1-6} alkyl group or
(5) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group.

[0031] Paragraph 23: The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to paragraph 20, wherein
Ring Cy^a is selected from
(1) a group represented by the Formula:



, wherein
n2 is 0, 1, 2, 3 or 4, and

(2) a group represented by the Formula:



, wherein
n2 is 0 or 1,

R^{3a} is
(1) hydroxy,
(2) a C_{1-6} alkyl group or
(3) a hydroxy C_{1-6} alkyl group, and

R^{3b} is

(1) hydroxy,
(2) a C_{1-6} alkyl group (which optionally form a C_{3-6} cycloalkyl group together with the carbon to which it is attached and the carbon adjacent thereto) or
(3) a hydroxy C_{1-6} alkyl group, or
(4) when two R^{3b} are attached to the same carbon, they optionally form a C_{3-6} cycloalkyl group together with the carbon to which they are attached,
provided, when n2 is 2, 3 or 4, each R^{3b} is the same or different, and

R^{4b} is
(1) a hydrogen atom,
(2) a C_{1-6} alkyl group,
(3) a carboxy C_{1-6} alkyl group,
(4) a halo C_{1-6} alkyl group or
(5) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group.

[0032] Paragraph 24: The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 20 to 23, wherein the ring Cy is C_{6-10} aryl.

[0033] Paragraph 25: The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to paragraph 24, wherein the ring Cy is phenyl.

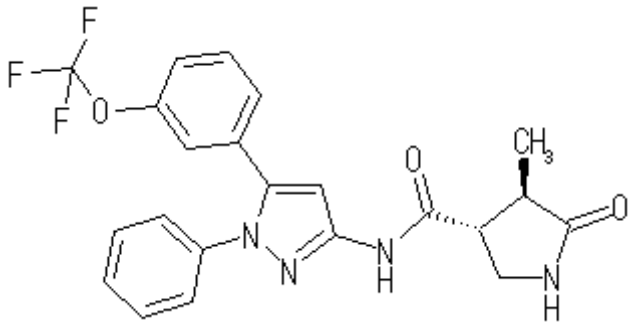
[0034] Paragraph 26: The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 20 to 25 wherein R^{1a} is
(1) a halogen atom,
(2) a C_{1-6} alkyl group,
(3) a C_{1-6} alkoxy group,
(4) a halo C_{1-6} alkyl group,
(5) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group,
(6) a halo C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group or
(7) a halo C_{1-6} alkoxy group,
, provided when n1 is 2, 3, or 4, R^{1a} each is the same or different.

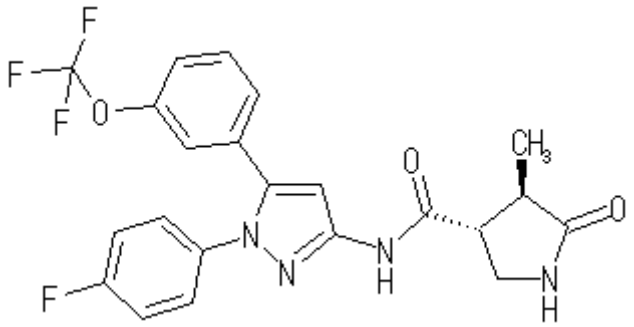
[0035] Paragraph 27: The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 20 to 26
, wherein R^{2a} is a C_{6-10} aryl group (the C_{6-10} aryl group is optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from
(a) a halogen atom,
(b) a C_{1-6} alkyl group,
(c) a C_{1-6} alkoxy group and
(d) a carboxy C_{1-6} alkoxy group).

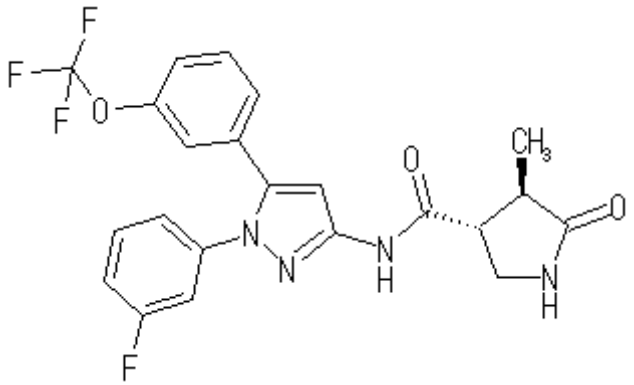
[0036] Paragraph 28: The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to paragraph 27
, wherein R^{2a} is a phenyl group (the phenyl group is optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from
(a) a halogen atom,
(b) a C_{1-6} alkyl group,
(c) a C_{1-6} alkoxy group and
(d) a carboxy C_{1-6} alkoxy group).

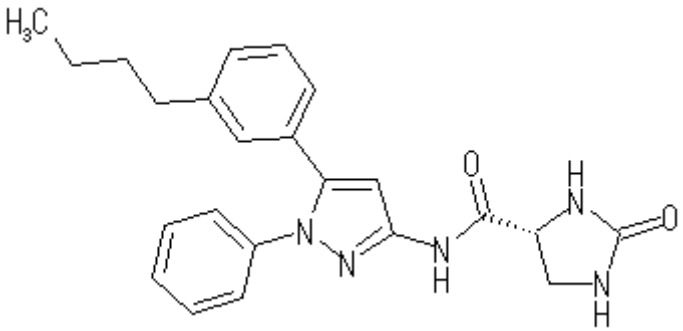
[0037] Paragraph 29: The compound or pharmaceutically acceptable salt thereof of paragraph 20,

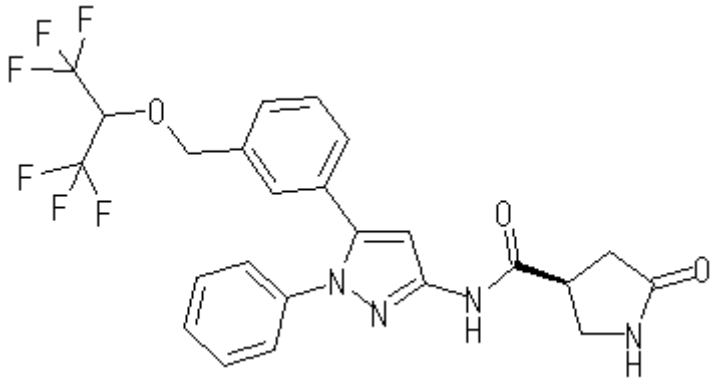
wherein the compound is selected from the following Formulae:

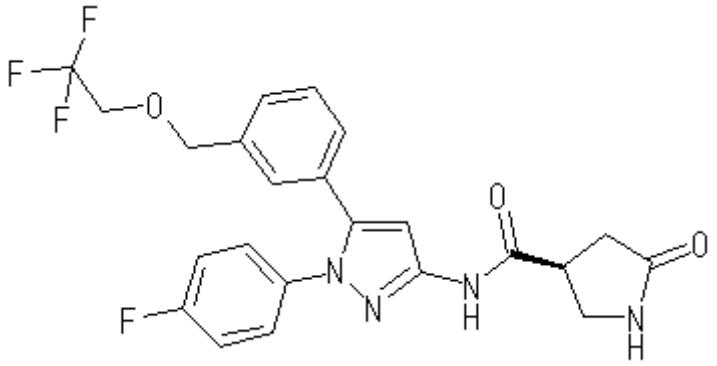


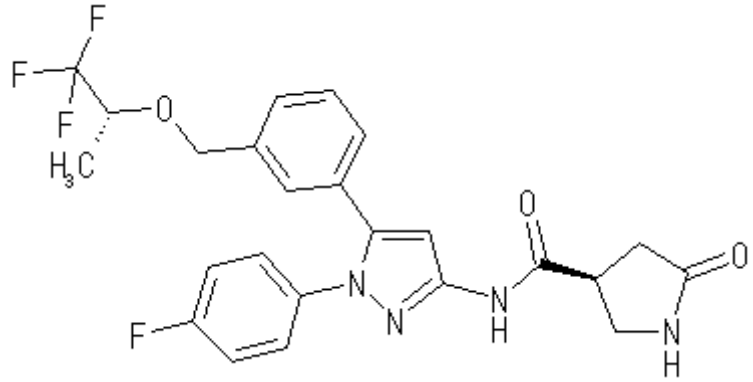


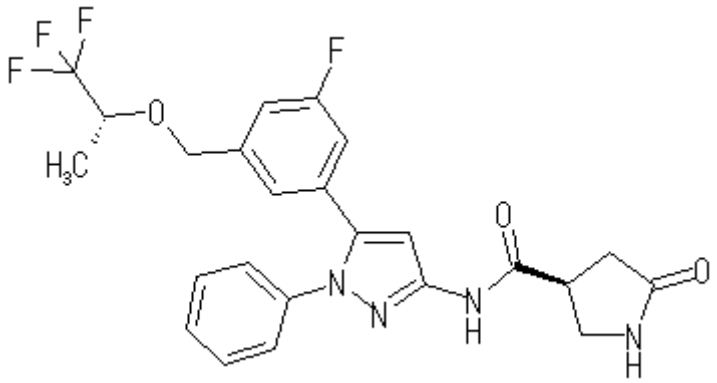


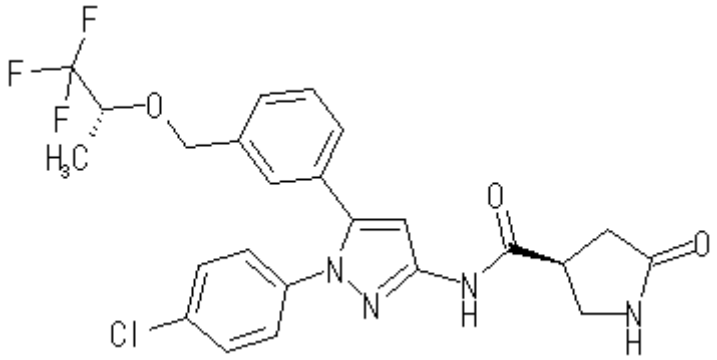


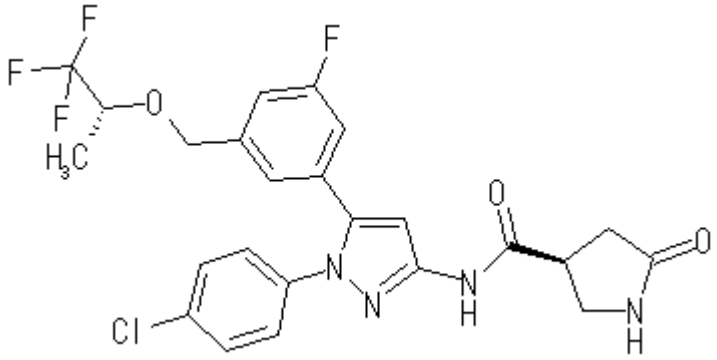


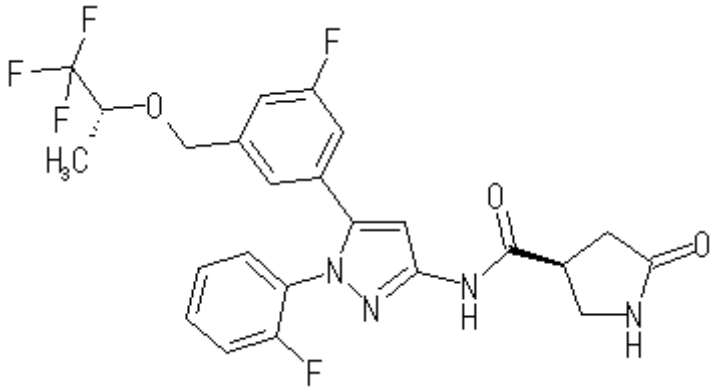


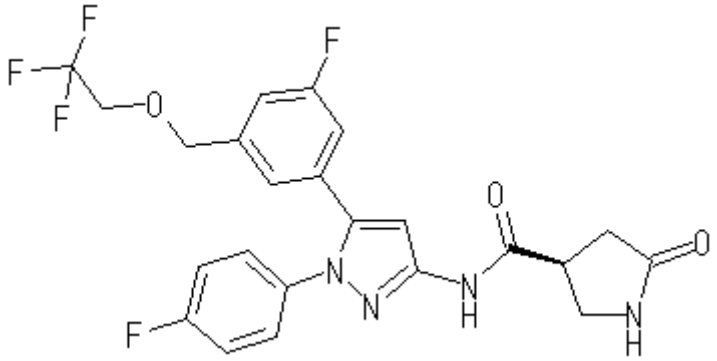


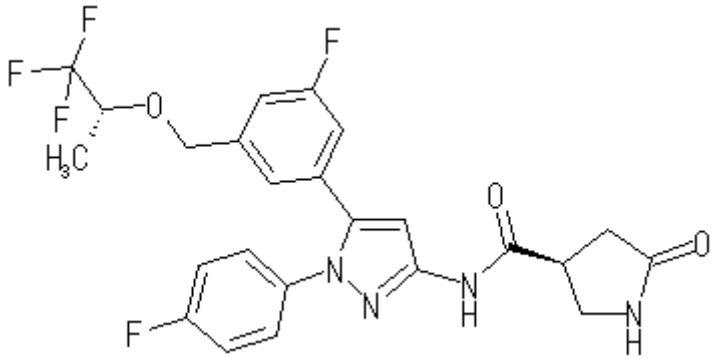


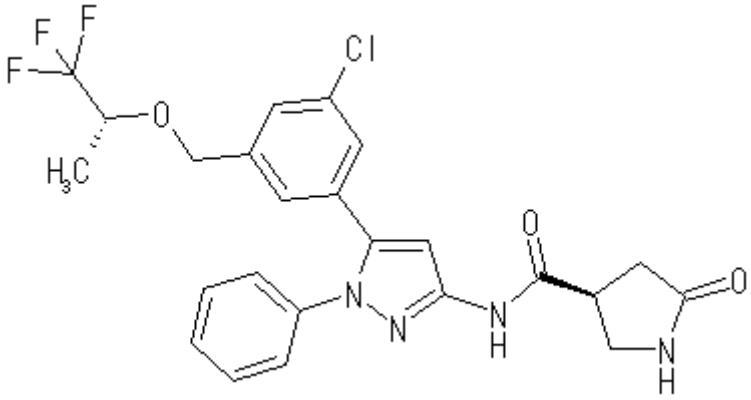


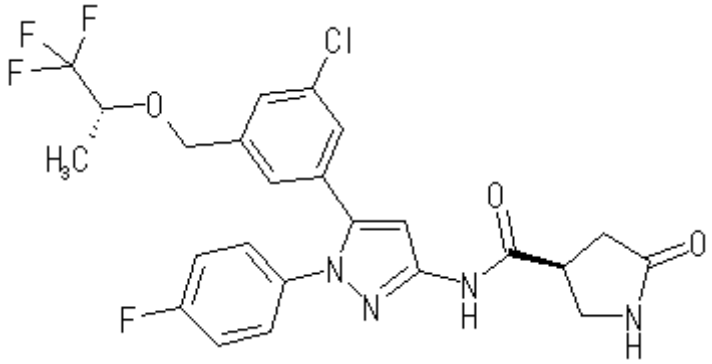


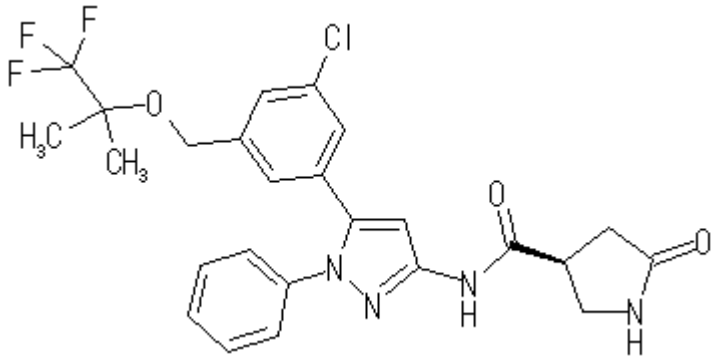




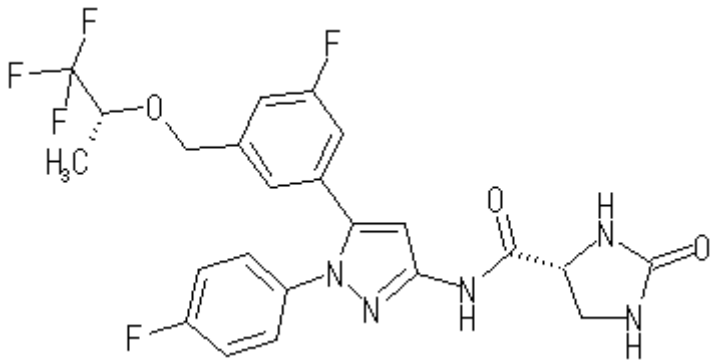








and



[0038] Paragraph 30: A pharmaceutical composition which comprises a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 20 to 29 and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0039] Paragraph 31: A SGLT1 inhibitor which comprises a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 20 to 29.

[0040] Paragraph 32: An agent for treating or preventing diabetes which comprises a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 20 to 29.

[0041] Paragraph 33: The agent for treating or preventing diabetes according to paragraph 32, wherein diabetes is type II diabetes mellitus.

[0042] Paragraph 34: A method for inhibiting SGLT1 which comprises administrating to mammals a therapeutically effective amount of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 20 to 29.

[0043] Paragraph 35: A method for treating or preventing diabetes which comprises administrating to mammals a therapeutically effective amount of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 20 to 29.

[0044] Paragraph 36: The method according to paragraph 35, wherein the diabetes is type II diabetes mellitus.

[0045] Paragraph 37: Use of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 20 to 29 for manufacturing a SGLT1 inhibitor.

[0046] Paragraph 38: Use of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 20 to 29 for manufacturing an agent for treating or preventing diabetes.

[0047] Paragraph 39: The use according to paragraph 38 wherein the diabetes is type II diabetes mellitus.

[0048] Paragraph 40: A kit for commerce comprising

(a) a pharmaceutical composition which comprises a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 20 to 29 as an active ingredient, and

(b) a package insert about the pharmaceutical composition which indicates that the pharmaceutical composition can be used or should be used for treatment or prevention of type II diabetes mellitus.

[0049] Paragraph 41: A package for commerce comprising

(a) a pharmaceutical composition which comprises a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of paragraphs 20 to 29 as an active ingredient, and

(b) a package insert about the pharmaceutical composition which indicates that the pharmaceutical composition can be used or should be used for treatment or prevention of type II diabetes mellitus.

EFFECT OF THE INVENTION

[0050] Since the pyrazole compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the present invention has SGLT1 inhibitory activity, it is useful for the treatment and/or prevention of diabetes, obesity, diabetic complications (for example, retinopathy, nephropathy and neuropathy which are known as microangiopathy, as well as cerebrovascular disease, ischemic heart disease and membrum-inferius arteriosclerosis obliterans which are known as macroangiopathy), hypertrophic cardiomyopathy, ischemic heart disease, cancer and constipation.

BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

[0051] The definitions of the terms in this description are as follows.

The term "optionally substituted" includes both of cases where the replaceable positions of an intended group are substituted and not substituted (non-substituted). Here, the term "non-substituted" means the case where all the replaceable positions of an intended group are occupied with hydrogen atoms.

For example, the term "optionally substituted by 1 to 4 C_{1-6} alkyl groups" includes both of cases wherein the replaceable positions of an intended group are substituted by 1-4 C_{1-6} alkyl groups and not substituted (non-substituted), and each substituent may be the same or different .

Unless otherwise specified, an explanation of each group is applied to the case wherein the group is a moiety of other groups or a substituent.

[0052] A "halogen atom" includes, for example, fluorine atom, chlorine atom, bromine atom and iodine atom.

Preferable one is fluorine atom or chlorine atom.

[0053] A "C_{1-8} alkyl" group means a saturated hydrocarbon group of a straight chain or a branched chain having 1-8 carbon atoms, and the term "C_{1-6} alkyl" group means the saturated hydrocarbon group of a straight chain or a branched chain having 1-6 carbon atoms.

Among this group, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl are included.

Preferable one is C_{1-6} alkyl group. More preferable are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, isopentyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylpropyl, hexyl, and 3,3-dimethylbutyl.

Especially preferable are methyl, ethyl, propyl, n-butyl, and isopentyl.

[0054] A "C_{2-8} alkenyl" group means a hydrocarbon group having at least one double bond of a straight chain or a branched chain having 2-8 carbon atoms.

As this group, for example vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, isopropenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-methyl-1-propenyl, 1-methyl-2-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 1-ethylvinyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1,2-dimethyl- 1-propenyl, 1,2-dimethyl- 2-propenyl, 1-ethyl-1-propenyl, 1-ethyl-2-propenyl, 1-methyl-1-butenyl, 1-methyl-2-butenyl, 2-methyl-1-butenyl, 1-isopropylvinyl, 2,4-pentadienyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 2,4-hexadienyl, 1-methyl-1-pentenyl, 3,3-dimethylbutenyl (namely, 3,3-dimethyl but-1-eneyl), are mentioned.

Preferable one is C_{2-6} alkenyl group. More preferable are 1-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, and 3,3-dimethyl but- 1-eneyl.

[0055]

A "C_{2-6} alkynyl" group means a hydrocarbon group which has at least one triple bond of a straight chain or a branched chain having 2-6 carbon atoms, and "C_{2-8} alkynyl group" means a hydrocarbon group having at least one triple bond of a straight chain or a branched chain having 2-8 carbon atoms. Specifically, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, isopropynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-methyl-1-propynyl, 1-methyl-2-propynyl, 2-methyl-2-propynyl, 1-ethylethynyl, 3,3-dimethylbutynyl (namely, 3,3-dimethyl but-1-yneyl), are mentioned.

Preferable one is C_{2-6} alkynyl group. More preferable is 3,3-dimethyl but- 1-yneyl.

[0056] A "C_{1-6} alkoxy" group means an alkoxy group with a straight chain or a branched chain of 1-6 carbon atoms.

Among this group, for example, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, 2-methylbutoxy, 1,1-dimethylpropoxy, neopentyl oxy, 3,3-dimethylbutoxy, 1-ethylpropoxy and hexyloxy are included.

Preferable one is C_{1-4} alkoxy group. More preferable are methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, isopentyloxy (namely, 3-methylbutoxy), neopentyl oxy (namely, 2,2-dimethylpropoxy), 1,1-dimethylpropoxy, and 3,3-dimethylbutoxy.

[0057] A "C_{6-10} aryl" group means an aromatic hydrocarbon group having 6-10 carbon atoms.

Among this group, for example, phenyl, 1-naphthyl and 2-naphthyl are included.

Preferable one is phenyl.

[0058] A "C_{3-8} cycloalkyl" group means a monocycle saturated hydrocarbon group having 3-8 carbon atoms, and the "C_{3-6} cycloalkyl" group means the monocycle saturated hydrocarbon group having 3-6 carbon atoms.

Among this group, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl are included.

Preferable one is C_{3-7} cycloalkyl group. More preferable is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl.

[0059] A "C_{3-8} cycloalkenyl" group means a monocycle unsaturated hydrocarbon group having 3-8 carbon atoms including one or more double bonds.

Among this group, for example, cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl and cyclooctenyl are included. Preferable one is C_{3-6} cycloalkenyl group. More preferable is cyclohexenyl. Especially preferable is 1-cyclohexenyl.

[0060] A "saturated heterocycle" group means a group having a 4 to 6-membered ring containing 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur in addition to a carbon atom, and whose atomic numbers constituting the ring are 4 to 6, preferably 5 to 6.

Among this group, for example, pyrrolidinyl, pyrrolidino (1-pyrrolidinyl etc.), piperidinyl, piperidino (1-piperidinyl etc.), morpholinyl, morpholino (4-morpholinyl etc.), thiomorpholinyl, thiomorpholino (4-thiomorpholinyl etc.), piperazinyl, piperazino (1-piperazinyl etc.), tetrahydropyranyl ((R)-tetrahydropyran-3-yl, (S)-tetrahydropyran-3-yl etc.), , tetrahydrofuranyl ((R)-tetrahydrofuran-3-yl, (S)-tetrahydrofuran-3-yl, etc.), oxetanyl, etc. are included.

Preferable one is a saturated heterocycle group with 5 to 6 members having in its ring containing one heteroatom selected from a nitrogen atom or an oxygen atom in addition to a carbon atom. More preferable are tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, oxetanyl and pyrrolidinyl. Especially preferable are (R)-tetrahydropyran-3-yl, (S)-tetrahydropyran-3-yl, 4-tetrahydropyranyl, (R)-tetrahydrofuran-3-yl, (S)-tetrahydrofuran-3-yl, oxetane-3-yl, and 1-pyrrolidinyl.

[0061] A "halo C_{1-6} alkyl" group means "C_{1-6} alkyl" group of the above-mentioned definition substituted by 1 to 13 "halogen atoms" of the above-mentioned definition. When multiple halogen atoms substitute, each halogen atom is the same or different. Preferable one is a group which is substituted with 1 to 6 "halogen atoms". More preferable is the group which is substituted with 1 to 6 fluorine atoms.

Among this group, for example, 2-fluoroethyl, 2-chloroethyl, 2-bromoethyl, 3-fluoropropyl, 3-chloropropyl, 4-fluorobutyl, 4-chlorobutyl, 1,1-difluoroethyl, 1,1-difluoropropyl, 1,1-difluoro-2-methylpropyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 3,3,3-trifluoropropyl, 4,4,4-trifluorobutyl, pentafluoroethyl and 2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethylethyl are included.

Preferable one is halo C_{1-4} alkyl group. More preferable is 1,1-difluoroethyl, 1,1-difluoropropyl, 1,1-difluoro-2-methylpropyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, and 3,3,3-trifluoropropyl.

[0062] A "hydroxy C_{1-6} alkyl" group means a group in which the hydroxy group(s) is mono- or di-substituted on the "C_{1-6} alkyl" group of the above-mentioned definition. Preferable one is a group which is mono-substituted by hydroxyl group.

Among this group, for example, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxy-1-methylethyl, 1,2-dihydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 1-hydroxy-2,2-dimethylpropyl, 4-hydroxybutyl, 1-hydroxy-2,2-dimethylbutyl, 5-hydroxypentyl and 6-hydroxyhexyl are included.

Preferable one is hydroxy C_{1-4} alkyl group. More preferable are hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, and 1-hydroxy-1-methylethyl, 1-hydroxy-2,2-dimethylpropyl and 1-hydroxy-2,2-dimethylbutyl.

[0063] A "C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl" group means a group in which the "C_{1-6} alkoxy" group(s) of the above-mentioned definition is mono- or di-substituted on the "C_{1-6} alkyl" group of the above-mentioned definition. When the C_{1-6} alkoxy groups are di-substituted, each C_{1-6} alkoxy group is the same or different.

Among this group, for example, methoxymethyl, ethoxymethyl, n-propoxymethyl, isopropoxymethyl, isobutoxymethyl, tert-butoxymethyl, (R)-sec-butoxymethyl, (S)-sec-butoxymethyl, 2-methoxyethyl, (R)-1-propoxyethyl, (S)-1-propoxyethyl, 1-ethylpropoxymethyl, 1-methoxy-1-methylethyl, 1,2-dimethoxyethyl, 2,2-dimethylpropoxymethyl, 2-methoxy-1,1-dimethylethyl, 1-methyl-1-propoxy-ethyl, 2-isopropoxyethyl, 3-methoxypropyl, 3-ethoxypropyl, 2,3-diethoxypropyl, 4-methoxybutyl, 5-methoxypentyl, 5-ethoxypentyl, 6-methoxyhexyl, 6-ethoxyhexyl, pentyloxymethyl and hexyloxymethyl are included.

Preferable one is C_{1-4} alkoxy C_{1-3} alkyl group. More preferable are methoxymethyl, ethoxymethyl, n-propoxymethyl, isopropoxymethyl, isobutoxymethyl, 1-methoxy-1-methylethyl, 2-isopropoxyethyl, tert-butoxymethyl, (R)-sec-butoxymethyl, (S)-sec-butoxymethyl, 1-ethylpropoxymethyl, (R)-1-propoxyethyl, (S)-1-propoxyethyl, 1-ethoxy-1-methylethyl, 1-methoxy-1-methylethyl, 2,2-dimethylpropoxymethyl, 2-methoxy-1,1-dimethylethyl, and 1-methyl-1-propoxy-ethyl.

[0064] A "C_{3-8} cycloalkyl C_{1-6} alkyl" group means a group in which "C_{3-8} cycloalkyl" group(s) of the above-mentioned definition is mono- or di-substituted on the "C_{1-6} alkyl" group of the above-mentioned definition.

When the C_{3-8} cycloalkyl groups are di-substituted, each C_{3-8} cycloalkyl group is the same or different.

Among this group, for example, cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl,

cyclohexylmethyl, cycloheptylmethyl, cyclooctylmethyl, 2-cyclopentylethyl, 2-cyclohexylethyl, 2-cycloheptylethyl, 2-cyclooctylethyl, 3-cyclopropylpropyl, 3,3-dicyclopropylpropyl, 3-cyclobutylpropyl, 3-cyclopentylpropyl, 2-cyclohexylpropyl, 3-cyclohexylpropyl, 3-cycloheptylpropyl, 3-cyclooctylpropyl, 4-cyclopropylbutyl, 4-cyclobutylmethyl, 4-cyclopentylbutyl, 4-cyclohexylbutyl, 4-cycloheptylbutyl, 4-cyclooctylbutyl, 5-cyclopropylpentyl, 5-cyclobutylpentyl, 3-cyclopentylpentyl, 5-cyclopentylpentyl, 5-cyclohexylpentyl, 5-cycloheptylpentyl, 5-cyclooctylpentyl, 6-cyclopropylhexyl, 6-cyclobutylhexyl, 6-cyclopentylhexyl, 6-cyclohexylhexyl, 6-cycloheptylhexyl and 6-cyclooctylhexyl are included.

Preferable one is C_{3-6} cycloalkyl C_{1-3} alkyl group. More preferable are cyclohexylmethyl, 2-cyclopentylethyl and 2-cyclohexylethyl.

[0065] A "C_{3-6} cycloalkyl C_{2-6} alkynyl" group means a group to which "C_{3-6} cycloalkyl" group(s) of the above-mentioned definition is mono- or di-substituted on the "C_{2-6} alkynyl" group of the above-mentioned definition. When the C_{3-6} cycloalkyl groups are di-substituted, each C_{3-6} cycloalkyl group is the same or different. A Preferable group is a C_{2-6} alkynyl group mono-substituted by the C_{3-6} cycloalkyl group.

As this group, for example, cyclopropylethynyl, cyclobutylethynyl, cyclopentylethynyl, cyclohexylethynyl, cyclopropyl-1-propynyl, are mentioned.

Preferable one is C_{3-6} cycloalkyl C_{2-4} alkynyl. More preferable is cyclopropylethynyl.

[0066] A "C_{6-10} aryl C_{1-6} alkyl" group means a group in which the "C_{6-10} aryl" group(s) of the above-mentioned definition is mono- or di-substituted on the "C_{1-6} alkyl" group of the above-mentioned definition.

When the C_{6-10} aryl groups are di-substituted, each C_{6-10} aryl group is the same or different.

Among this group, for example, benzyl, naphthylmethyl, 1-phenylethyl, 2-phenylethyl, 2-naphthylethyl and 3,3-diphenylpropyl are included.

Preferable one is C_{6-10} aryl C_{1-3} alkyl group. More preferable are benzyl and 2-phenylethyl.

[0067] A "saturated heterocyclo C_{1-6} alkyl" group means a group in which "saturated heterocyclo" group(s) of the above-mentioned definition is mono- or di-substituted on the "C_{1-6} alkyl" group of the above-mentioned definition. When the saturated heterocycle groups are di-substituted, each saturated heterocycle group is the same or different.

Among this group, for example, (1-pyrrolidinyl)methyl (namely pyrrolidine-1-ylmethyl), (1-piperidinyl)methyl, (4-morpholinyl)methyl, (4-thiomorpholinyl)methyl, (1-piperazinyl)methyl, (4-tetrahydropyranyl)methyl, 2-(1-pyrrolidinyl)ethyl, 2-(1-piperidinyl)ethyl, 2-(4-morpholinyl)ethyl, 2-(4-thiomorpholinyl)ethyl, 2-(1-piperazinyl)ethyl, 2-(4-tetrahydropyranyl)ethyl and 2-(4-tetrahydropyranyl)propyl are included.

Preferable one is a saturated heterocyclo C_{1-3} alkyl group. More preferable are (4-tetrahydropyranyl)methyl, pyrrolidine-1-ylmethyl, 2-(1-pyrrolidinyl)ethyl and 2-(4-tetrahydropyranyl)ethyl.

[0068] A "halo C_{1-6} alkoxy" group means a group having 1 to 13 "halogen atoms" of the above-mentioned definition substituted on the "C_{1-6} alkoxy" group of the above-mentioned definition. When multiple halogen atoms are substituted, each halogen atom is the same or different. Preferable one is a group which is substituted by 1 to 6 "halogen atoms". More preferable is a group which is substituted by 1 to 6 fluorine atoms.

Among this group, for example, fluoromethoxy, chloromethoxy, bromomethoxy, 2-fluoroethoxy, 2-chloroethoxy, 2-bromoethoxy, 3-fluoropropoxy, 3-chloropropoxy, 4-fluorobutoxy, 4-

chlorobutoxy, 1,1-difluoroethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 1,1-difluoropropoxy, 2,2-difluoropropoxy, 3,3-difluoropropoxy, 1,1-difluoro-2-methylpropoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 3,3,3-trifluoropropoxy, 4,4,4-trifluorobutoxy, pentafluoroethoxy and 2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethylethoxy are included.

Preferable one is halo C_{1-4} alkoxy group. Another preferable group is halo C_{1-6} alkoxy group whose halogens are 1 to 3 fluorine atoms. More preferable are trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy and 3,3,3-trifluoropropoxy, 4,4,4-trifluorobutoxy, and 2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethylethoxy.

[0069] A "hydroxy C_{1-6} alkoxy" group means a group in which the hydroxy group(s) is mono- or di-substituted on the "C_{1-6} alkoxy" group of the above-mentioned definition. Preferable one is a group which is mono- substituted by hydroxy group.

As this group, for example, hydroxymethoxy, 2-hydroxyethoxy, 1-hydroxy-1-methylethoxy, 1,2-dihydroxyethoxy, 3-hydroxypropoxy, 1-hydroxy-2,2-dimethylpropoxy, 4-hydroxybutoxy, 1-hydroxy-2,2-dimethylbutoxy, 5-hydroxypentyloxy, 6-hydroxyhexyloxy, are mentioned.

Preferable one is hydroxy C_{1-4} alkoxy group. More preferable is 2-hydroxyethoxy.

[0070] A "carboxy C_{1-6} alkoxy" group means a group in which carboxy(s) is mono- or di-substituted on the "C_{1-6} alkoxy" group of the above-mentioned definition. Preferable one is a group which is mono-substituted by a carboxy.

Among this group, for example, carboxymethoxy, 2-carboxyethoxy, 3-carboxypropoxy, 2-carboxy-1-methylethoxy, 4-carboxybutoxy, 5-carboxypentyloxy and 6-carboxyhexyloxy are included.

Preferable one is carboxy C_{1-4} alkoxy group. More preferable is carboxymethoxy.

[0071] A "C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy" group means a group in which the "C_{1-6} alkoxy" of the above-mentioned definition is mono- or di-substituted on the "C_{1-6} alkoxy" group of the above-mentioned definition. When the C_{1-6} alkoxy groups are di-substituted, each C_{1-6} alkoxy group is the same or different.

As this group, for example, methoxymethoxy, ethoxymethoxy, n-propoxymethoxy, isobutoxymethoxy, tert-butoxymethoxy, (R)-sec-butoxymethoxy, (S)-sec-butoxymethoxy, 2-methoxyethoxy, (R)-1-propoxyethoxy, (S)-1-propoxyethoxy, 1-ethylpropoxyethoxy, 1-methoxy-1-methylethoxy, 1,2-dimethoxyethoxy, 2,2-dimethylpropoxymethoxy, 2-methoxy-1,1-dimethylethoxy, 1-methyl-1-propoxy-ethoxy, 2-isopropoxyethoxy, 3-methoxypropoxy, 3-ethoxypropoxy, 2,3-diethoxypropoxy, 4-methoxybutoxy, 5-methoxypentyloxy, 5-ethoxypentyloxy, 6-methoxyhexyloxy, 6-ethoxyhexyloxy, pentyloxymethoxy, hexyloxymethoxy, are mentioned.

Preferable one is C_{1-3} alkoxy C_{2-4} alkoxy group. More preferable is 2-methoxyethoxy.

[0072] A "C_{6-10} aryl C_{1-6} alkoxy" group means a group in which the "C_{6-10} aryl" group of the above-mentioned definition is mono- or di-substituted on the "C_{1-6} alkoxy" group of the above-mentioned definition. When the C_{6-10} aryl groups are di-substituted, each C_{6-10} aryl group is the same or different.

As this group, benzyloxy, naphthlmethyloxy, 1-phenylethyloxy, 2-phenylethyloxy, 2-naphthylethyloxy, 3,3-diphenylpropoxy, are mentioned, for example.

Preferable one is C_{6-10} aryl C_{1-3} alkyl group. More preferably it is benzyloxy.

[0073] A "halo C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl" group means a group in which the "halo C_{1-6} alkoxy" group of the above-mentioned definition is mono- or di-substituted on the "C_{1-6} alkyl" group of the above-mentioned definition. When the halo C_{1-6} alkoxy groups are di-substituted, each halo C_{1-6} alkoxy group is the same or different.

As this group, for example fluoromethoxymethyl, chloromethoxymethyl, bromomethoxymethyl, 2-fluoroethoxymethyl, 2-chloroethoxymethyl, 2-bromoethoxymethyl, 3-fluoropropoxymethyl, 3-chloropropoxymethyl, 4-fluorobutoxymethyl, 4-chlorobutoxymethyl, 1,1-difluoroethoxymethyl, 2,2-difluoroethoxymethyl, 1,1-difluoropropoxymethyl, 2,2-difluoropropoxymethyl, 3,3-difluoropropoxymethyl, 1,1-difluoro-2-methylpropoxymethyl, trifluoromethoxymethyl, 2,3-bis trifluoromethoxypropyl, 2,2,2-trifluoroethoxymethyl, 3,3,3-trifluoropropoxymethyl, 4,4,4-trifluorobutoxymethyl, pentafluoroethoxymethyl, 2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethyl-ethoxymethyl, 1-(trifluoromethoxy)ethyl, 1-methyl-2,3-bis-trifluoromethoxypropyl, 1-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl, 1-(3,3,3-trifluoropropoxy)ethyl, 1-(4,4,4-trifluorobutoxy)ethyl, 1-(2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethylethoxy)ethyl, 2-(trifluoromethoxy)ethyl, 2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl, 2-(3,3,3-trifluoropropoxy)ethyl, 2-(4,4,4-trifluorobutoxy)ethyl, 2-(2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethyl-ethoxy)ethyl, 1-methyl-1-(trifluoromethoxy)ethyl, 1-methyl-1-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl, 1-methyl-1-(3,3,3-trifluoropropoxy)ethyl, 1-methyl-1-(4,4,4-trifluorobutoxy)ethyl, 1-methyl-1-(2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethyl-ethoxy)ethyl, (R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl, (S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimethyl-ethoxymethyl, 2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethyl-ethoxymethyl, 2,2,2-trifluoro-1-methyl-1-trifluoromethyl-ethoxymethyl, 3,3,3-trifluoro-2-(trifluoromethyl)propoxymethyl, 4,4,4-trifluoro-3-(trifluoromethyl)butoxymethyl, 1,1-dimethyl-3,3,3-trifluoropropoxymethyl, 2,2-dimethyl-3,3,3-trifluoropropoxymethyl, 4,4,4-trifluoro-3-(trifluoromethyl)butoxymethyl, 1,1-dimethyl-4,4,4-trifluorobutoxymethyl, 2,2-dimethyl-4,4,4-trifluorobutoxymethyl, 3-methyl-4,4,4-trifluoro-3-(trifluoromethyl)-butoxymethyl, 2-methyl-3,3,3-trifluoro-2-trifluoromethyl-propoxymethyl, are mentioned.

Preferable one is halo C_{1-4} alkoxy C_{1-3} alkyl group. More preferable are trifluoromethoxymethyl, 2,2,2-trifluoroethoxymethyl, 3,3,3-trifluoropropoxymethyl, (R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl, (S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimethyl-ethoxymethyl, 2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethyl-ethoxymethyl and 2,2,2-trifluoro-1-methyl-1-trifluoromethyl-ethoxymethyl.

[0074] A "halo C_{3-8} cycloalkyl" group means a group in which 1 to 15 "halogen atoms" of the above-mentioned definition is substituted on the "C_{3-8} cycloalkyl" group of the above-mentioned definition. A preferable group is a group which is substituted by 1 to 2 "halogen atoms".

When multiple halogen atoms are substituted, each halogen atom may be the same or different.

Among this group, for example, 2-fluorocyclopropyl, 2-chlorocyclopropyl, 3-fluorocyclobutyl, 3-chlorocyclobutyl, 3-fluorocyclopentyl, 3-chlorocyclopentyl, 4-fluorocyclohexyl, 4-fluorocycloheptyl, 5-fluorocyclooctyl, 2,2-difluorocyclopropyl, 2,2-dichlorocyclopropyl, 3,3-difluorocyclobutyl, 3,3-dichlorocyclobutyl, 3,3-difluorocyclopentyl, 3,3-dichlorocyclopentyl, 4,4-difluorocyclohexyl and 4,4-dichlorocyclohexyl are included.

Preferable one is halo C_{3-6} cycloalkyl group. Another preferable group is halo C_{3-8} cycloalkyl group whose halogen atoms are 1 to 3 fluorine atoms. More preferable is 4,4-difluorocyclohexyl.

[0075] A "C_{1-6} alkyl sulfanyl" group means the sulfanyl group substituted by the "C_{1-6} alkyl" group of the above-mentioned definition.

As this group, for example methylsulfanyl, ethylsulfanyl, propylsulfanyl, isopropylsulfanyl,

n-butylsulfanyl, isobutylsulfanyl, sec-butylsulfanyl, tert-butylsulfanyl, pentylsulfanyl, 1,1-dimethylpropylsulfanyl, 2,2-dimethylpropylsulfanyl, hexylsulfanyl, are mentioned.

Preferable one is isobutylsulfanyl.

[0076] A "C_{1-6} alkyl sulfonyl" group means a sulfonyl group substituted by the "C_{1-6} alkyl" group of the above-mentioned definition.

As this group, for example, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl (namely, propane-2-sulfonyl), n-butylsulfonyl, isobutylsulfonyl (namely, 2-methylpropane-1-sulfonyl), sec-butylsulfonyl, tert-butylsulfonyl (namely, 2-methyl-propane-2-sulfonyl), pentylsulfonyl, 1,1-dimethylpropylsulfonyl, hexylsulfonyl, 2,2-dimethylpropylsulfonyl (namely, 2,2-dimethylpropane-1-sulfonyl), are mentioned.

Preferable are propane-2-sulfonyl, 2-methylpropane-1-sulfonyl, 2-methyl-propane-2-sulfonyl, and 2,2-dimethylpropane-1-sulfonyl.

[0077] A "halo C_{1-6} alkyl sulfonyl" group means a sulfonyl group substituted by the "halo C_{1-6} alkyl" group of the above-mentioned definition.

As this group, for example, 2-fluoroethanesulfonyl, 2-chloroethanesulfonyl, 2-bromoethanesulfonyl, 3-fluoropropanesulfonyl, 3-chloropropanesulfonyl, 4-fluorobutanesulfonyl, 4-chlorobutanesulfonyl, 1,1-difluoroethanesulfonyl, 1,1-difluoropropanesulfonyl, 1,1-difluoro-2-methylpropanesulfonyl, trifluoromethanesulfonyl, 2,2,2-trifluoroethanesulfonyl, 3,3,3-trifluoropropanesulfonyl, 4,4,4-trifluorobutanesulfonyl, pentafluoroethanesulfonyl, 2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethyl ethanesulfonyl, are mentioned.

Preferable are 2,2,2-trifluoro ethanesulfonyl and 3,3,3-trifluoropropanesulfonyl.

[0078] A "C_{1-8} alkyl carbonyl" group means a carbonyl group substituted by the "C_{1-8} alkyl" group of the above-mentioned definition.

As this group, acetyl, propionyl, 2,2-dimethylpropionyl, butyryl, 3-methylbutyryl, 2,2-dimethylbutyryl, pentanoyl, 4-methylpentanoyl, 3,4-dimethylpentanoyl, heptanoyl, nonanoyl, are mentioned, for example.

Preferable are 2,2-dimethylbutyryl and 2,2-dimethylpropionyl.

[0079] A "C_{1-6} alkyloxy carbonyl" group means a carbonyl group substituted by the "C_{1-6} alkoxy" group of the above-mentioned definition.

As this group, for example methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, pentyloxycarbonyl, isopentyloxycarbonyl, 2-methylbutoxycarbonyl, 1,1-dimethylpropoxycarbonyl, neopentyloxycarbonyl, 3,3-dimethylbutoxycarbonyl, 1-ethylpropoxycarbonyl, hexyloxycarbonyl, are mentioned.

[0080] A "C_{1-6} alkoxy carbonyloxy" group means a carbonyloxy group substituted by the "C_{1-6} alkoxy" group of the above-mentioned definition.

As this group, for example methoxycarbonyloxy, ethoxycarbonyloxy, propoxycarbonyloxy, isopropoxycarbonyloxy, buthoxycarbonyloxy, isobuthoxycarbonyloxy, sec-buthoxycarbonyloxy, tert-buthoxycarbonyloxy, pentyloxycarbonyloxy, isopentyloxycarbonyloxy, 2-methyl buthoxycarbonyloxy, 1,1-dimethylpropoxycarbonyloxy, neopentyloxycarbonyloxy, 3,3-dimethyl buthoxycarbonyloxy, 1-ethylpropoxycarbonyloxy, hexyloxycarbonyloxy, are mentioned.

Preferable one is C_{1-4} alkoxy carbonyloxy group. More preferable is tert-buthoxycarbonyloxy. Preferable one is tert-butoxycarbonyl.

[0081] A "C_{1-6} alkyl sulfonyl C_{1-6} alkyl" group means a group in which "C_{1-6} alkyl sulfonyl" group of the above-mentioned definition is mono- or di-substituted on the "C_{1-6} alkyl" group of the above-mentioned definition. When the C_{1-6} alkyl sulfonyl groups are di-substituted, each C_{1-6} alkyl sulfonyl group is the same or different. A preferable group is a group which is mono-substituted by C_{1-6} alkyl sulfonyl group.

As this group, for example, methylsulfonylmethyl and ethylsulfonylmethyl (namely, ethanesulfonylmethyl), propylsulfonylmethyl, isopropylsulfonylmethyl (namely, propane-2-sulfonylmethyl), n-butylsulfonylmethyl, isobutylsulfonylmethyl (namely, 2-methylpropane-1-sulfonylmethyl), sec-butylsulfonylmethyl, tert-butylsulfonylmethyl (namely, 2-methyl-propane-2-sulfonylmethyl), pentylsulfonylmethyl, 1,1-dimethylpropylsulfonylmethyl, hexylsulfonylmethyl, 2,2-dimethylpropylsulfonylmethyl (namely, 2,2-dimethylpropane-1-sulfonylmethyl), 1-ethylsulfonylethyl (namely, 1-ethanesulfonylethyl), 1-isopropylsulfonylethyl (namely, 1-(propane-2-sulfonyl)-ethyl), 2-ethylsulfonylethyl (namely, 2-ethanesulfonylethyl), 2-isopropylsulfonylethyl (namely, 2-(propane-2-sulfonyl)-ethyl), 2,3-bis-methanesulfonylpropyl, 2,3-bis-methanesulfonyl-1-methylpropyl etc. are mentioned.

Preferable one is C_{1-4} alkyl sulfonyl C_{1-3} alkyl group. More preferable are ethanesulfonyl-methyl and propane-2-sulfonylmethyl.

[0082] A "halo C_{1-6} alkyl sulfonyl C_{1-6} alkyl" group means a group in which "halo C_{1-6} alkyl sulfonyl" group of the above-mentioned definition is mono- or di-substituted on the "C_{1-6} alkyl" group of the above-mentioned definition. When the halo C_{1-6} alkyl sulfonyl groups are di-substituted, each halo C_{1-6} alkyl sulfonyl group is the same or different. A preferable group is a group which is mono-substituted by halo C_{1-6} alkyl sulfonyl group.

As this group, for example 2-fluoroethanesulfonylmethyl, 2-chloroethanesulfonylmethyl, 2-bromoethanesulfonylmethyl, 3-fluoropropanesulfonylmethyl, 3-chloropropanesulfonylmethyl, 4-fluorobutanesulfonylmethyl, 4-chlorobutanesulfonylmethyl, 1,1-difluoroethanesulfonylmethyl, 1,1-difluoropropanesulfonylmethyl, 1,1-difluoro-isobutanesulfonylmethyl, trifluoromethanesulfonylmethyl, 2,2,2-trifluoroethanesulfonylmethyl, 3,3,3-trifluoropropanesulfonylmethyl, 4,4,4-trifluorobutanesulfonylmethyl, pentafluoroethanesulfonylmethyl, 2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethyl-ethanesulfonylmethyl, 1-trifluoromethanesulfonylethyl, 1-(2,2,2-trifluoroethanesulfonyl)-ethyl, 1-(3,3,3-trifluoropropanesulfonyl)-ethyl, 1-(4,4,4-trifluorobutanesulfonyl)-ethyl, 1-(2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethyl-ethanesulfonyl)-ethyl, 2-trifluoromethanesulfonylethyl, 2-(2,2,2-trifluoroethane-sulfonyl)-ethyl, 2-(3,3,3-trifluoropropanesulfonyl)-ethyl, 2-(4,4,4-trifluorobutanesulfonyl)-ethyl, 2-(2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethylethanesulfonyl)-ethyl, 1-methyl-1-trifluoromethanesulfonylethyl, 1-methyl-1-(2,2,2-trifluoro ethanesulfonyl)-ethyl, 1-methyl-1-(3,3,3-trifluoropropanesulfonyl)-ethyl, 1-methyl-1-(4,4,4-trifluorobutanesulfonyl)-ethyl, 1-methyl-1-(2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethyl ethanesulfonyl)-ethyl, 2,3-bis(2,2,2-trifluoroethanesulfonyl)propyl, 1-methyl-2,3-bis(2,2,2-trifluoroethanesulfonyl)propyl, are mentioned.

Preferable one is halo C_{1-4} alkyl sulfonyl C_{1-3} alkyl group. Preferable one is 2,2,2-trifluoro

ethanesulfonylmethyl.

[0083] A "C_{1-6} alkyl sulfanyl C_{1-6} alkoxy" group means a group in which "C_{1-6} alkyl sulfanyl" group of the above-mentioned definition is mono- or di-substituted on the "C_{1-6} alkoxy" group of the above-mentioned definition. When the C_{1-6} alkyl sulfanyl groups are di-substituted, each C_{1-6} alkyl sulfanyl group is the same or different. A preferable group is a group which is mono-substituted by a C_{1-6} alkyl sulfanyl group.

As this group, for example, 2-methylsulfanylethoxy, 2-ethylsulfanylethoxy, 2-propylsulfanylethoxy, 2-isopropylsulfanylethoxy , 2-n-butylsulfanylethoxy, 2-isobutylsulfanylethoxy, 2-sec-butyl sulfanylethoxy, 2-tert-butyl sulfanylethoxy, 2-pentylsulfanylethoxy, 2-(1,1-dimethylpropylsulfanyl)ethoxy, 2-(2,2-dimethylpropylsulfanyl)ethoxy, 2-hexylsulfanylethoxy, 3-methylsulfanylpropoxy, 3-ethylsulfanylpropoxy, 3-propylsulfanylpropoxy, 3-isopropylsulfanylpropoxy, 3-n-butylsulfanylpropoxy, 3-isobutylsulfanylpropoxy, 3-sec-butylsulfanylpropoxy, 3-tert-butyl sulfanylpropoxy, 3-pentylsulfanylpropoxy, 3-(1,1-dimethylpropylsulfanyl)propoxy, 3-(2,2-dimethylpropylsulfanyl)propoxy, 3-hexylsulfanylpropoxy, 2-methyl-3-methylsulfanylpropoxy, 2-methyl-3-isopropylsulfanylpropoxy, 2-methyl-3-(2,2-dimethylpropylsulfanyl)-propoxy, 2,3-bis-methylsulfanylpropoxy, 1-methyl-2,3-bis-methylsulfanylpropoxy are mentioned.

Preferable one is C_{1-3} alkyl sulfanyl C_{2-4} alkoxy. More preferable is 3-methylsulfanylpropoxy.

[0084] A "C_{1-6} alkyl sulfonyl C_{1-6} alkoxy" group means a group in which the "C_{1-6} alkylsulfonyl" group of the above-mentioned definition is mono- or di-substituted on the "C_{1-6} alkoxy" group of the above-mentioned definition. When the C_{1-6} alkyl sulfonyl groups are di-substituted, each C_{1-6} alkyl sulfonyl group may be the same or different.

A preferable group is a group which is mono-substituted by a C_{1-6} alkyl sulfonyl group.

As this group, for example, 2-methylsulfonylethoxy, 2-ethylsulfonylethoxy, 2-propylsulfonylethoxy, 2-isopropylsulfonylethoxy, 2-n-butylsulfonylethoxy, 2-isobutylsulfonylethoxy, 2-sec-butylsulfonylethoxy, 2-tert-butylsulfonylethoxy, 2-pentylsulfonylethoxy, 2-(1,1-dimethylpropylsulfonyl)ethoxy, 2-(2,2-dimethylpropylsulfonyl)ethoxy, 2-hexylsulfonylethoxy, 3-methylsulfonylpropoxy, 3-ethylsulfonylpropoxy, 3-propylsulfonylpropoxy, 3-isopropylsulfonylpropoxy, 3-n-butylsulfonylpropoxy, 3-isobutylsulfonylpropoxy, 3-sec-butylsulfonylpropoxy, 3-tert-butylsulfonylpropoxy, 3-pentylsulfonylpropoxy, 3-(1,1-dimethylpropylsulfonyl)propoxy, 3-(2,2-dimethylpropylsulfonyl)propoxy, 3-hexylsulfonylpropoxy, 2-methyl-3-methylsulfonylpropoxy, 2-methyl-3-isopropylsulfonylpropoxy, 2-methyl-3-(2,2-dimethylpropylsulfonyl)-propoxy, 2,3-bis-methylsulfonylpropoxy, 1-methyl-2,3-bis-methylsulfonylpropoxy are mentioned.

Preferable one is C_{1-3} alkyl sulfonyl C_{2-4} alkoxy. More preferable is 3-methanesulfonylpropoxy.

[0085] A "halo C_{1-6} alkylamino C_{1-6} alkyl" group means a group in which an amino group, on which the "halo C_{1-6} alkyl" group of the above-mentioned definition is mono- or di-substituted, is mono- or di-substituted on the "C_{1-6} alkyl" group of the above-mentioned definition. A preferable group is a group which is mono-substituted by an amino group on which the halo C_{1-6} alkyl group is mono-substituted.

As this group, for example, 2-fluoroethylaminomethyl, 2-chloroethylaminomethyl, 2-bromoethylaminomethyl, 3-fluoropropylaminomethyl, 3-chloropropylaminomethyl, 4-fluorobutylaminomethyl, 4-chlorobutylaminomethyl, 1,1-difluoroethylaminomethyl, 1,1-difluoropropylaminomethyl, 1,1-difluoro-2-methylpropylaminomethyl, 2,2,2-trifluoroethylaminomethyl, 3,3,3-trifluoropropylaminomethyl, 4,4,4-trifluorobutylaminomethyl, 2,2,3,3,3-pentafluoropropylaminomethyl, 1-(2,2,2-trifluoroethylamino)-ethyl, 2-(2,2,2-trifluoroethylamino)-ethyl, 1-methyl-1-(2,2,2-trifluoroethylamino)-ethyl, bis-(2,2,2-trifluoroethyl) aminomethyl, are mentioned.

Preferable one is halo C_{1-3} alkylamino C_{1-3} alkyl group. More preferable is 2,2,2-trifluoroethyl aminomethyl.

[0086] As "C_{3-8} cycloalkyloxy" group, cyclopropyloxy, cyclobutoxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cycloheptyloxy, cyclooctyloxy, are mentioned, for example.

Preferable one is C_{3-6} cycloalkyloxy group. More preferable is cyclopentyloxy and cyclobutoxy.

[0087] A "saturated heterocyclo oxy" group means a group in which a chemically acceptable carbon atom in the "saturated heterocycle" group of the above-mentioned definition, and an oxygen atom are combined.

As this group, for example, oxetan-3-yloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, (R)-tetrahydrofuran-3-yloxy, (S)-tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, (R)-tetrahydropyran-3-yloxy, (S)-tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, pyrrolidin-3-yloxy, piperidin-3-yloxy, piperidin-4-yloxy, tetrahydrothiopyran-4-yloxy, are mentioned.

Preferable one is oxetan-3-yloxy.

[0088] A "saturated heterocyclo oxy C_{1-6} alkyl" group means a group in which the "saturated heterocyclo oxy" group of the above-mentioned definition is mono- or di-substituted on the "C_{1-6} alkyl" group of the above-mentioned definition. When the saturated heterocyclo oxy groups are di-substituted, each saturated heterocyclo oxy group is the same or different.

As this group, for example, oxetan-3-yloxymethyl, tetrahydrofuran-3-yloxymethyl, (R)-tetrahydrofuran-3-yloxymethyl, (S)-tetrahydrofuran-3-yloxymethyl, tetrahydropyran-3-yloxymethyl, (R)-tetrahydropyran-3-yloxymethyl, (S)-tetrahydropyran-3-yloxymethyl, tetrahydropyran-4-yloxymethyl, pyrrolidin-3-yloxymethyl, piperidine-3-yloxymethyl, piperidin-4-yloxymethyl, tetrahydrothiopyran-4-yloxymethyl, 1-(oxetan-3-yloxy)-ethyl, 1-(tetrahydropyran-4-yloxy)-ethyl, 2 -(oxetan-3-yloxy)-ethyl, 2-(tetrahydropyran-4-yloxy)-ethyl, etc. are mentioned.

Preferable one is saturated heterocyclo oxy C_{1-3} alkyl group. More preferable are oxetan-3-yloxymethyl, (R)-tetrahydrofuran-3-yloxymethyl, (S)-tetrahydrofuran-3-yloxymethyl, (R)-tetrahydropyran-3-yloxymethyl, (S)-tetrahydropyran-3-yloxymethyl, and tetrahydropyran-4-yloxymethyl.

[0089] A "saturated heterocyclo C_{1-6} alkoxy" group means a group in which the "saturated heterocyclo" group of the above-mentioned definition is mono- or di-substituted on the "C_{1-6} alkoxy" group of the above-mentioned definition. When the saturated heterocycle groups are di-substituted, each saturated heterocycle group is the same or different.

As this group, for example, (3-pyrrolidinyl)methoxy (namely, pyrrolidin-3-ylmethoxy), (4-

piperidinyl)methoxy, oxetan-3-ylmethoxy, (4-tetrahydropyranyl)methoxy, 2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy, 2-(1-piperidinyl)ethoxy, 2-(4-morpholinyl)ethoxy, 2-(4-thio morpholinyl)ethoxy, 2-(1-piperazinyl)ethoxy, 2-oxetan-3-ylethoxy, 2-(4-tetrahydropyranyl) ethoxy, 2-(4-tetrahydropyranyl)propoxy are mentioned.

Preferable one is saturated heterocyclo C_{1-3} alkoxy group. More preferable is oxetan-3-ylmethoxy.

[0090] A "C_{6-10} aryl C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy" group means a group in which the "C_{6-10} aryl C_{1-6} alkoxy" group of the above-mentioned definition is mono- or di-substituted on the "C_{1-6} alkoxy" group of the above-mentioned definition. When the C_{6-10} aryl C_{1-6} alkoxy group is di-substituted, each C_{6-10} aryl C_{1-6} alkoxy group is the same or different.

As this group, for example, 2-benzyloxyethoxy, 2-naphthlmethyloxyethoxy, 2-(1-phenylethyloxy)-ethoxy, 2-(2-phenylethyloxy)-ethoxy, 2-(2-naphthylethyloxy)-ethoxy, 2-(3,3-diphenylpropoxy)-ethoxy, 3-benzyloxypropoxy, 3-naphthlmethyloxypropoxy, 3-(1-phenylethyloxy)-propoxy, 3-(2-phenylethyloxy)-propoxy, 3-(2-naphthylethyloxy)-propoxy, 3-(3,3-diphenylpropoxy)-propoxy, 3-benzyloxy-2-methylpropoxy, 2,3-bis-benzyloxypropoxy are mentioned.

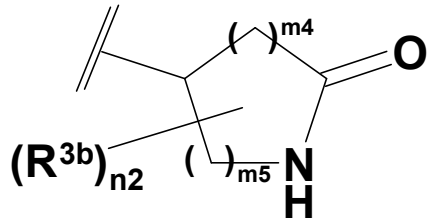
Preferable one is C_{6-10} aryl C_{1-3} alkyl C_{1-3} alkoxy group. More preferable is 2-benzyloxyethoxy.

[0091] The case as used in "-$(CH_2)_m$-X^a-(C=O)-" where X^a is a "bond" means "-$(CH_2)_m$-(C=O)-".

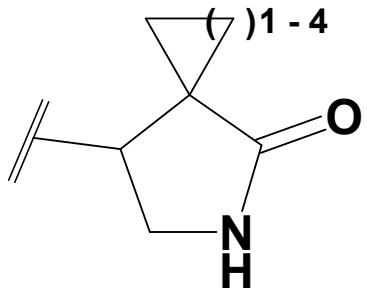
[0092] In the general Formula [I], R^3 is optionally substituted on carbon atoms in heterocycle within the chemically acceptable range, and is not substituted on heteroatoms.

[0093] In the general formula [Ib], R^{3a} and R^{3b} on heterocycles denoted by seven kinds of formulae for the ring Cy^a are optionally substituted on carbon atoms in the heterocycle within the chemically acceptable range, and are not substituted on heteroatoms.

[0094] In the case that the ring Cy^a is of the Formula:

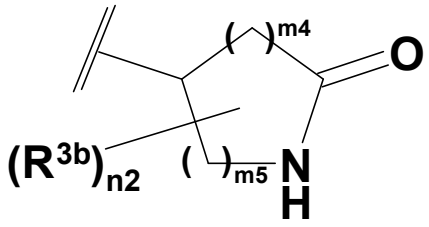


, the following Formula:

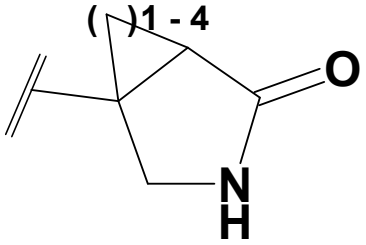


is exemplified for the compound represented by "when two R^{3b} are attached to the same carbon, they optionally form C_{3-6} cycloalkyl group together with the carbon to which they are attached".

[0095] In the case that the ring Cy^a is of the Formula:



and R^{3b} is C_{1-6} alkyl, the following Formula:



is exemplified for the compound represented by "R^{3b} optionally form C_{3-6} cycloalkyl group together with the carbon to which it is attached and the carbon adjacent thereto",.

[0096] The preferable embodiments about each group of the compound (it is also henceforth called a "compound of the present invention".) represented by the general formula [I] are explained below.

[0097] The preferable embodiment of the ring Cy is C_{6-10} aryl. The preferable examples of the ring Cy are phenyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, 1-cyclohexenyl. A more preferable ring Cy is phenyl.

The preferable example of n1 is 1, 2, 3 or 4. More preferable n1 is 1.

[0098] The preferable embodiment of R^1 is

(1) a halogen atom,

(2) hydroxy,

(3) carboxy,

(4) a C_{1-5} alkyl group,

(5) a C_{1-4} alkoxy group,

(6) a C_{3-6} cycloalkyl group,

(7) a halo C_{1-4} alkyl group,

(8) a hydroxy C_{1-4} alkyl group,

(9) a C_{1-4} alkoxy C_{1-3} alkyl group,

(10) a halo C_{1-4} alkoxy group or

(11) a carboxy C_{1-4} alkoxy group,

provided, when n1 is 2, 3 or 4, R^1 each is the same or different.

[0099] Another preferable embodiment of R^1 is

(1) a halogen atom,

(2) a C_{1-6} alkyl group,

(3) a C_{1-6} alkoxy group,

(4) a halo C_{1-6} alkyl group,

(5) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group or

(6) a halo C_{1-6} alkoxy group,

provided, when n1 is 2, 3 or 4, R^1 each is the same or different.

[0100] The preferable example of R^1 is fluoro, chloro, hydroxy, carboxy, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylpropyl, ethoxy, cyclopropyl, trifluoromethyl,

1,1-difluoroethyl, 1,1-difluoropropyl, 1,1-difluoro-2-methylpropyl, hydroxymethyl, 1-hydroxy-1-methylethyl, 1-methoxy-1-methylethyl, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 3,3,3-trifluoropropoxy or carboxymethoxy.

[0101] The preferable embodiment of R^2 is

(1) a C_{1-6} alkyl group,

(2) a C_{3-6} cycloalkyl C_{1-3} alkyl group,

(3) a C_{6-10} aryl C_{1-3} alkyl group,

(4) a saturated heterocyclo C_{1-3} alkyl group (the saturated heterocycle is of 5-membered to 6-membered saturated heterocycle having 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur),

(5) a C_{3-7} cycloalkyl group,

(6) a halo C_{1-4} alkyl group (the halos are 1 to 3 fluorine atoms),

(7) a C_{1-4} alkoxy C_{1-3} alkyl group,

(8) a halo C_{3-8} cycloalkyl group (the halos are 1 to 3 fluorine atoms),

(9) a phenyl group (the phenyl group is optionally substituted by the 1 to 4 substituents selected from

(a) a halogen atom,

(b) a C_{1-3} alkyl group,

(c) a C_{1-3} alkoxy group and

(d) a carboxy C_{1-3} alkoxy group), or

(10) a saturated heterocycle group (the saturated heterocycle is of 5-membered to 6-membered saturated heterocycle having 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur, and is optionally substituted by 1 to 4 C_{1-3} alkyl groups).

[0102] Another preferable embodiment of R^2 is a C_{6-10} aryl group (the C_{6-10} aryl group is optionally substituted by the 1 to 4 substituents selected from

(a) a halogen atom,

(b) a C_{1-6} alkyl group,

(c) a C_{1-6} alkoxy group, and

(d) a carboxy C_{1-6} alkoxy group).

[0103] The preferable examples of R^2 are ethyl, propyl, isopropyl, 2-methylpropyl, tert-butyl, 3-methylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, hexyl, cyclohexylmethyl, cyclohexylethyl, benzyl, 2-phenylethyl, 4-tetrahydropyranylmethyl, 2-(4-tetrahydropyranyl)ethyl, 2-(1-pyrrolidinyl)ethyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 3,3,3-trifluoropropyl, 4,4-difluorocyclohexyl, 2-isopropoxyethyl, 2-cyclopentylethyl, phenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 2-chloro-4-fluorophenyl, 3-fluoro-4-chlorophenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 4-methylphenyl, 2-methyl-4-fluorophenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 3-carboxy methoxyphenyl, 4-tetrahydropyranyl and 2,6-dimethyl-4-tetrahydropyranyl.

More preferable R^2 is phenyl group.

[0104] The preferable example of n2 is 0, 1 or 2.

More preferable n2 is 0 or 1.

[0105] The preferable example of m is 0, 1 or 2.

[0106] The preferable example of R^3 is methyl, ethyl or 2-hydroxyethyl.

[0107] The preferable example of X^a is a bond, NH or N-methyl.

More preferable X^a is a bond.

[0108] The preferable example of X^b is NH.

[0109] The preferable example of R^4 is a hydrogen atom or methyl.

[0110] The preferable embodiments of each group of the compound (it is also henceforth called a "compound of the present invention".) represented by the general formula [Ib] are explained below.

[0111] The preferable embodiment of the ring Cy is C_{6-10} aryl. The preferable examples of the ring Cy are phenyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, 1-cyclohexenyl. A more preferable ring Cy is phenyl.

The preferable example of n1 is 1, 2, 3 or 4. More preferable n1 is 1 or 2.

[0112] The preferable embodiment of R^{1a} is

(1) a halogen atom,

(2) a C_{1-6} alkyl group,

(3) a C_{1-6} alkoxy group,

(4) a C_{3-6} cycloalkyl group,

(5) a halo C_{1-6} alkyl group,

(6) a hydroxy C_{1-6} alkyl group,

(7) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group,

(8) a halo C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group,

(9) a C_{1-6} alkylsulfonyl C_{1-6} alkyl group,

(10) a halo C_{1-6} alkylamino C_{1-6} alkyl group,

(11) a halo C_{1-6} alkoxy group,

(12) a carboxy C_{1-6} alkoxy group,

(13) a saturated heterocyclo C_{1-6} alkyl group (the saturated heterocycle is of 4-membered to 6-membered saturated heterocycle having 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur) or

(14) a saturated heterocyclo oxy C_{1-6} alkyl group (the saturated heterocycle is of 4-membered to 6-membered saturated heterocycle having 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur),

, provided when n1 is 2, 3 or 4, R^{1a} each is the same or different.

[0113] Another preferable embodiment of R^{1a} is

(1) a halogen atom,

(2) a C_{1-6} alkyl group,

(3) a C_{1-6} alkoxy group,

(4) a halo C_{1-6} alkyl group,

(5) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group,

(6) a halo C_{1-6} alkoxy group or

(7) a halo C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group,

provided, when n1 is 2, 3 or 4, R^{1a} each is the same or different.

[0114] Another preferable embodiment of R^{1a} is

(1) a halogen atom,

(2) a C_{1-6} alkyl group,

(3) a halo C_{1-6} alkoxy group or

(4) a halo C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group,

provided, when n1 is 2, 3 or 4, R^{1a} each is the same or different.

[0115] Preferable examples of R^{1a} are chloro, fluoro, hydroxy, carboxy, methyl, ethyl, n-butyl, tert-butyl, propyl, isopropyl, 1,1-difluoropropyl, 1,1-dimethylpropyl, 2-methylpropyl, 3,3-dimethylbut-1-enyl, 3,3-dimethyl but-1-ynyl ethoxy, propoxy, 1,1-dimethylpropoxy, 2,2-dimethylpropoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, 3,3-dimethylbutoxy, tert-butoxy, 3-methylbutoxy, cyclopropyl, trifluoromethyl, 1,1-

difluoroethyl, 1,1-difluoro-2-methylpropyl, 1,1-difluoropropyl, hydroxymethyl, 1-hydroxy-1-methylethyl, 1-hydroxy-2,2-dimethylpropyl, 1-hydroxy-2,2-dimethylbutyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, isopropoxymethyl, isobutoxymethyl, tert-butoxymethyl, (R)-sec-butoxymethyl, (S)-sec-butoxymethyl, 1-ethylpropoxymethyl, (R)-1-propoxyethyl, (S)-1-propoxyethyl, 1-ethoxy-1-methylethyl, 1-methoxy-1-methylethyl, 2,2-dimethylpropoxymethyl, 2-methoxy-1,1-dimethylethyl, 1-methyl-1-propoxy-ethyl, trifluoromethoxymethyl, 2,2,2-trifluoroethoxymethyl, 3,3,3-trifluoro propoxymethyl, (R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl, (S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimethyl-ethoxymethyl, 2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethylethoxymethyl, 2,2,2-trifluoro-1-methyl-1-trifluoromethyl-ethoxymethyl, ethanesulfonylmethyl, propane-2-sulfonylmethyl, 2,2,2-trifluoro ethanesulfonylmethyl, 2,2,2-trifluoroethyl aminomethyl, cyclopropylethynyl, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 3,3,3-trifluoropropoxy, 4,4,4-trifluorobutoxy, carboxymethoxy, isobutylsulfanyl, propane-2-sulfonyl, 2-methylpropane-1-sulfonyl, 2-methyl-propane-2-sulfonyl, 2,2-dimethylpropane-1-sulfonyl, 2,2,2-trifluoroethanesulfonyl, 3,3,3-trifluoropropanesulfonyl, 2,2-dimethylbutyryl, 2,2-dimethylpropionyl, tert-butoxycarbonyl, propylcarbamoyl, isopropylcarbamoyl, methylpropylcarbamoyl, 2,2,2-trifluoroethylcarbamoyl, isopropylmethylcarbamoyl, pyrrolidine-1-ylmethyl, (R)-tetrahydrofuran-3-yloxymethyl, (S)-tetrahydrofuran-3-yloxymethyl, (R)-tetrahydropyran-3-yloxymethyl, (S)-tetrahydropyran-3-yloxymethyl, oxetane-3-yloxymethyl and tetrahydropyran-4-yloxymethyl.

[0116] More preferable examples of R^{1a} are n-butyl, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxymethyl, 2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethyl-ethoxymethyl, (R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl, (S)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl and 2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethoxymethyl.

[0117] A preferable embodiment of R^{2a} is

(1) a C_{6-10} aryl group (the C_{6-10} aryl group is optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from

(a) a halogen atom,

(b) hydroxy,

(c) a C_{1-6} alkyl group,

(d) a C_{2-8} alkenyl group,

(e) a C_{2-6} alkynyl group,

(f) a C_{1-6} alkoxy group,

(g) a halo C_{1-6} alkyl group,

(h) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group,

(i) a halo C_{1-6} alkoxy group,

(j) a hydroxy C_{1-6} alkoxy group,

(k) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy group,

(l) a carboxy C_{1-6} alkoxy group,

(m) a C_{6-10} aryl C_{1-6} alkoxy group,

(n) a C_{1-6} alkylsulfanyl C_{1-6} alkoxy group,

(o) a C_{1-6} alkyl sulfonyl C_{1-6} alkoxy group,

(p) a C_{6-10} aryl C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy group,

(q) a saturated heterocyclo C_{1-6} alkoxy group (the saturated heterocycle is 4-membered to 6-membered saturated heterocycle having 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur and is optionally substituted by 1 to 2 C_{1-6} alkyl groups),

(r) a saturated heterocyclo oxy group (the saturated heterocycle is 4-membered to 6-membered saturated heterocycle having 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur,

(s) a C_{3-8} cycloalkyloxy group,

(t) a C_{1-6} alkoxycarbonyloxy group and

(u) a C_{1-6} alkylsulfonyl group), or

(2) A saturated heterocycle group (the saturated heterocycle is 4-membered to 6-membered saturated heterocycle having 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and is optionally substituted by 1 to 4 C_{1-6} alkyl groups).

[0118] Preferable examples of R^{2a} are ethyl, propyl, isopropyl, 2-methylpropyl, tert-butyl, 3-methylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, hexyl, cyclohexylmethyl, cyclohexylethyl, benzyl, 2-cyclopentylethyl, 2-phenylethyl, 4-tetrahydropyranylmethyl, 2-(4-tetrahydropyranyl)ethyl, 2-(1-pyrrolidinyl)ethyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 3,3,3-trifluoropropyl, 2-isopropoxyethyl, 4,4-difluorocyclohexyl, phenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 2-chloro-4-fluorophenyl, 3-fluoro-4-chlorophenyl, 5-chloro-2-fluorophenyl, 3-hydroxyphenyl, 4-hydroxyphenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 4-methylphenyl, 3,5-dimethylphenyl, 2,3-dimethylphenyl, 2,5-dimethylphenyl, 2,6-dimethylphenyl, 2-ethylphenyl, 3-ethylphenyl, 4-ethylphenyl, 3-propylphenyl, 2-isopropylphenyl, 3-isopropylphenyl,4-isopropylphenyl, 3-isobutylphenyl, 3-(3,3-dimethyl-butyl)phenyl, 3-tert-buthylphenyl, 3-(2-methylpropenyl)-phenyl, ((E)-3-propenyl)-phenyl, 3-(3,3-dimethylbut-1-ynyl)-phenyl, 2-methoxypheny, 3-methoxypheny, 4-methoxypheny, 2-ethoxyphenyl, 3-ethoxyphenyl, 4-ethoxyphenyl, 3-propoxyphenyl, 4-propoxyphenyl, 2-isopropoxyphenyl, 3-isopropoxyphenyl, 4-isopropoxyphenyl, 3-isobutoxyphenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 3-methoxymethylphenyl, 3-isopropoxymethyl-phenyl, 3-trifluoromethoxy-phenyl, 4-trifluoromethoxy-phenyl, 4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl, 4-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-phenyl, 3-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl, 3-(2-hydroxyethoxy)-phenyl, 3-(2-methoxyethoxy)-phenyl, 3-carboxymethoxyphenyl, 3-benzyloxyphenyl, 4-benzyloxyphenyl, 3-(3-methylsulfanylpropoxy)-phenyl, 3-(3-methanesulfonylpropoxy)-phenyl, 3-(2-benzyloxyethoxy)-phenyl, 3-(3-methyloxetan-3-ylmethoxy)-phenyl, 3-(oxetan-3-yloxy)-phenyl, 3-cyclopentyloxyphenyl, 3-cyclobutoxyphenyl, 3-tert-buthoxycarbonyloxyphenyl, 3-methanesulfonylphenyl, 4-tetrahydropyranyl, 2,6-dimethyl-4-tetrahydropyranyl, 4-fluoro-2-methyl-phenyl, 4-fluoro-3-(2-hydroxyethoxy)-phenyl, 4-fluoro-3-(2-methoxyethoxy)-phenyl, 2-fluoro-3-(2-methoxyethoxy)-phenyl, 2-fluoro-5-(2-methoxyethoxy)-phenyl, 2-fluoro-3-(2-methoxyethoxy)-phenyl, 2-fluoro-3-methoxy-phenyl, 4-fluoro-3-methoxy-phenyl, 2-fluoro-5-methoxy-phenyl, 3-fluoro-5-methoxy-phenyl, 3-ethoxy-4-fluoro-phenyl, 3-ethoxy-2-fluoro-phenyl, 5-ethoxy-2-fluoro-phenyl, 3-ethoxy-5-fluoro-phenyl, 4-fluoro-3-isopropoxyphenyl, 2-fluoro-5-isopropoxyphenyl, 3-fluoro-5-isopropoxyphenyl, 2-fluoro-3-isopropoxyphenyl, and 4-fluoro-3-propoxy-phenyl.

[0119] More preferable examples of R^{2a} are phenyl, 4-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl and 4-fluorophenyl.

[0120] A preferable example of n2 is 0, 1 or 2.

More preferable n2 is 0 or 1.

[0121] A preferable example of m2 is 1 or 2, and

a preferable example of m3 is 1 or 2,

provided, the sum of m2 and m3 is 3 or 4.

[0122] A preferable example of m4 is 1 or 2, and

a preferable example of m5 is 0, 1 or 2,

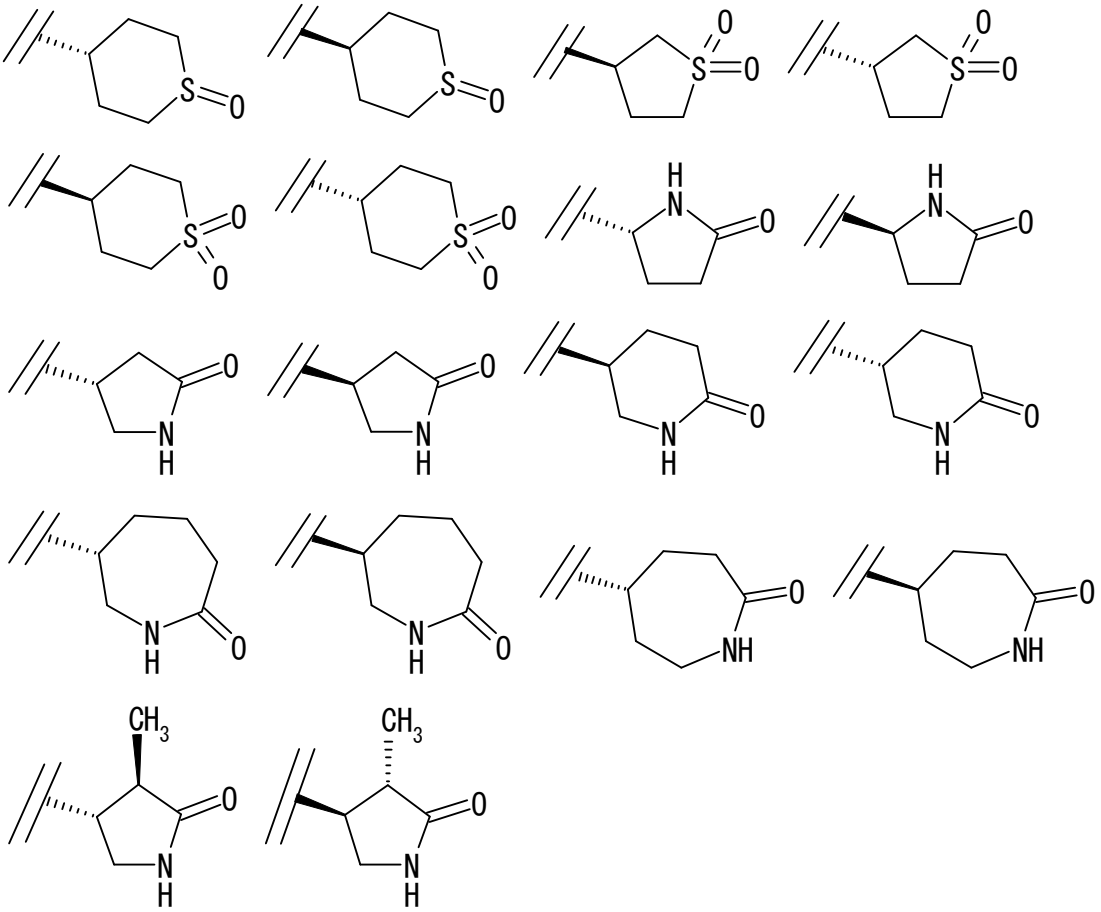
provided, the sum of m4 and m5 is 2, 3 or 4.

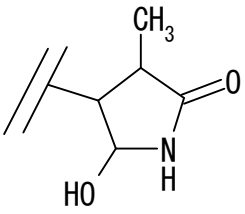
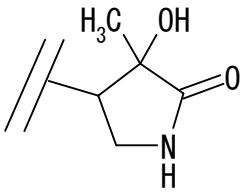
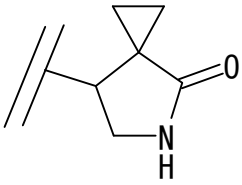
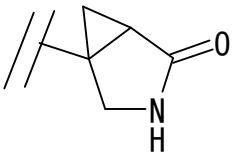
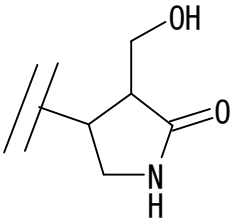
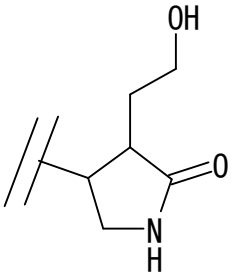
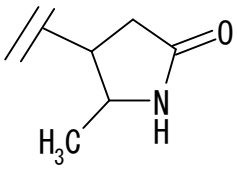
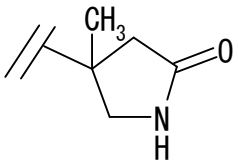
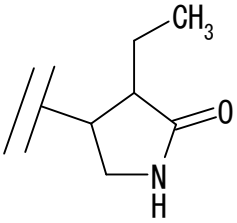
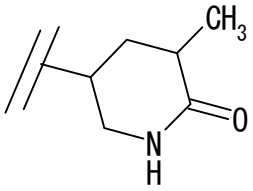
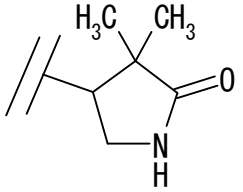
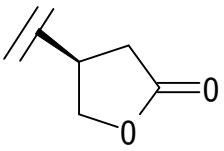
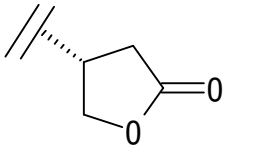
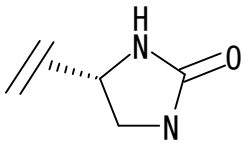
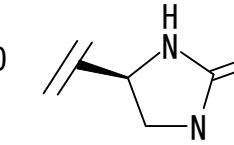
[0123] A preferable example of m6 is 0 or 1, and
a preferable m7 is 0, 1 or 2,
provided, the sum of m6 and m7 is 1 or 2.

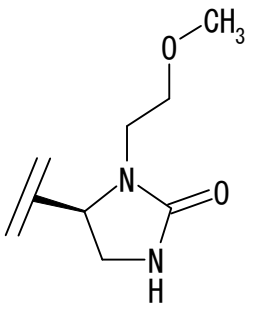
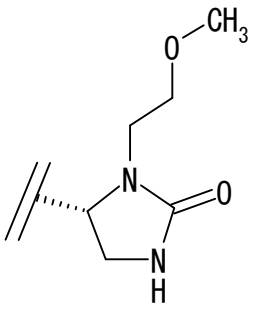
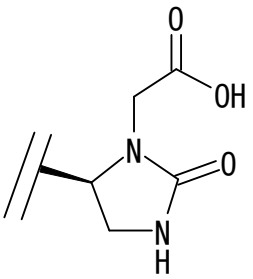
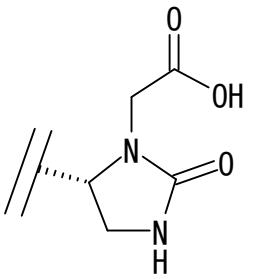
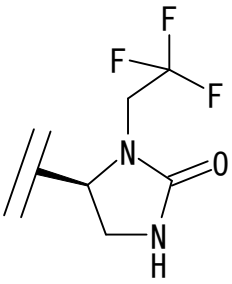
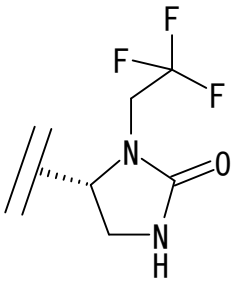
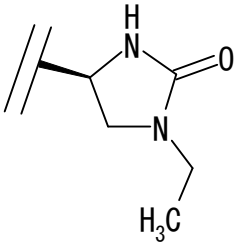
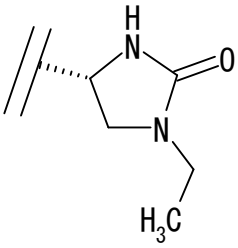
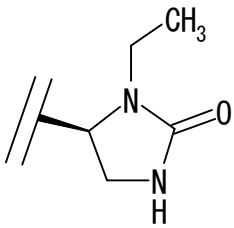
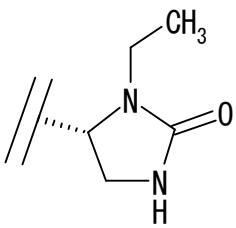
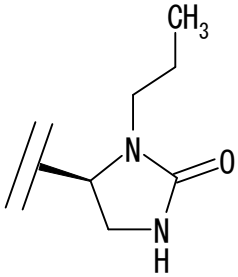
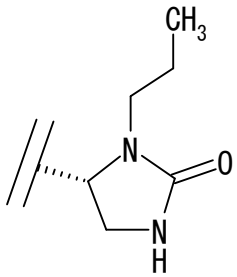
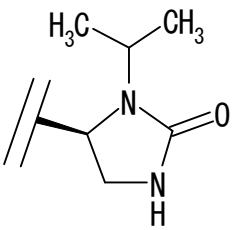
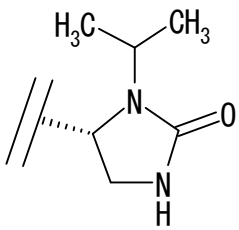
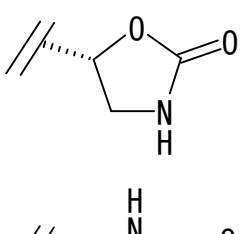
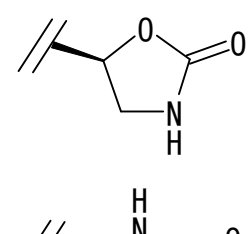
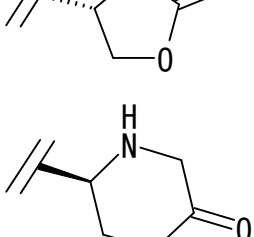
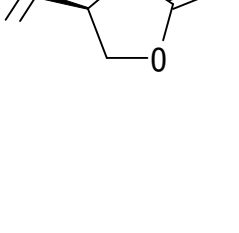
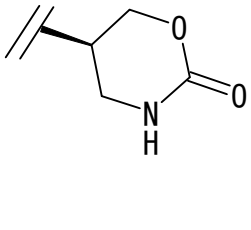
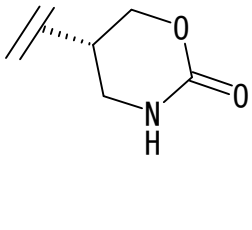
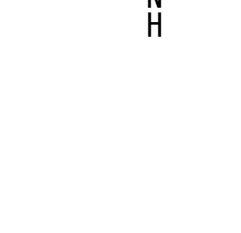
[0124] A preferable example of m8 is 1.

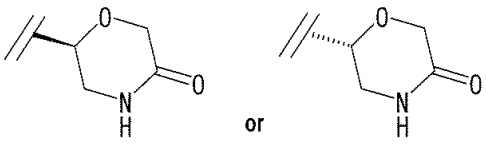
A preferable example of m9 is 1.

[0125] Preferable examples of the ring Cy^a are

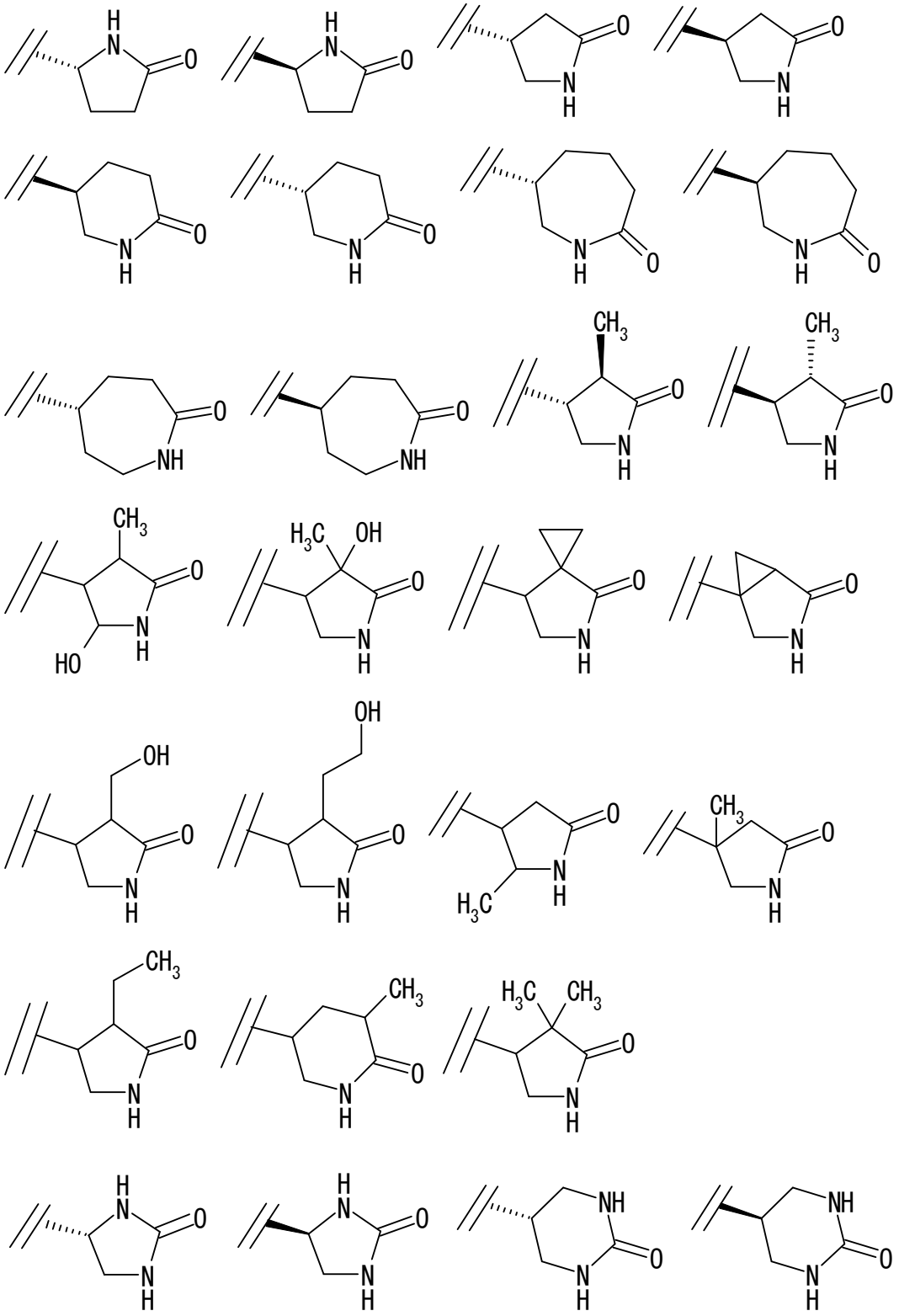


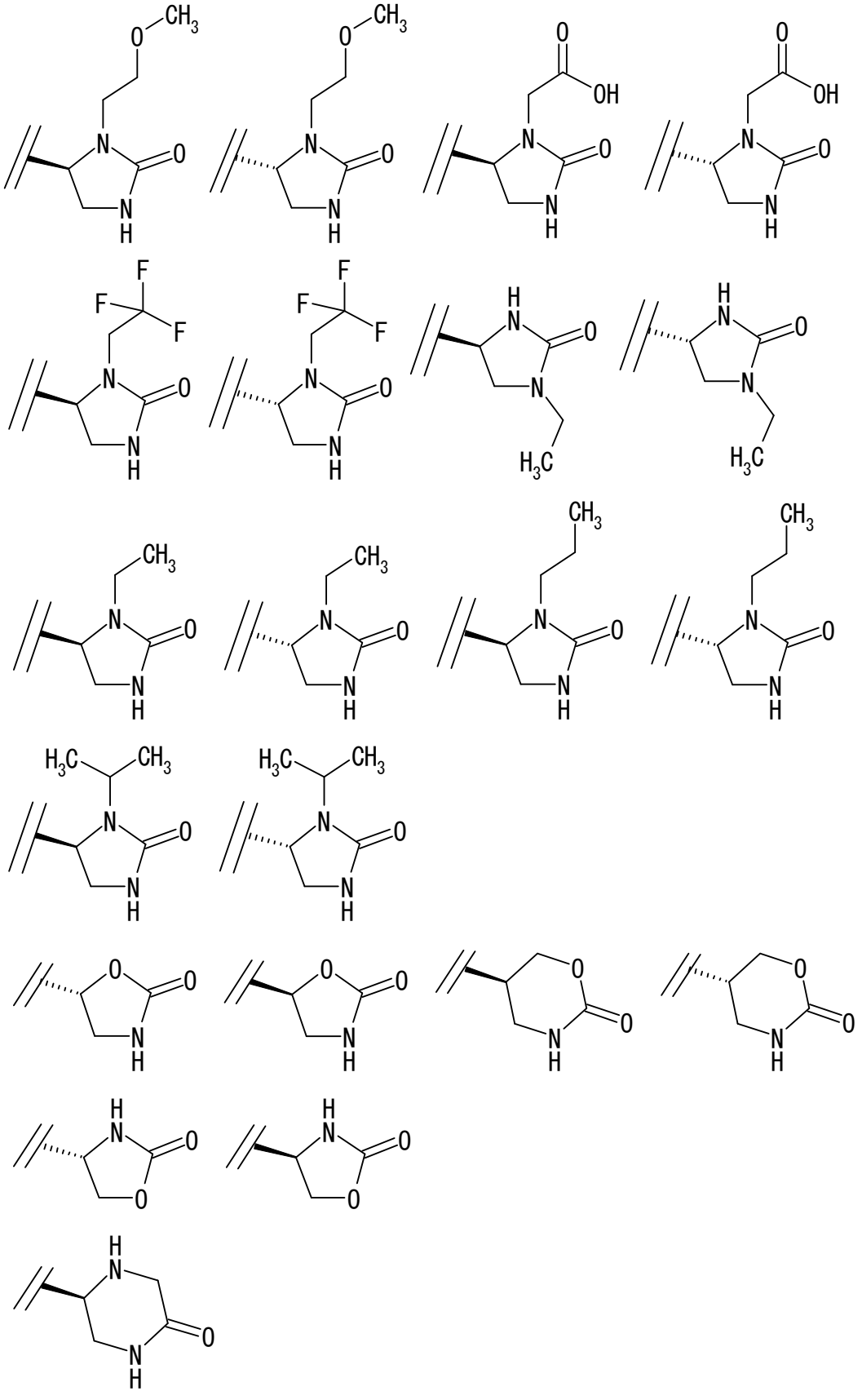
















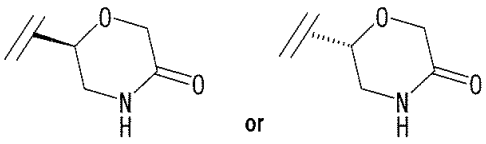
























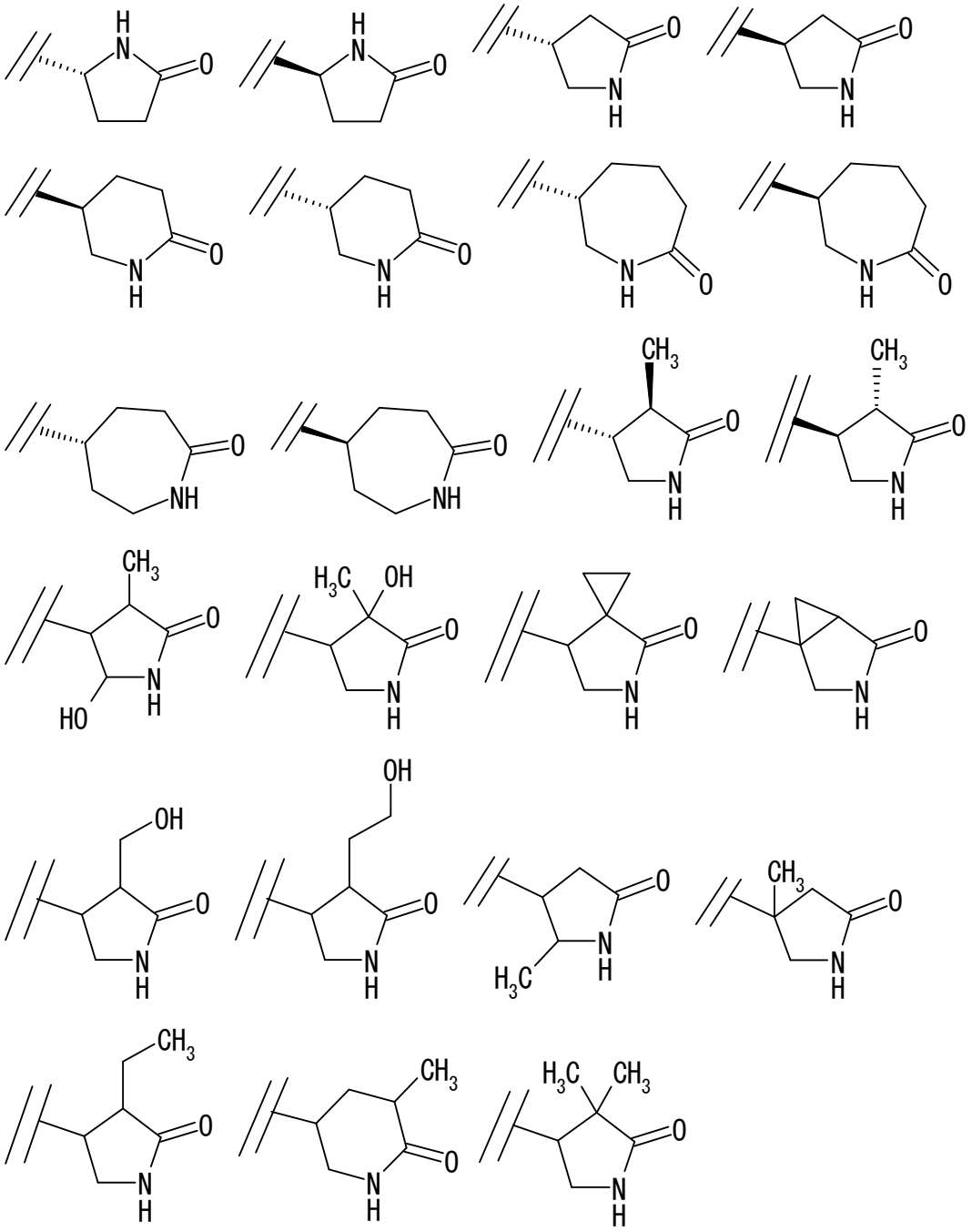
[0126] Other preferable examples of the ring Cy^a are

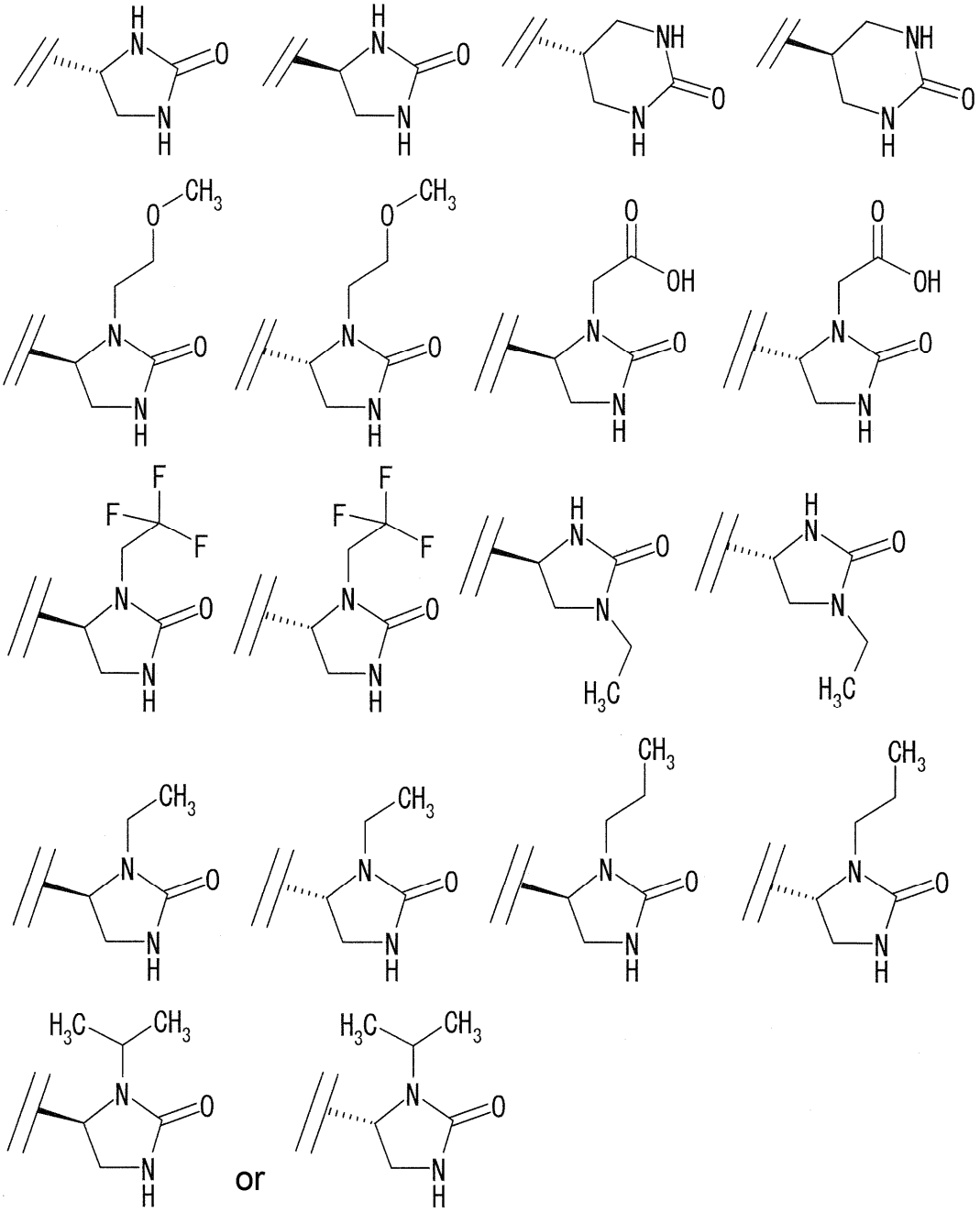






[0127] More preferable examples of the ring Cy^a are





[0128] A preferable example of R^{3a} is hydroxy, methyl, ethyl or 2-hydroxyethyl.

[0129] A more preferable example of R^{3a} is methyl.

[0130] A preferable example of R^{3b} is hydroxy, methyl, ethyl, 2-hydroxyethyl, cyclopropyl group which is formed by combining two methyl groups attached on the same carbon with the carbon to which they are attached, or cyclopropyl group which is formed by joining two methyl groups together with the adjacent carbons to which they are attached.

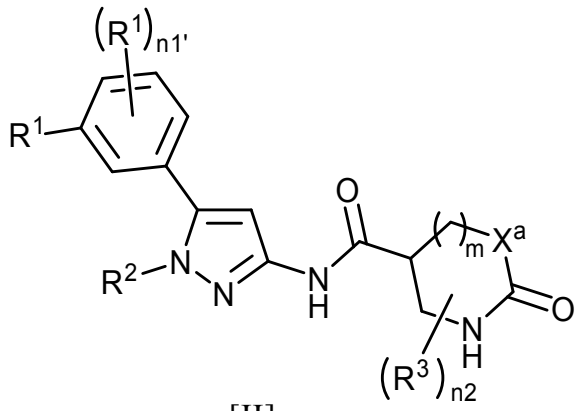
[0131] A more preferable example of R^{3b} is methyl.

[0132] A preferable example of R^{4b} is hydrogen atom, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, carboxymethyl, 2,2,2-trifluoroethyl or 2-methoxyethyl.

[0133] A more preferable example of R^{4b} is hydrogen atom.

[0134] A certain preferable embodiment of the compound of the present invention is a compound in

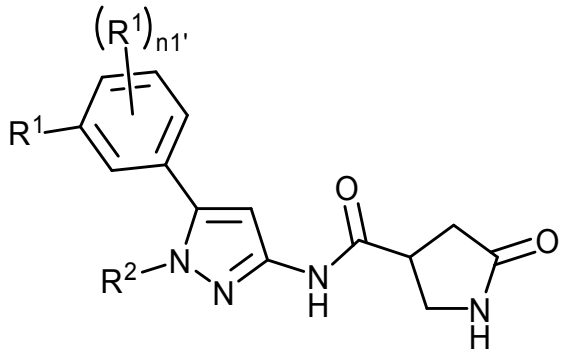
general formula [I] wherein the ring Cy is phenyl, n1 is 1, 2, 3 or 4 and X^b is NH, and the compound is represented by the general formula [II]:



[II]

wherein n1' is 0, 1, 2 or 3, and each of other symbols is the same as those defined above.

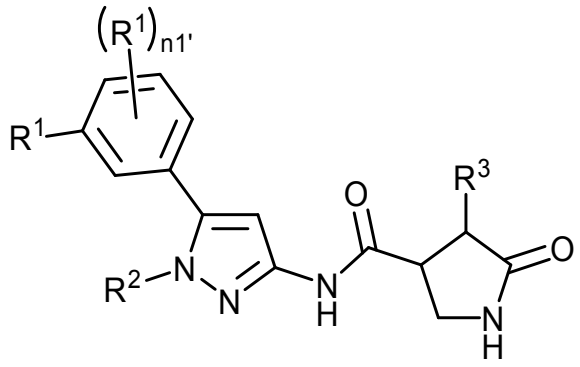
[0135] Another preferable embodiment of the compound of the present invention is a compound in general formula [I] wherein the ring Cy is phenyl, n1 is 1, 2, 3 or 4, n2 is 0, m is 1, X^a is a bond and X^b is NH, and the compound is represented by the general formula [III]:



[III]

wherein n1' is 0, 1, 2 or 3, and each of other symbols is the same as those defined above.

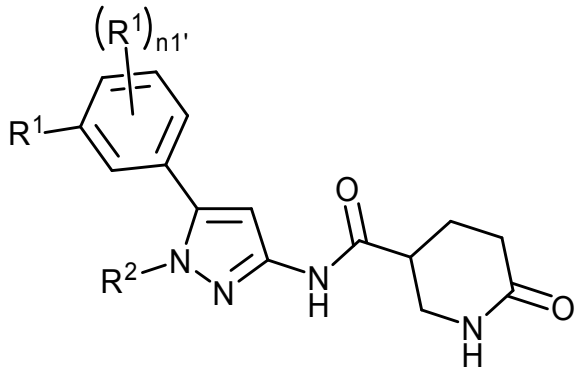
[0136] Another preferable embodiment of the compound of the present invention is a compound in general formula [I] wherein the ring Cy is phenyl, n1 is 1, 2, 3 or 4, n2 is 1, m is 1, X^a is a bond and X^b is NH, and the compound is represented by the general formula [IV]:



[IV]

wherein n1' is 0, 1, 2 or 3, and each of other symbols is the same as those defined above.

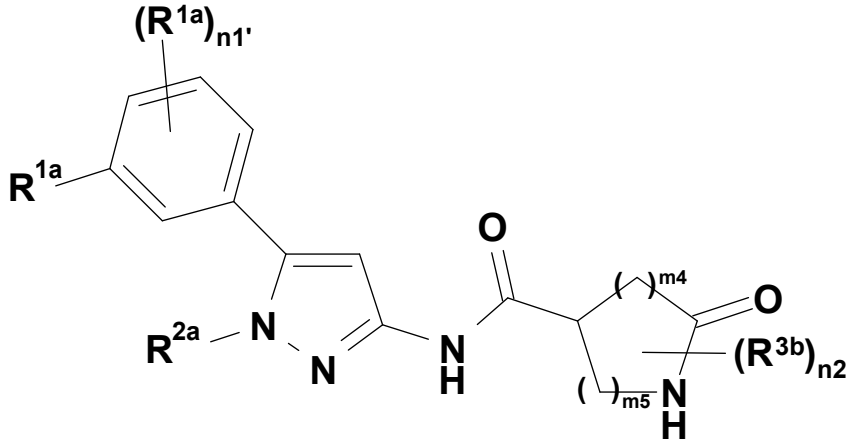
[0137] Another preferable embodiment of the compound of the present invention is a compound in general formula [I] wherein the ring Cy is phenyl, n1 is 1, 2, 3 or 4, n2 is 0, m is 2, X^a is a bond and X^b is NH, and the compound is represented by the general formula [V]:



[V]

wherein n1' is 0, 1, 2 or 3, and each of other symbols is the same as those defined above.

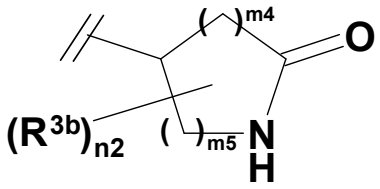
[0138] A certain preferable embodiment of the compound of the present invention is a compound represented by the general Formula [VI]:



[VI]

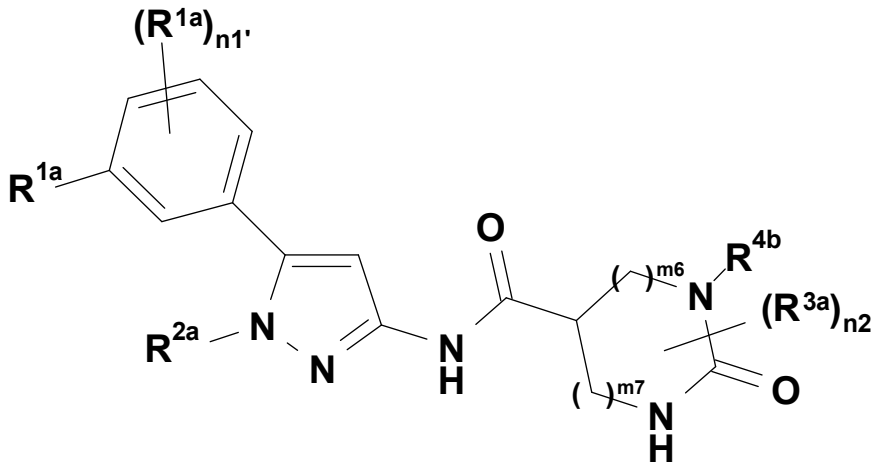
wherein, n1' is 0, 1, 2 or 3, and other symbols are the same as defined above, and

the compound is that in the general Formula [Ib], wherein the ring Cy is phenyl and the ring Cy^a is represented by the Formula:



.

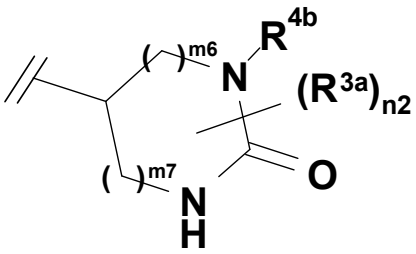
[0139] Another preferable embodiment of the compound of the present invention is a compound represented by the general Formula [VII]:



[VII]

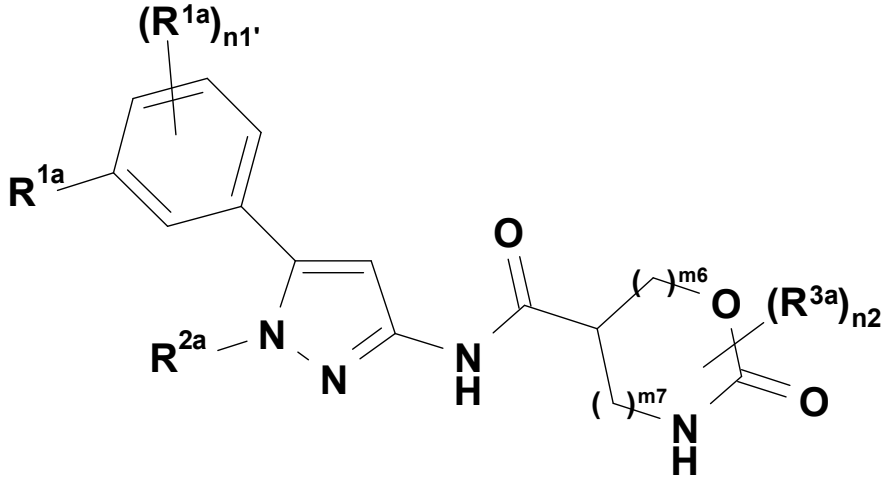
wherein, n1' is 0, 1, 2 or 3, and other symbols are the same as defined above, and

the compound is that in the general Formula [Ib], wherein the ring Cy is phenyl and the ring Cy^a is represented by the Formula:



.

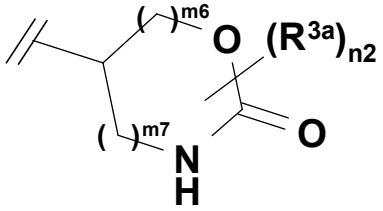
[0140] Another preferable embodiment of the compound of the present invention is a compound represented by the general Formula [VIII]:



[VIII]

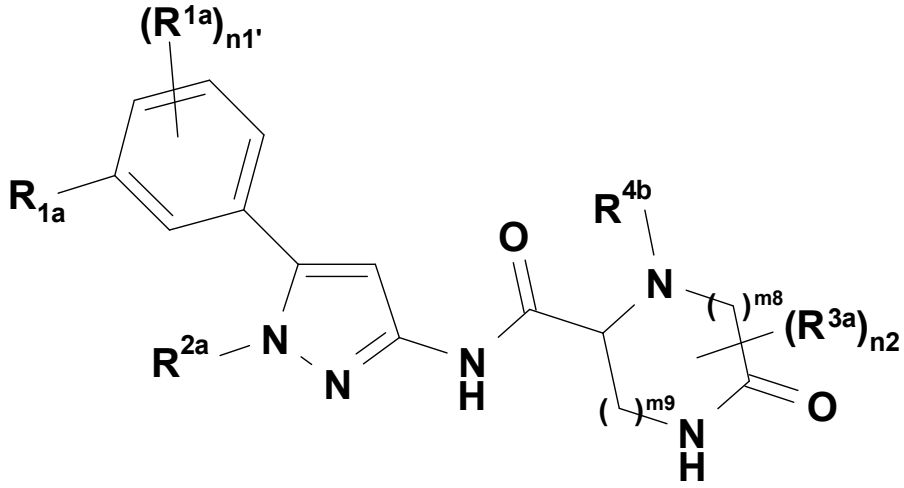
wherein, n1' is 0, 1, 2 or 3, and other symbols are the same as defined above, and

the compound is that in the general Formula [Ib], wherein the ring Cy is phenyl and the ring Cy^a is represented by the Formula:



.

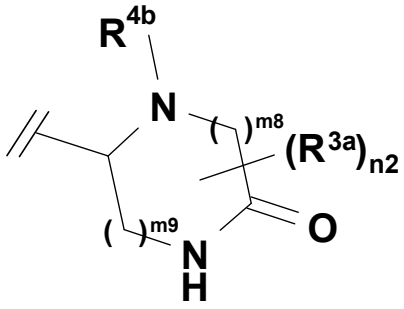
[0141] Another preferable embodiment of the compound of the present invention is a compound represented by the general Formula [IX]:



[IX]

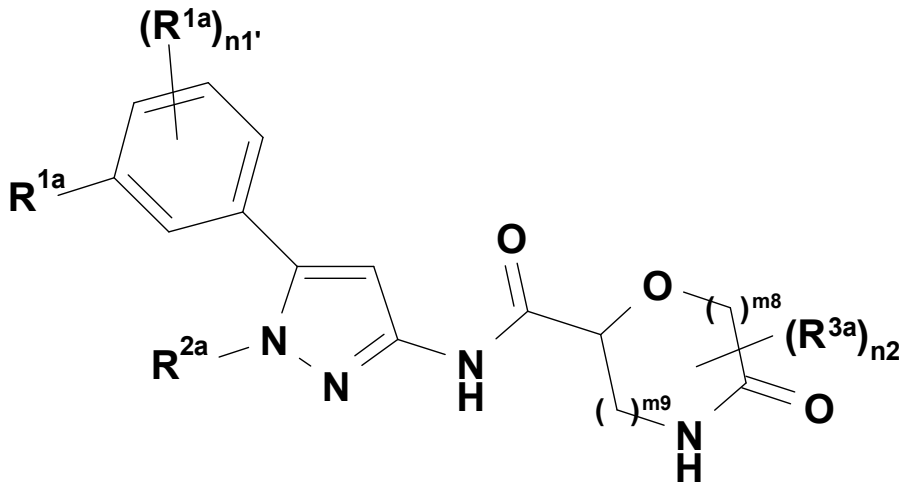
wherein, n1' is 0, 1, 2 or 3, and other symbols are the same as defined above, and

the compound is that in the general Formula [Ib], wherein the ring Cy is phenyl and the ring Cy^a is represented by the Formula:



.

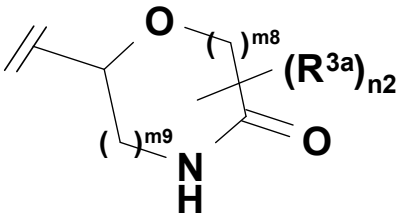
[0142] Another preferable embodiment of the compound of the present invention is a compound represented by the general Formula [X]:



[X]

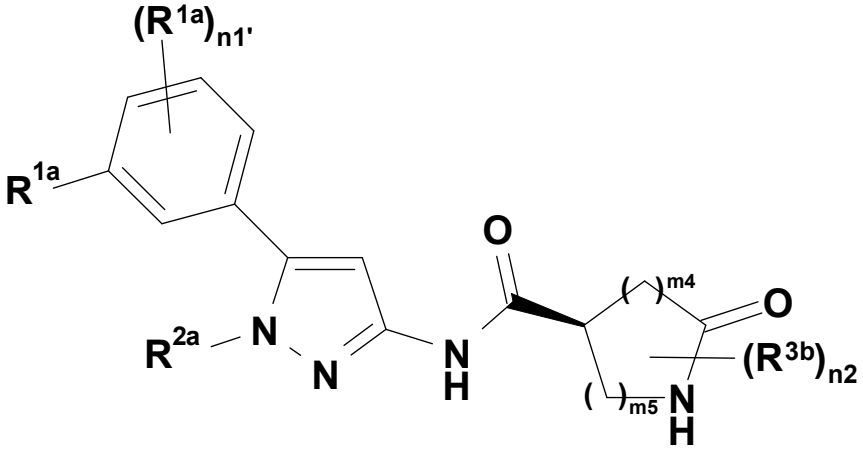
wherein, n1' is 0, 1, 2 or 3, and other symbols are the same as defined above, and

the compound is that in the general Formula [Ib], wherein the ring Cy is phenyl and the ring Cy^a is represented by the Formula:



.

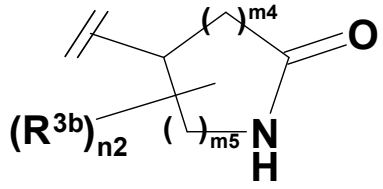
[0143] Another preferable embodiment of the compound of the present invention is a compound represented by the general Formula [XI]:



[XI]

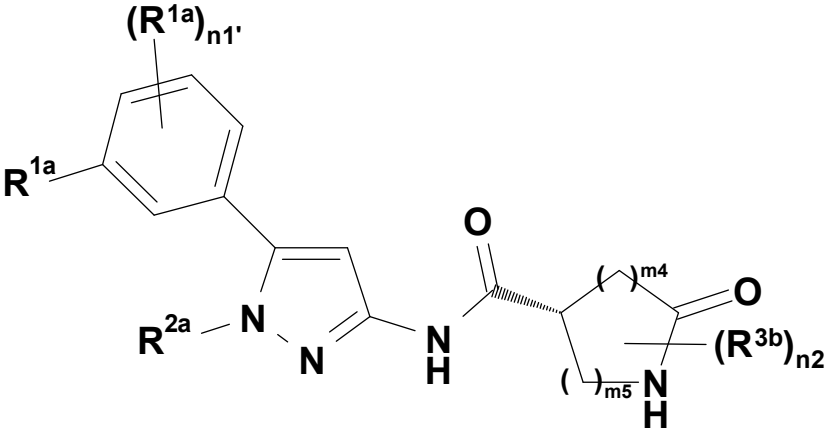
wherein, n1' is 0, 1, 2 or 3, and other symbols are the same as defined above, and

the compound is that in the general Formula [Ib], wherein the ring Cy is phenyl and the ring Cy^a is represented by the Formula:



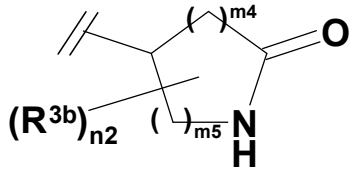
.

[0144] Another preferable embodiment of the compound of the present invention is a compound represented by the general Formula [XII]:



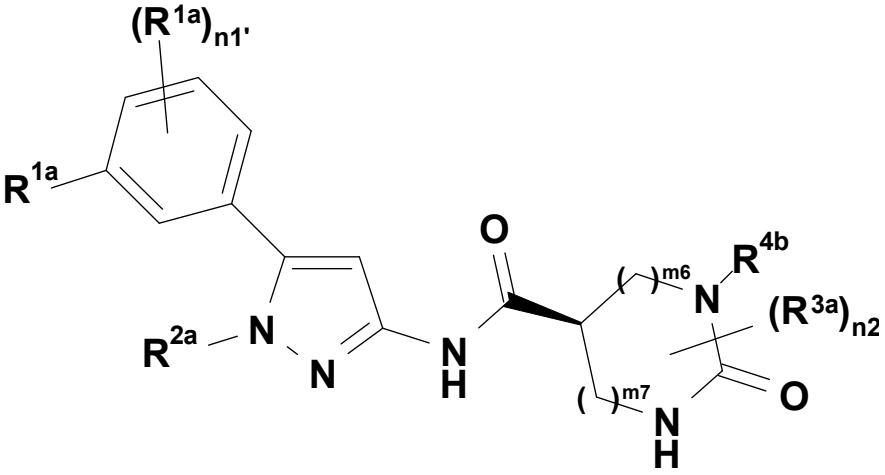
[XII]

wherein, n1' is 0, 1, 2 or 3, and other symbols are the same as defined above, and
the compound is that in the general Formula [Ib], wherein the ring Cy is phenyl and the ring Cy^a is represented by the Formula:



.

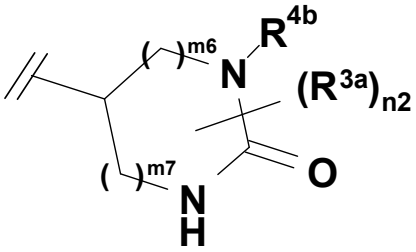
[0145] Another preferable embodiment of the compound of the present invention is a compound represented by the general Formula [XIII]:



[XIII]

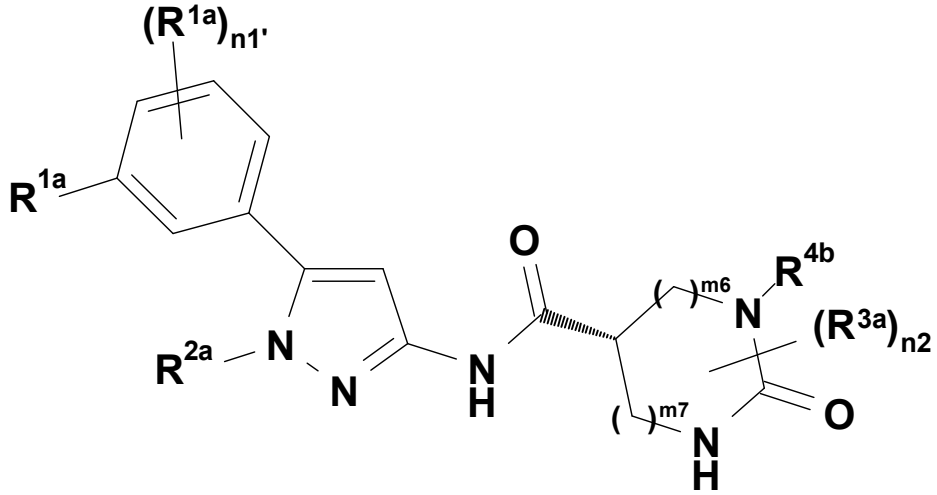
wherein, n1' is 0, 1, 2 or 3, and other symbols are the same as defined above, and

the compound is that in the general Formula [Ib], wherein the ring Cy is phenyl and the ring Cy^a is represented by the Formula:



.

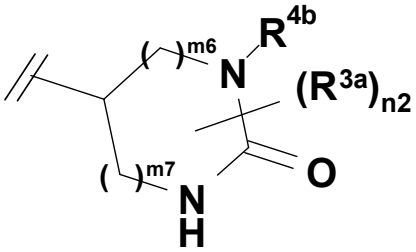
[0146] Another preferable embodiment of the compound of the present invention is a compound represented by the general Formula [XIV]:



[XIV]

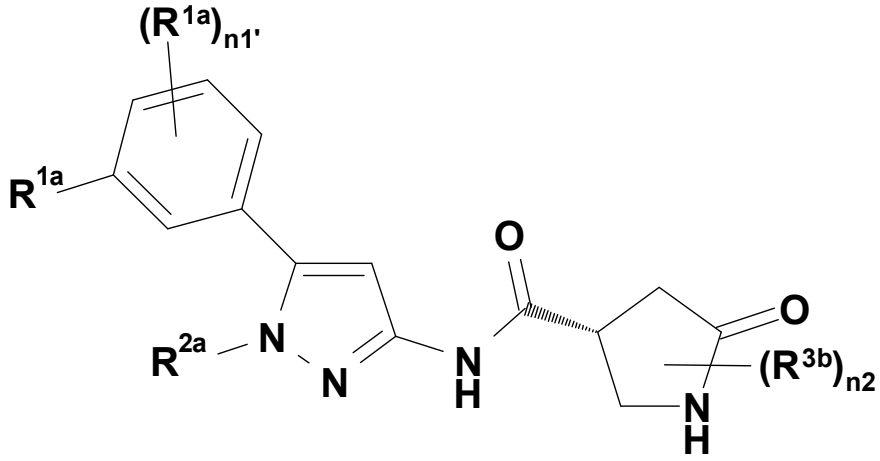
wherein, n1' is 0, 1, 2 or 3, and other symbols are the same as defined above, and

the compound is that in the general Formula [Ib], wherein the ring Cy is phenyl and the ring Cy^a is represented by the Formula:



.

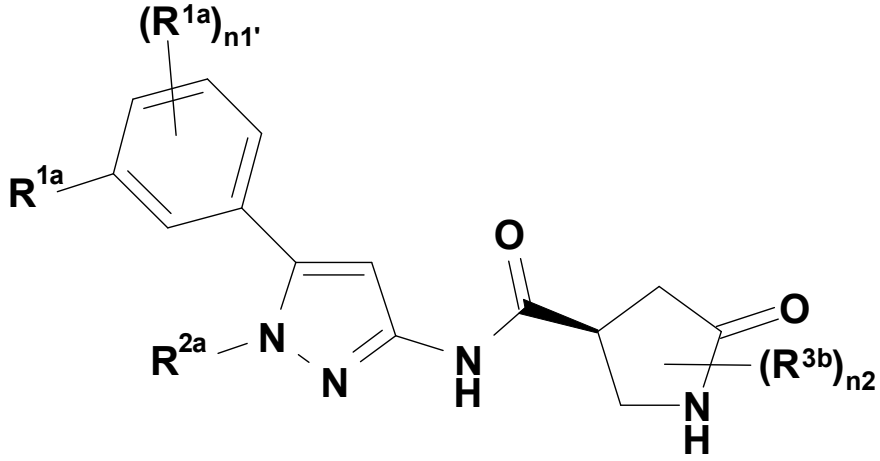
[0147] A certain preferable embodiment of the compound of the present invention is a compound represented by the general Formula [XV]:



[XV]

wherein, n1' is 0, 1, 2 or 3, and other symbols are the same as defined above.

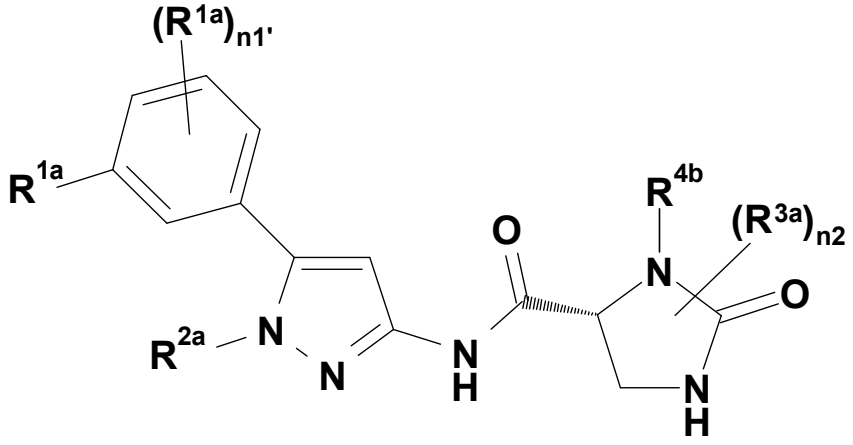
[0148] A certain preferable embodiment of the compound of the present invention is a compound represented by the general Formula [XVI]:



[XVI]

wherein, n1' is 0, 1, 2 or 3, and other symbols are the same as defined above.

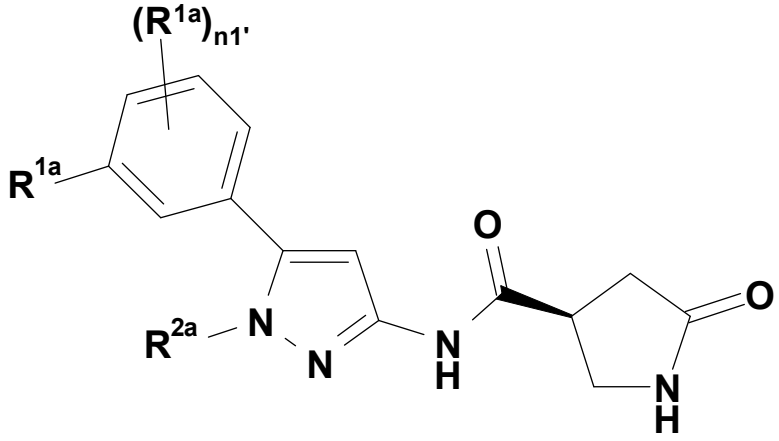
[0149] Another preferable embodiment of the compound of the present invention is a compound represented by the general Formula [XVII]:



[XVII]

wherein, n1' is 0, 1, 2 or 3, and other symbols are the same as defined above.

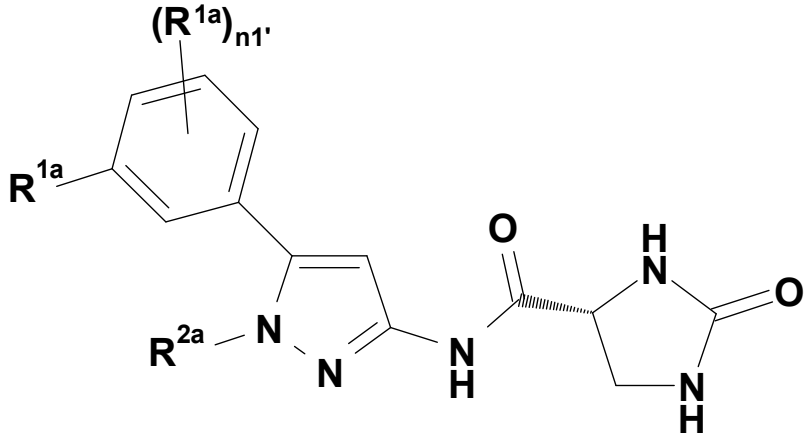
[0150] A certain preferable embodiment of the compound of the present invention is a compound represented by the general Formula [XVIII]:



[XVIII]

wherein, n1' is 0, 1, 2 or 3, and other symbols are the same as defined above.

[0151] Another preferable embodiment of the compound of the present invention is a compound represented by the general Formula [XIX]:



[XIX]

wherein, n1' is 0, 1, 2 or 3, and other symbols are the same as defined above.

[0152] A "pharmaceutically acceptable salt" of a compound of the present invention may be any nonpoisonous salt of a compound of the present invention and include any kind of salts, for example, a salt with an inorganic acid, a salt with an organic acid, a salt with an inorganic base, a salt with an organic base and a salt with amino acid.

[0153] As the salt with an inorganic acid, salt with hydrochloric acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, hydrobromic acid are included, for example.

As the salt with an organic acid, for example, salt with oxalic acid, maleic acid, citric acid, fumaric acid, lactic acid, malic acid, succinic acid, tartaric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, gluconic acid, ascorbic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid and p-toluenesulfonic acid are included.

[0154] As the salt with an inorganic base, for example, sodium salt, potassium salt, calcium salt, magnesium salt and ammonium salt are included.

As the salt with an organic base, for example, salts with methylamine, diethylamine, trimethylamine, triethylamine, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, ethylenediamine, tris

(hydroxymethyl) methylamine, dicyclohexylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, guanidine, pyridine, picoline, choline, cinchonine and meglumine are included.

As the salt with amino acid, for example, salts with lysine, arginine, aspartic acid and glutamic acid are included.

[0155] In accordance with known methods, each salt may be obtained by reacting a compound of the present invention with an inorganic base, an organic base, an inorganic acid, an organic acid or amino acid.

[0156] Various "isomers" exist in the compound of the present invention. For example, E isomer and Z isomer exist as geometrical isomers. When asymmetric carbon atoms exist, the enantiomer and the diastereoisomer as stereoisomers based on these in compounds of the present invention exist. When axial asymmetries exist, the stereoisomers based on these exist. By a case, a compound of the present invention may exist in tautomer. Therefore, these all isomers and mixtures thereof are included in the scope of the present invention.

[0157] The compounds represented by the general formulae [I] and [Ib] or pharmaceutically acceptable salts thereof may be in a form of "solvate" thereof. The "solvate" means the compounds represented by the general formulae [I] and [Ib] or pharmaceutically acceptable salts thereof to which is coordinated by a solvent molecules. The solvate which is pharmaceutically acceptable is preferred. The solvate includes, for example, hydrate, ethanolate, dimethyl sulfoxide solvate of the compounds represented by the general formulae [I] and [Ib] or pharmaceutically acceptable salts thereof. Specifically, hemihydrate, monohydrate, dihydrate or mono ethanolate of the compound represented by general formulae [I] and [Ib], or monohydrate of sodium salt of the compound represented by general formulae [I] and [Ib], or 2/3-ethanolate of dihydrochloride of them is mentioned. The solvate may be obtained in accordance with known methods.

[0158] A compound of the present invention may be labeled with isotopes (for example, ^{2}H, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S).

As a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the present invention, a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the present invention purified substantially is preferred. A compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the present invention over 80% or more of purities is more preferable.

[0159] In the present invention, prodrugs of the compounds represented by the general formulae [I] and [Ib] can also serve as a useful medicine. The "prodrug" means a derivative of the compound of the present invention which has a chemically or metabolically decomposable group, and upon administered to the living body, the derivative restores to the original compound and exerts the original drug action after decomposition by, for example, hydrolysis, solvolysis or decomposition under physiological condition. In the derivatives, a complex and a salt which are not formed by a covalent bond are also included. The prodrug is used for the absorption improvement in oral administration, or for targeting to a targeted position, for example. As a modification site to form a prodrug, functional groups with high reactivity such as hydroxy group, carboxy group, and amino group in the compound of the present invention are included.

[0160] A modifying group for hydroxy group includes, specifically, acetyl group, propionyl group, isobutyryl group, pivaloyl group, palmitoyl group, benzoyl group, 4-methylbenzoyl group, dimethylcarbamoyl group, dimethylaminomethylcarbonyl group, sulfo group, alanyl group, fumaryl group, etc. 3-Carboxybenzoyl group and 2-carboxyethylcarbonyl group which are in the form of sodium-salt are also included.

[0161] A modifying group for carboxy group includes, specifically, methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, iso-butyl group, tert-butyl group, pivaloyloxymethyl group, carboxymethyl group, dimethylaminomethyl group, 1-(acetyloxy)ethyl group, 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl group, 1-(isopropyloxycarbonyloxy)ethyl group, 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl group, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) methyl group, benzyl group, phenyl group, o-tolyl group, morpholinoethyl group, N,N-diethylcarbamoylmethyl group, phthalidyl group, etc.

[0162] A modifying group for amino group includes, specifically, tert-butyl group, docosanoyl group, pivaloylmethyloxy group, alanyl group, hexylcarbamoyl group, pentylcarbamoyl group, 3-methylthio-1-(acetylamino)propylcarbonyl group, 1-sulfo-1-(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)methyl group, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl group, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methoxycarbonyl group, tetrahydrofuranyl group and pyrrolidylmethyl group, etc.

[0163] Since a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the present invention has SGLT1 inhibitory activity, it is useful for the treatment and/or prevention of various diseases or conditions of which may be expected to be improved by regulation of SGLT1 activity, for example, diabetes, obesity, diabetic complication (for example, retinopathy, nephropathy and neuropathy which are known as microangiopathy, as well as cerebrovascular disease, ischemic heart disease and membrum-inferius arteriosclerosis obliterans which are known as macroangiopathy), hypertrophic cardiomyopathy, ischemic heart disease, cancer and constipation. Diabetes is type II diabetes mellitus preferably.

[0164] "Inhibition of SGLT1" means inhibiting the function of SGLT1, and disappearing or decreasing the activity, and, for example, means inhibiting the function of SGLT1 based on the conditions of the examples of examinations mentioned below. A preferable "inhibition of SGLT1" is "inhibition of human SGLT1". A preferable "SGLT1 inhibitor" is "human SGLT1 inhibitor".

[0165] "Treatment" means alleviating or healing symptoms or disease, and/or its accompanying symptoms.

"Prevention" means a method of delaying or preventing the onset of symptoms or disease, and/or its accompanying symptoms, a method of keeping a patient from acquiring symptoms or disease, or a method of reducing a risk of a patient acquiring symptoms or disease.

[0166] The pharmaceutical composition of the present invention is manufactured by suitably mixing a compound or a pharmaceutically acceptable salts thereof in the present invention with at least one or more sorts of pharmaceutically acceptable carriers etc. in suitable amounts in accordance with known methods in the technical field of medicinal preparation. Content amounts of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the present invention in the pharmaceutical composition change depending on dosage forms, dose, etc., but are 0.1 to 100 % of the weight to the whole pharmaceutical composition, for example.

[0167] A "pharmaceutical compositions" include oral preparations such as tablets, capsules, granules, powders, trochiscus, syrups, emulsion, and suspension, and parenteral preparations such as external preparations, suppositories, injections, ophthalmic solutions, intranasal agents, and pulmonary agents.

[0168] A "pharmaceutically acceptable carriers" includes various conventional organic or inorganic carrier substances, for example, substances in solid preparations such as excipients, disintegrators, binders, glidants and lubricants, and substances in liquid preparations such as solvents, solubilizing agents, suspending agents, isotonizing agents, buffers and soothing agents. Additives such as preservatives, antioxidants, colorants, and edulcorants, are used if needed.

[0169] The "excipients" includes ,for example, lactose, white soft sugar, D-mannitol, D-sorbitol, corn starch, dextrin, microcrystalline cellulose, crystalline cellulose, carmellose, carmellose calcium, carboxy-methyl-starch sodium, low substitiuted hydroxypropylcellulose and acacia.

The "disintegrators" include for example, carmellose, carmellose calcium, carmellose sodium, carboxy-methyl-starch sodium, cross-carmellose sodium, crospovidone, low substituted hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethyl cellulose and crystalline cellulose.

The "binders" include, for example, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, povidone, crystalline cellulose, white soft sugar, dextrin, starch, gelatin, carmellose sodium and acacia.

The "glidants" include, for example, light anhydrous silicic acid and magnesium stearate.

The "lubricants" include, for example, magnesium stearate, calcium stearate and talc.

[0170] The "solvents" include, for example, purified water, ethanol, propylene glycol, macrogol, sesame oil, corn oil and olive oil.

The "solubilizing agents" include, for example, propylene glycol, D-mannitol, benzyl benzoate, ethanol, triethanolamine, sodium carbonate and sodium citrate.

The "suspending agents" include, for example, benzalkonium chloride, carmellose, hydroxypropylcellulose, propylene glycol, povidone, methylcellulose and glyceryl monostearate.

The "isotonizing agents" include , for example, glucose, D-sorbitol, sodium chloride and D-mannitol.

The "buffers" include, for example, disodium hydrogen phosphate, sodium acetate, sodium carbonate and sodium citrate.

The "soothing agents" include, for example, benzyl alcohol.

[0171] The "preservatives" include, for example, ethyl parahydroxybenzoate, chlorobutanol, benzyl alcohol, sodium dehydroacetate, and sorbic acid.

The "antioxidants"include, for example, sodium sulfite and ascorbic acid.

The "colorants" include, for example, food colors (for example, Food Red No.2 or No. 3, Food Yellow No.4, or No. 5) and beta-carotene.

The "edulcorant" include, for example, saccharin sodium, glycyrrhizinate dipotassium and aspartame.

[0172] The pharmaceutical composition of the present invention can be administrated to mammals other than human (for example, mice, rats, hamsters, guinea pigs, rabbits, cats, dogs, pig, cows, horses, sheeps, monkeys) and to human, in oral or parenteral (for example, topical, rectum, intravenous administration) in a therapeutically effective amount. Although the "therapeutically effective amount" changes depending on patients, disease, symptoms, dosage forms, routes of administration, for example, the dose in the case of administering orally to the adult patient (weight: about 60 kg) suffering from diabetes (type II diabetes mellitus etc.) ranges usually from about 1 mg to 1 g per day using, as an active ingredient, a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the present invention. Such quantity can be administrated to the patient once or in several times a day.

[0173] The pharmaceutical composition comprising a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the present invention as an active ingredient or an activator, and the kits (administration, treatment and/or prevention kit), packages (packaging goods etc.), and medicine set (and/or, container) containing the package insert about the pharmaceutical composition which indicate that the pharmaceutical composition can be used or should be used for treatment and/or prevention are also useful. Such kit, the package, and the medicine set may be provided with one or more containers filled with one or more active ingredients and other medicines, or the medicine (or the component) for the

above-mentioned pharmaceutical compositions. As examples of such a kit, a package, and a medicine set, the kit for commerce appropriately directed to the treatment and/or prevention of an object disease and the package for commerce are included. As a package insert comprised in such a kit, a package, and a medicine set, notes by the government organization which regulates manufacture, use or sale of a pharmaceutical or biological products, and notes which show the approval of the government organization about manufacture, use or sale of the product relevant to medication to a human are included. In the above-mentioned kit, package and medicine set, the packed product may also be included, and the structure constituted by adopting a suitable medication step (step) may be included, and the structure constituted as could attain the treatment and/or prevention on more preferable medicine including treatment, prevention of an object disease may be included.

[0174] A compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the present invention may be used by the general method currently performed in the medicinal field in combination (henceforth "combination therapy") with one or multiple other drugs (henceforth, a "concomitant drug").

[0175] A timing for administration of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the present invention and a concomitant drug is not limited. They may be administrated to the patient as a combination drug, or they may be administrated to the patient simultaneously or in a constant interval. A pharmaceutical kit which is characterized in consisting of a pharmaceutical composition of the present invention and a concomitant drug can be used. The dose of a concomitant drug should comply with the dose in clinical use, and it can be selected suitably depending on patients, disease, symptoms, dosage forms, routes of administration, administration time, combination. The administration method of a concomitant drug is not limited in particular, and a compound or a salt thereof in the present invention and a concomitant drug should just be put together.

[0176] The concomitant drug includes, for example,

(1) a therapeutic agent and/or prophylactic of dyslipidemia,

(2) a therapeutic agent and/or prophylactic of obesity,

(3) a therapeutic agent and/or prophylactic of diabetes,

(4) a therapeutic agent and/or prophylactic of diabetic complication, and

(5) a therapeutic agent and/or prophylactic of hypertension,

and any one or multiple of these agents and a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the present invention may be used in combination.

[0177] As an example, a method for preparing compounds for working the present invention is explained as follows, and the method for preparing a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the present invention is not intended to be limited thereto.

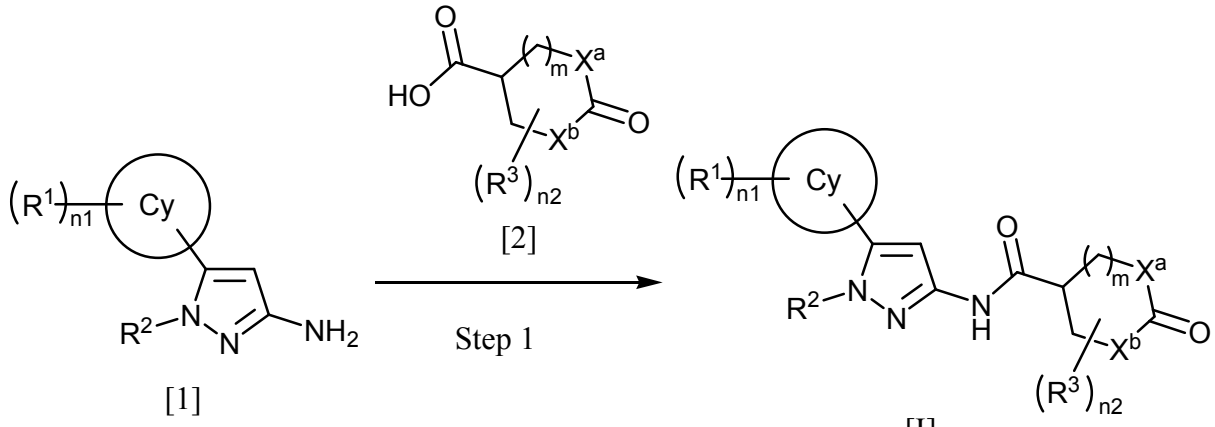
Unless otherwise specified, effective preparation methods may be carried out by devising such as: introducing any protecting groups into any functional groups, if needed, and then deprotecting at a later step; in each step, treating any functional groups in the forms of their precursor, and converting the same into the corresponding desirable functional groups at an appropriate step; interchanging the order of each preparation method and step; optionally using reagents other than those illustrated below in order to accelerate the progress of reaction, etc.

[0178] In each step, aftertreatment of reaction may be performed in a conventional manner, and isolation and purification may be optionally performed by selection from or combination of the conventional procedures, such as crystallization, re-crystallization, distillation, liquid separation, silica gel column chromatography and preparative HPLC, if needed. A reaction may be proceeded to the sequential step without isolation and purification depending on the situation.

[0179]

[Preparation Method 1]

A method for preparing a compound of the general formula [I] is illustrated as "Preparation Method 1-1" and "Preparation Method 1-2" below. Preparation Method 1-1



wherein each symbol has the same meaning as defined above.

(Step 1)

Compound [I] may be obtained by reacting Compound [1] or a salt thereof with Compound [2] in a solvent in the presence of a condensing agent and an additive.

A preferable condensing agent is dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (WSC·HCl), diisopropylcarbodiimide, 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBOP), diphenylphosphoryl azide, etc.

A preferable additive is 1-hydroxybenzotriazole (HOBt), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt), N-hydroxysuccinimide (HOSu). Optionally, 4-dimethylaminopyridine, etc. may be added as an additive, etc.

A preferable solvent is a halogenated hydrocarbon solvent such as chloroform; an ether solvent such as tetrahydrofuran; a polar solvent such as pyridine, acetonitrile and N,N-dimethylformamide; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 0°C to 100°C, preferably about 0°C to 40°C.

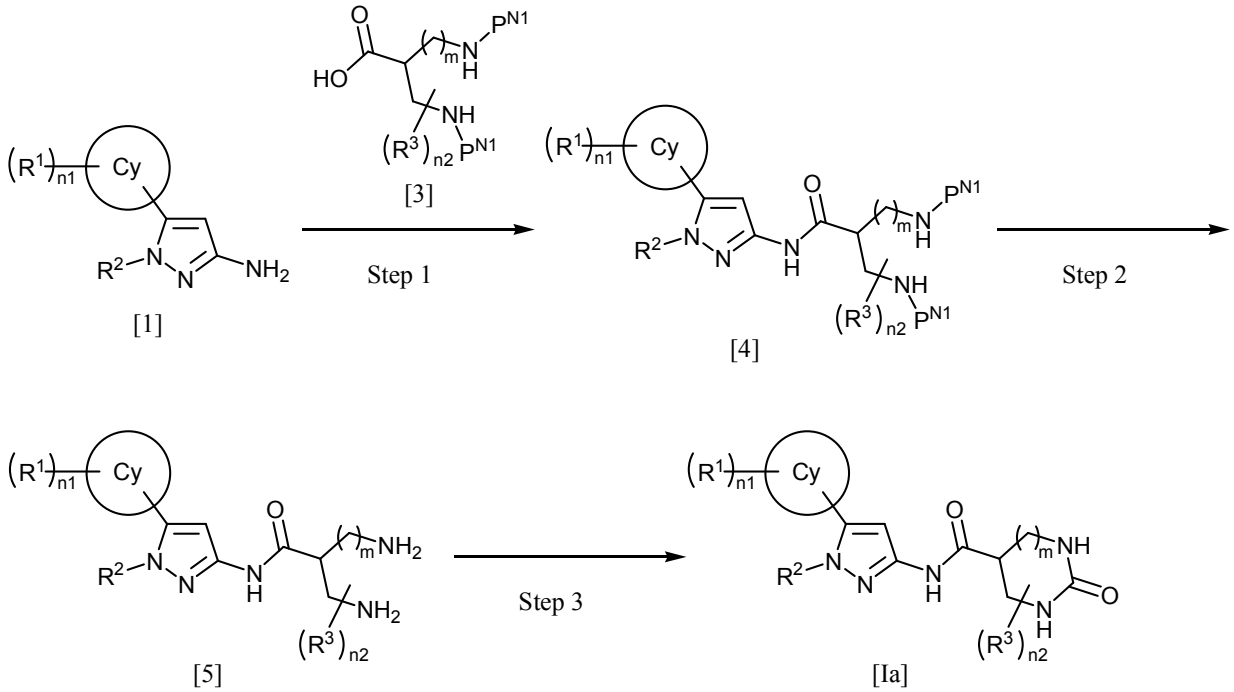
When a salt of Compound [1] is used, the reaction may be done in the presence of a basesuch as an organic base such as triethylamine; or an alkali metal salt such as sodium carbonate.

Alternatively, Compound [I] may be obtained by preliminarily converting Compound [2] into an acid chloride thereof, etc., and then reacting the resulting compound with Compound [1] in the presence of a base.

Compound [2] may be commercially available, or may be obtained by using Preparation Method 3 below or a conventional method.

[0180]

Preparation Method 1-2



wherein, P^{N1} is a protecting group of an amino group; a preferable P^{N1} is tert-butoxycarbonyl group; and each of other symbols has the same meaning as defined above.

(Step 1)

Compound [4] may be obtained by reacting Compound [1] or a salt thereof with Compound [3] in a solvent in the presence of a condensing agent and an additive.

A preferable condensing agent is dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (WSC·HCl), diisopropylcarbodiimide, 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBOP), diphenylphosphoryl azide, etc.

A preferable additive is 1-hydroxybenzotriazole (HOBt), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt), N-hydroxysuccinimide (HOSu), etc. Optionally, 4-dimethylaminopyridine, etc. may be added as an additive, etc.

A preferable solvent is a halogenated hydrocarbon solvent such as chloroform; an ether solvent such as tetrahydrofuran; a polar solvent such as pyridine, acetonitrile and N,N-dimethylformamide; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 0°C to 100°C, preferably about 0°C to 40°C.

When a salt of Compound [1] is used, the reaction may be done in the presence of a base such as an organic base such as triethylamine; or an alkali metal salt such as sodium carbonate.

Alternatively, Compound [4] may be obtained by preliminarily converting Compound [3] into an acid chloride thereof, etc., and then reacting the resulting compound with Compound [1] in the presence of a base.

Compound [3] may be commercially available, or may be obtained by a conventional method.

[0181]

(Step 2)

Compound [5] or a salt thereof may be obtained by removing P^{N1} from Compound [4] in a

conventional deprotection reaction. The deprotection reaction may be done by using suitable conditions for each of kinds of P^{N1}. For example, when P^{N1} is tert-butoxycarbonyl group, Compound [5] or a salt thereof may be obtained by treating Compound [4] in a solvent under an acidic condition at room temperature. Compound [5] may be isolated as a salt, or as a free form after neutralization.

A preferable solvent is ,for example, an alcoholic solvent such as ethanol; an ether solvent such as 1,4-dioxane; an ester solvent such as ethyl acetate; a halogenated hydrocarbon solvent such as chloroform; or a mixed solvent thereof.

A preferable acid used in the reaction is hydrochloric acid or trifluoroacetic acid.

[0182]

(Step 3)

Compound [Ia] may be obtained by transforming diamino group of Compound [5] or a salt thereof into urea group.

The reagents used in the reaction include, for example, diethyl carbonate, diethyl pyrocarbonate, 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI), chloroformate, etc., preferably 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI).

A preferable solvent is a halogenated hydrocarbon solvent such as chloroform; an ether solvent such as tetrahydrofuran; a hydrocarbon solvent such as toluene; a polar solvent such as pyridine, acetonitrile and N,N-dimethylformamide; or a mixed solvent thereof.

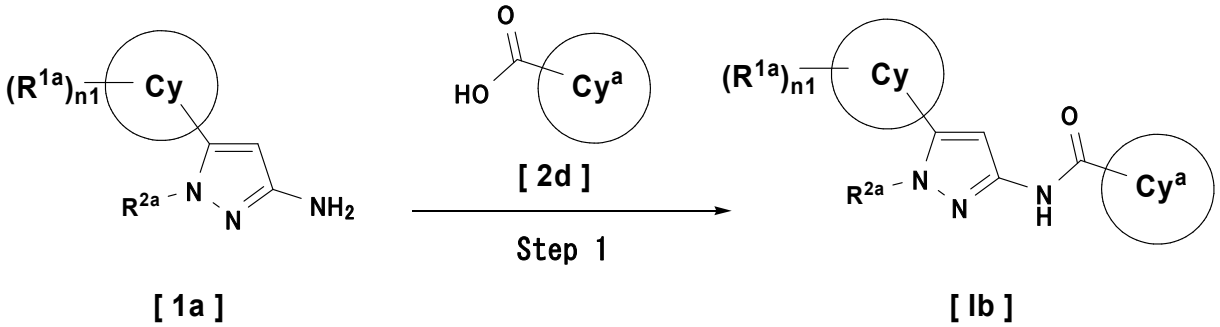
The reaction temperature is usually about 0°C to 100°C, preferably about 0°C to 40°C.

When a salt of Compound [5] is used, the reaction may be done in the presence of a base such as an organic base such as triethylamine; or an alkali metal salt such as sodium carbonate.

[0183] When Compound [I] or Compound [Ia] has an enantiomer or a geometric isomer thereof, the reaction may be done by using a commercially available optically active compound or a single diastereomer compound or such a compound obtained by a conventional method. Alternatively, the optically active compound or the single diastereomer of Compound [I] or Compound [Ia] may be obtained by separating and purifying appropriately during the preparation process. The compound which separation and purification undergoes includes Compound [I] or Compound [Ia], etc. A method for separation and purification includes, for example, column chromatography or preparative HPLC.

[0184] A method for preparing the compound represented by the general Formula [Ib] is illustrated in the following Preparation Method 1-3.

Preparation Method 1-3



wherein, each symbol has the same meaning as defined above.

(Step 1)

Similarly to Preparation Method 1-1 Step 1, Compound [Ib] or a salt thereof may be obtained.

Compound [2d] or a salt thereof may be commercially available, or it can beobtained by the following Preparation Method 3 or a conventional method.

When Compound [Ib] has an enantiomer or a geometric isomer thereof, the reaction may be

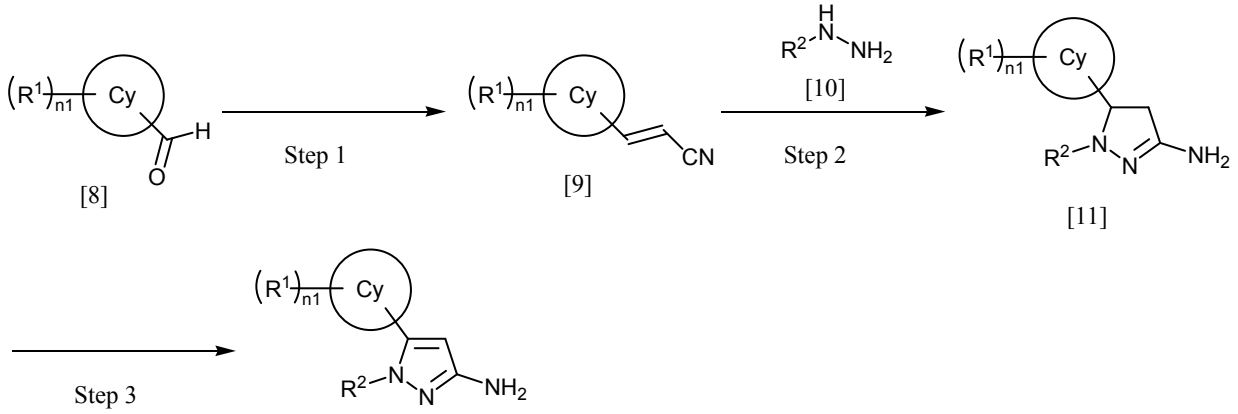
done by using a commercially available optically active compound or a single diastereomer compound or such a compound obtained by a conventional method. Alternatively, the optically active compound or single diastereomer of Compound [Ib] may be obtained by separating and purifying during the preparation process. The compound which undergoes separation and purification includes Compound [Ib], etc. A method for separation and purification includes, for example, column chromatography, preparative HPLC.

[0185]

[Preparation Method 2]

A method for preparing Compound [1] is illustrated as Preparation Method 2-1to 2-3" below.

Preparation Method 2-1



wherein, each symbol has the same meaning as defined above.

(Step 1)

Compound [9] may be obtained by subjecting Compound [8] to Wittig reaction or Horner-Wadsworth-Emmons reaction in a solvent in the presence of a base.

A preferable reagent used in the Wittig Reaction is (cyanomethyl)triphenylphosphonium chloride, and a preferable reagent used in the Horner-Wadsworth-Emmons reaction is diethyl cyanomethylphosphonate.

The base includes, for example, an organic base such as triethylamine; or an alkali metal base such as sodium hydride, potassium tert-butoxide, sodium carbonate and lithium hexamethyldisilazide (LiHMDS), preferably potassium tert-butoxide.

A preferable solvent is ,for example, an ether solvent such as tetrahydrofuran; a hydrocarbon solvent such as toluene; a polar solvent such as N,N-dimethylformamide; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about -78°C to 100°C, preferably about 0°C to 40°C.

Compound [8] may be commercially available, or obtained by a conventional method.

[0186]

(Step 2)

Compound [11] or a salt thereof may be obtained by reacting Compound [9] with Compound [10] or a salt thereof in a solvent in the presence of a base.

The base used in the reaction includes, for example, an organic base such as triethylamine; and an alkali metal base such as sodium hydride, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide, sodium carbonate or lithium hexamethyldisilazide (LiHMDS), preferably sodium ethoxide.

A preferable solvent is an alcoholic solvent such as ethanol; an ether solvent such as tetrahydrofuran; a hydrocarbon solvent such as toluene; a polar solvent such as N,N-dimethylformamide; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 0°C to 150°C, preferably about 20°C to 100°C.

Compound [10] or a salt thereof may be commercially available, or may be obtained by a conventional method.

[0187]

(Step 3)

Compound [1] or a salt thereof may be obtained by reacting Compound [11] or a salt thereof with an oxidizing agent in a solvent.

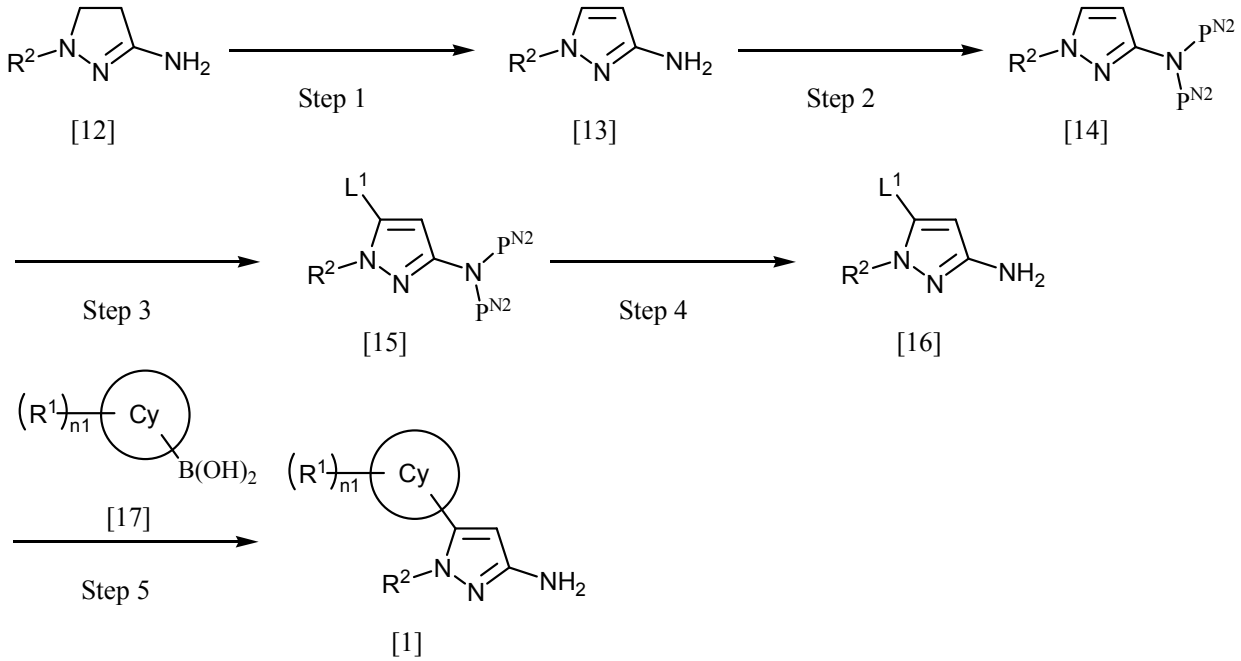
A preferable oxidizing agent is 2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone (DDQ), p-chloranil, Oxone (Registered Trademark), manganese dioxide, activated carbon, oxygen gas, etc.

A preferable solvent is, for example, an ether solvent such as dioxane; a polar solvent such as N,N-dimethylformamide; a hydrocarbon solvent such as toluene; a halogenated hydrocarbon solvent such as chloroform; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 0°C to 150°C, preferably about 20°C to 150°C.

[0188]

Preparation Method 2-2



[12] [13] [14] [15] [16] [1]

wherein, P^{N2} is hydrogen atom or a protecting group of amino group; preferably, two P^{N2}s are combined together with the nitrogen atom to which they are attached to form 2,5-dimethylpyrrole; L^1 is a leaving group, preferably bromine atom or iodine atom.; each of the other symbols has the same meaning as defined above.

(Step 1)

Compound [13] or a salt thereof may be obtained by the same procedure as Step 3 of Preparation Method 2-1.

Compound [12] or a salt thereof may be commercially available, or may be obtained by a conventional method.

[0189]

(Step 2)

Compound [14] may be obtained by introducing P^{N2} into amino group of Compound [13] or a salt thereof by a conventional protection reaction. The protection reaction may be done by using

suitable conditions for each of kinds of P^{N2}. For example, when two P^{N2}s together with the nitrogen atom to which they are attached to form 2,5-dimethylpyrrole, Compound [14] may be obtained by reacting with 2,5-hexanedione in a solvent under an acidic condition.

The acid used in the reaction includes, for example, conc. hydrochloric acid, conc. sulfuric acid, amidosulfuric acid, p-toluenesulfonic acid or acetic acid, preferably acetic acid.

A preferable solvent is, for example, an alcoholic solvent such as ethanol; an ether solvent such as tetrahydrofuran; a hydrocarbon solvent such as toluene; a polar solvent such as N,N-dimethylformamide; a halogenated hydrocarbon solvent such as dichloroethane; or a mixed solvent thereof. Alternatively, an organic acid such as acetic acid may be used as the solvent.

The reaction temperature is usually about 0°C to 150°C, preferably about 20°C to 120°C.

[0190]

(Step 3)

Compound [15] may be obtained by introducing L^1 into Compound [14] in a solvent in the presence of a base. For example, when L^1 is iodine atom, Compound [15] may be obtained by iodination in a solvent in the presence of a base.

The base used in the reaction includes, for example, n-butyllithium, lithium hexamethyldisilazide, or lithium tetramethylpiperidide, preferably n-butyllithium.

The iodination agent includes, for example, iodine, iodine monochloride, N-iodosuccinimide or 1-chloro-2-iodoethane, preferably iodine.

A preferable solvent is, for example, an ether solvent such as tetrahydrofuran; a hydrocarbon solvent such as toluene; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about -100°C to 40°C, preferably about -78°C to 20°C.

[0191]

(Step 4)

Compound [16] or a salt thereof may be obtained by removing P^{N2} of Compound [15] by a conventional deprotection reaction. The deprotection reaction may be done by using suitable conditions for each of kinds of P^{N2}. For example, when two P^{N2}sare together with the nitrogen atom to which they are attached to form 2,5-dimethylpyrrole, Compound [16] or a salt thereof may be obtained by treating Compound [15] in a solvent in the presence of hydroxylamine. Compound [16] may be isolated as a salt, or as a free form after neutralization.

A preferable solvent is an alcoholic solvent such as ethanol; water; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 40°C to 150°C, preferably about 80°C to 130°C.

[0192]

(Step 5)

Compound [1] or a salt thereof may be obtained by treating Compound [16] or a salt thereof and Compound [17] in Suzuki coupling reaction. For example, Compound [1] or a salt thereof may be obtained by reacting Compound [16] or a salt thereof with Compound [17] in a solvent under heating in the presence of a base and a palladium catalyst.

The palladium catalyst used in the reaction includes, for example, tetrakis(triphenylphosphine)palladium or (bis(diphenylphosphino)ferrocene)palladium dichloride-methylene chloride complex.

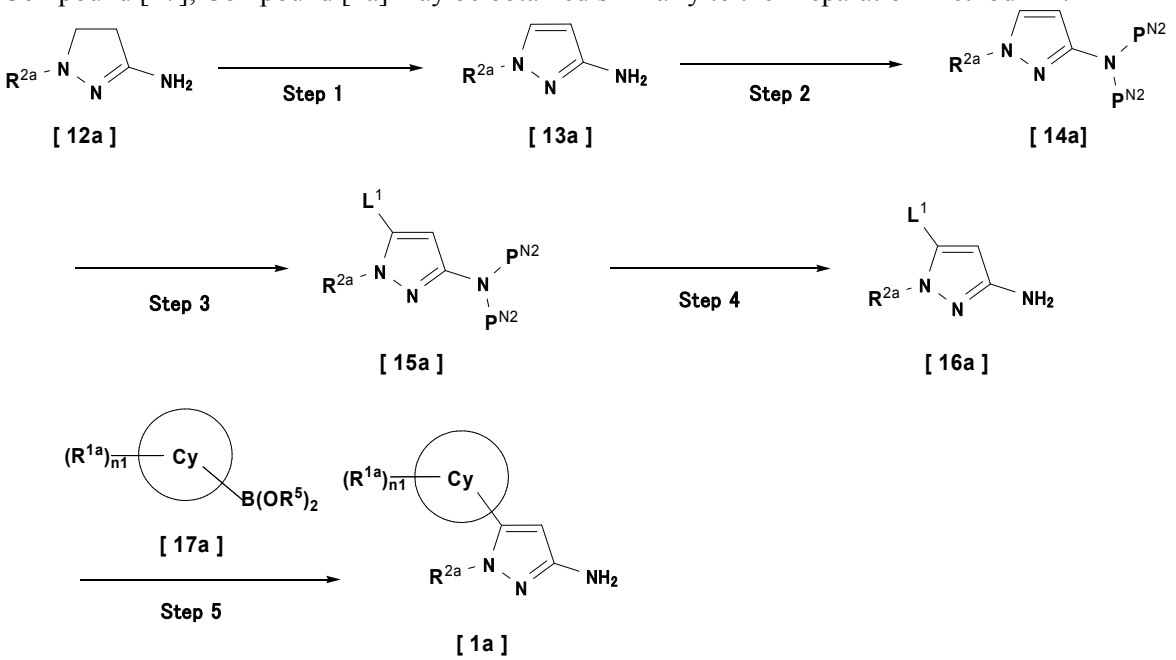
The base used in the reaction includes potassium phosphate, sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate and triethylamine, etc.

A preferable solvent is an ether solvent such as 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether

and 1,2-dimethoxyethane; an alcoholic solvent such as methanol, ethanol, 1-propanol and 2-propanol; a hydrocarbon solvent such as toluene, n-hexane and xylene; a polar solvent such as N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, acetonitrile; or a mixed solvent thereof with water.

Compound [17] may be commercially available, or obtained by a conventional method. Alternatively, the reactions in this step may be done by using boronic acid ester.

By using Compound [12a] and Compound [17a] respectively in place of Compound [12] and Compound [17], Compound [1a] may be obtained similarly to the Preparation Method 2-2.



wherein, Compound [17a] is boronic acid ester, and each symbol has the same meaning as defined above.

Compound [12a] or a salt thereof may be commercially available, or may be obtained by a conventional method.

Compound [17a] may be commercially available, or may be obtained by a conventional method. The reactions in this step may be carried out by using boronic acid.

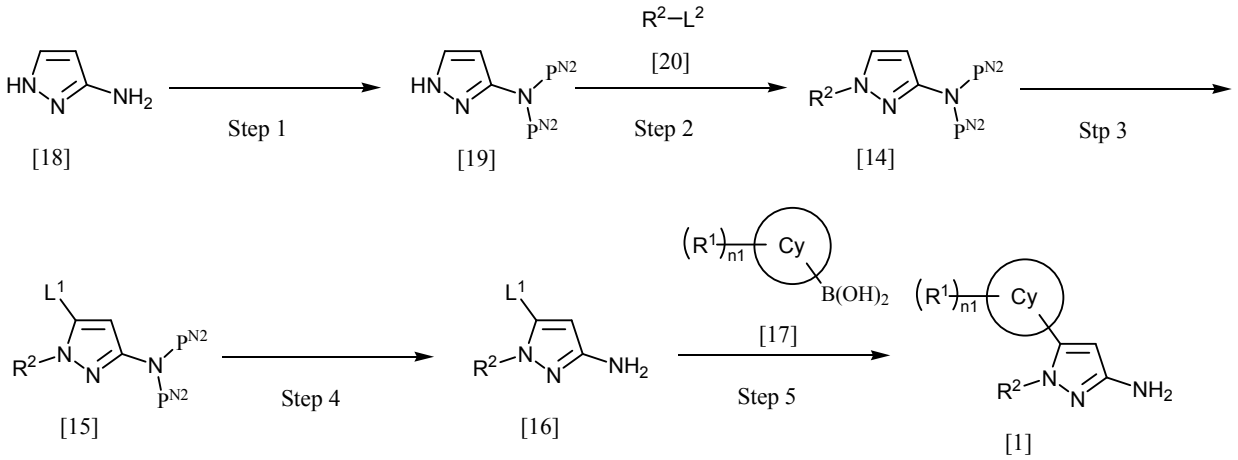
A reagent used for obtaining Compound [17a] includes the following reagents.

For example, when the ring Cy is C_{6-10} aryl group substituted by a leaving group (preferably chlorine atom, bromine atom, iodine atom, p-toluenesulfonyloxy group, methanesulfonyloxy group or trifluoromethanesulfonyloxy group) in addition to R^{1a}, palladium catalysts such as palladium acetate, palladium chloride, and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium; organic phosphorous compounds such as triphenylphosphine, tricyclohexylphosphine, 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl, 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl and 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl; boron compounds such as bis(pinacolate)diboron; bases such as potassium acetate, sodium carbonate, and potassium carbonate, are included.

For example, when the ring Cy is C_{6-10} aryl group which does not have any substituent other than R^{1a}, iridium reagents such as di-μ-methoxobis(1,5-cyclo)(octadiene)diiridium; bipyridine compounds such as 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-bipyridine and 4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridine; boron compounds such as bis(pinacolate)diboron are included.

[0193]

Preparation Method 2-3



wherein P^{N2} is hydrogen atom or a protecting group of amino group, preferably, two P^{N2}s combine together with the nitrogen atom to which they are attached to form 2,5-dimethylpyrrole; L^1 is a leaving group, preferably bromine atom or iodine atom; L^2 is a leaving group, preferably chlorine atom, bromine atom, iodine atom, dihydroxyboryl group, p-toluenesulfonyloxy group or methanesulfonyloxy group; each of the other symbols has the same meaning as defined above.

(Step 1)

Compound [19] may be obtained by the same procedure as Step 2 of Preparation Method 2-2.

[0194]

(Step 2)

Compound [14] may be obtained by reacting Compound [19] with Compound [20] in a solvent.

For example, when R^2 is $C_{1\text{-}8}$ alkyl group or $C_{3\text{-}8}$ cycloalkyl group and L^2 is chlorine atom, bromine atom, iodine atom, p-toluenesulfonyloxy group or methanesulfonyloxy group, Compound [14] may be obtained by reacting Compound [19] with Compound [20] in a solvent in the presence of a base.

The base used in the reaction includes, for example, potassium hydroxide, potassium carbonate, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide, sodium hydride, preferably sodium hydride.

A preferable solvent is, for example, an ether solvent such as tetrahydrofuran; a polar solvent such as N,N-dimethylformamide; an alcoholic solvent such as ethanol; or a mixed solvent thereof..

The reaction temperature is usually about 0°C to 100°C, preferably about 0°C to 80°C.

For example, when R^2 is $C_{6\text{-}10}$ aryl group and L^2 is bromine atom or iodine atom, Compound [14] may be obtained by reacting Compound [19] with Compound [20] in a solvent in the presence of a metal reagent, a ligand and a base.

The metal reagent used in the reaction includes, for example, copper (I) iodide, copper (I) oxide, cobalt (II) chloride, manganese (II) chloride or iron (III) chloride, preferably copper (I) oxide.

The ligand used in the reaction includes, for example, salicylaldoxime, trans-1,2-cyclohexanediamine, 8-quinolinol, 1,10-phenanthroline, L-proline, and preferably 8-quinolinol.

The base used in the reaction includes, for example, potassium hydroxide, tripotassium phosphate, potassium carbonate, cesium carbonate or sodium tert-butoxide, preferably cesium carbonate.

A preferable solvent is, for example, a hydrocarbon solvent such as toluene and xylene; a polar solvent such as acetonitrile and N,N-dimethylformamide; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 20°C to 150°C, preferably about 80°C to 130°C.

For example, when R^2 is $C_{6\text{-}10}$ aryl group and L^2 is dihydroxyboryl group, Compound [14]

may be obtained by reacting Compound [19] with Compound [20] in a solvent in the presence of a copper reagent and a base in air at room temperature.

A preferable copper reagent used in the reaction is copper (II) acetate and copper (I) oxide.

A preferable base used in the reaction is an organic base such as pyridine and triethylamine.

A preferable solvent is, for example, an alcoholic solvent such as methanol and ethanol; a halogenated hydrocarbon solvent such as dichloromethane and chloroform; or a mixed solvent thereof..

Compound [20] may be commercially available, or may be obtained by a conventional method.

[0195]

(Step 3)

Compound [15] may be obtained by the same procedure as Step 3 of Preparation Method 2-2.

[0196]

(Step 4)

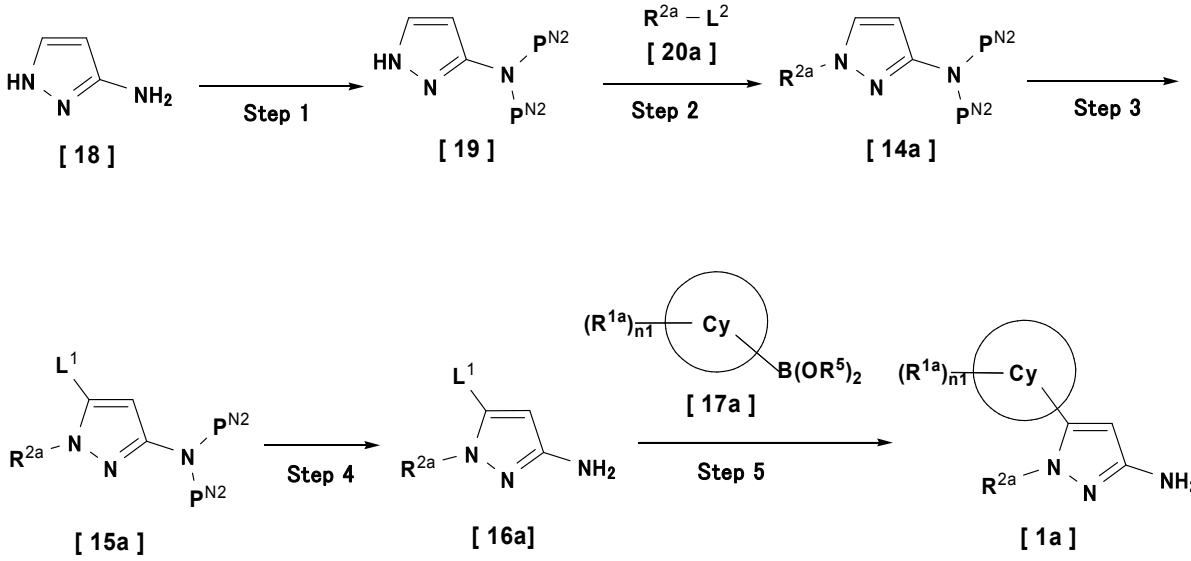
Compound [16] or a salt thereof may be obtained by the same procedure as Step 4 of Preparation Method 2-2.

[0197]

(Step 5)

Compound [1] or a salt thereof may be obtained by the same procedure as Step 5 of Preparation Method 2-2.

By using Compound [20a] and Compound [17a] respectively in place of Compound [20] and Compound [17], Compound [1a] may be obtained similarly to the Preparation Method 2-3.



wherein, each symbol has the same meaning as defined above.

Compound [20a] or a salt thereof may be commercially available, or it may beobtained by a conventional method.

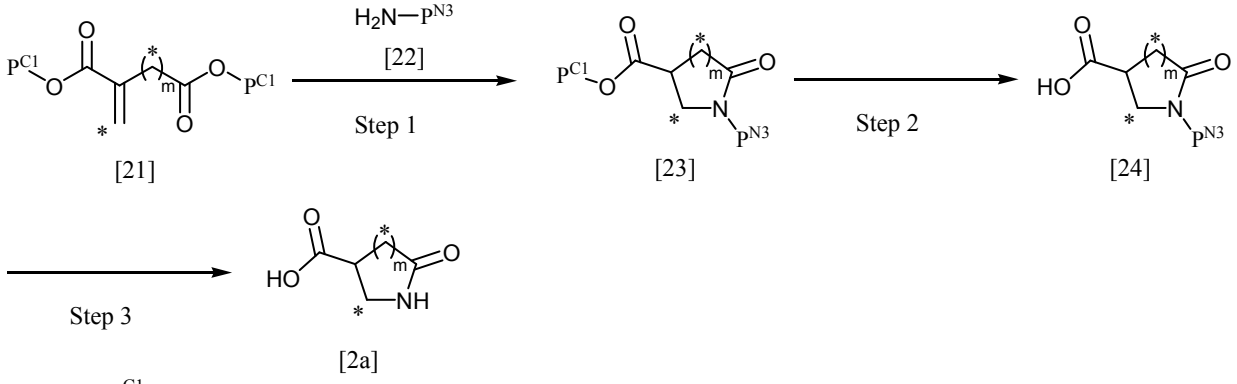
The reaction in this step may be carried out using boronic acid in place of Compound [17a].

[0198]

[Preparation Method 3]

A method for preparing Compound [2] is illustrated as Preparation Methods 3-1 to 3-3 below.

Preparation Method 3-1



wherein, P^{C1} is a protecting group of carboxy group, preferably methyl group, ethyl group, tert-butyl group or benzyl group; P^{N3} is a protecting group of amino group, preferably 2,4-dimethoxybenzyl group; carbon atoms with * may be optionally substituted by R^3 within the chemically acceptable range; each of the other symbols has the same meaning as defined above.

(Step 1)

Compound [23] may be obtained by reacting Compound [21] with Compound [22] in a solvent.

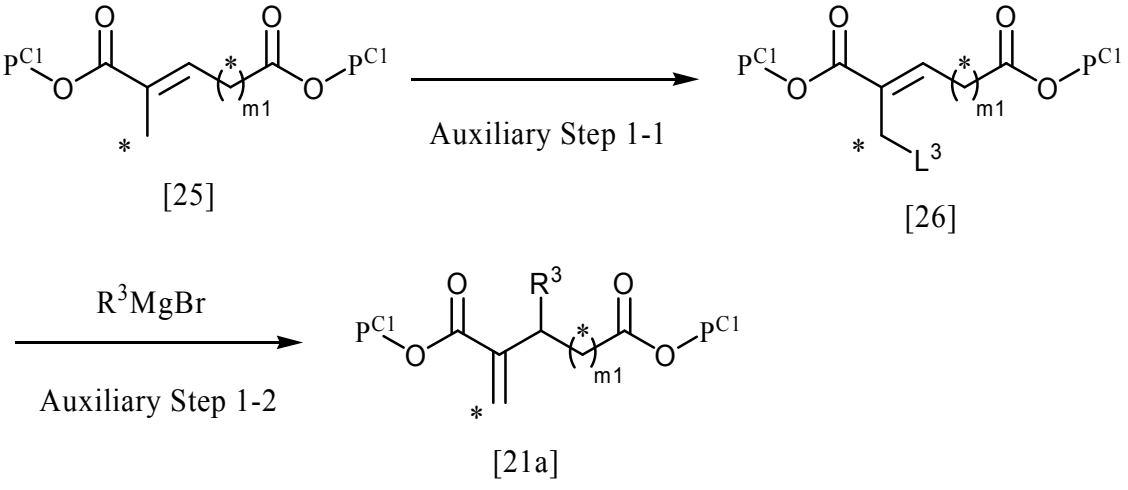
A preferable solvent is, for example, a hydrocarbon solvent such as toluene; an alcoholic solvent such as methanol and ethanol; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 20°C to 150°C, preferably about 80°C to 130°C.

Compound [21] may be commercially available, or may be obtained by Auxiliary Step 1 below or a conventional method. Compound [22] may be commercially available, or obtained by a conventional method.

[0199]

Auxiliary Step 1



wherein, P^{C1} is a protecting group of carboxy group, preferably methyl group, ethyl group, tert-butyl group or benzyl group; m1 is 0, 1, 2 or 3; L^3 is a leaving group, preferably, bromine atom; carbon atoms with * may be optionally substituted by R^3 within the chemically acceptable range; each of the other symbols has the same meaning as defined above.

(Auxiliary Step 1-1)

Compound [26] may be obtained by introducing L^3 into Compound [25]. For example, when L^3 is bromine atom, Compound [26] may be obtained by brominating in a solvent in the presence of a

radical reaction initiator.

A preferable radical reaction initiator is azobisisobutyronitrile (AIBN).

A preferable brominating agent is N-bromosuccinimide (NBS).

A preferable solvent is a halogenated hydrocarbon solvent such as dichloromethane and carbon tetrachloride.

The reaction temperature is usually about 20°C to 130°C, preferably about 40°C to 100°C.

Compound [25] may be commercially available, or may be obtained by a conventional method.

[0200]

(Auxiliary Step 1-2)

Compound [21a] may be obtained by introducing R^3 into Compound [26]. For example, Compound [21a] may be obtained by reacting Compound [26] with a Grignard reagent in a solvent in the presence of an additive.

A preferable additive is hexamethylphosphoric triamide (HMPA).

A preferable solvent is, for example, an ether solvent such as diethyl ether and tetrahydrofuran; a polar solvent such as N,N-dimethylformamide; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about -78°C to 40°C, preferably about -20°C to 25°C.

The Grinard reagent may be commercially available, or may be obtained by a conventional method.

[0201]

(Step 2)

Compound [24] or a salt thereof may be obtained by removing P^{C1} of Compound [23] by a conventional deprotection reaction. The deprotection reaction may be done by using suitable conditions for each of kinds of P^{C1}. For example, when P^{C1} is methyl group, Compound [24] or a salt thereof may be obtained by hydrolyzing Compound [23] in a solvent in the presence of a base.

The base includes, for example, lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, preferably sodium hyrdoxide.

A preferable solvent is, for example, an alcoholic solvent such as methanol; an ether solvent such as tetrahydrofuran; water; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 0°C to 100°C, preferably about 0°C to 40°C.

[0202]

(Step 3)

Compound [2a] or a salt thereof may be obtained by removing P^{N3} of Compound [24] or a salt thereof by a conventional deprotection reaction. The deprotection reaction may be done by using suitable conditions for each of kinds of P^{N3}. For example, when P^{N3} is 2,4-dimethoxybenzyl group, Compound [2a] or a salt thereof may be obtained by treating with an acid in a solvent in the presence of an additive.

The acid includes, for example, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, trifluoroacetic acid, preferably trifluoroacetic acid.

The additive includes, for example, anisole and triethylsilane; preferably anisole.

A preferable solvent is, for example, a halogenated hydrocarbon solvent such as dichloromethane; a hydrocarbon solvent such as toluene; water; or a mixed solvent thereof. Alternatively, an organic acid such as trifluoroacetic acid may be used as the solvent.

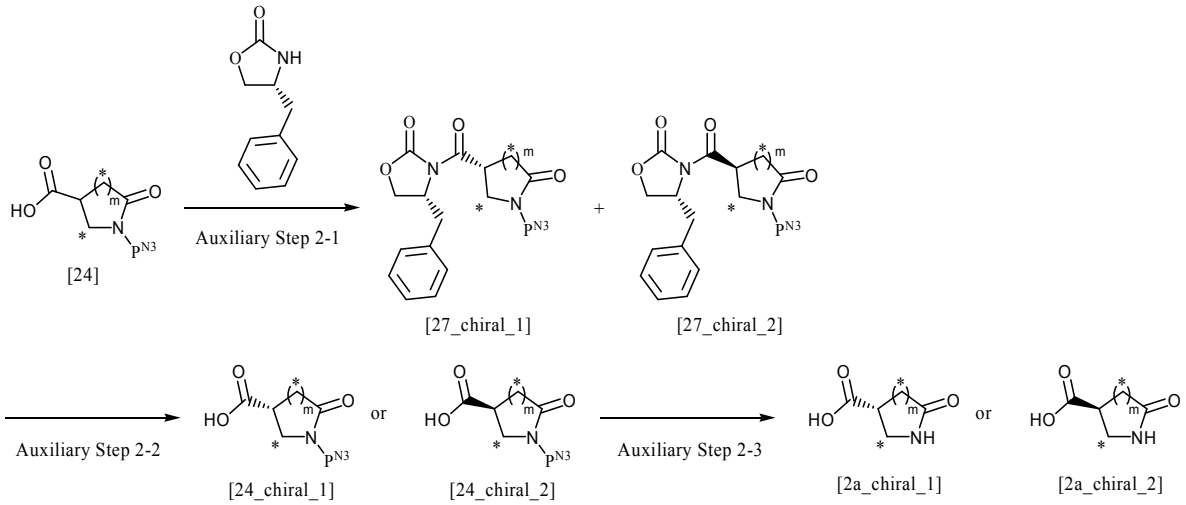
The reaction temperature is usually about 0°C to 130°C, preferably about 25°C to 80°C.

When Compound [2a] has geometric isomers, a single diastereomer may be obtained by separating and purifying appropriately during the preparation process. The compound which undergoes separation and purification includes Compound [23], etc. A method for separation and purification includes, for example, column chromatography, or preparative HPLC. Alternatively, separation and purification may be done after increasing diastereomer excess ratio of a preferable configuration by subjecting Compound [23] to a basic condition.

Enantiomers resulted from an asymmetric carbon atom in the α-posistion of carboxy group of Compound [2a] may be separated and purified as a single diastereomer by introducing a chiral auxiliary to give an opitically active compound thereof. For example, Compounds [2a_chiral_1] and [2a_chiral_2] may be obtained by using (R)-4-benzyl-2-oxazolidinone as the chiral auxiliary for Compound [24] or a salt thereof as shown in Auxiliary Step 2 below.

[0203]

Auxiliary Step 2



wherein, carbon atoms with * may be optionally substituted by R^3 within the chemically acceptable range; each of the other symbols has the same meaning as defined above.

(Auxiliary Step 2-1)

Compound [27_chiral_1] and Compound [27_chiral_2] may be obtained by reacting Compound [24] or a salt thereof with (R)-4-benzyl-2-oxazolidinone in a solvent in the presence of a condensing agent and an additive. At this stage, Compound [27_chiral_1] and Compound [27_chiral_2] may be separated and purified by silica gel column chromatography.

A preferable condensing agent is dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (WSC･HCl), etc.

A preferable additive is 4-dimethylaminopyridine, etc.

A preferable solvent is a halogenated hydrocarbon solvent such as chloroform, etc.

The reaction temperature is usually about 0°C to 100°C, preferably about 0°C to 40°C.

Alternatively, Compound [27_chiral_1] and Compound [27_chiral_2] may be obtained by preliminarily converting Compound [24] into an acid chloride thereof, etc., and then reacting the resulting compound with (R)-4-benzyl-2-oxazolidinone in the presence of a base.

[0204]

(Auxiliary Step 2-2)

Compound [24_chiral_1] or a salt thereof (or Compound [24_chiral_2] or a salt thereof) may be obtained by reacting Compound [27_chiral_1] (or Compound [27_chiral_2]) in a solvent in the

presence of a base and an aqueous hydrogen peroxide.

The base used in the reaction includes, for example, sodium hydroxide, lithium hydroxide, preferably lithium hydroxide.

A preferable solvent is, for example, an ether solvent such as tetrahydrofuran; water; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 0°C to 50°C, preferably about 0°C to 25°C.

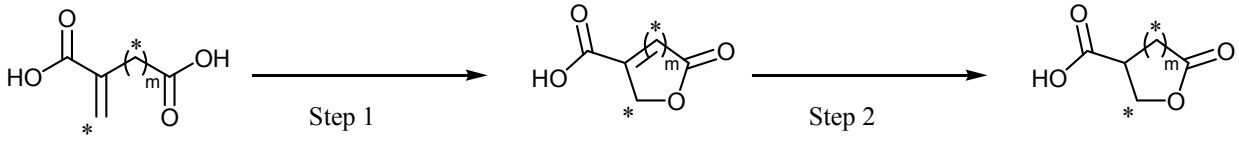
[0205]

(Auxiliary Step 2-3)

Compound [2a_chiral_1] or a salt thereof (or Compound [2a_chiral_2] or a salt thereof) may be obtained by the same procedure as Step 3 of Preparation Method 3-1.

[0206]

Preparation Method 3-2



[28] [29] [2b]

wherein, carbon atoms with * may be optionally substituted by R^3 within the chemically acceptable range; each of the other symbols has the same meaning as defined above.

(Step 1)

Compound [29] or a salt thereof may be obtained by treating Compound [28] or a salt thereof with bromine, followed by a base in a solvent.

The base includes, for example, potassium hydroxide, sodium hydrogen carbonate, sodium carbonate, triethylamine, preferably sodium hydrogen carbonate or sodium carbonate.

A preferable solvent is, for example, a halogenated hydrocarbon solvent such as dichloromethane, carbon tetrachloride; water.

The reaction temperature is usually about 0°C to 100°C, preferably about 25°C to 80°C.

Compound [28] or a salt thereof may be commercially available, or may be obtained by a conventional method.

[0207]

(Step 2)

Compound [2b] or a salt thereof may be obtained by reducting Compound [29] or a salt thereof by a catalytic hydrogenation in a solvent in the presence of a metal catalyst under hydrogen atmosphere.

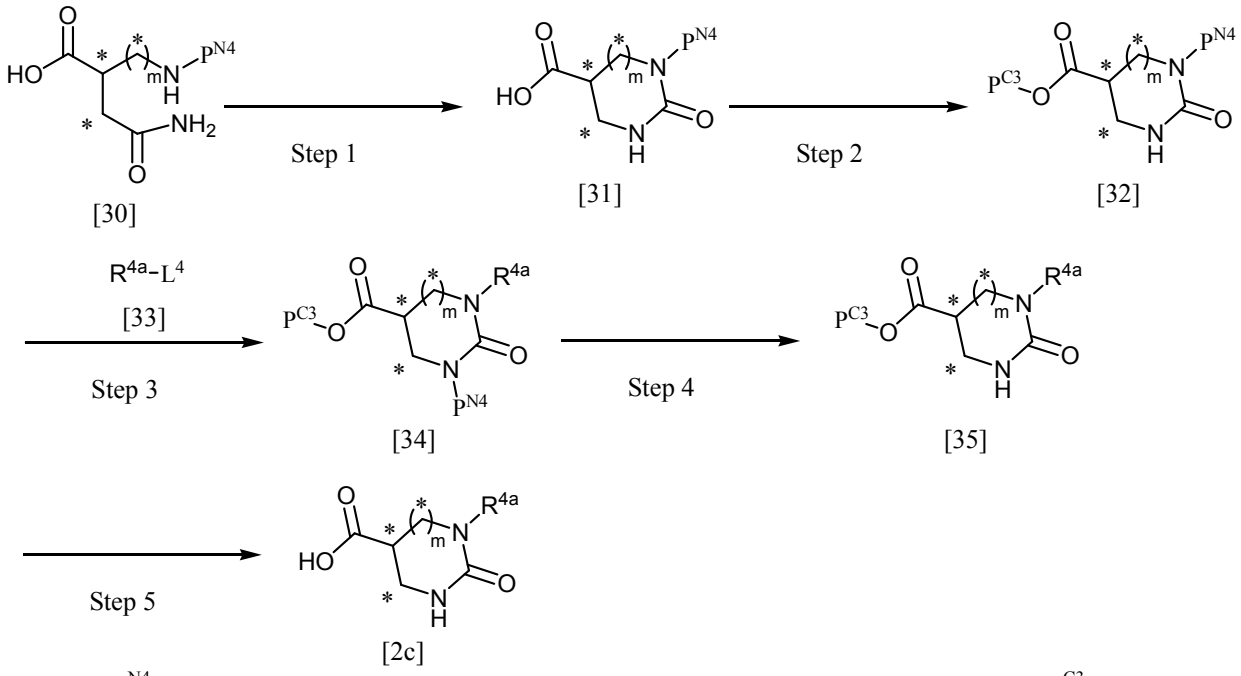
The metal catalyst includes, for example, palladium on carbon, alumina-supported rhodium, Raney nickel, Adams' catalyst, preferably palladium on carbon.

A preferable solvent is, for example, an alcoholic solvent such as methanol and ethanol; an ether solvent such as tetrahydrofuran; an ester solvent such as ethyl acetate; water, or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 25°C to 80°C, preferably about 25°C to 50°C.

[0208]

Preparation Method 3-3



wherein, P^{N4} is a protecting group of amino group, preferably benzyloxycarbonyl group; P^{C3} is a protecting group of carboxy group, preferably methyl group, ethyl group, tert-butyl group or benzyl group; R^{4a} is C_{1-6} alkyl group; L^4 is a leaving group, preferably halogen atom; carbon atoms with * may be optionally substituted by R^3 within the chemically acceptable range; each of the other symbols has the same meaning as defined above.

(Step 1)

Compound [31] or a salt thereof may be obtained by subjecting Compound [30] or a salt thereof to Hofmann rearrangement reaction in the presense of a base and bromine, followed by intramolecular cyclization reaction in a solvent.

The base includes, for example, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, preferably sodium hydroxide.

A preferable solvent is, for example, an alcoholic solvent such as methanol and ethanol; an ether solvent such as 1,4-dioxane; water; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about -78°C to 100°C, preferably about -40°C to 80°C.

Compound [30] or a salt thereof may be commercially available, or may be obtained by a conventional method.

[0209]

(Step 2)

Compound [32] may be obtained by introducing P^{C3} into carboxy group of Compound [31] or a salt thereof by a conventional protection reaction. The protection reaction may be done by using suitable conditions for each of kinds of P^{C3}. For example, P^{C3} is tert-butyl group, Compound [32] may be obtained by preliminarily converting Compound [31] into an acid chloride thereof in a solvent, etc., and then reacting the resulting compound with tert-butyl alcohol in the presence of a base

The reagent used in the reaction is, for example, thionyl chloride, oxalyl chloride, phosphorous oxychloride, preferably phosphorous oxychloride.

The base includes, for example, an organic amine such as triethylamine and pyridine; an alkali metal carbonate such as sodium carbonate, potassium carbonate and sodium hydrogen

carbonate, preferably pyridine.

A preferable solvent is, for example, a hydrocarbon solvent such as toluene; an ether solvent such as tetrahydrofuran; a halogenated hydrocarbon solvent such as chloroform; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 0°C to 130°C, preferably about 25°C to 80°C.

[0210]

(Step 3)

Compound [34] may be obtained by rearranging P^{N4} of Compound [32], followed by introducing R^{4a} into the rearranged compound in a solvent in the presence of a base.

A preferable base is sodium hydride.

A preferable solvent is, for example, an ether solvent such as tetrahydrofuran; a polar solvent such as N,N-dimethylformamide; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 0°C to 80°C, preferably about 0°C to 25°C.

Compound [33] may be commercially available, or may be obtained by a conventional method.

[0211]

(Step 4)

Compound [35] may be obtained by removing P^{N4} from Compound [34] by a conventional deprotection reaction. The deprotection reaction may be done by using suitable conditions for each of kinds of P^{N4}. For example, when P^{N4} is benzyloxycarbonyl group, Compound [35] may be obtained by reducting Compound [34] by a catalytic hydrogenation in a solvent in the presence of a palladium catalyst under hydrogen atmosphere.

The palladium catalyst includes, for example, palladium on carbon, palladium (II) hydroxide, preferably palladium on carbon.

A preferable solvent is, for example, an alcoholic solvent such as methanol; an ether solvent such as tetrahydrofuran; an ester solvent such as ethyl acetate; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 25°C to 80°C, preferably about 25°C to 50°C.

[0212]

(Step 5)

Compound [2c] or a salt thereof may be obtained by removing P^{C3} from Compound [35] by a conventional deprotection reaction. The deprotection reaction may be done by using suitable conditions for each of kinds of P^{C3}. For example, when P^{C3} is tert-butyl group, Compound [2c] may be obtained by treating Compound [35] in a solvent under an acidic condition.

The acid includes, for example, hydrochloric acid, sulfuric acid, trifluoroacetic acid, preferably trifluoroacetic acid.

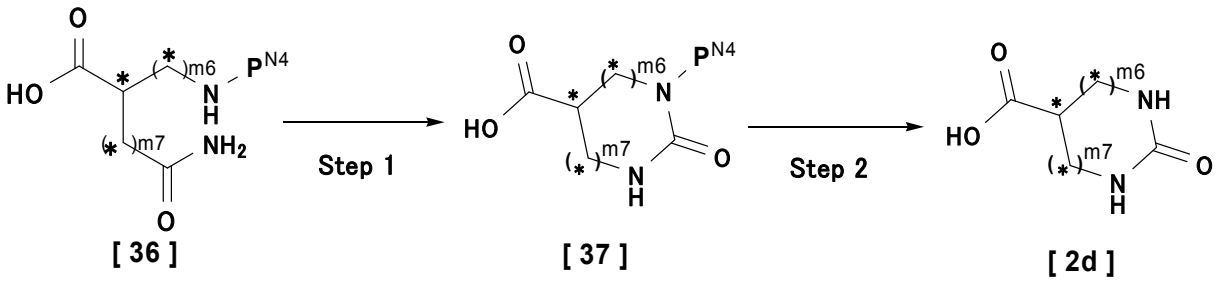
A preferable solvent is, for example, an ether solvent such as 1,4-dioxane; a halogenated hydrocarbon solvent such as chloroform; an ester solvent such as ethyl acetate; an alcoholic solvent such as methanol; water; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 0°C to 80°C, preferably about 0°C to 40°C.

When Compound [2c] has an enantiomer thereof, the reaction may be done by using a commercially available optically active compound or using a product obtained therefrom by a conventional method.

[0213]

Preparation Method 3-4



[36] [37] [2d]

wherein, carbon atoms indicated by * in the Formula may be optionally substituted by R^{3a} within the chemically acceptable range, each of the other symbols has the same meaning as defined above.

(Step 1)

Compound [37] or a salt thereof may be obtained by the same procedure as Step 1 of Preparation Method 3-3.

Compound [36] or a salt thereof may be commercially available, or may be obtained by a conventional method.

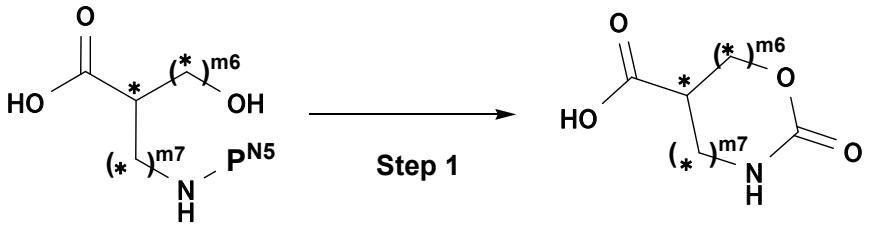
(Step 2)

Compound [2d] or a salt thereof may be obtained by the same procedure as Step 4 of Preparation Method 3-3.

When Compound [2d] has an enantiomer thereof, the reaction may be carried out by using a commercially available optically active compound or using a product obtained therefrom by a conventional method.

[0214]

Preparation Method 3-5



[38] [2e]

wherein, P^{N5} is a protecting group of amino group, preferably benzyloxycarbonyl group; carbon atoms indicated by * may be optionally substituted by R^{3a} within the chemically acceptable range; each of the other symbols has the same meaning as defined above.

(Step 1)

Compound [2e] or a salt thereof may be obtained by reacting Compound [38] or a salt thereof in the presence of a base in a solvent.

The base includes, for example, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, preferably sodium hydroxide.

A preferable solvent is, for example, an alcoholic solvent such as methanol and ethanol; an ether solvent such as 1,4-dioxane; water; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 0 to 100°C, preferably about 25 to 50°C.

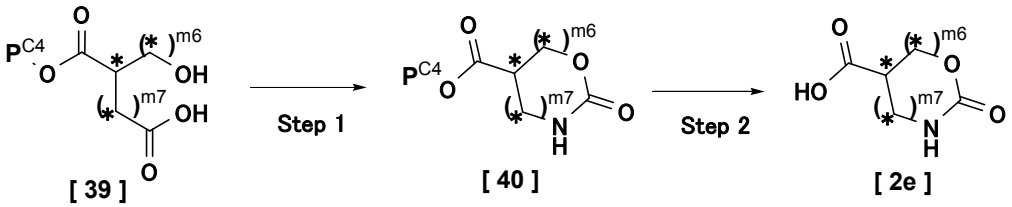
Compound [38] or a salt thereof may be commercially available, or may be obtained by a conventional method.

When Compound [2e] has an enantiomer thereof, the reaction may be carried out using a commercially available optically active compound or using a product obtained therefrom by a

conventional method.

[0215]

Preparation Method 3-6



wherein, P^{C4} is a protecting group of carboxy group, preferably methyl group, ethyl group, tert-butyl group, or benzyl group; carbon atoms indicated by * may be optionally substituted by R^{3a} within the chemically acceptable range; each of the other symbols has the same meaning as defined above.

(Step 1)

Compound [40] may be obtained by subjecting Compound [39] or a salt thereof to Curtius rearrangement reaction, followed by an intramolecular cyclization reaction in a solvent.

The reagent used for the reaction includes, for example, diphenylphosphoryl azide.

A preferable solvent is, for example, a hydrocarbon solvent such as toluene; an alcoholic solvent such as ethanol and tert-butanol; an ether solvent such as 1,4-dioxane; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 40 to 140°C, preferably about 80 to 120°C.

Compound [39] or a salt thereof may be commercially available, or may be obtained by a conventional method.

[0216]

(Step 2)

Compound [2e] or a salt thereof may be obtained by removing P^{C4} of Compound [40] by a conventional deprotection reaction. The deprotection reaction may be carried out using suitable conditions for each of kinds of P^{C4}, for example, when P^{C4} is benzyl group, Compound [2e] or a salt thereof may be obtained by reducting Compound [40] by a catalytic hydrogenation in the presence of a palladium catalyst in a solvent under hydrogen atmosphere.

The palladium catalyst includes, for example, palladium on carbon, palladium (II) hydroxide, preferably palladium on carbon.

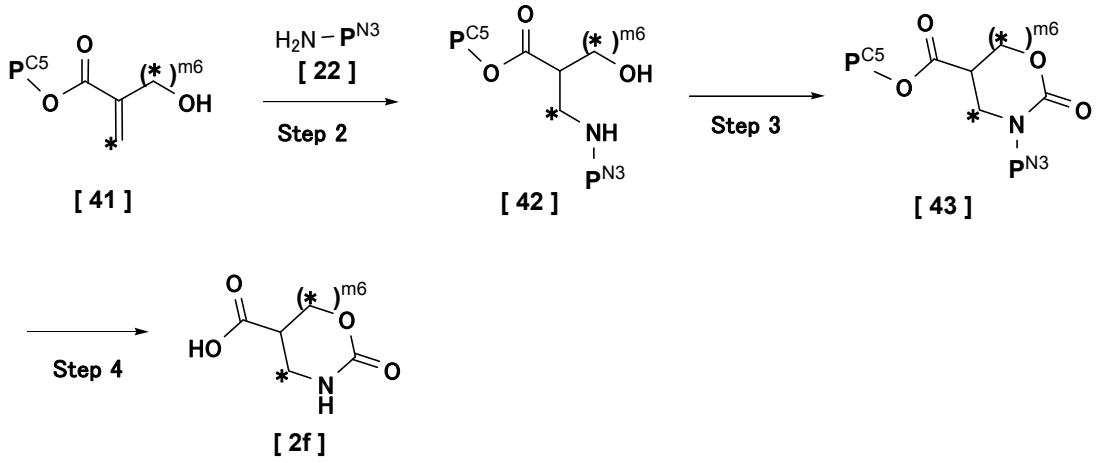
A preferable solvent is an alcoholic solvent such as methanol; an ether solvent such as tetrahydrofuran; an ester solvent such as ethyl acetate; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 25 to 80°C, preferably about 25 to 50°C.

When Compound [2e] has an enantiomer thereof, the reaction may be carried out using a commercially available optically active compound or using a product obtained therefrom by a conventional method.

[0217]

Preparation Method 3-7



wherein, P^{C5} is a protecting group of carboxy group, preferably methyl group, ethyl group, tert-butyl group or benzyl group; carbon atoms indicated by * may be optionally substituted by R^{3a} within the chemically acceptable range; each of the other symbols has the same meaning as defined above.

(Step 1)

Compound [42] may be obtained by reacting Compound [41] with Compound [22] in a solvent. Compound [22] itself may be used as a solvent.

A preferable solvent is, for example, a hydrocarbon solvent such as toluene; an alcoholic solvent such as methanol and ethanol; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 20 to 150°C, preferably about 80 to 130°C.

Compound [41] may be commercially available, or may be obtained by a conventional method.

Compound [22] may be commercially available, or may be obtained by a conventional method.

[0218]

(Step 2)

Compound [43] may be obtained by converting amino group and hydroxy group of Compound [42] into carbamate group in a solvent.

The reagent used for the reaction includes, for example, diethylcarbonate, diethylpyrocarbonate, 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI), chloroformate, preferably 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI).

A preferable solvent is, for example, a halogenated hydrocarbon solvent such as chloroform; an ether solvent such as tetrahydrofuran; a hydrocarbon solvent such as toluene; a polar solvent such as pyridine, acetonitrile and N,N-dimethylformamide; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 0 to 100°C, preferably about 0 to 40°C.

[0219]

(Step 3).

Compound [2f] or a salt thereof may be obtained by removing P^{N3} and P^{C5} of Compound [43] by a conventional deprotection reaction. The deprotection reaction may be carried out using suitable conditions for each of kinds of P^{N3} and P^{C5}, and for example, when P^{N3} is 2,4-dimethoxybenzyl group and P^{C5} is tert-butyl group, Compound [2f] or a salt thereof may be obtained by treating with an acid in the presence of an additive in a solvent.

The acid includes, for example, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, trifluoroacetic acid, preferably trifluoroacetic acid.

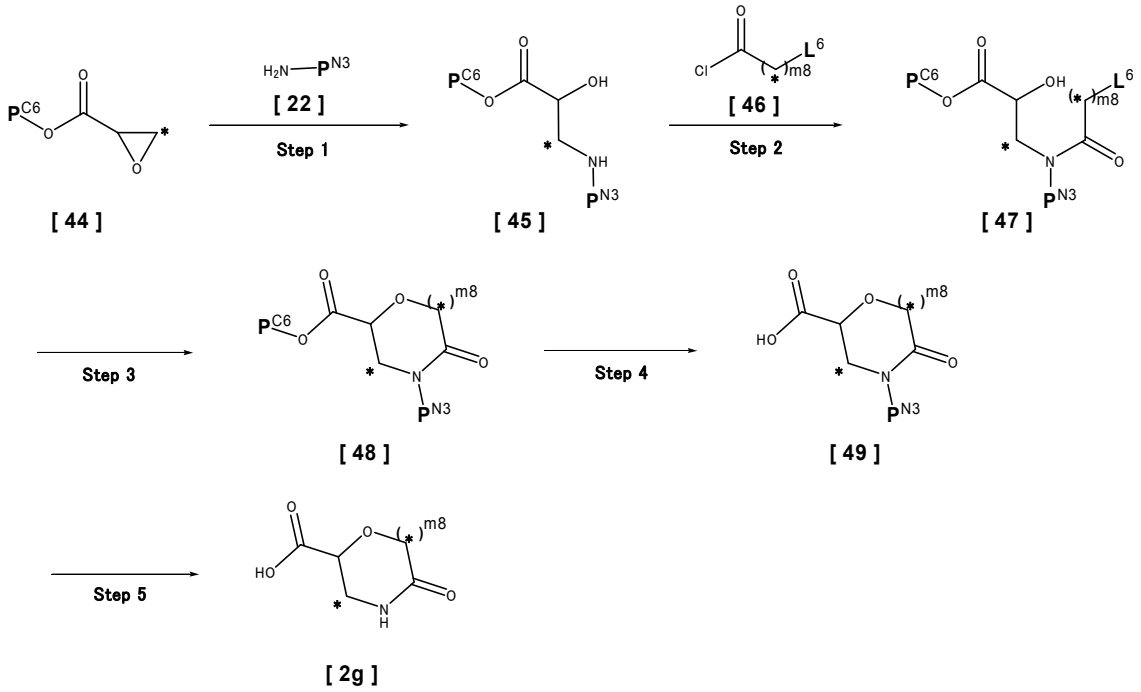
The additive includes, for example, anisole, triethylsilane, preferably anisole.

A preferable solvent is, for example, a halogenated hydrocarbon solvent such as dichloromethane; a hydrocarbon solvent such as toluene; water; or a mixed solvent thereof. The organic acid itself such as trifluoroacetic acid may be used as a solvent.

The reaction temperature is usually about 0 to 130°C, preferably about 25 to 80°C.

[0220]

Preparation Method 3-8



wherein, P^{C6} is a protecting group of carboxy group, preferably methyl group, ethyl group, tert-butyl group or benzyl group; L^6 is a leaving group, preferably chlorine atom or bromine atom; carbon atoms indicated by * may be optionally substituted by R^{3a} within the chemically acceptable range; each of the other symbols has the same meaning as defined above.

(Step 1)

Compound [45] may be obtained by reacting Compound [44] with Compound [22] in a solvent. Compound [22] itself may be used as a solvent.

A preferable solvent is, for example, a hydrocarbon solvent such as toluene; an alcoholic solvent such as ethanol and tert-butanol; a polar solvent such as acetonitrile and N,N-dimethylformamide; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 20 to 150°C, preferably about 80 to 130°C.

Compound [44] may be commercially available, or may be obtained by a conventional method.

[0221]

(Step 2)

Compound [47] may be obtained by reacting Compound [45] with Compound [46] in the presence of a base in a solvent.

The base includes, for example, an organic amine such as triethylamine and pyridine; an alkali metal carbonate such as sodium carbonate, potassium carbonate and sodium hydrogen carbonate, preferably triethylamine.

A preferable solvent is, for example, a hydrocarbon solvent such as toluene; an ether solvent such as tetrahydrofuran; a halogenated hydrocarbon solvent such as chloroform; a polar solvent such as acetonitrile; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about -20 to 130°C, preferably about 0 to 80°C.

Compound [48] may be commercially available, or may be obtained by a conventional method.

[0222]

(Step 3)

Compound [48] may be obtained by reacting Compound [47] in the presence of a base in a solvent.

The base includes, for example, an alkali metal carbonate such as sodium carbonate, potassium carbonate and cesium carbonate; potassium tert-butoxide, sodium hydride, preferably potassium tert-butoxide.

The solvent includes, for example, a hydrocarbon solvent such as toluene; an ether solvent such as tetrahydrofuran; an alcoholic solvent such as tert-butanol; a polar solvent such as N,N-dimethylformamide; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 0 to 130°C, preferably about 25 to 80°C.

[0223]

(Step 4)

Compound [59] or a salt thereof may be obtained by the same procedure as Step 2 of Preparation Method 3-1.

[0224]

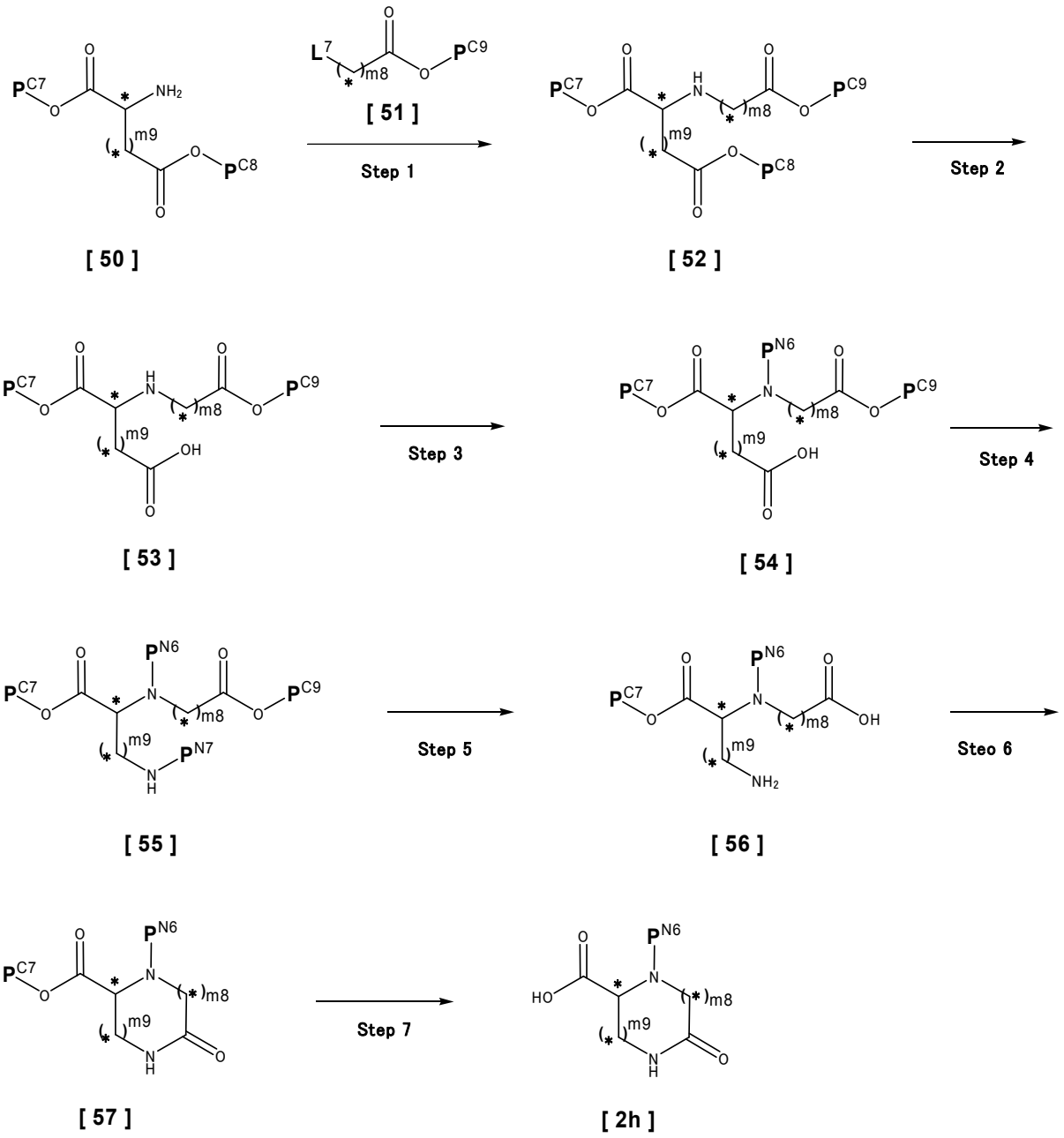
(Step 5)

Compound [2g] or a salt thereof may be obtained by the same procedure as Step 3 of Preparation Method 3-1.

An enantiomer derived from an asymmetric carbon atom of the alpha position of carboxy group of Compound [2g] may be obtained by the same procedure as Auxiliary step 2 of Preparation Method 3-1.

[0225]

<u>Preparation Method 3-9</u>



wherein, P^{C7} is a protecting group of carboxy group, preferably methyl group, ethyl group, tert-butyl group or benzyl group; P^{C8} is a protecting group of carboxy group, preferably methyl group, ethyl group, tert-butyl group or benzyl group; P^{C9} is a protecting group of carboxy group, preferably methyl group, ethyl group, tert-butyl group or benzyl group; P^{N6} is a protecting group of amino group, preferably tert-butoxycarbonyl group; P^{N7} is a protecting group of amino group, preferably benzyloxycarbonyl group: L^7 is a leaving group, preferably chlorine atom or bromine atom: carbon atoms indicated by * may be optionally substituted by R^{3a} within the chemically acceptable range; each of the other symbols has the same meaning as defined above.

(Step 1)

Compound [52] or a salt thereof may be obtained by reacting Compound [50] or a salt thereof with Compound [51] in the presence of a base in a solvent.

The base includes, for example, an organic amine such as triethylamine and pyridine; an alkali metal carbonate such as sodium carbonate, potassium carbonate and sodium hydrogen

carbonate, preferably potassium carbonate.

A preferable solvent is, for example, a hydrocarbon solvent such as toluene; an ether solvent such as tetrahydrofuran; a halogenated hydrocarbon solvent such as chloroform; a polar solvent such as acetonitrile; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 0 to 130°C, preferably about 25 to 80°C.

Compound [50] or a salt thereof may be commercially available, or may be obtained by a conventional method. Compound [51] may be commercially available, or may be obtained by a conventional method.

[0226]

(Step 2)

Compound [53] or a salt thereof may be obtained by removing P^{C8} of Compound [52] or a salt thereof by a conventional deprotection reaction. The deprotection reaction may be carried out using suitable conditions for each of kinds of P^{C8}, for example, when P^{C3} is tert-butyl group, Compound [53] or a salt thereof may be obtained by the same procedure as Step 5 of Preparation Method 3-3.

[0227]

(Step 3)

Compound [54] or a salt thereof may be obtained by introducing P^{N6} into amino group of Compound [53] or a salt thereof by a conventional protection reaction. The protection reaction may be carried out using suitable conditions for each of kinds of P^{N6}, for example, when P^{N6} is tert-butoxycarbonyl group, Compound [54] or a salt thereof may be obtained by reacting with di-tert-butyl dicarbonate in the presence of a base in a solvent.

The base includes, for example, an organic amine such as triethylamine and pyridine; an alkali metal carbonate such as sodium carbonate, potassium carbonate and sodium hydrogen carbonate, preferably triethylamine.

A preferable solvent is, for example, a hydrocarbon solvent such as toluene; an ether solvent such as tetrahydrofuran; a halogenated hydrocarbon solvent such as chloroform; a polar solvent such as acetonitrile; water; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 0 to 130°C, preferably about 25 to 50°C.

[0228]

(Step 4)

Compound [55] may be obtained by subjecting Compound [54] or a salt thereof to Curtius rearrangement reaction in the presence of an alcohol in a solvent.

The reagent used for the reaction includes, for example, diphenylphosphoryl azide.

The alcohol used for the reaction includes, for example, benzyl alcohol, tert-butanol, preferably benzyl alcohol.

A preferable solvent is, for example, a hydrocarbon solvent such as toluene; an ether solvent such as 1,4-dioxane; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 25 to 140°C, preferably about 80 to 120°C.

[0229]

(Step 5)

Compound [56] or a salt thereof may be obtained by removing P^{N7} and P^{C9} of Compound [55] by a conventional deprotection reaction. The deprotection reaction may be carried out using suitable conditions for each of kinds of P^{N7} and P^{C9}, for example, when P^{N7} is benzyloxycarbonyl group and P^{C9} is benzyl group, Compound [58] or a salt thereof may be obtained by reducting Compound [57]

by a catalytic hydrogenations in the presence of a metal catalyst in a solvent under hydrogen atmosphere.

The metal catalyst includes, for example, palladium on carbon, palladium black, palladium (II) hydroxide, preferably palladium on carbon.

A preferable solvent is, for example, an alcoholic solvent such as methanol and ethanol; an ether solvent such as tetrahydrofuran an ester solvent such as ethyl acetate water or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 25 to 80°C, preferably about 25 to 50°C.

[0230]

(Step 6)

Compound [57] may be obtained by reacting Compound [56] or a salt thereof in the presence of a condensing agent and an additive in a solvent.

A preferable condensing agent is dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (WSC·HCl), diisopropylcarbodiimide, 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBOP) or diphenylphosphoryl azide, etc.

A preferable additive is 1-hydroxybenzotriazol (HOBt), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol(HOAt), N-hydroxysuccinimide (HOSu), etc. 4-Dimethylaminopyridine etc. may be optionally added as an additive.

A preferable solvent is a halogenated hydrocarbon solvent such as chloroform; an ether solvent such as tetrahydrofuran; a polar solvent such as pyridine, acetonitrile and N,N-dimethylformamide; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 0 to 100°C, and preferably is about 0 to 40°C.

When an acidic salt of Compound [56] is used, the reaction may be carried out in the presence of a base including an organic base such as triethylamine; an alkali metal salt such as sodium carbonate; etc.

[0231]

(Step 7)

Compound [2h] or a salt thereof may be obtained by removing P^{C7} of Compound [57] by a conventional deprotection reaction. The deprotection reaction may be carried out using suitable conditions for each of kinds of P^{C7}. For example, when P^{C7} is methyl group, Compound [2h] or a salt thereof may be obtained by hydrolyzing Compound [57] in the presence of a base in a solvent.

The base includes, for example, lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, preferably sodium hydroxide.

A preferable solvent is, for example, an alcoholic solvent such as methanol; an ether solvent such as tetrahydrofuran; water; or a mixed solvent thereof.

The reaction temperature is usually about 0 to 100°C, preferably about 0 to 40°C.

When Compounds [2h] has an enantiomer thereof, the reaction may be carried out using a commercially available optically active compound or using a product obtained therefrom by a conventional method.

When Compound [2h] or a salt thereof is used, Compound [Ib] or a salt thereof may be obtained by treating by the same procedure as Preparation Method 1-3, followed by removing P^{N6} by a conventional deprotection reaction. The deprotection reaction may be carried out using suitable

conditions for each of kinds of P^{N6}. For example, when P^{N6} is tert-butoxycarbonyl group, Compound [Ib] or a salt thereof may be obtained by the same procedure as Step 2 of Preparation Method 1-2.

EXAMPLES

[0232] Preparations of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the present invention are specifically illustrated by Examples. However, the present invention is not intended to be limited thereto.

Stereochemistry in chemical structural formulae of compounds are partially abbreviated in the Examples.

[0233] Measurement apparatuses and conditions used in the Examples are as follows.

HPLC analysis condition 1

Preparation for solvent A: Sodium dihydrogen phosphate dihydrate (2.34 g) was dissolved in water (3000 ml) to be adjusted to pH 2.6 by using phosphoric acid (1.02 ml).

Measurement instrument: HPLC system SHIMADZU CORPORATION High Performance Liquid Chromatograph Prominence

Column: DAICEL CHIRALPAK AD-3R 4.6 mmφ × 150 mm

Column temperature: 40°C

Mobile phase: (solvent A) 10 mM phosphate (sodium) buffer (pH 2.6), (solvent B) acetonitrile

solvent A: solvent B = 60:40 constant (12 minutes flow)

Flow rate: 0.5 ml/min

Detection: UV (220 nm)

HPLC analysis condition 2

Preparation for solvent A: Sodium dihydrogenphosphate dihydrate (2.34 g) was dissolved in water (3000 ml), and to be adjusted to pH 2.6 by using phosphoric acid (1.02 ml).

Measurement instrument: HPLC system SHIMADZU CORPORATION High Performance Liquid Chromatograph Prominence

Column: DAICEL CHIRALPAK AD-3R 4.6 mmφ × 150 mm

Column temperature: 40°C

Mobile phase: (solvent A) 10 mM phosphate (sodium) buffer (pH 2.6), (solvent B) acetonitrile

Solvent A : Solvent B = 50:50 constant (12 minutes flow)

Flow rate: 0.5 ml/min

Detection: UV (220 nm)

HPLC analysis condition 3

Measurement instrument: HPLC system SHIMADZU CORPORATION High Performance Liquid Chromatograph Prominence

Column: DAICEL CHIRALCEL OD 4.6 mmφ × 250 mm

Column temperature: 40°C

Mobile phase: (solvent A) n-hexane, (solvent B) 2-propanol

Solvent A:Solvent B = 10:90 constant (30 minutes flow)

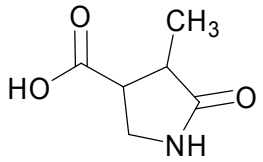
Flow rate: 0.3 ml/min

Detection: UV (254 nm)

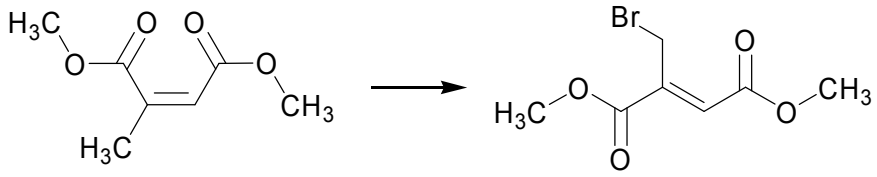
[0234] NMR was used with 400 MHz.

[0235]

[Preparation 1]: Synthesis of 4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid



(1) (Z)-2-Bromomethyl-2-butenedioic acid dimethyl ester

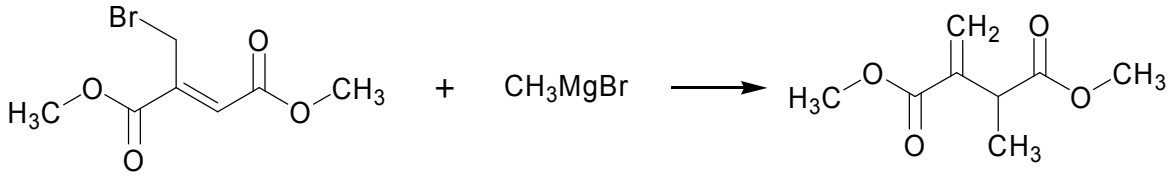


To a solution of (Z)-2-methyl-2-butenedioic acid dimethyl ester (15.3 g) in carbon tetrachloride (300 ml) were added N-bromosuccinimide (25.8 g) and 2,2'-azobis(isobutyronitrile) (319 mg), and the mixture was stirred for 36 hours at reflux. After cooling the mixture to room temperature, the insoluble substance was filtered off, and the filtrate was concentrated. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 1/0 to 18/1) to give the titled compound (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).

[0236]

(2) 2-Methyl-3-methylenesuccinic acid dimethyl ester

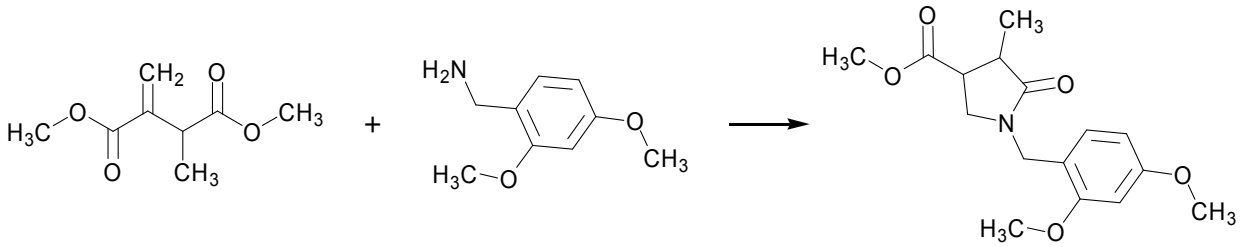


To a solution of (Z)-2-bromomethyl-2-butenedioic acid dimethyl ester (19.3 g) and hexamethylphosphoric acid triamide (70 ml) in diethyl ether (200 ml) was added dropwise methyl magnesium bromide (1.12 M solution in tetrahydrofuran, 100 ml) over 1 hour at -20°C and stirred for additional 1 hour. To this reaction mixture were added a 6M aqueous solution of hydrochloric acid (18 ml) and a saturated aqueous solution of ammonium chloride (100 ml), and then the mixture was warmed to room temperature and extracted with diethyl ether (200 ml). The resulting organic layer was washed with water twice, followed by a saturated aqueous solution of sodium chloride once, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/chloroform = 1/1 to 0/1) to give the titled compound (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).

[0237]

(3) Mixture of (cis)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester and (trans)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester

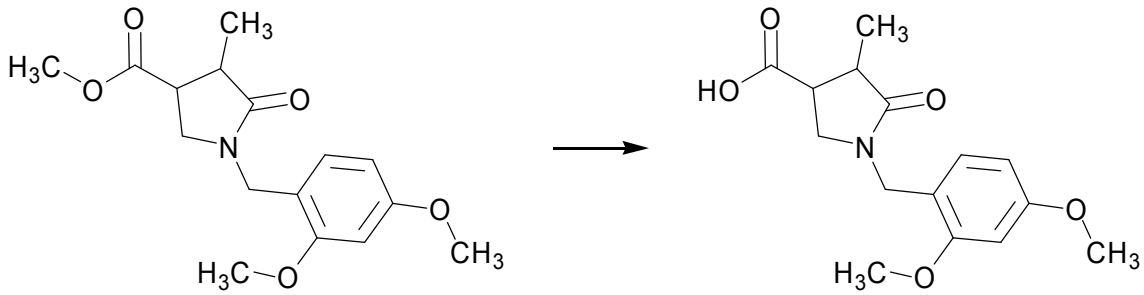


To a solution of 2-methyl-3-methylenesuccinic acid dimethyl ester (9.81 g) in toluene (100 ml) was added 2,4-dimethoxybenzylamine (9.72 g) and the mixture was stirred for 3 days at reflux. This reaction solution was cooled to room temperature and then purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/chloroform = 1/1 to 0/1) to give the titled compound (14.2 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0238]

(4) (Trans)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid

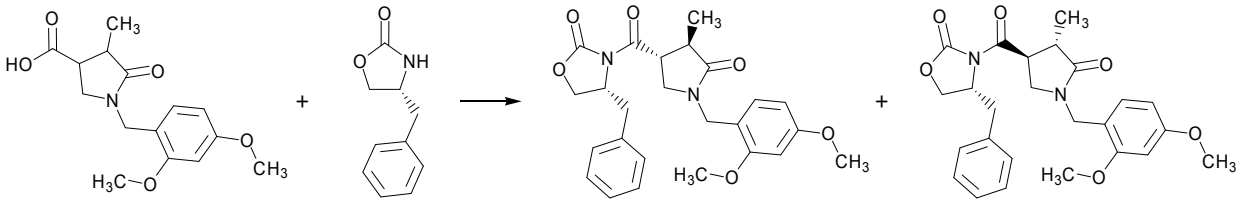


To a solution of a mixture of (cis)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester and (trans)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid methyl ester (14.2 g) in methanol (150 ml) was added sodium methoxide (about 5M solution in methanol, 28 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours, and then heated to 55°C and stirred for 3 hours. To this reaction solution was added sodium methoxide (about 5M solution in methanol, 10 ml), and the mixture was stirred at 55°C for additional 2 hours. This reaction solution was cooled to room temperature, and then water (50 ml) was added thereto, and the mixture was stirred overnight. The reaction solution was concentrated under reduced pressure to remove methanol. To the resulting residue was added a 2M aqueous solution of hydrochloric acid (105 ml), and the mixture was extracted with ethyl acetate (300 ml). The resulting organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, and then dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give a crude product of the titled compound (14.0 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0239]

(5) Optically active compound of (R)-4-benzyl-3-[(trans)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carbonyl]-2-oxazolidinone

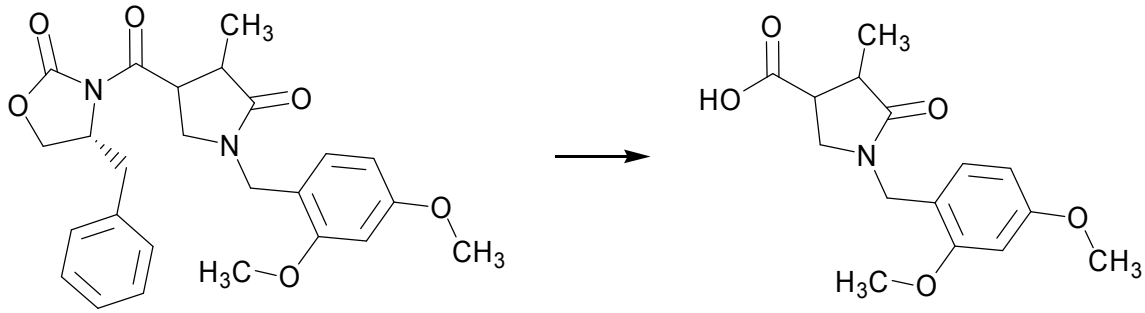


To a solution of the crude product of (trans)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (14.0 g) in chloroform (60 ml) were sequentially added (R)-4-benzyl-2-oxazolidinone (8.15 g), WSC·HCl (9.70 g), 4-dimethylaminopyridine (2.81 g), and the mixture was stirred overnight at room temperature . This reaction solution was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 4/1 to 1/3) to give the titled compound (low-polarity component 11.4 g, high-polarity component 10.1 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) low-polarity component 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). high-polarity component 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).

[0240]

(6) Optically active compound of (trans)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid



To a solution of lithium hydroxide monohydrate (1.26 g) in water (30 ml) was added dropwise 30 wt% aqueous solution of hydrogen peroxide (7.0 ml) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 10 minutes. To this reaction solution was added tetrahydrofuran 30 ml, and then a solution of the low-polarity component of (R)-4-benzyl-3-[(trans)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carbonyl]-2-oxazolidinone (11.4 g) in tetrahydrofuran (90 ml) was added dropwise thereto, and then the mixture was stirred for additional 1 hour. To this reaction solution was added dropwise a solution of sodium hydrogen sulfite (7.18 g) in water (50 ml), and then the mixture was warmed to room temperature, and stirred for 1 hour. This mixture was extracted with ethyl acetate, and the resulting organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, and then dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/ethyl acetate = 1/1 to 1/2, chloroform/methanol = 5/1) to give a crude product of the titled compound (8.11 g). An analysis of the solid by HPLC analysis condition 1 showed that an isomer with shorter retention time was a main product.

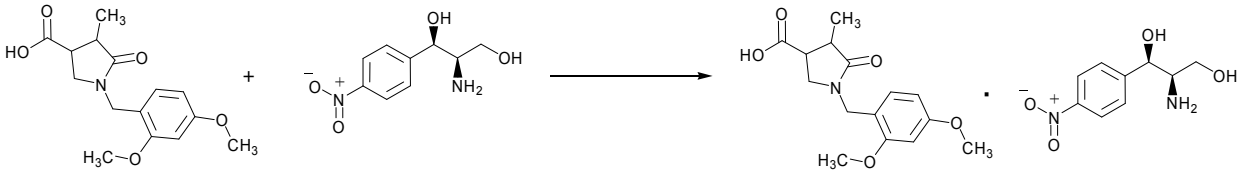
An isomer with shorter retention time (retention time 5.7 minutes)

An isomer with longer retention time (retention time 6.5 minutes)

Alternatively, the titled compound can be prepared according to the following method.

[0241]

(6)-(1) Diastereomeric salt of an optically active compound of (trans)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid and (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propanediol



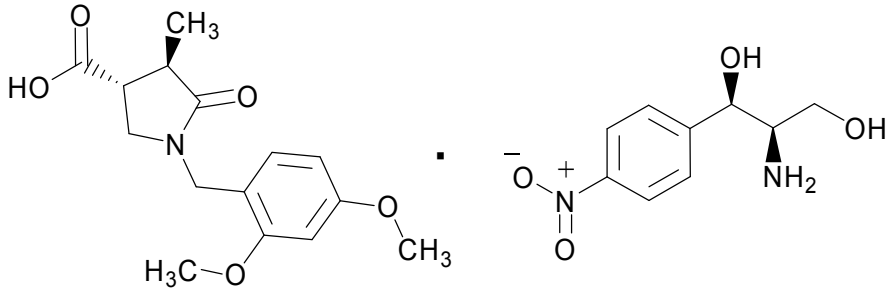
(Trans)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (1.0 g), (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propanediol (434 mg), acetonitrile (10 ml) and water (0.9 ml) were mixed, and stirred at reflux to dissolve. This mixed solution was stirred at 50°C for 6 hours, and then stirred at room temperature overnight. A solid precipitated from this mixed solution was collected by filtration, washed with acetonitrile (6 ml), and dried under reduced pressure to give a solid 1 of the titled compound (572 mg). An analysis of the solid 1 by HPLC analysis condition 1 showed that an isomer with shorter retention time was a main product.

An isomer with shorter retention time (retention time 5.7 minutes)

An isomer with longer retention time (retention time 6.5 minutes)

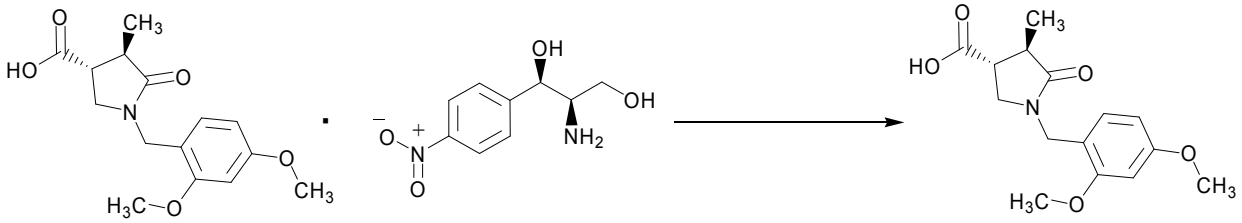
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.11 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.43-2.53 (m, 1H), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 1H), 3.14-3.22 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H, J = 9.3, 9.3 Hz), 3.38 (dd, 1H, J = 11.3, 4.8 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.19 (d, 1H, J = 14.5 Hz), 4.29 (d, 1H, J = 14.5 Hz), 4.73 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 6.46 (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).

An X ray crystal structural analysis of the crystal obtained by recrystallization of the solid 1 from methyl isobutyl ketone showed that this crystal was a diastereomeric salt of (3R,4R)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid and (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propanediol.



[0242]

(6)-(2) (3R,4R)-1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid



A diastereomeric salt of (3R,4R)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid and (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propanediol (10.0 g) was mixed with

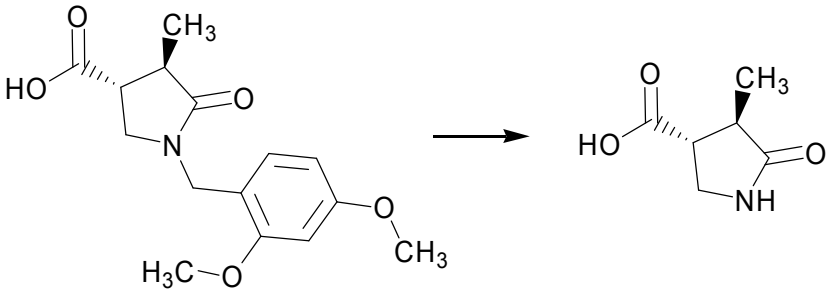
ethyl acetate (38 ml), potassium hydrogen sulfate (2.4 g) and water (38 ml), and stirred at room temperature for 30 minutes. An organic layer was separated, and a separated aqueous layer was again extracted twice with ethyl acetate (15 ml). The combined organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. To the resulting residue were added 2-propanol (2.2 ml) and diisopropyl ether (45 ml), and the mixture was stirred. The insoluble substance was collected by filtration, washed with a small amount of diisopropyl ether, and dried under reduced pressure to give the titled compound (4.3 g). An analysis of this solid by HPLC analysis condition 1 showed that an isomer with shorter retention time was a main product.

An isomer with shorter retention time (retention time 5.7 minutes)

An isomer with longer retention time (retention time 6.5 minutes)

[0243]

(7) (3R,4R)-4-Methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid

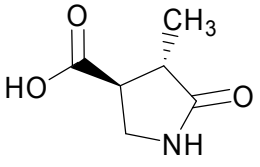


To a crude product of (3R,4R)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (8.11 g) were added anisole (3.76 ml) and trifluoroacetic acid (40 ml), and the mixture was stirred at 80°C for 5 hours. This reaction solution was cooled to room temperature, and concentrated under reduced pressure. To the resulting residue was added diisopropyl ether, and the mixture was stirred. The insoluble substance was collected by filtration, and dried under reduced pressure to give a crude product of the titled compound (2.23 g). To the resulting solid was added ethanol (8 ml), and the mixture was heated at reflux to dissolve, and then the solution was stirred at room temperature. A solid precipitated from the mixed solution was collected by filtration, washed with a small amount of cooled ethanol, and dried under reduced pressure to give the titled compound (1.36 g).

^{1}H-NMR (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).

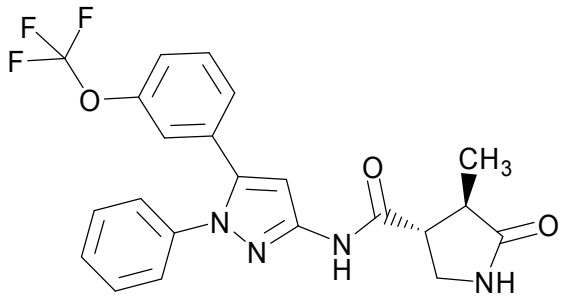
Also, the high-polarity component of (R)-4-benzyl-3-[(trans)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carbonyl]-2-oxazolidinone (10.1 g) was subjected to the similar reactions and post-treatment as described above to give (3S,4S)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (1.53 g) as the optical isomer of the titled compound.

^{1}H-NMR (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).

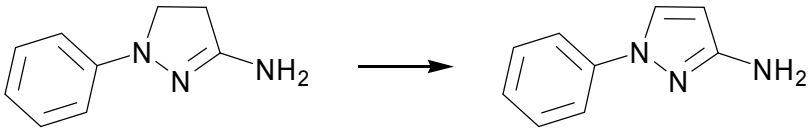


[0244]

[Preparation 2]: Example 1: Synthesis of ((3R,4R)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid [1-phenyl-5-(3-trifluoromethoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amide)



(1) 1-Phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine

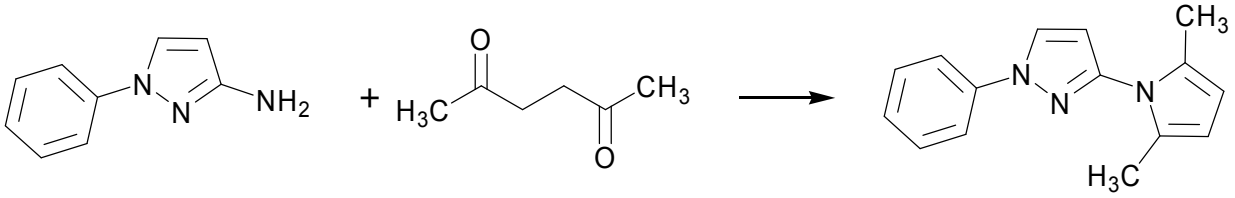


To a solution of 1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-ylamine (50.0 g) in N,N-dimethylformamide (150 ml) and 1,4-dioxane (500 ml) was added 3,4,5,6-tetrachloro-1,4-benzoquinone (84.0 g) under ice-cooling over 20 minutes, and the mixture was stirred at room temperature for 4.5 hours. To the reaction mixture was added a 2M aqueous solution of sodium hydroxide (400 ml) under ice-cooling over 25 minutes, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was filtered through Celite to remove the insoluble substance, and eluted with ethyl acetate (250 ml×3), and then the filtrate was extracted with ethyl acetate (300 ml). The resulting organic layer was sequentially washed with water (300 ml) and a saturated aqueous solution of sodium chloride (300 ml). The separated aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate (300 ml). To the combined organic layer were added anhydrous sodium sulfate (50 g) and silica gel (50 g), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. This mixture was filtered with silica gel (100 g) on Celite, and subjected to elution with ethyl acetate (250 ml×3). The filtrate was concentrated, and diisopropyl ether (500 ml) was added to the resulting residue, and the mixture was stirred at room temperature. The insoluble substance was collected by filtration, washed twice with diisopropyl ether (100 ml), and dried under reduced pressure to give the titled compound (12.2 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0245]

(2) 3-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)-1-phenyl-1H-pyrazole



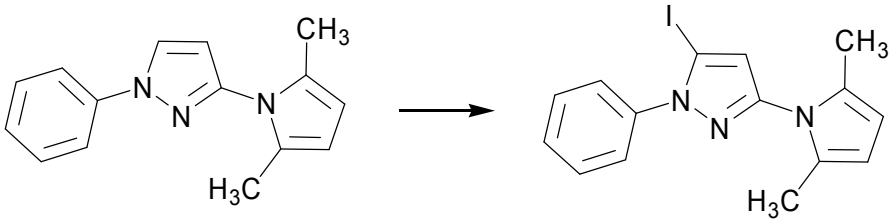
To a solution of 1-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine (32.7 g) in acetic acid (330 ml) was added 2,5-hexanedione (25 ml), and the mixture was stirred for 3 hours at reflux. This reaction solution was cooled to room temperature, and then acetic acid was concentrated under reduced pressure, and then toluene (100 ml) was added thereto, and the mixture was further concentrated. The resulting residue

was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate100/1 to 20/1) to give the titled compound (41.8 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0246]

(3) 3-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)-5-iodo-1-phenyl-1H-pyrazole

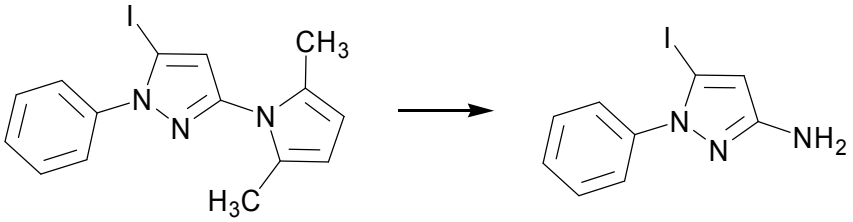


To a solution of 3-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-1-phenyl-1H-pyrazole (14.6 g) in tetrahydrofuran (80 ml) cooled to -78°C was added n-butyllithium (1.6M solution in n-hexane, 24 ml) over 5 minutes, and then the mixture was stirred for 1 hour. To this mixture was added a solution of iodine (15.7 g) in tetrahydrofuran (30 ml) over 10 minutes, and the mixture was stirred for additional 1.5 hours. To this mixture were sequentially added water (5 ml) and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen sulfite (30 ml), and then the mixture was warmed to 0°C, and additional water (150 ml) was added thereto, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. A precipitated solid was collected by filtration, washed with water and a small amount of methanol, and dried under reduced pressure to give the titled compound (13.0 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0247]

(4) 5-Iodo-1-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine

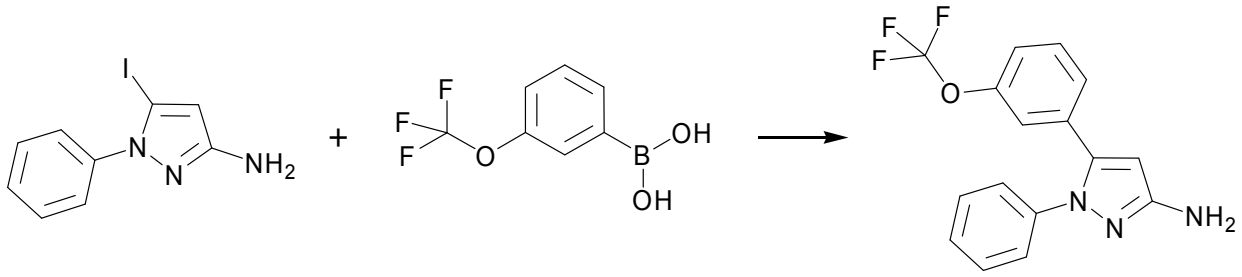


To a solution of 3-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-5-iodo-1-phenyl-1H-pyrazole (12.2 g) in ethanol/water (2/1,180 ml) were sequentially added hydroxylammonium chloride (46.6 g) and triethylamine (9.3 ml), and the mixture was stirred at 95°C for 72 hours. This reaction mixture was cooled to room temperature, and concentrated under reduced pressure. To the resulting residue was added a 8M aqueous solution of sodium hydroxide (80 ml), and then the mixture was extracted with ethyl acetate (50 ml). This organic layer was sequentially washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 3/1) to give the titled compound (9.1 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.77 (br s, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.35-7.51 (m, 5H).

[0248]

(5) 1-Phenyl-5-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazol-3-ylamine

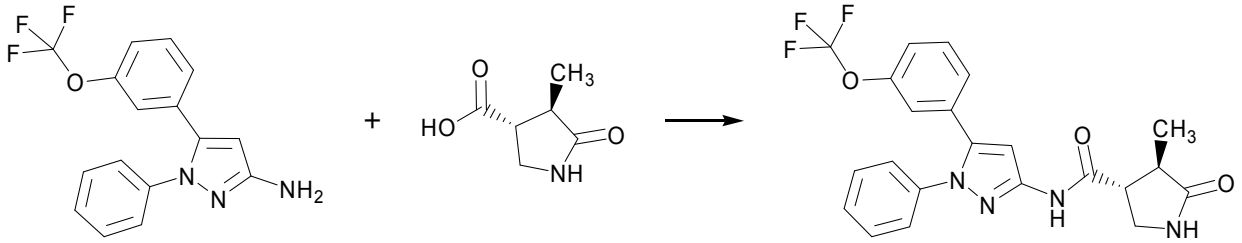


To a solution of 5-iodo-1-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine (605 mg) in ethylene glycol dimethyl ether (12 ml) were sequentially added 3-(trifluoromethoxy)phenyl boronic acid (481 mg), a 2M aqueous solution of sodium carbonate (6 ml), tricyclohexylphophine (119 mg), palladium acetate (48 mg), and the mixture was stirred for 2 hours at reflux. This reaction mixture was cooled to room temperature, and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate was added thereto, and then the mixture was filtered through Celite. The filtrate was extracted with ethyl acetate. The resulting organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 2/1) to give the titled compound (298 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.79 (br s, 2H), 5.95 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.13-7.34 (m, 8H).

[0249]

(6) (3R,4R)-4-Methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid [1-phenyl-5-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amide



To a solution of 1-phenyl-5-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazol-3-ylamine (79 mg) in N,N-dimethylformamide (0.8 ml) were sequentially added (3R,4R)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (46 mg) prepared in Preparation 1, HOBt·H_2O (57 mg) and WSC·HCl (71 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. To this reaction solution were added water and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The separated organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 10/1) to give the titled compound (63 mg).

^{1}H-NMR (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).

[0250]

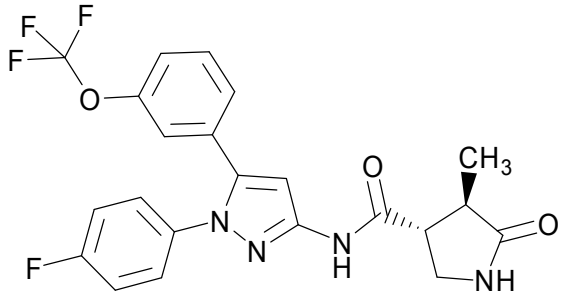
(7) Crystals of (3R,4R)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid [1-phenyl-5-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amide

The titled compound was dissolved in ethyl acetate at 90°C, and recrystallized by an addition of heptane thereto at the same temperature to give a crystal of the titled compound. Furthermore, the

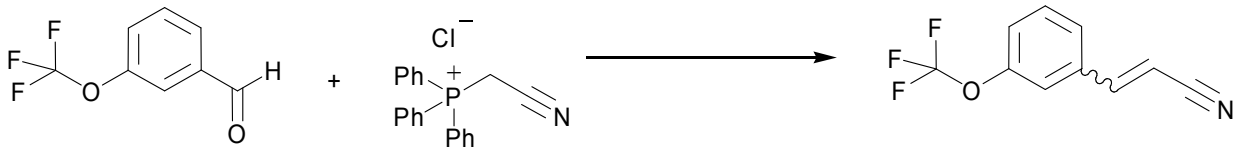
corresponding crystal as above was suspended in water at 100°C to give an another crystal of the titled compound.

[0251]

[Preparation 3]: Example 2: Synthesis of ((3R,4R)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid [1-(4-fluorophenyl)-5-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amide)



(1) Mixture of (E)-3-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)acrylonitrile and (Z)-3-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)acrylonitrile



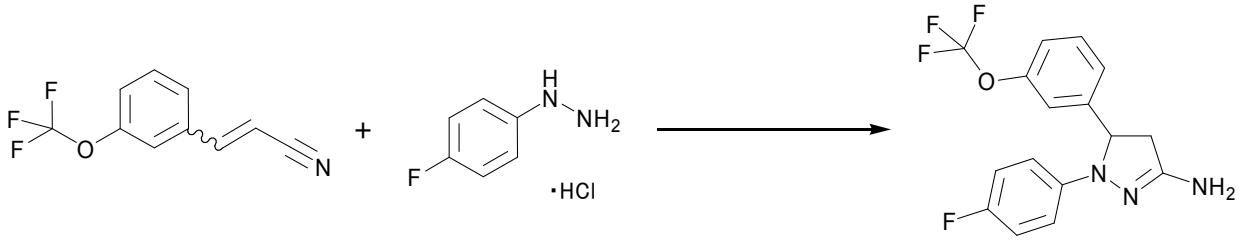
To a suspension of (cyanomethyl) triphenylphosphonium chloride (2.89 g) in tetrahydrofuran (10 ml) was added potassium tert-butoxide (942 mg) under ice-cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. To this reaction solution was added 3-trifluoromethoxybenzaldehyde (1.33 g) under ice-cooling, and then the mixture was stirred at room temperature overnight. To this reaction solution was added n-hexane (20 ml), and the insoluble substance was filtered off, and then the filtrate was concentrated. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 1/0 to 10/1) to give the titled compound (1.28 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) (E)-isomer δ: 5.92 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.27-7.49 (5H, m).

(Z)-isomer 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).

[0252]

(2) 1-(4-Fluorophenyl)-5-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-ylamine



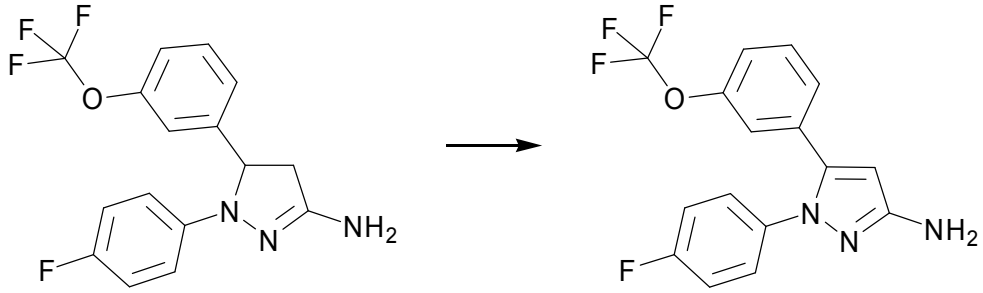
To a solution of a mixture of (E)-3-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)acrylonitrile and (Z)-3-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)acrylonitrile (1.28 g) in ethanol (13 ml) were sequentially added 4-fluorophenylhydrazine hydrochloride (979 mg) and sodium ethoxide (20 wt% in ethanol, 5.0 ml), and the mixture was stirred overnight at reflux. This reaction solution was concentrated under reduced pressure, and then water was added thereto, and the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was sequentially washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 2/1 to 1/1) to give the titled compound

(1.29 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0253]

(3) 1-(4-Fluorophenyl)-5-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazol-3-ylamine

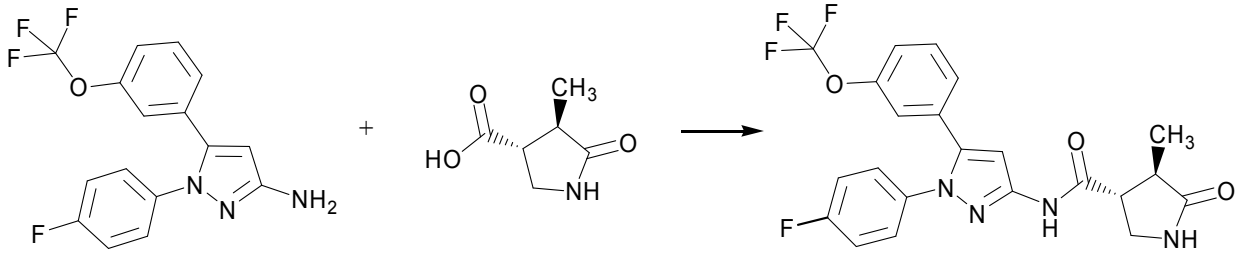


To a solution of 1-(4-fluorophenyl)-5-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-ylamine (1.29 g) in toluene (10 ml)was added activated carbon (pH5 to 8, 0.64 g), and the mixture was stirred for 2 hours under oxygen atmosphere under cooling to reflux. After cooling to room temperature, the activated carbon was filtered off through Celite eluting with ethyl acetate. This filtrate was concentrated under reduced pressure. To the resulting residue, a mixed solvent of diisopropyl ether /n-hexane was added and the mixture was stirred at room temperature. The insoluble substance was collected by filtration, and then dried under reduced pressure to give the titled compound (652 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0254]

(4) (3R,4R)-4-Methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid [1-(4-fluorophenyl)-5-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amide



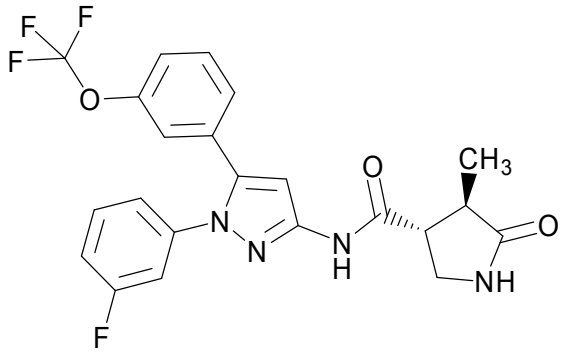
To a solution of 1-(4-fluorophenyl)-5-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazol-3-ylamine (90 mg) in N,N-dimethylformamide (0.9 ml) were added (3R,4R)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (50 mg) prepared in Preparation 1, HOBt·H_2O (61 mg) and WSC·HCl (77 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. To this mixture were added water and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The separated organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 10/1) to give the titled compound (80 mg).

1H-NMR (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 =

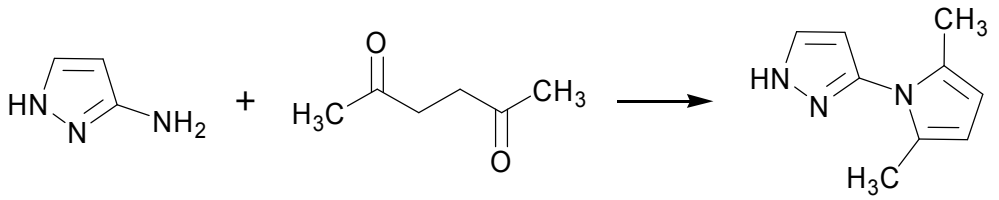
9.3, 9.2, 8.4 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 9.2, 8.6 Hz), 3.44 (dd, 1H, J = 8.6, 8.4 Hz), 7.03 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.25-7.38 (m, 6H), 7.53 (dd, 1H, J = 8.2, 7.9 Hz), 7.68 (s, 1H), 10.98 (s, 1H).

[0255]

[Preparation 4]: Example 3: Synthesis of ((3R, 4R)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid [1-(3-fluorophenyl)-5-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amide)



(1) 3-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)-1H-pyrazole

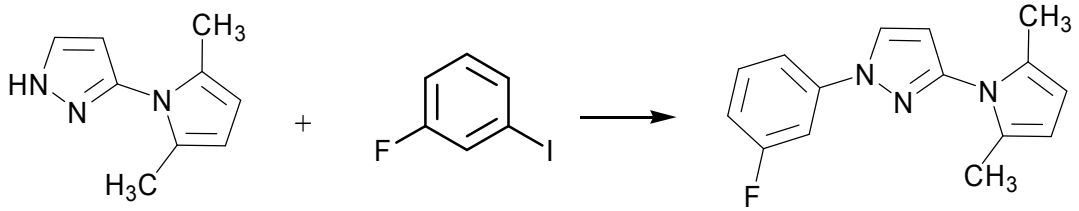


To a solution of 3-aminopyrazole (100 g) in acetic acid (1000 ml) was added 2,5-hexanedione (148ml), and the mixture was stirred for 2.4 hours at reflux. This reaction solution was cooled to room temperature, water (1000 ml) was added thereto, and the precipitated solid was collected by filtration. The resulting solid was washed with water (1000 ml), and dried under reduced pressure to give the titled compound (183 g).

^{1}H-NMR (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).

[0256]

(2) 3-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)-1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazole

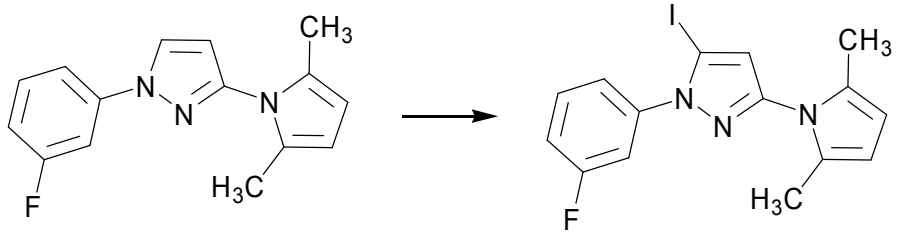


To a solution of 3-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-1H-pyrazole (6.8 g) in N-methyl-2-pyrrolidone(68 ml) were sequentially added cesium carbonate (27.4 g), 8-quinolinol (1.2 g), copper oxide (I) (0.6 g) and 1-fluoro-3-iodobenzene (7.4 ml), and the mixture was stirred at 110°C for 2 hours. This reaction mixture was cooled to room temperature, and toluene (80 ml) was added thereto, and then the mixture was filtered through Celite. After adding a 1M aqueous solution of sodium hydroxide (80 ml) to the filtrate, the mixture was extracted with toluene. The resulting organic layer was sequentially washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 9/1) to give the titled compound (10.4 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0257]

(3) 3-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)-1-(3-fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazole

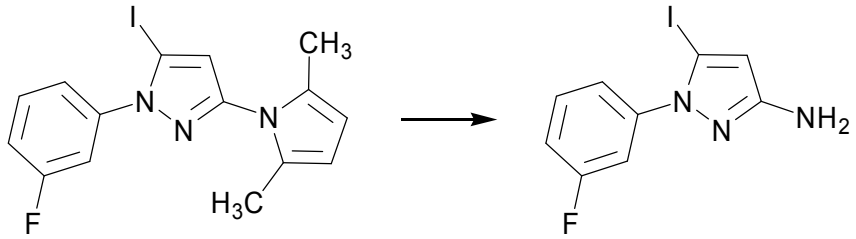


To a solution of 3-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazole (10.4 g) in tetrahydrofuran (100 ml) cooled to -78°C was added n-butyllithium (1.6M solution in n-hexane, 31 ml) over 10 minutes, and then the mixture was stirred for 30 minutes. To the mixture was added dropwise a solution of iodine (12.4 g) in tetrahydrofuran (20 ml) over 10 minutes, and the mixture was stirred for additional 30 minutes. To the mixture were sequentially added a 20 wt% aqueous solution of sodium thiosulfate and a saturated aqueous ammonia, and then the mixture was warmed to room temperature, and extracted with ethyl acetate. The separated organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. To the resulting residue was added a mixed solvent of n-hexane/ethyl acetate (2/1), and the mixture was stirred. The insoluble substance was collected by filtration, and dried under reduced pressure to give the titled compound (4.5 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0258]

(4) 1-(3-Fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazol-3-ylamine

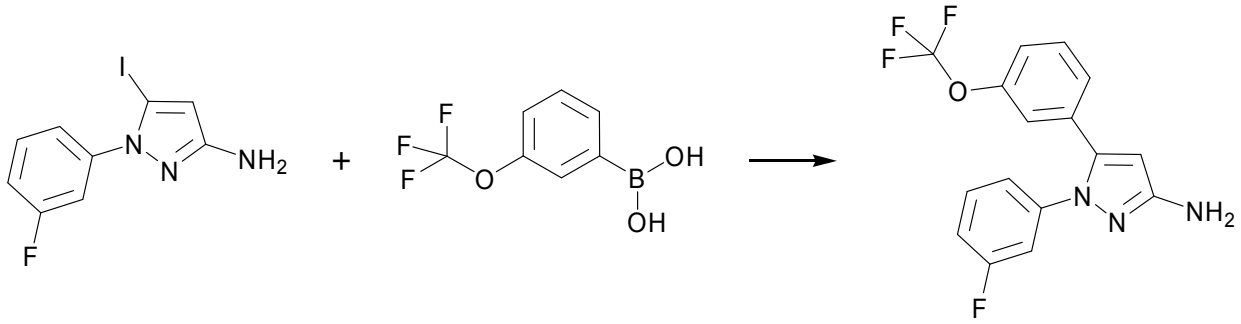


To a solution of 3-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-1-(3-fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazole (4.5 g) in ethanol/water (2/1, 81 ml) were sequentially added hydroxylammonium chloride (16.3 g) and triethylamine (3.3 ml), and the mixture was stirred at 95°C for 17 hours. This reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. To the resulting residue was added an 8M aqueous solution of sodium hydroxide, and the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was sequentially washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 2/1) to give the titled compound (3.2 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0259]

(5) 1-(3-Fluorophenyl)-5-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazol-3-ylamine

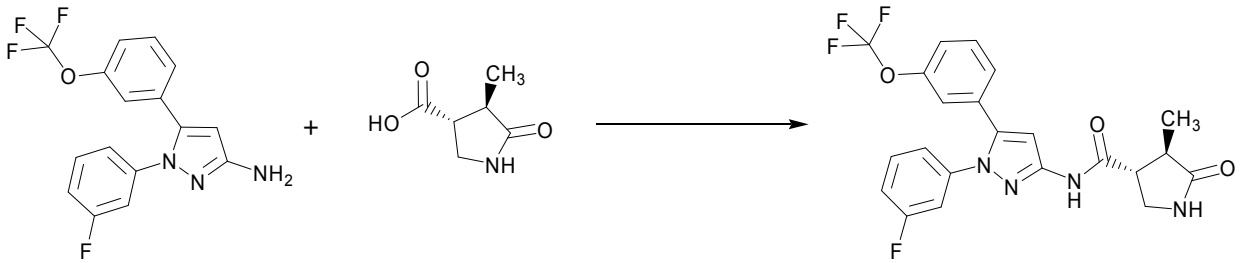


To a solution of 1-(3-fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazol-3-ylamine (263 mg) in ethylene glycol dimethyl ether (5 ml) were sequentially added 3-(trifluoromethoxy)phenylboronic acid (197 mg), a 2M aqueous solution of sodium carbonate (2.5 ml), tricyclohexylphosphine (49 mg), palladium acetate (20 mg), and the mixture was stirred for 2 hours at reflux. This reaction mixture was cooled to room temperature, a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate was added thereto, and then the mixture was filtered through Celite. The filtrate was extracted with ethyl acetate, the resulting organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 2/1) to give the titled compound (234 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0260]

(6) (3R,4R)-4-Methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid [1-(3-fluorophenyl)-5-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amide

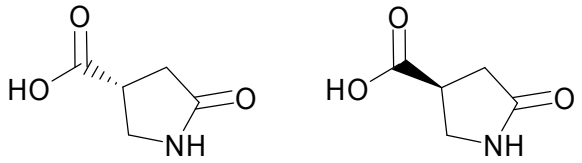


To a solution of 1-(3-fluorophenyl)-5-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazol-3-ylamine (68 mg) in N,N-dimethylformamide (0.7 ml) were sequentially added (3R,4R)-4-methyl-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (38 mg) prepared in Preparation 1, HOBt·H_2O (46 mg) and WSC·HCl (58 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. To this reaction solution were added water and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The separated organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 10/1) to give the titled compound (33 mg).

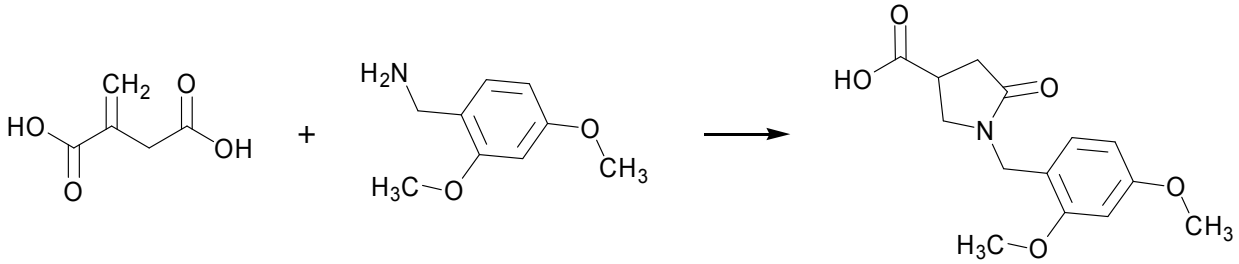
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.54 (dq, 1H, J = 9.3, 7.3 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J = 9.3, 8.9, 8.5 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.9, 8.7 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.7, 8.5 Hz), 7.04 (s, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.56 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.68 (s, 1H), 11.03 (s, 1H).

[0261]

[Preparation 5]: Synthesis of (R) and (S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid



(1) 1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid

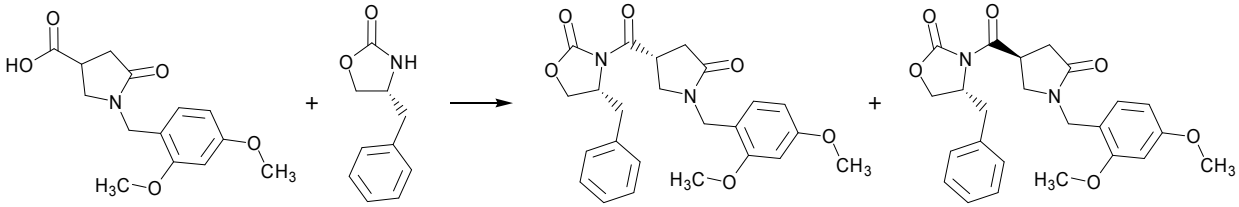


To a solution of itaconic acid (65.3 g) in toluene (400 ml) was added a solution of 2,4-dimethoxybenzylamine (84.0 g) in toluene (100 ml), and the mixture was stirred for 15 hours at reflux. This reaction solution was cooled to room temperature, and concentrated under reduced pressure. To the resulting residue was added diethyl ether (600 ml), and the mixture was stirred. The precipitated solid was collected by filtration, washed with diethyl ether and a small amount of ethyl acetate, and then dried under reduced pressure to give the titled compound (127 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0262]

(2) Optically active compound of (R)-4-benzyl-3-[1-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-3-carbonyl]-2-oxazolidinone

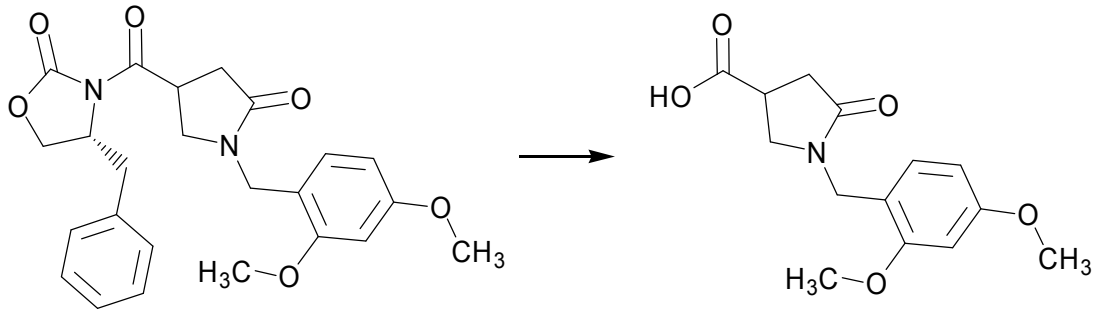


To a solution of 1-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (31.7 g) in chloroform (300 ml) were sequentially added (R)-4-benzyl-2-oxazolidinone (20.0 g), WSC·HCl (23.8 g) and 4-dimethylaminopyridine (6.90 g) under ice-cooling, the mixture was stirred for 15 minutes, warmed to room temprature and stirred for 18 hours. This reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 1/1 to 1/9) to give the titled compound (low-polarity component 26.4 g, high-polarity component 13.3 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) low-polarity component 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). high-polarity component 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).

[0263]

(3) Optically active compound of 1-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid



To a solution of lithium hydroxide monohydrate (3.29 g) in water (50 ml) was added dropwise 30 wt% aqueous solution of hydrogen peroxide (17.5 ml) under cooling with an ice--sodium chloride bath, and the mixture was stirred for 15 minutes. To this reaction solution was added tetrahydrofuran (30 ml), and then a solution of the low-polarity component of (R)-4-benzyl-3- [1-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-3-carbonyl]-2-oxazolidinone (26.4 g) in tetrahydrofuran (150 ml) was added dropwise thereto, and the mixture was stirred for additional 1 hour. To this reaction solution was slowly added a solution of sodium hydrogen sulfite (18.7 g) in water(60 ml), and the mixture was warmed to room temperature by removing the bath, and then extracted with ethyl acetate (100 ml). The resulting organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/ethyl acetate = 1/1 to 1/2, chloroform/methanol = 5/1) to give the titled compound (14.3 g). An analysis of this solid by HPLC analysis condition 2 showed that an isomer with shorter retention time was a main product.

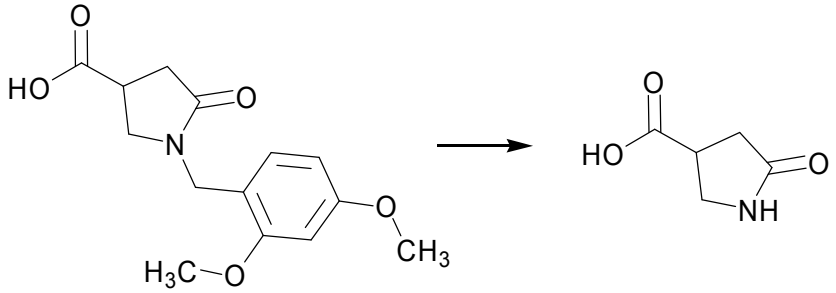
An isomer with shorter retention time (retention time 4.1 minutes)

An isomer with longer retention time (retention time 4.6 minutes)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0264]

(4) Optically active compound of 5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid

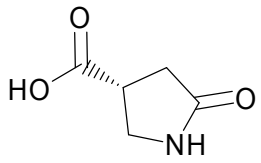


To an optically active compound of 1-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid(14.3 g) were added anisole (8.4 ml) and trifluoroacetic acid (100 ml), and the mixture was stirred at 80°C for 5 hours. This reaction solution was cooled to room temperature, and concentrated under reduced pressure. To the resulting residue was added diisopropyl ether (100 ml), and the mixture was stirred at room temperature. The insoluble substance was collected by filtration, washed with diisopropyl ether , and dried under reduced pressure to give the titled compound (4.96 g).

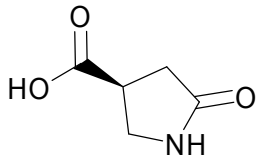
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.26-2.40 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 12.58 (s, 1H); $[\alpha]_D^{25}$ +37 (c 0.10, CH_3OH).

It was shown that the resulting compound was (R)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid by

comparing a specific rotation of the compound with those described in the literature (Tetrahedron: Asymmetry 12 (2001) 3241-3249).

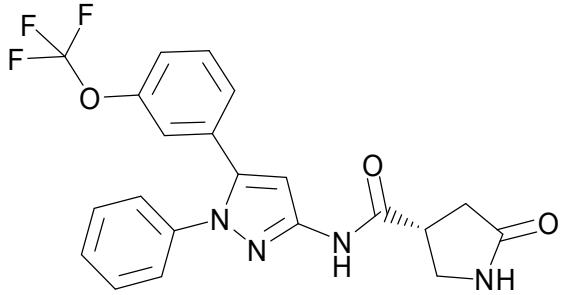


Also, the high-polarity component of (R)-4-benzyl-3- [1-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-3-carbonyl]-2-oxazolidinone was subjected to the same reactions and post-treatment as described above to give (S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxilic acid (2.83 g) as the optical isomer . ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 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).

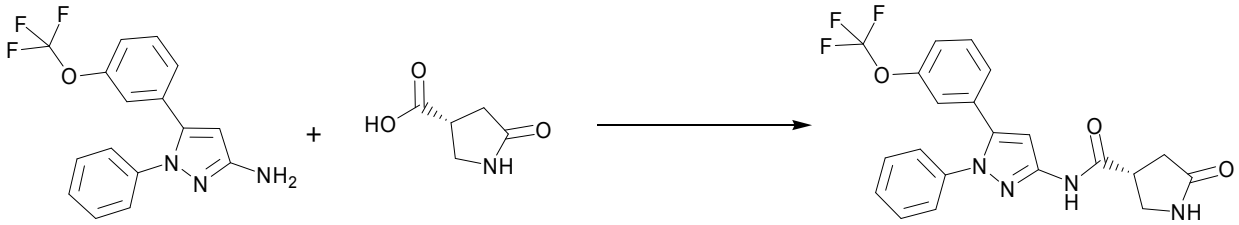


[0265]

[Preparation 6]: Example 4: Synthesis of ((R)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid [1-phenyl-5-(3-trifluoromethoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amide)



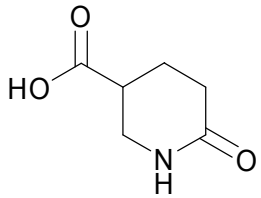
(1) (R)-5-Oxopyrrolidine-3-carboxylic acid [1-phenyl-5-(3-trifluoromethoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amide



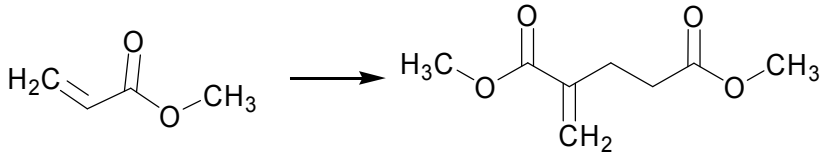
To a solution of 1-phenyl-5-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazol-3-ylamine (40 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 2 in N,N-dimethylformamide (0.3 ml) were sequentially added (R)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (24 mg) prepared in Preparation 5, HOBt•H_2O (29 mg) and WSC·HCl (36 mg), and the mixture was stirred at room temperature overnight. To this reaction solution were added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and water, and the mixture was stirred. The insoluble substance was collected by filtration, washed with water, and dried under reduced pressure to give the titled compound (45 mg). ^{1}H-NMR (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).

[0266]

[Preparation 7]: Synthesis of optically active compound of 6-oxopiperidine-3-carboxylic acid



(1) 2-Methylenepentanedioic acid dimethyl ester

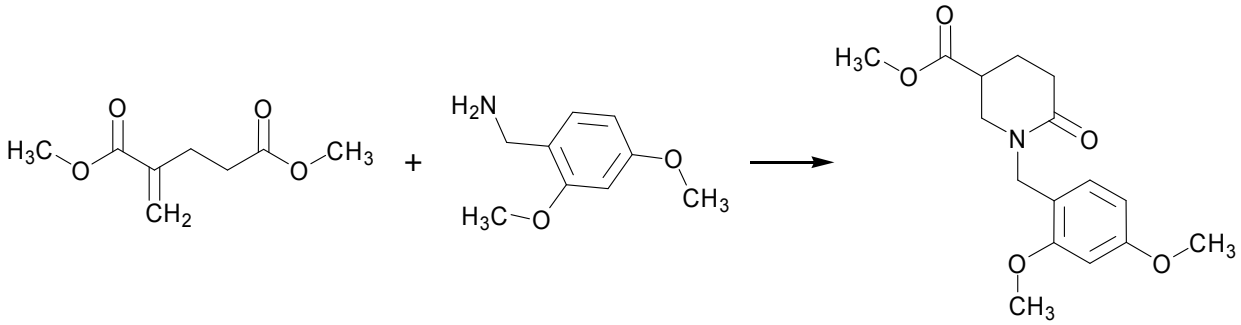


To a solution of 2,8,9-triisopropyl-2,5,8,9-tetraaza-1-phosphabicyclo(3,3,3) indecane (4.62 g) in tetrahydrofuran (180 ml) was added dropwise a solution of methyl acrylate (40.5 ml) in tetrahydrofuran (20 ml) at room temperature, and then the mixture was stirred overnight. This reaction solution was concentrated under reduced pressure, and then diisopropyl ether, n-hexane and chloroform were added to the resulting residue, and the mixture was again concentrated under reduced pressure. To the precipitated solid was added diisopropyl ether, the mixture was stirred, and then the insoluble substance was filtered off. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 9/1 to 4/1) to give the titled compound (19.2 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0267]

(2) 1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-6-oxopiperidine-3-carboxylic acid methyl ester

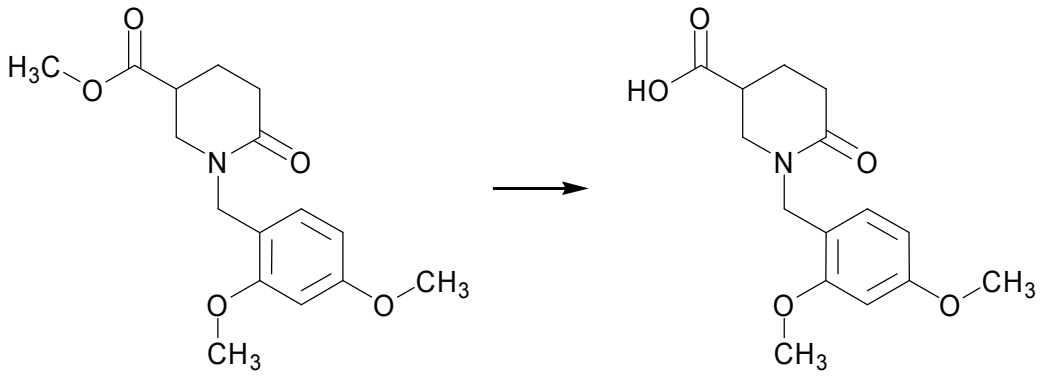


To a solution of 2-methylenepentanedioic acid dimethyl ester (19.2 g) in toluene (195 ml) was added 2,4-dimethoxybenzylamine (16.6 ml), and the mixture was stirred for 3 days at reflux. This reaction solution was cooled to room temperature, and then washed with a 1M aqueous solution of hydrochloric acid, water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give a crude product of the titled compound (26.8 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0268]

(3) 1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-6-oxopiperidine-3-carboxylic acid

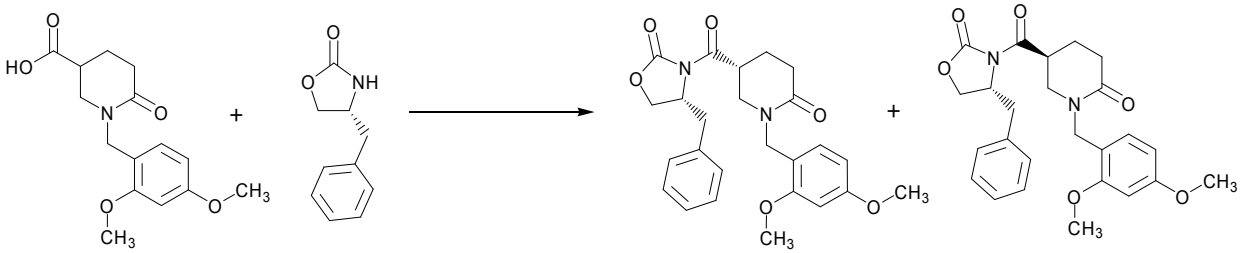


To a solution of the crude product of 1-(2,4-dimethoxybenzyl)-6-oxopiperidine-3-carboxylic acid methyl ester (26.8 g) in methanol/tetrahydrofuran (1/1, 174 ml) was added a 1M aqueous solution of sodium hydroxide (174 ml) at room temperature, and the mixture was stirred overnight. To this reaction solution was added a 1M aqueous solution of hydrochloric acid (174 ml), the mixture was stirred. The precipitated solid was collected by filtration, washed with water, and dried under reduced pressure to give the titled compound (15.1 g).

^{1}H-NMR (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).

[0269]

(4) Optically active compound of 5-((R)-4-benzyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)piperidin-2-one

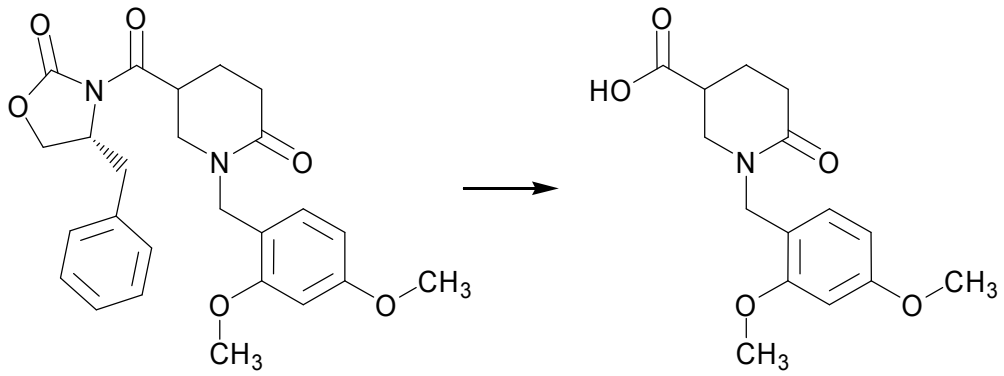


To a solution of 1-(2,4-dimethoxybenzyl)-6-oxopiperidine-3-carboxylic acid (3.39 g) in chloroform (15 ml) were sequentially added (R)-4-benzyl-2-oxazolidinone (2.04 g), WSC･HCl (2.44 g) and 4-dimethylaminopyridine (706 mg) at room temperature , and the mixture was stirred overnight. This reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/ethyl acetate = 4/1 to 1/1) to give the titled compound (low-polarity component 3.37 g, high-polarity component 2.72 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) low-polarity component 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). high-polarity component ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0270]

(5) Optically active compound of 1-(2,4-dimethoxybenzyl)-6-oxopiperidine-3-carboxylic acid



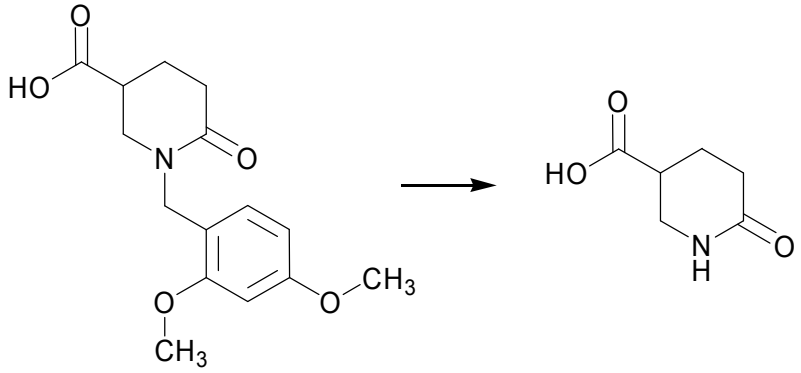
To a solution of lithium hydroxide monohydrate (316 mg) in water (10 ml)was added dropwise a 30 wt% aqueous solution of hydrogen peroxide (1.8 ml)under ice-cooling and the mixture was stirred for 10 minutes. To this reaction solution was added tetrahydrofuran (10 ml), and then a solution of the low-polarity component of 5-((R)-4-benzyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)piperidin-2-one (3.37 g) in tetrahydrofuran (20 ml) was added dropwise thereto, and the mixture was stirred for additional 1 hour. To this reaction solution was added an aqueous solution of sodium hydrogen sulfite (1.81 g) was added dropwise, and then the mixture was warmed to room temperature, and stirred for 30 minutes. This mixed solution was extracted with ethyl acetate, and the resulting organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, and then dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. To the resulting residue was added ethyl acetate, and the mixture was stirred at room temperature. The insoluble substance was collected by filtration, and dried under reduced pressure to give the titled compound (1.36 g). An analysis of this solid by HPLC analysis condition 2 showed that an isomer with shorter retention time was a main product.

An isomer with shorter retention time (retention time 4.5 minutes)

An isomer with longer retention time (retention time 6.6 minutes)

[0271]

(6) Optically active compound of 6-oxopiperidine-3-carboxylic acid



To an optically active compound of 1-(2,4-dimethoxybenzyl)-6-oxopiperidine-3-carboxylic acid (1.36 g) were added anisole (758 μl) and trifluoroacetic acid (10 ml), and the mixture was stirred at 80°C for 6 hours. This reaction solution was cooled to room temperature, and then concentrated under reduced pressure. To the resulting residue was added diisopropyl ether, and the mixture was stirred at room temperature. The insoluble substance was collected by filtration, and dried under reduced pressure to give the titled compound (628 mg).

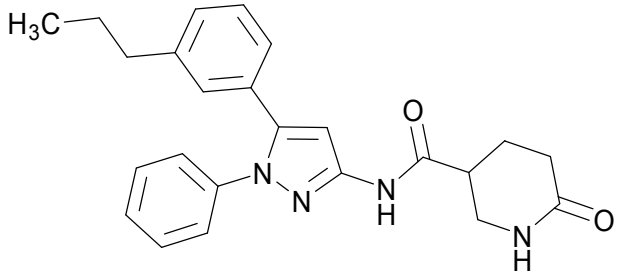
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.75-1.88 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.11-2.24 (m, 2H), 2.66-2.73 (m, 1H), 3.21-3.32 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H).

Also, the high-polarity component of 5-((R)-4-benzyl-2-oxoxazolidinone-3-carbonyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)piperidin-2-on was subjected to the same reactions and post-treatment as described above to give an optical isomerof the titled compound (485 mg).

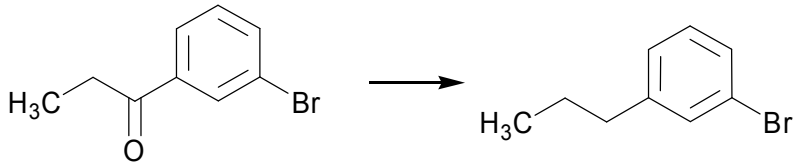
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.75-1.88 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.11-2.24 (m, 2H), 2.66-2.73 (m, 1H), 3.21-3.32 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H).

[0272]

[Preparation 8]: Example 5: Synthesis of optically active compound of (6-oxopiperidine-3-carboxylic acid [1-phenyl-5-(3-propylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amide)



(1) 1-Bromo-3-propylbenzene

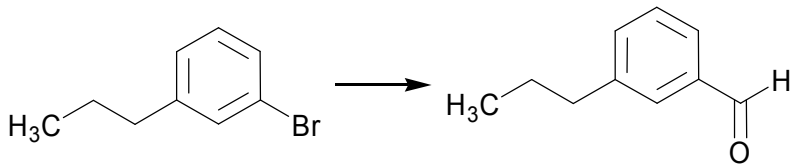


To a solution of 3-bromopropiophenone (25 g) in trifluoroacetic acid (250 ml) was added dropwise triethylsilane (94 ml) under ice-cooling over 20 minutes, and the mixture was stirred for additional 20 minutes. This reaction solution was heated to 80°C, and stirred overnight. This reaction solution was cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure, and again concentrated under reduced pressure after adding toluene thereto. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane) to give the titled compound (16.6 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0273]

(2) 3-Propylbenzaldehyde



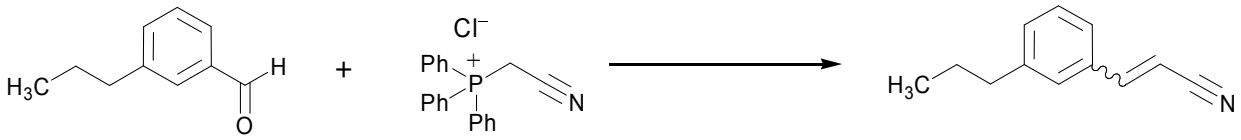
To a solution of 1-bromo-3-propylbenzene (16.6 g) in tetrahydrofuran (83 ml) cooled to -78°C was added dropwise n-butyllithium (2.66M solution in n-hexane, 34 ml) over 9 minutes, and then the mixture was stirred for 1 hour. To this reaction solution was added dropwise N,N-dimethylformamide (7.7 ml) over 6 minutes, and the mixture was stirred for additional 20 minutes. To this reaction solution was added dropwise a 4M solution of hydrogen chloride in 1,4-dioxane (23 ml) over 5 minutes, and then the mixture was stirred after warming to room temperature. To this mixed solution was added water (83 ml), followed by a 6M aqueous solution of hydrochloric acid (12 ml), and then the mixture was extracted with n-hexane (80 ml). The resulting organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give a crude product of the titled compound (14.0

g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0274]

(3) Mixture of (E)-3-(3-propylphenyl)acrylonitrile and (Z)-3-(3-propylphenyl)acrylonitrile

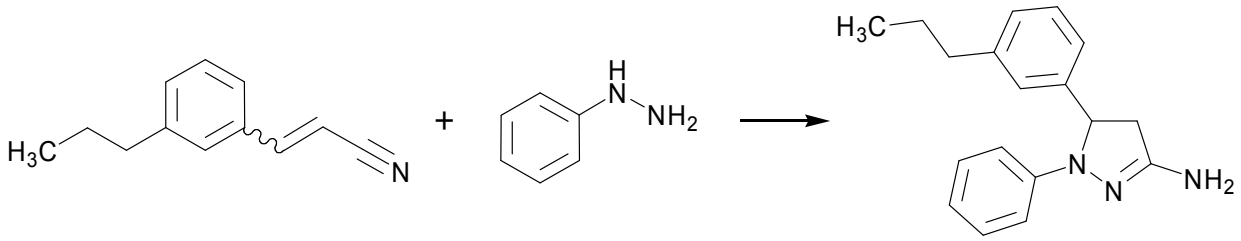


To a suspension of (cyanomethyl)triphenylphosphonium chloride (34 g) in tetrahydrofuran (110 ml) was added portionwise potassium tert-butoxide (13 g) under ice-cooling, and then the mixture was stirred for 1 hour. To this reaction solution was added dropwise a solution of a crude product of 3-propyl benzaldehyde (14.0 g) in tetrahydrofuran (30 ml) over 7 minutes under ice-cooling, and then the mixture was stirred at room temperature overnight. To this mixture was added n-hexane (280 ml), and the mixture was stirred for 1 hour under ice-cooling, and then the insoluble substance was filtered off through Celite, and eluted with n-hexane (840 ml). To the resulting residue by concentrating the filtrate was added a mixed solvent of n-hexane/ethyl acetate (5/1, 120 ml), and the mixture was stirred. The insoluble substance was filtered off through Celite, and eluted with a mixed solvent of n-hexane/ethyl acetate (10/1). The filtrate was concentrated, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 1/0 to 25/1) to give the titled compound (11.4 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) (E)-isomer 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). (Z)-isomer 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).

[0275]

(4) 1-Phenyl-5-(3-propylphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-ylamine



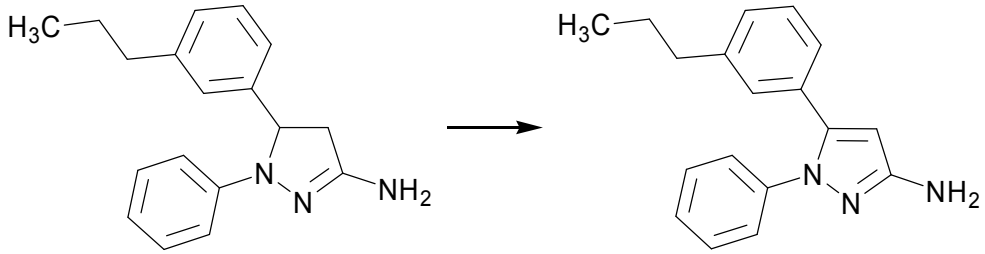
To a solution of sodium ethoxide (20 wt% in ethanol, 31 ml) in ethanol (66 ml) was stirred and added dropwise phenylhydrazine (6.4 ml) at room temperature, and then the mixture was stirred for 40 minutes. To this reaction solution was added dropwise a solution of the mixture of (E)-3-(3-propylphenyl)acrylonitrile and (Z)-3-(3-propylphenyl)acrylonitrile (11.1 g) in ethanol (33 ml), and then the mixture was stirred overnight at reflux. This reaction solution was cooled to room temperature, and water (30 ml) was added thereto. Next, pH of the reaction solution was adjusted to 7 by adding a 6M aqueous solution of hydrochloric acid under ice-cooling. This mixed solution was extracted with ethyl acetate, and the resulting organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. To the resulting residue was added toluene, and the mixture was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. To the resulting residue was added toluene, and again concentrated under reduced pressure to give a crude product of the titled compound

(18.6 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0276]

(5) 1-Phenyl-5-(3-propylphenyl)-1H-pyrazol-3-ylamine

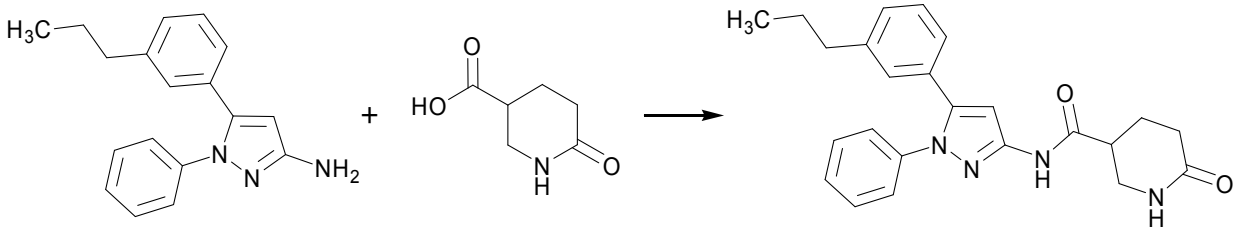


To a solution of the crude product of 1-phenyl-5-(3-propylphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-ylamine (18.6 g) in toluene (185 ml) was added activated carbon (pH5 to 8, 9.29 g), and the mixture was stirred overnight under oxygen atmosphere at reflux. This reaction solution was cooled to room temperature, and then the activated carbon was filtered off through Celite, and eluted with ethyl acetate. This filtrate was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was dissolved in toluene (185 ml), and to the solution was added fresh activated carbon (pH5 to 8, 9.29 g), and the mixture was stirred overnight under oxygen atmosphere at reflux.. This reaction solution was cooled to room temperature, and then the activated carbon was filtered off through Celite, and eluted with ethyl acetate. This filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 4/1 to 1/1) to give the titled compound (8.68 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0277]

(6) Optically active compound of 6-oxopiperidine-3-carboxylic acid [1-phenyl-5-(3-propylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amide



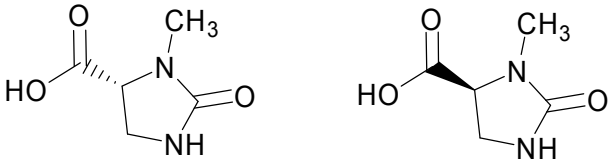
To a solution of 1-phenyl-5-(3-propylphenyl)-1H-pyrazol-3-ylamine (56 mg) in tetrahydrofuran (1.5 ml) were sequentially added an optically active compound of 6-oxopiperidine-3-carboxylic acid (43 mg) synthesized in Preparation 7 (derived from the low-polarity component of 5-((R)-4-benzyl-2-oxoxazolidine-3-carbonyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)piperidin-2-one), HOBt·H_2O (46 mg) and WSC·HCl (58 mg), and the mixture was stirred at room temperature overnight. To this reaction solution was added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The separated organic layer was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 10/1) to give the titled compound (50 mg).

^{1}H-NMR (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),

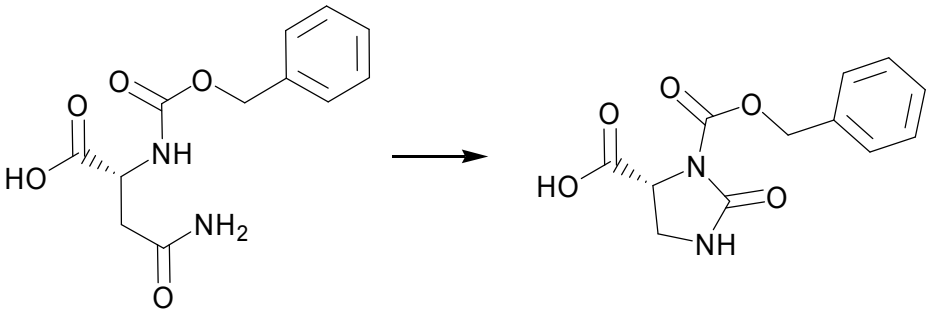
2.12-2.30 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.84 (tt, 1H, J = 10.7, 3.6 Hz), 3.24-3.31 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.19-7.43 (m, 6H), 7.51 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).

[0278]

[Preparation 9]: Synthesis of (R)-3-methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid and (S)-3-methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid



(1) (R)-2-Oxoimidazolidine-1,5-dicarboxylic acid 1-benzyl ester

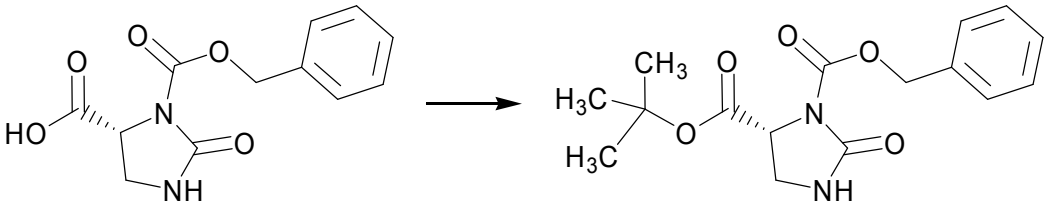


To a solution of sodium hydroxide (743 mg) in water (15 ml) was added dropwise bromine (318 μl) under ice-cooling over 30 minutes. To this reaction solution was added Z-D-asparagine (1.5 g), and then the mixture was heated to 55°C, and stirred for 3 hours. This reaction solution was cooled to room temperature, and washed twice with diethyl ether (15 ml). To the resulting aqueous layer was added dropwise a 6M aqueous solution of hydrochloric acid until the pH reached 1. This mixed solution was left to stand at 4°C overnight. The precipitated solid was collected by filtration, washed with water, and dried under reduced pressure to give the titled compound (1.1 g).

^{1}H-NMR (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).

[0279]

(2) (R)-2-Oxoimidazolidine-1,5-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 5-tert-butyl ester



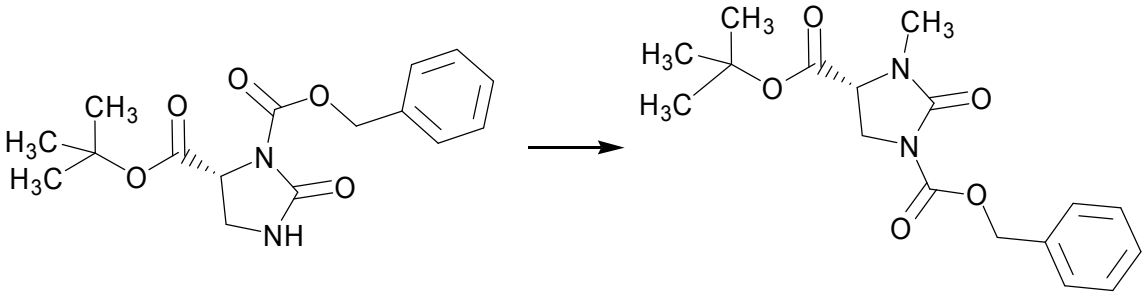
To a solution of (R)-2-oxoimidazolidine-1,5-dicarboxylic acid 1-benzyl ester (534 mg) in chloroform (2.6 ml) were sequentially added pyridine (1.0 ml) and tert-butylalcohol (1.5 ml) at room temperature, and the mixture was stirred. This reaction solution was iced, and phosphorous oxychloride (0.23 ml) was added thereto, and then the mixture was stirred at room temperature for 5 hours. This reaction solution was iced, and a 20 wt% aqueous solution of sodium acetate (20 ml) was added thereto, and then chloroform (5 ml) was further added at room temperature, and the mixture was stirred for 30 minutes. This mixed solution was extracted with chloroform, and the resulting organic layer was washed with a 0.1M aqueous solution of hydrochloric acid, water, a saturated

aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and a saturated aqueous solution of sodium chloride, and then dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give a crude product of the titled compound (467 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0280]

(3) (R)-3-Methyl-2-oxoimidazolidine-1,4-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 4-tert-butyl ester

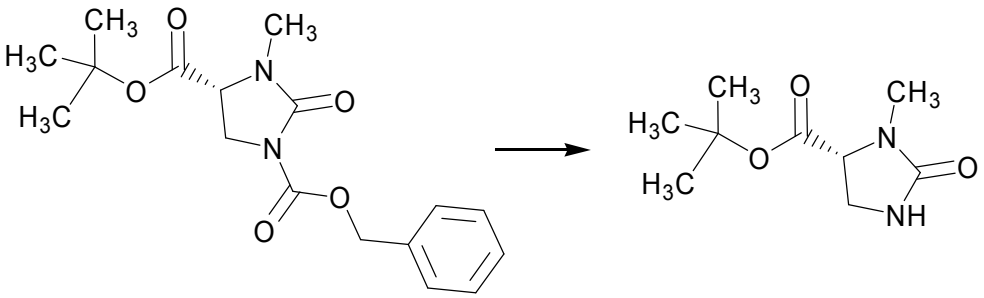


To a solution of the crude product of (R)-2-oxoimidazolidine-1,5-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 5-tert-butyl ester (318 mg) in N,N-dimethylformamide (3 ml) was added sodium hydride (42 mg) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 40 minutes. To this reaction solution was added methyl iodide (309 µl), and then the mixture was warmed to room temperature, and stirred for 4 hours. This reaction solution was iced, and water and ethyl acetate were added thereto, and the mixture was stirred. This mixed solution was extracted with ethyl acetate, and the resulting organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, and then dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 1/1) to give the titled compound (167 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0281]

(4) (R)-3-Methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid tert-butyl ester

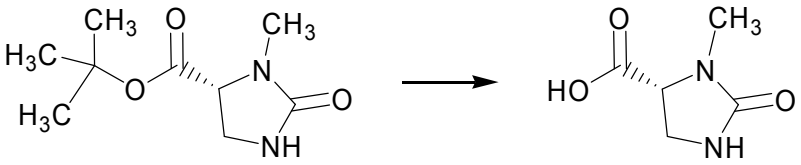


To a solution of (R)-3-methyl-2-oxoimidazolidine-1,4-dicarboxylic acid 1-benzyl ester 4-tert-butyl ester (167 mg) in methanol (1.7 ml) was added 10 wt% palladium on carbon at room temperature, and the mixture was stirred for 15 hours under oneatom. of hydrogen. Under nitrogen atmosphere, this reaction solution was filtered through Celite, and eluted with methanol. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (94 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0282]

(5) (R)-3-Methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid

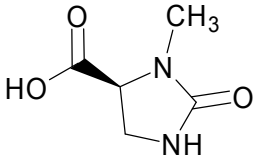


To a solution of (R)-3-methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (94 mg) in chloroform (2 ml) was added trifluoroacetic acid (1 ml) at room temperature, and the mixture was stirred for 3 hours. This reaction solution was concentrated under reduced pressure, additional toluene (3 ml) was added thereto, and the mixture was again concentrated. To the resulting residue was added diethyl ether (0.5 ml) at room temperature, and the mixture was stirred. Next, n-hexane (2 ml) was added thereto, and the mixture was further stirred. The insoluble substance was collected by filtration, and dried under reduced pressure to give the titled compound (52 mg).

^{1}H-NMR (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).

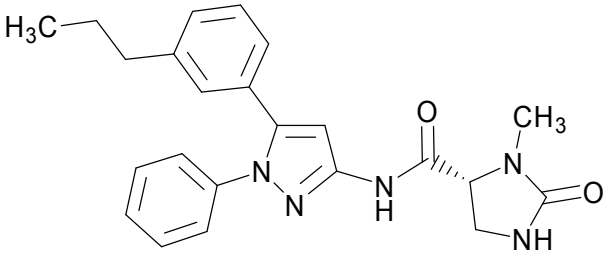
Also, Z-L-asparagine was subjected to the same reactions and post-treatment as described above to give (S)-3-methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid (686 mg) as the optical isomer of the titled compound.

^{1}H-NMR (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).

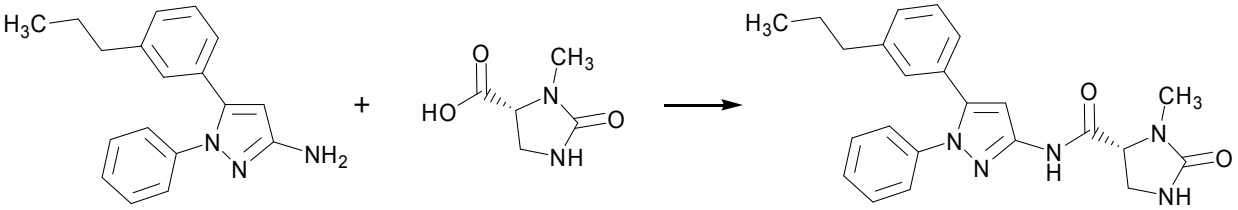


[0283]

[Preparation 10]: Example 6: Synthesis of ((R)-3-methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid [1-phenyl-5-(3-propylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amide)



(1) (R)-3-methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid [1-phenyl-5-(3-propylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amide



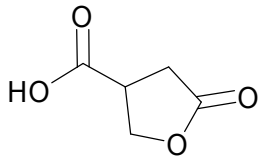
To a solution of 1-phenyl-5-(3-propylphenyl)-1H-pyrazol-3-ylamine (56 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 8 in N,N-dimethylformamide (0.6 ml) were sequentially added (R)-3-methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid (38 mg) prepared in

Preparation 9, HOBt•H_2O (46 mg) and WSC·HCl (58 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. To this reaction solution were added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The separated organic layer was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 10/1) to give the titled compound (40 mg).

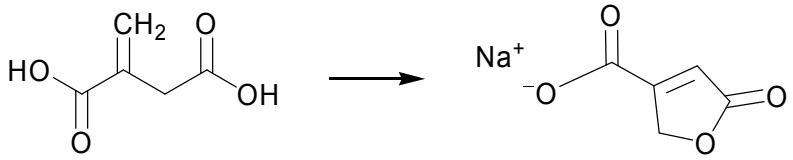
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.46 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.64 (s, 3H), 3.21 (dd, 1H, J = 8.8, 6.3 Hz), 3.54 (dd, 1H, J = 9.4, 8.8 Hz), 4.28 (dd, 1H, J = 9.4, 6.3 Hz), 6.44 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.20-7.44 (m, 6H), 11.02 (s, 1H).

[0284]

[Preparation 11]: Synthesis of 5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid



(1) Sodium 5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carboxylate

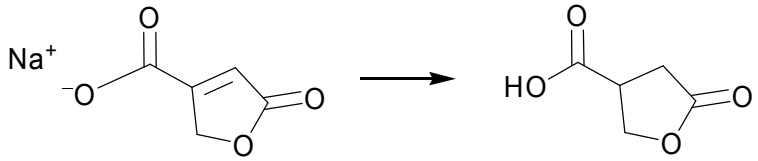


To a solution of itaconic acid (26.0 g) in water (35 ml) was added dropwise bromine (10.3 ml) at room temperature while keeping a temperature of the reaction solution below 45°C, and then the mixture was stirred at 30°C for 15 minutes. To this reaction solution was added portionwise sodium hydrogen carbonate (33.6 g), and then the mixture was heated to 55°C. To this reaction solution was added dropwise a solution of sodium carbonate (10.6 g) in water (15 ml), and then the mixture was stirred for 20 minutes. This reaction solution was iced, and stirred for 1 hour. The precipitated solid was collected by filtration, washed with cold water and ethanol, and then dried under reduced pressure to give the titled compound (16.8 g).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 4.83 (d, 2H, J = 2.0 Hz), 5.93-5.95 (m, 1H).

[0285]

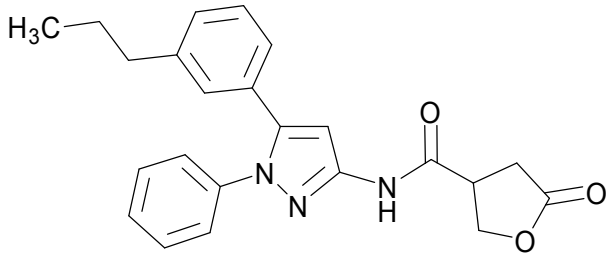
(2) 5-Oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid



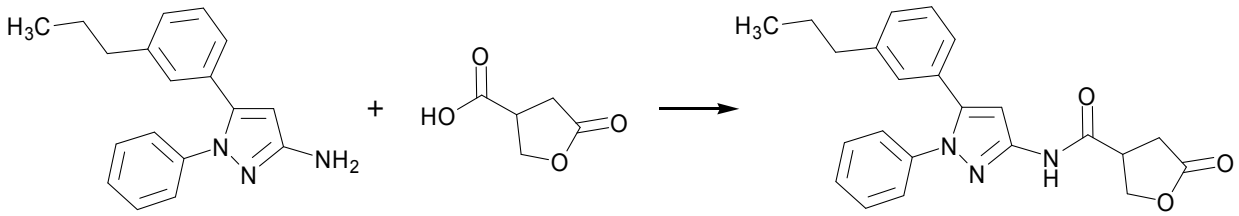
To a solution of sodium 5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carboxylate (150 mg) in water (3 ml) was added 10 wt% palladium on carbon (30 mg), and the mixture was stirred for 18 hours at room temperature under one atm. of hydrogen. Under nitrogen atmosphere, an appropriate amount of amberlite IR-120 was added to the reaction solution, the mixture was stirred at room temperature for 10 minutes, and then filtered through Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure, ethyl acetate was added to the resulting residue, the mixture was dried over sodium sulfate, and then

again concentrated under reduced pressure to give the titled compound (83 mg).
^{1}H-NMR (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).
[0286]

[Preparation 12]: Example 7: Synthesis of (5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid [1-phenyl-5-(3-propylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amide)

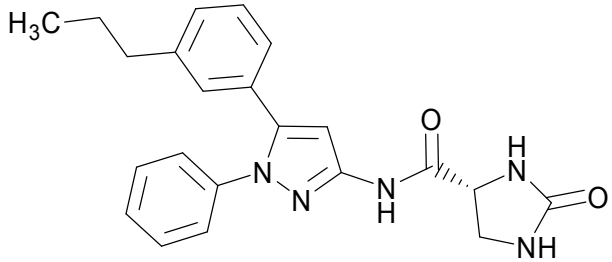


(1) 5-Oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid [1-phenyl-5-(3-propylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amide

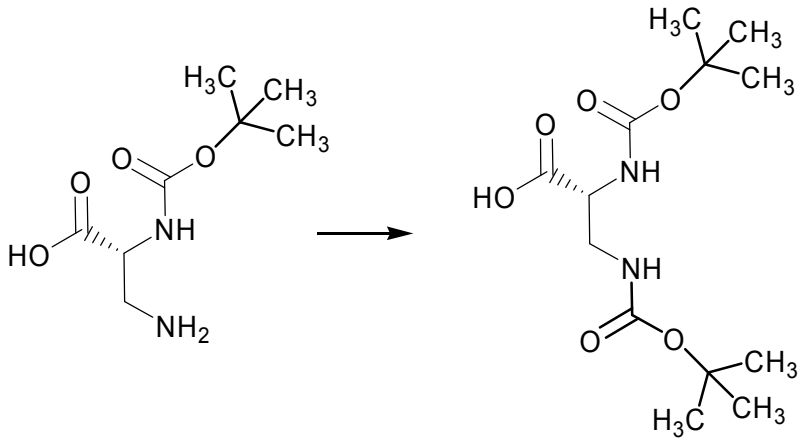


To a solution of 1-phenyl-5-(3-propylphenyl)-1H-pyrazol-3-ylamine (109 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 8 in N,N-dimethylformamide/tetrahydrofuran (1/1, 2 ml) were sequentially added 5-oxotetrahydrofuran-3-carboxylic acid (82 mg) prepared in Preparation 9, HOBt･H_2O (96 mg) and WSC･HCl (121 mg), and the mixture was stirred at room temperature overnight. To this reaction solution was added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The separated organic layer was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 10/1) to give the titled compound (96 mg).
^{1}H-NMR (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).
[0287]

[Preparation 13]: Example 8: Synthesis of ((R)-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid [1-phenyl-5-(3-propylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amide)



(1) (R)-2,3-Bis-tert-butoxycarbonylaminopropionic acid

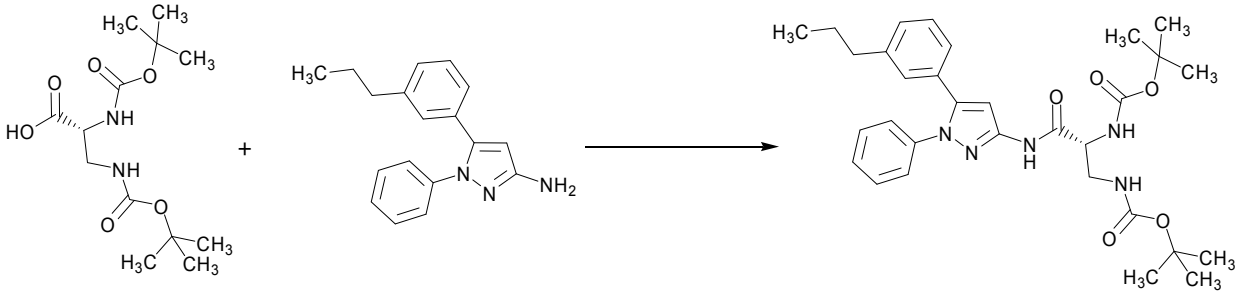


To a solution of di-tert-butyl dicarbonate (513 mg) in 1,4-dioxane (4 ml) was added N-Boc-(R)-2,3-diaminopropionic acid (400 mg) at room temperature, and the mixture was stirred for 20 minutes, and then heated to 50°C, and stirred for 20 minutes. The mixture was again cooled to room temperature, and then triethylamine (546 μl) was added thereto, and the mixture was stirred for 2 hours. To this reaction solution were added water and a 10 wt% aqueous solution of citric acid, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The resulting organic layer was washed twice with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: chloroform/ethanol = 1/0 to 10/1) to give the titled compound (557 mg).

^{1}H-NMR (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).

[0288]

(2) {(R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-2-[1-phenyl-5-(3-propylphenyl)-1H-pyrazol-3-ylcarbamoyl]-ethyl}carbamic acid tert-butyl ester

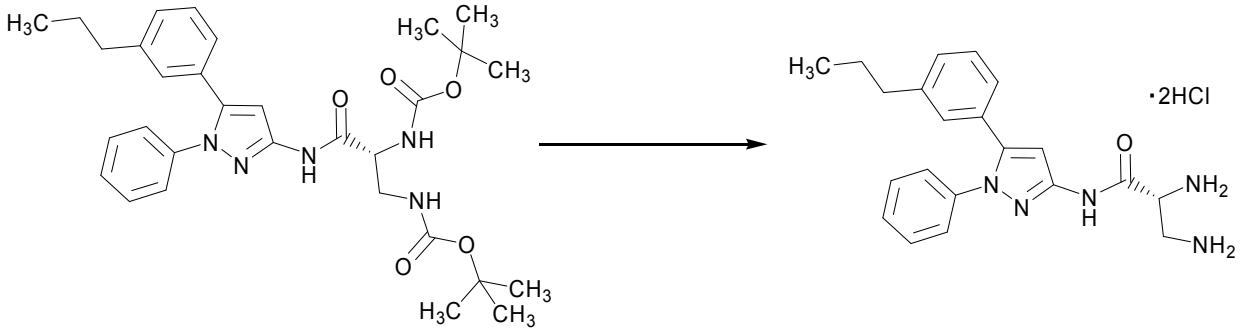


To a solution of 1-phenyl-5-(3-propylphenyl)-1H-pyrazol-3-ylamine (177 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 8 in DMF (1.8 ml) were added (R)-2,3-bis-tert-butoxycarbonylaminopropionic acid (292 mg), HOBt•H_2O (147 mg) and WSC·HCl (184 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. To this reaction solution were added water and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The separated organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 2/1) to give the titled compound (329 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0289]

(3) (R)-2,3-Diamino-N-[1-phenyl-5-(3-propylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamide dihydrochloride

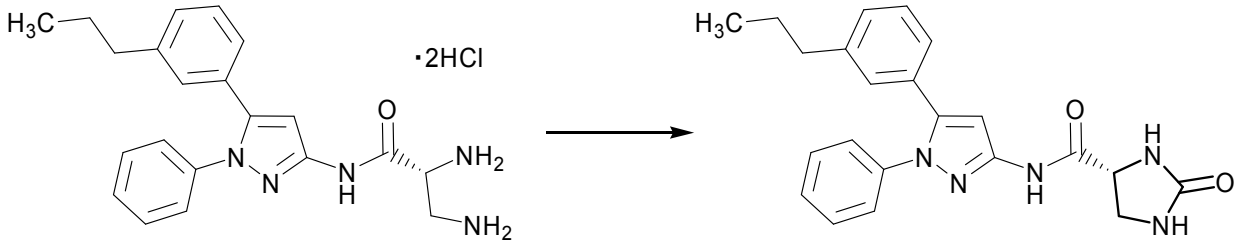


To a solution of [(R)-2-tert-butoxycarbonylamino-2-[1-phenyl-5-(3-propylphenyl)-1H-pyrazol-3-ylcarbamoyl]-ethyl]carbamic acid tert-butyl ester (328 mg) in 1,4-dioxane (3 ml) was added a 4M solution of hydrogen chloride in 1,4-dioxane (3 ml) at room temperature, and the mixture was stirred for 2 hours. This reaction solution was concentrated, and then n-hexane (4 ml) was added thereto, and the mixture was stirred. The insoluble substance was collected by filtration, washed with n-hexane, and dried under reduced pressure to give the titled compound (181 mg).

^{1}H-NMR (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).

[0290]

(4) (R)-2-Oxoimidazolidine-4-carboxylic acid [1-phenyl-5-(3-propyl-phenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amide

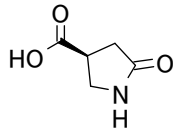


To a solution of (R)-2,3-diamino-N-[1-phenyl-5-(3-propylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-propionamide dihydrochloride (181 mg) in N,N-dimethylformamide (3 ml) were added 1,1'-carbonyldiimidazole (67 mg),and triethylamine (116 μl) at room temperature, and the mixture was stirred for 16 hours. To this reaction solution was added water, and the mixture was extracted with ethyl acetate . The resulting organic layer was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 10/1) to give the titled compound (76 mg).

^{1}H-NMR (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).

[0291]

[Preparation 14]: Synthesis of (S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid



(1) (S)-4-Benzyl-3-[(S)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-3-carbonyl]-2-oxazolidinone

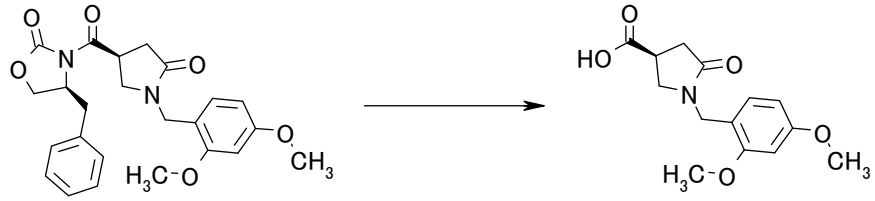


To a solution of 1-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (20 g) prepared according to the same procedures as Preparation 5 in chloroform (200 ml) were sequentially added (S)-4-benzyl-2-oxazolidinone(15.2 g) and WSC·HCl(16.4 g), 4-(dimethylamino)pyridine (4.4 g) at room temperature, and the mixture was stirred for 3 hours. This reaction solution was washed with a 5 wt% aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 1/1 to 1/3), subjected to azeotropic drying with toluene, and dried under reduced pressure to give the titled compound (17.2 g).

H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0292]

(2) (S)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid



To a solution of lithium hydroxide monohydrate (2.0 g) in water (45 ml) was added dropwise 30 wt% aqueous solution of hydrogen peroxide solution (11 ml)) in an ice-sodium chloride cooling bath, and the mixture was stirred for 15 minutes. To this reaction solution was added tetrahydrofuran (36 ml), and then a solution of (S)-4-benzyl-3-[(S)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-3-carbonyl]-2-oxazolidinone (17.2 g) in tetrahydrofuran (144 ml) was added dropwise thereto, and the mixture was stirred for additional 20 minutes. To this reaction solution was slowly added a 10 wt% aqueous solution of sodium hydrogen sulfite (131 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour after removing the bath, and then extracted with ethyl acetate (180 ml). The resulting organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate to chloroform/methanol = 9/1). To the resulting product (6.7 g) was added diisopropyl ether (13.4 ml), the mixture was stirred at 70°C, and then cooled to 0°C with stirring. A solid was collected from this suspension by filtration, dried under reduced pressure to give the titled compound (5.5 g). An analysis of this solid by HPLC analysis condition 1 showed that an isomer with longer retention time was a main product.

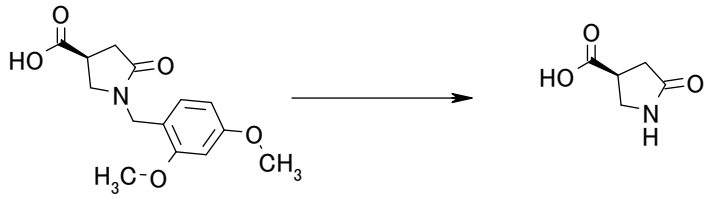
An isomer with shorter retention time (retention time 4.7 minutes)

An isomer with longer retention time (retention time 5.4 minutes)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0293]

(3) (S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid

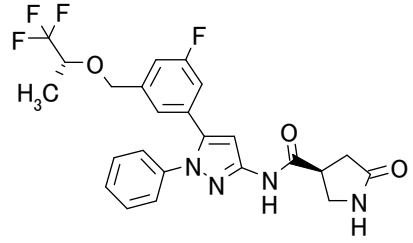


To (S)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (5.3 g) were added anisole (3.1 ml) and trifluoroacetic acid (26.5 ml) at room temperature, and the mixture was stirred for 4 hours at reflux. This reaction solution was cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure, azeotropic-dried with toluene. To the resulting residue was added diisopropyl ether (53 ml), and the mixture was stirred at room temperature. A solid was collected from this suspension by filtration, washed with diisopropyl ether, and dried under reduced pressure to give the titled compound (2.4 g).

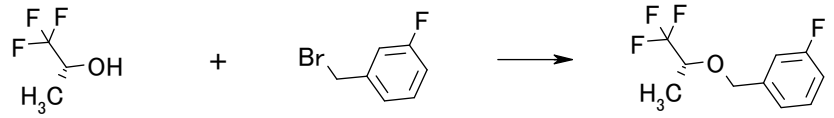
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.26-2.40 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 12.58 (s, 1H)

[0294]

[Preparation 15]: Example 235: Synthesis of ((S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl}amide)



(1) 1-Fluoro-3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)benzene

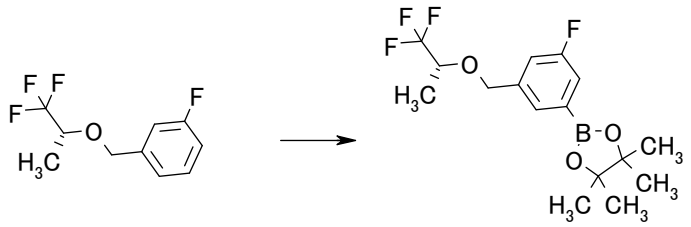


Under argon atmosphere, a suspension of sodium hydride (76mg, 60 wt% oil dispersion) in N,N-dimethylformamide (2.0 ml) was cooled to 0°C, a solution of N,N-dimethylformamide (2.0 ml) in (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (219 mg) was added thereto, and the mixture was stirred for 25 minutes. Then, a solution of 1-bromomethyl-3-fluorobenzene (297 mg) in N,N-dimethylformamide (2.0 ml) was added thereto, and then the mixture was stirred for 2 hours. To this reaction mixture was added water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 9/1) to give the titled compound (242 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).
[0295]

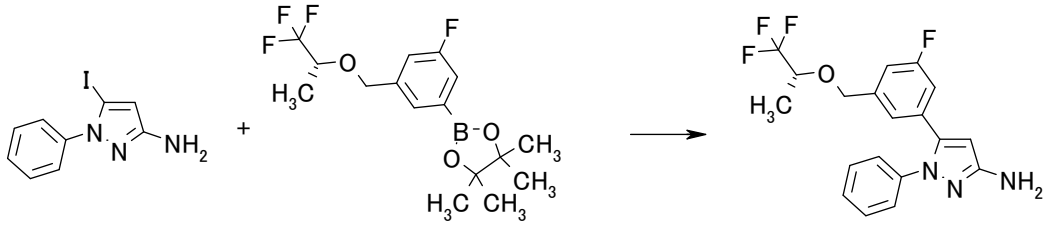
(2) 2-[3-Fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane



Under argon atmosphere, to a solution of 1-fluoro-3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)benzene (159 mg) in tetrahydrofuran (3.0 ml) were sequentially added bispinacolate diboron (202 mg), 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl (10 mg) and di-μ-methoxobis(1,5-cyclooctadiene)diiridium (I) (12 mg) at room temperature, and then the mixture was stirred for 16 hours at reflux. This reaction mixture was cooled to room temperature, and then a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and ethyl acetate were added thereto, the mixture was filtered through Celite, and extracted with ethyl acetate. The filtrate was extracted with ethyl acetate, the separated organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 85/15) to give the titled compound (49 mg).

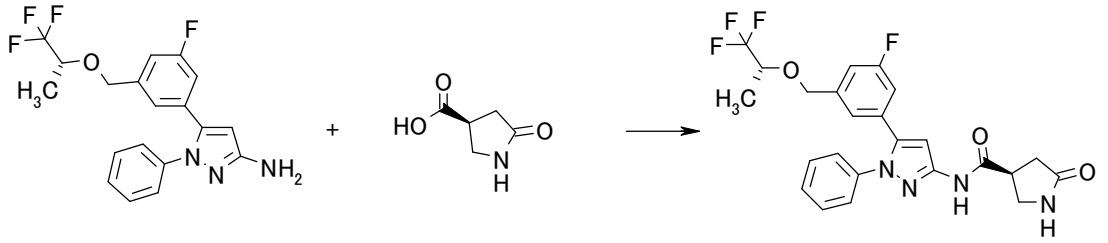
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.35 (m, 15H), 3.83 (qq, 1H, J = 6.47, 9.40 Hz), 4.62 (d, 1H, J = 12.00Hz), 4.75 (d, 1H, J = 12.00 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 9.60 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 9.60 Hz), 7.49 (s, 1H).
[0296]

(3) 5-[3-Fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine



To 2-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (49 mg) were sequentially added a solution of 5-iodo-1-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine (36 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 2 in 1,2-dimethoxyethane (1.0 ml), a 2M aqueous solution of sodium carbonate (0.5 ml), tricyclohexylphosphine (7.3 mg) and palladium (II) acetate (3.0 mg) at room temperature, and the mixture was stirred at 100°C for 2 hours. This reaction mixture was cooled to room temperature, a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and ethyl acetate were added thereto, the mixture was filtered through Celite, and extracted with ethyl acetate. The filtrate was extracted with ethyl acetate, the separated organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 9/1) to give the titled compound (37 mg).
[0297]

(4) (S)-5-Oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl}amide

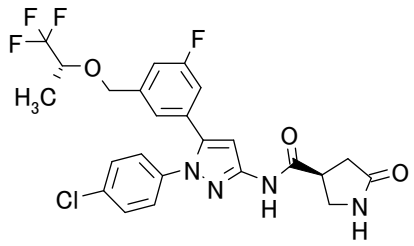


To a solution of 5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine (37 mg) in N,N-dimethylacetamide (1.0 ml) were sequentially added (S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (16 mg) prepared in Preparation 14 and WSC·HCl (23 mg) at room temperature, the mixture was stirred for 5.2 hours. To this reaction mixture was added water, and then the precipitated solid was collected by filtration. This solid was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 9/1). To the resulting solid were added water and a small amount of methanol, and the mixture was stirred. A solid was collected from this suspension by filtration, and was dried under reduced pressure to give the titled compound (20 mg).

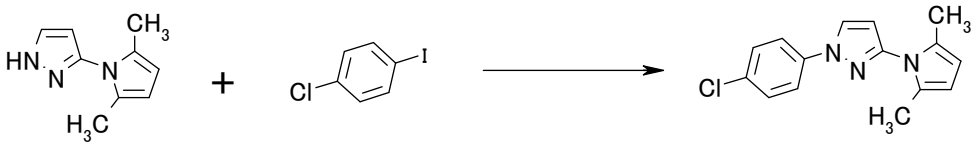
^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.18 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.36-2.38 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 1H), 4.10 (qq, 1H, J = 6.5, 9.4 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 6.96-3.98 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).

[0298]

[Preparation 16]: Example 236: Synthesis of ((S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {1-(4-chlorophenyl)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}amide)



(1) 1-(4-Chlorophenyl)-3-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-1H-pyrazole



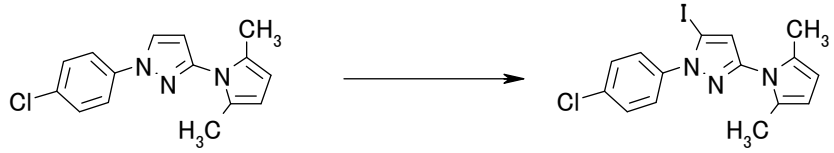
Under argon atmosphere, to a solution of 3-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-1H-pyrazole (3.06 g) prepared according to the same procedures as Preparation 4 in N-methylpyrrolidone (31 ml) were sequentially added cesium carbonate (12.37 g), 8-quinolinol (0.55 g), copper (I) oxide (0.27 g) and 1-chloro-4-iodobenzene (6.79 g) at room temperature, the mixture was stirred at 110°C for 2 hours. This reaction mixture was cooled to room temperature, and then toluene (30 ml) was added thereto, the mixture was filtered through Celite, and further subjected to elution with toluene. The filtrate was sequentially washed with a 1N aqueous solution of sodium hydroxide, water, a saturated aqueous

solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 1/0 to 9/1) to give the titled compound (4.98 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0299]

(2) 1-(4-Chlorophenyl)-3-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-5-iodo-1H-pyrazole



Under argon atmosphere, a solution of 3-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-1-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazole (4.98 g) in tetrahydrofuran (40 ml) was cooled to -78°C, n-butyllithium (13.7ml, 1.6M solution in n-hexane) was added dropwise thereto, and the mixture was stirred for 30 minutes. To this reaction solution was added dropwise a solution of iodine (5.58 g) in tetrahydrofuran (10 ml), the mixture was stirred for 30 minutes. To this reaction solution were added a 20 wt% aqueous solution of sodium sulfite and a saturated aqueous solution of ammonium chloride, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. To the resulting solid residue was added a mixed solvent of ethyl acetate /n-hexane=1/2, the mixture was stirred. A solid was collected from this suspension by filtration, and was dried under reduced pressure to give the titled compound (4.19 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0300]

(3) 1-(4-Chlorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazol-3-ylamine

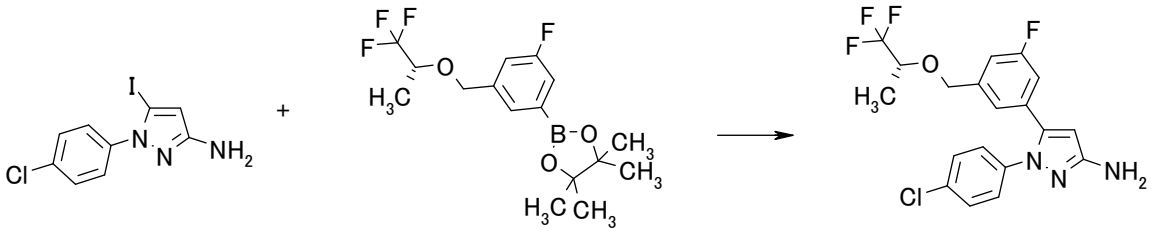


To a suspension of 1-(4-chlorophenyl)-3-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-5-iodo-1H-pyrazole (4.19 g) in ethanol/water (2/1,72 ml) were sequentially added hydroxylammonium chloride (14.64 g) andtriethylamine (2.9 ml) at room temperature, and the mixture was stirred at 95°C for 86 hours. This reaction mixture was cooled to room temperature, and concentrated under reduced pressure. To the resultig residue was added an 8M aqueous solution of sodium hydroxide, and then the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was sequentially washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 2/1) to give the titled compound (1.87 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.77 (br s, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.39-7.50 (m, 4H).

[0301]

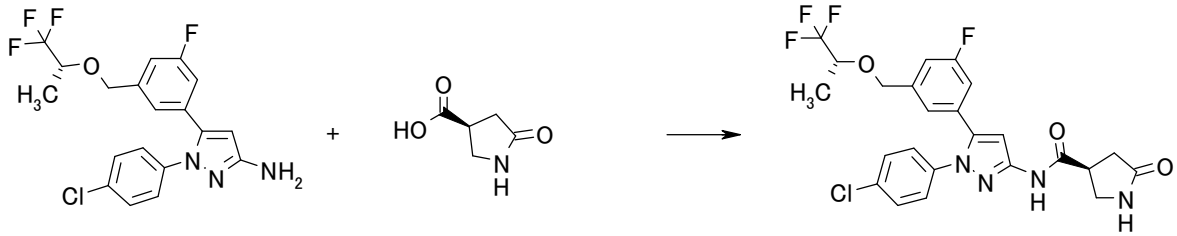
(4) 1-(4-Chlorophenyl)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-ylamine



Under argon atmosphere, to a solution of 1-(4-chlorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazol-3-ylamine (35 mg) in 1,2-dimethoxyethane (0.7ml) were sequentially added 2-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (46 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 15, a 2M aqueous solution of sodium carbonate (0.35ml), tricyclohexylphosphine (6.1 mg) and palladium (II) acetate (2.5 mg) at room temperature, and the mixture was stirred at 100°C for 2 hours . This reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through Celite, was subjected to elution with ethyl acetate. The filtrate was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: n-hexane/ ethyl acetate = 1/1) to give the titled compound.

[0302]

(5) (S)-5-Oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {1-(4-chlorophenyl)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}amide

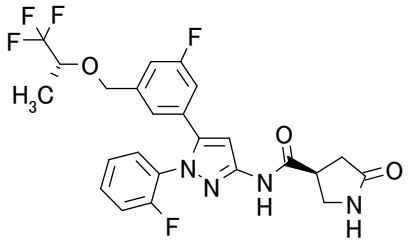


To a solution of 1-(4-chlorophenyl)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-ylamine (about 0.110 mol) prepared in the previous step in N,N-dimethylacetamide (0.5 ml) were sequentially added (S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (17 mg) prepared in Preparation 14 and WSC·HCl (32 mg) at room temperature, and the mixture was stirred for 0.5 hours . To this reaction mixture was added water, and then the precipitated solid was collected by filtration. The resulting solid was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 9/1) to give the titled compound (18 mg).

^{1}H-NMR (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).

[0303]

[Preparation 17]: Example 237: Synthesis of ((S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {1-(2-fluorophenyl)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}amide)



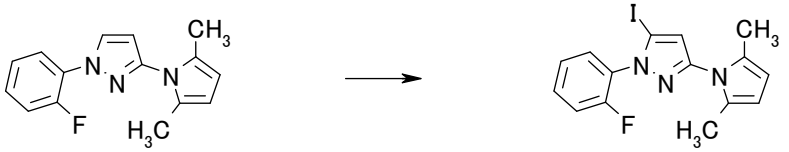
(1) 3-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)-1-(2-fluorophenyl)-1H-pyrazole



To a solution of 3-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-1H-pyrazole (1.00 g) prepared according to the same procedures as Preparation 4 in N-methylpyrrolidone (10 ml) were sequentially added 1-fluoro-2-iodobenzene (1.08 ml), copper (I) oxide (89 mg), 8-quinolinol (180 mg) and cesium carbonate (4.04 g) at room temperature, and the mixture was stirred at 110°C for 3 hours. This reaction mixture was cooled to room temperature, and then toluene was added thereto, and the mixture was filtered through Celite. The filtrate was sequentially washed with a 2N aqueous solution of sodium hydroxide, water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 1/0 to 10/1) to give the titled compound (1.19 g).

[0304]

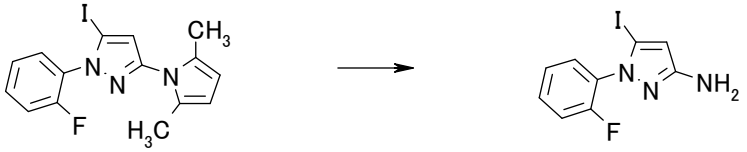
(2) 3-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)-1-(2-fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazole



Under nitrogen atmosphere, a solution of 3-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-1-(2-fluorophenyl)-1H-pyrazole (1.19 g) in tetrahydrofuran (10 ml) was cooled to -78°C, n-butyllithium (3.5 ml, 1.6M solution in n-hexane) was added dropwise thereto, and the mixture was stirred for 30 minutes. To this reaction solution was added dropwise a solution of iodine (1.42 g) in tetrahydrofuran (5 ml), and the mixture was stirred for 30 minutes. To this reaction mixture was added a saturated aqueous solution of sodium sulfite and a saturated aqueous solution of ammnonium chloride, and the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. To the resulting residue was added a mixed solvent of n-hexane/ethyl acetate (=6/1), the mixture was stirred. A solid was collected from this suspension by filtration, and was dried under reduced pressure to give the titled compound (1.23 g).

[0305]

(3) 1-(2-Fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazol-3-ylamine



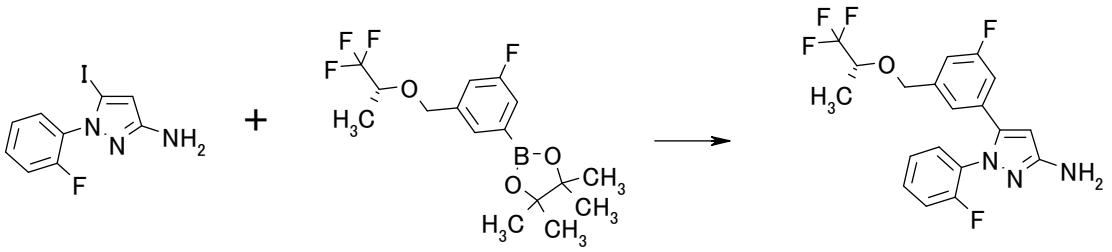
To a solution of 3-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-1-(2-fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazole (1.23 g)

in ethanol/water (2/1, 18 ml) were sequentially added hydroxylammonium chloride (4.47 g) and triethylamine (0.9 ml) at room temperature, and the mixture was stirred at 90°C for 24 hours. This reaction mixture was cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure. To the resulting residue was added a 8M aqueous solution of sodium hydroxide, and then the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 4/1 to 1/1) to give the titled compound (0.61 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.76 (br s, 2H), 6.03 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 2H).

[0306]

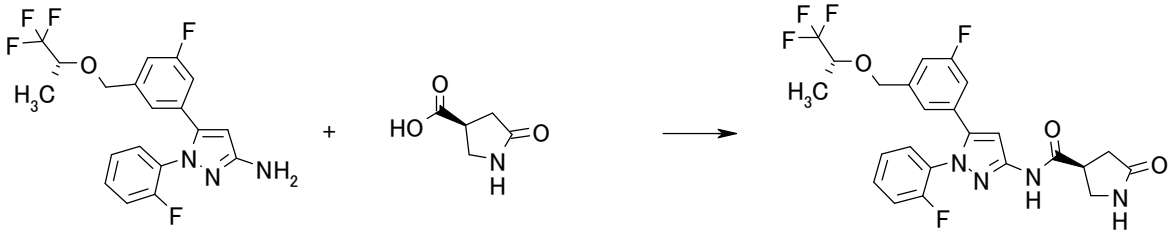
(4) 1-(2-Fluorophenyl)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-ylamine



To a solution of 1-(2-fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazol-3-ylamine (38 mg) in 1,4-dioxane (0.4 ml) were sequentially added 2-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (52 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 15, palladium (II) acetate (3 mg), tricyclohexylphosphine (7 mg), 2M aqueous solution of potassium carbonate (0.2ml) at room temperature, and the mixture was stirred at 105°C for 4 hours . After removing the aqueous layer of this reaction mixture, the organic layer was filtered through silica gel (5 g), and subjected to elution with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: n-hexane/ ethyl acetate 1/1) to give the titled compound.

[0307]

(5) (S)-5-Oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {1-(2-fluorophenyl)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}amide



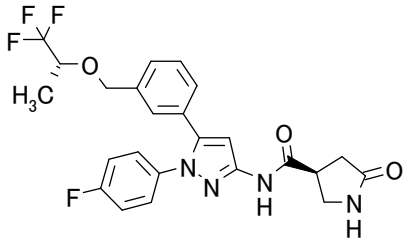
To a solution of 1-(2-fluorophenyl)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-ylamine (about 0.125 mmol) prepared in the previous step in dimethylformamide (0.5 ml) were sequentially added (S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (18 mg) prepared in Preparation 14 and WSC･HCl (29 mg) at room temperature, and the mixture was stirred for 3 hours . To this reaction mixture was added water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 10/1). To the

resulting solid were added water and a small amount of methanol, and the mixture was stirred. A solid was collected from this suspension by filtration, and was dried under reduced pressure to give the titled compound (32 mg).

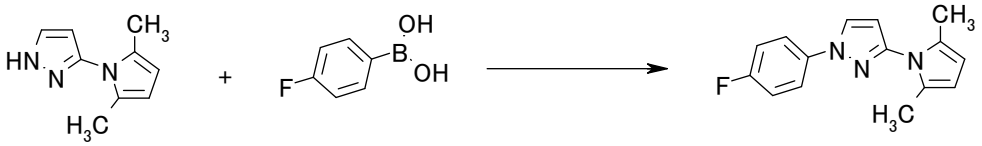
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.29 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.59 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.29-3.40 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H, J = 9.2 Hz), 3.67-3.80 (m, 2H), 4.52 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 6.08 (s, 1H), 6.85 (dt, 1H, J = 9.6, 2.0 Hz), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.22 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.34-7.22 (m, 2H), 8.69 (s, 1H).

[0308]

[Preparation 18]: Example 238: Synthesis of ((S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {1-(4-fluorophenyl)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}amide)



(1) 3-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole



To a solution of 3-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-1H-pyrazole (500 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 4, 4-fluorophenyl boronic acid (651 mg) and copper (II) acetate (563 mg) in chloroform (5 ml) was added pyridine (0.50 ml) at room temperature, the mixture was stirred for 40 hours. This reaction solution was filtered through silica gel, and subjected to elution with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 9/1) to give the titled compound (599 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0309]

(2) 3-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)-1-(4-fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazole



Under argon atmosphere, a solution of 3-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole (599 mg) in tetrahydrofuran (4 ml) was cooled to -78°C, n-butyllithium (1.8ml, 1.6M solution in n-hexane) was added dropwise thereto, and the mixture was stirred for 30 minutes. To this reaction solution was added dropwise a solution of iodine (715 mg) in tetrahydrofuran (2 ml), the mixture was stirred for additional 30 minutes. To this reaction mixture was added a saturated aqueous solution of sodium sulfite, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The resulting organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. To the resulting solid residue was added a

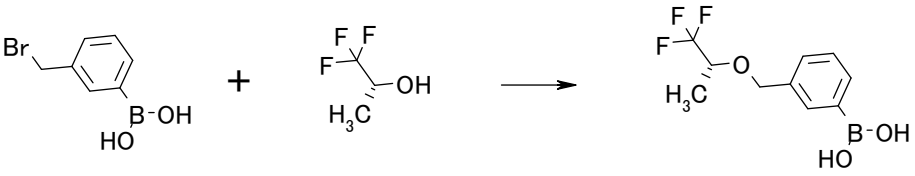
mixed solvent of ethyl acetate /n-hexane (=1/5), and the mixture was stirred. A solid was collected from this suspension by filtration, dried under reduced pressure to give the titled compound (625 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.18 (s, 6H), 5.88 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H).
[0310]

(3) 1-(4-Fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazol-3-ylamine



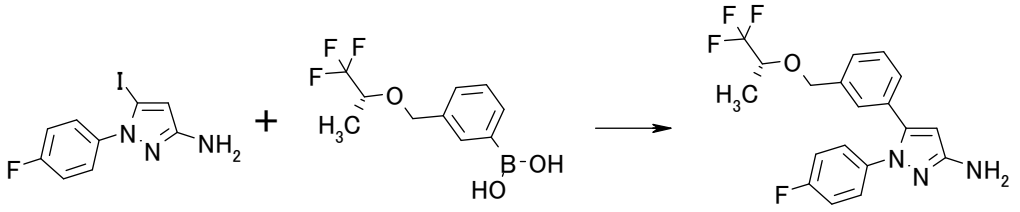
To a suspension of 3-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)-1-(4-fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazole (625 mg) in ethanol/water (2/1, 12.5 ml) were sequentially added hydroxylammonium chloride (2.28 g) and triethylamine (0.46 ml) at room temperature, and the mixture was stirred at 95°C for 15 hours. This reaction mixture was cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure. To the resulting residue was added a 8M aqueous solution of sodium hydroxide, and then the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was sequentially washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 1/1) to give the titled compound (318 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.75 (br s, 2H), 6.00 (s, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 2H).
[0311]

(4) (R)-3-[1,1,1-Trifluoropropan-2-yloxy]phenyl boronic acid



A solution of (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (212 mg) in N,N-dimethylformamide (1.5 ml) was cooled to 0°C, sodium hydride (74mg, 60 wt.% oil dispersion) and 3-(bromomethyl)phenyl boronic acid (100 mg) were sequentially added thereto, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. To this reaction mixture were added water and an 1M aqueous solution of hydrochloric acid, and the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure to give the titled compound (147 mg).
[0312]

(5) 1-(4-Fluorophenyl)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-ylamine



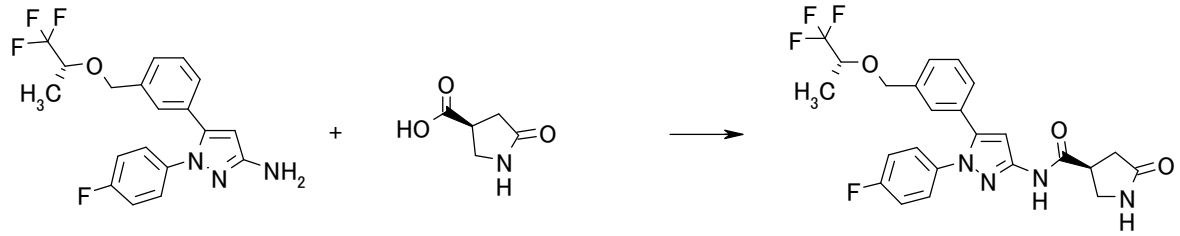
To a solution of 1-(4-fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazol-3-ylamine (70 mg) in 1,2-dimethoxyethane (0.7ml) were sequentially added (R)-3-(1,1,1-trifluoropropan-2-yloxy)phenyl boronic acid (104 mg), a 2M aqueous solution of sodium carbonate (0.35 ml), tricyclohexylphosphine

(13.0 mg) and palladium (II) acetate (5.2 mg) at room temperature, and the mixture was stirred at 100°C for 15 hours. This reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through Celite, and subjected to elution with ethyl acetate. The filtrate was extracted with ethyl acetate, the resulting organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 1/1) to give the titled compound (52 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0313]

(6) (S)-5-Oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {1-(4-fluorophenyl)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}amide

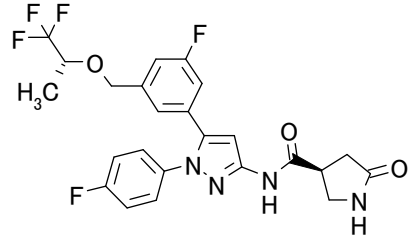


To a solution of 1-(4-fluorophenyl)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-ylamine (52 mg) in N,N-dimethylacetamide (0.5 ml) were sequentially added (S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (20 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 5 and WSC·HCl (40 mg) at room temperature, and the mixture was stirred for 0.5 hours. To this reaction mixture was added water, and then the precipitated solid was collected by filtration. This solid was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 9/1). To the resulting solid were added water and a small amount of methanol, and the mixture was stirred. A solid was collected by filtration from this suspension, and dried under reduced pressure to give the titled compound (37 mg).

^{1}H-NMR (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).

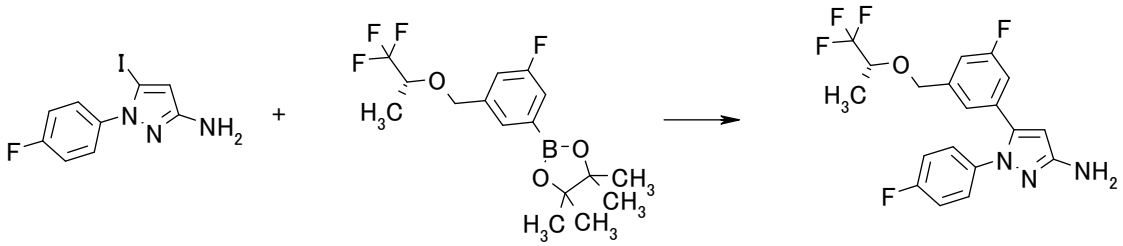
[0314]

[Preparation 19]: Example 239: Synthesis of ((S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {1-(4-fluorophenyl)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}amide)



(1) 1-(4-Fluorophenyl)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-

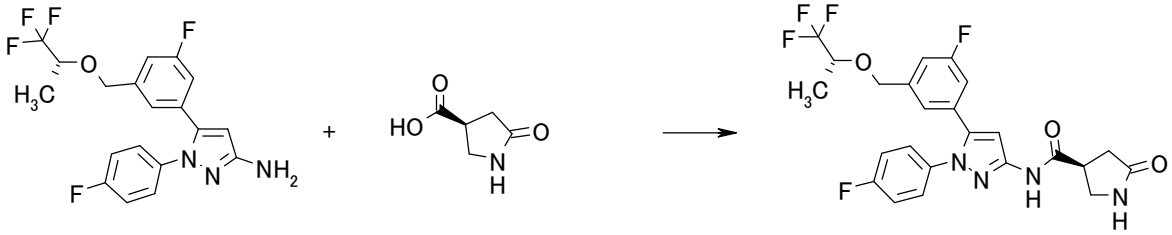
pyrazol-3-ylamine



To a solution of 1-(4-fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazol-3-ylamine (38 mg) prepared in Preparation 18 in 1,4-dioxane (0.4 ml) were sequentially added 2-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (52 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 15, palladium (II) acetate (3 mg), tricyclohexylphosphine (7 mg) and a 2M aqueous solution of potassium carbonate (0.2ml) at room temperature, and the mixture was stirred at 105°C for 4 hours . After removing an aqueous layer of the reaction mixture, an organic layer was filtered through silica gel (5 g), and subjected to elution with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: n-hexane/ ethyl acetate = 1/1) to give the titled compound.

[0315]

(2) (S)-5-Oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {1-(4-fluorophenyl)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}amide

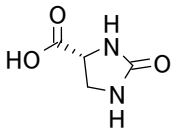


To a solution of 1-(4-fluorophenyl)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-ylamine prepared in the previous step (about 0.125 mmol) in dimethylformamide (0.5 ml) were sequentially added (S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (18 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 14 and WSC·HCl (29 mg) at room temperature, and the mixture was stirred for 3 hours . To this reaction mixture was added water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 10/1). To the resulting solid were added water and a small amount of methanol, and the mixture was stirred. A solid was collected from this suspension by filtration, and was dried under reduced pressure to give the titled compound (31 mg).

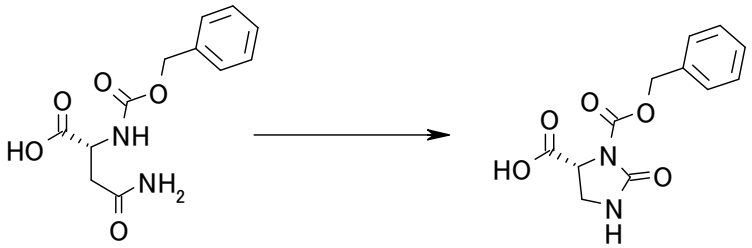
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.31 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 16.8, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 16.8, 8.4 Hz), 3.31-3.42 (m, 1H), 3.61 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.67-3.83 (m, 2H), 4.55 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.65 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 6.04 (s, 1H), 6.85 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 6.98-7.10 (m, 5H), 7.19-7.25 (m, 2H), 8.48 (s, 1H).

[0316]

[Preparation 20]: Synthesis of (R)-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid



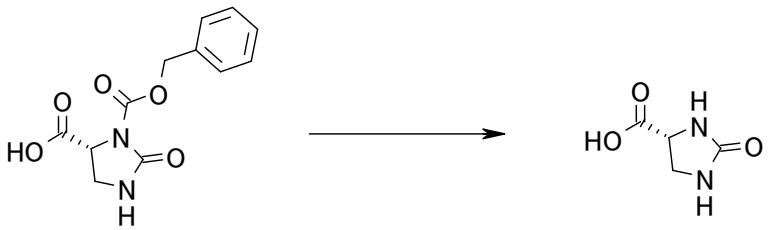
(1) (R)-2-Oxoimidazolidine-1,5-dicarboxylic acid 1-benzyl ester



Under ice-cooling, to a 1M aqueous solution of sodium hydroxide (124 ml) was added dropwise bromine (6.60 ml), and then after adding (R)-2-benzyloxycarbonylaminosuccinamic acid (10.0 g), the mixture was stirred at 55°C for 3 hours. This reaction solution was cooled to room temperature, washed twice with diethyl ether, and then a 6M aqueous solution of hydrochloric acid (21 ml) was added thereto. This reaction mixture was left to stand at 4°C for 3 days, and a precipitated solid was collected by filtration to give the titled compound (6.16 g).
^{1}H-NMR (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).

[0317]

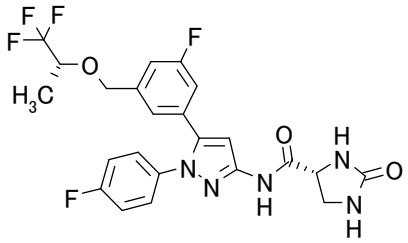
(2) (R)-2-Oxoimidazolidine-4-carboxylic acid



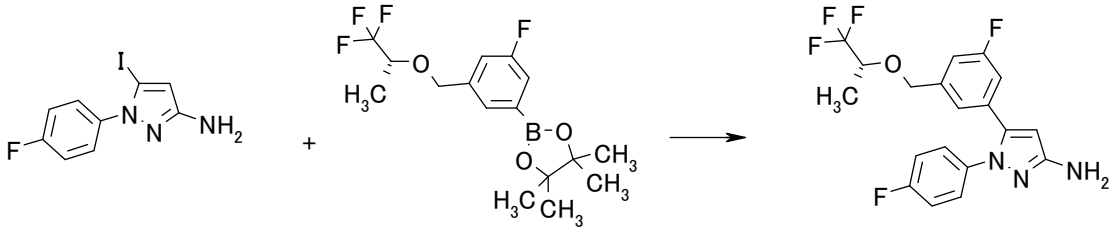
Under nitrogen atmosphere, to a solution of (R)-2-oxoimidazolidine-1,5-dicarboxylic acid 1-benzyl ester (1.61 g) in methanol/tetrahydrofuran (4/1, 20 ml) was added 10 wt% palladium on carbon (161 mg) at room temperature , and the mixture was stirred for 24 hours under one atmosphere of hydrogen. Under nitrogen atmosphere, palladium on carbon in this reaction solution was filtered off through Celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. To the resulting residue were added diisopropyl ether and n-hexane, and the mixture was stirred. A solid was collected from this suspension by filtration, and dried under reduced pressure to give the titled compound (565 mg).
^{1}H-NMR (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).

[0318]

[Preparation 21]: Example 240: Synthesis of ((R)-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid {1-(4-fluorophenyl)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}amide)



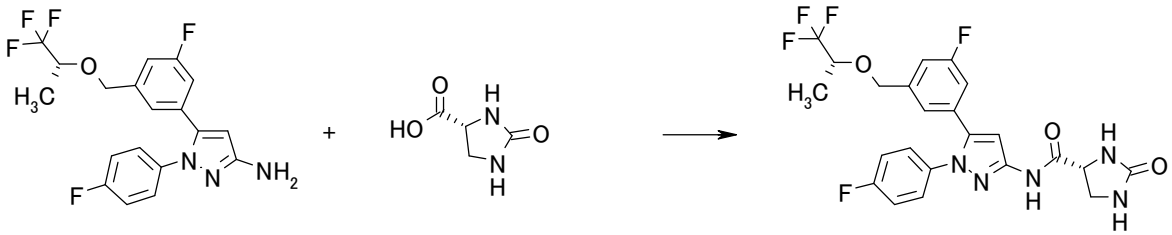
(1) 1-(4-Fluorophenyl)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-ylamine



To a solution of 1-(4-fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazol-3-ylamine (84 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 18 in 1,4-dioxane (1.0ml) were sequentially added 2-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (106 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 15, palladium (II) acetate (7 mg), tricyclohexylphosphine (17 mg) and a 2M aqueous solution of potassium carbonate (0.5ml) at room temperature, and the mixture was stirred at 105°C for 2 hours . This reaction mixture was cooled to room temperature and after removing an aqueous layer, an organic layer was filtered through silica gel (5 g), and subjected to elution with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: n-hexane/ ethyl acetate = 3/2) to give the titled compound.

[0319]

(2) (R)-2-Oxoimidazolidine-4-carboxylic acid {1-(4-fluorophenyl)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}amide



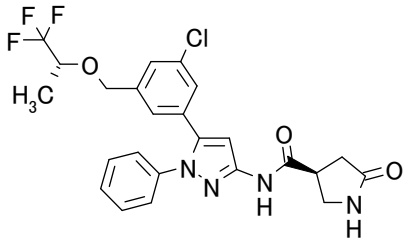
To a solution of 1-(4-fluorophenyl)-5-[3-fluoro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-ylamine (about 0.277 mmol) prepared in the previous step in chloroform (1 ml) were sequentially added (R)-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid (40 mg) and WSC･HCl (64 mg) at room temperature, and the mixture was stirred for 3 hours. This reaction mixture was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 10/1). To the resulting solid were added water and a small amount of methanol, and the mixture was stirred. A solid was collected from this suspension by filtration and was dried under reduced pressure to give the titled compound (56 mg).

^{1}H-NMR (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

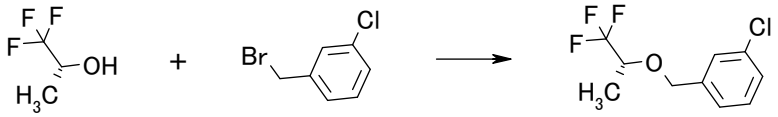
(d, 1H, J = 12.5 Hz), 6.33 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.18 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.23-7.35 (m, 4H), , 10.72 (s, 1H).

[0320]

[Preparation 22]: Example 241: Synthesis of ((S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {5-[3-chloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl}amide)



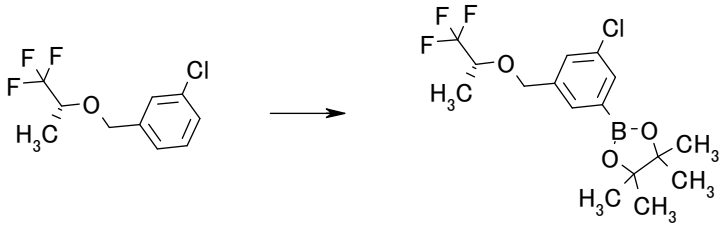
(1) 1-Chloro-3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)benzene



Under argon atmosphere, a suspension of sodium hydride (77mg, 60 wt% oil dispersion) in N,N-dimethylformamide (2.0 ml) was cooled to 0°C, a solution of (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (213 mg) in N,N-dimethylformamide (2.0 ml) was added thereto, and the mixture was stirred for 15 minutes. Then, a solution of 1-bromomethyl-3-chlorobenzene (311 mg) in N,N-dimethylformamide (2.0 ml) was added thereto, and then the mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. To this reaction mixture was added water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel chromatography (eluent: n-hexane/ ethyl acetate =1/0 to 19/1) to give the titled compound (307 mg). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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)

[0321]

(2) 2-[3-Chloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolane

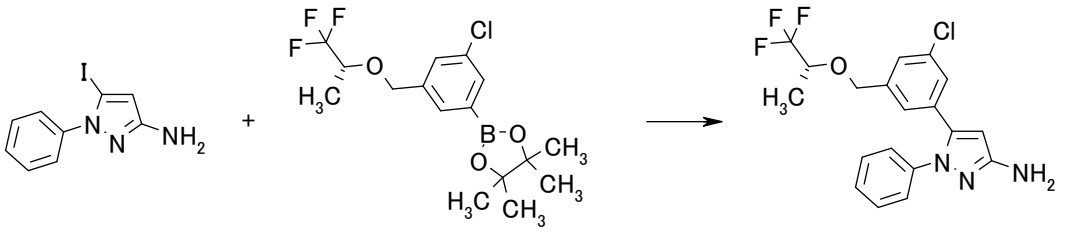


Under argon atmosphere, to a solution of 1-chloro-3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)benzene (307 mg) in tetrahydrofuran (6.0 ml) were sequentially added bispinacolate diboron (362 mg), 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl (18 mg) and di-μ-methoxobis(1,5-cyclooctadiene)diiridium (I) (22 mg) at room temperature, and then the mixture was heated to reflux for 13 hours. After cooling this reaction mixture to room temperature, a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and ethyl acetate were added thereto, the mixture was filtered through Celite. The filtrate was extracted with ethyl acetate. The resulting organic layer was washed with a

saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 9/1) to give the titled compound (374 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0322]

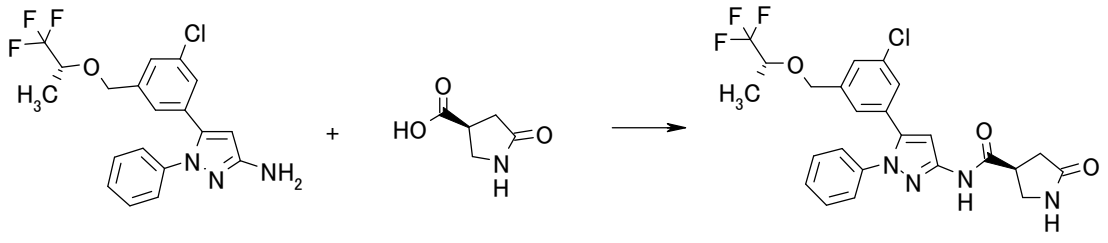
(3) 5-[3-Chloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine



Under argon atmosphere, to 2-[3-chloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolane (269 mg) were sequentially added a solution of 5-iodo-1-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine (181 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 2 in 1,2-dimethoxyethane (2.0 ml), a 2M aqueous solution of sodium carbonate (1.0 ml), tricyclohexylphosphine (36 mg) and palladium (II) acetate (15 mg) at room temperature, and the mixture was stirred at 100°C for 2 hours . This reaction mixture was cooled to room temperature, a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and ethyl acetate were added thereto, the mixture was filtered through Celite, and subjected to elution with ethyl acetate. The filtrate was extracted with ethyl acetate. The resulting organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 3/7) to give the titled compound (196 mg).

[0323]

(4) (S)-5-Oxopyrrolidine-3-carboxylic acid{5-[3-chloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl}amide

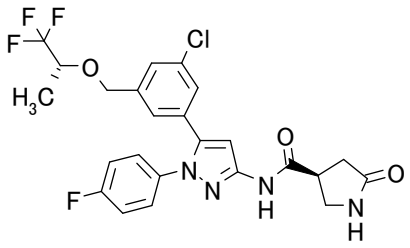


To a solution of 5-[3-chloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine (79 mg) in N,N-dimethylacetamide (1.0 ml) were sequentially added (S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (31 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 14 and WSC･HCl (47 mg) at room temperature, and the mixture was stirred overnight. To this reaction mixture was added water, and then the precipitated solid was collected by filtration. This solid was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 9/1). To the resulting solid were added water and a small amount of methanol, and the mixture was stirred. A solid was collected from this suspension by filtration and was dried under reduced pressure to give the titled compound (60 mg).

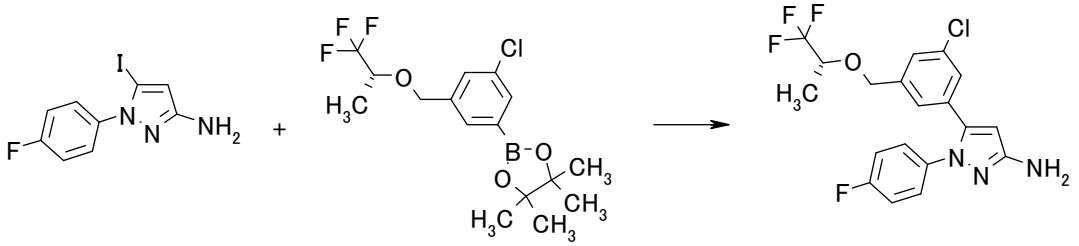
^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.18 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.36-2.38 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 1H), 4.10 (qq, 1H, J = 6.5, 9.4 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 6.98 (s, 1H), 7.19-7.20 (m, 2H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).

[0324]

[Preparation 23]: Example 242: Synthesis of ((S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {5-[3-chloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl}amide)



(1) 5-[3-Chloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-3-ylamine

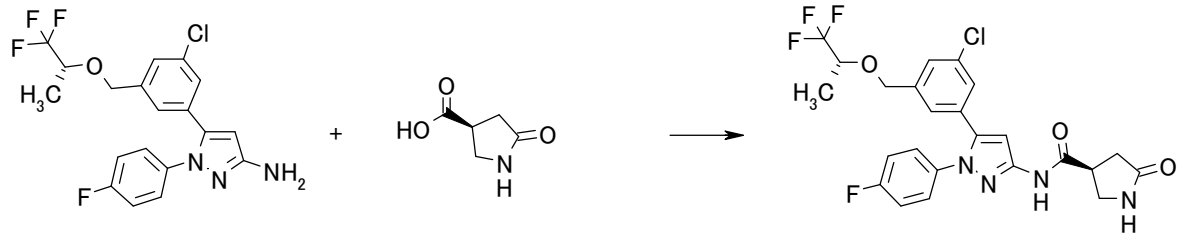


To a solution of 1-(4-fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazol-3-ylamine (50 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 18 in 1,2-dimethoxyethane (0.5 ml) were sequentially added 2-[3-chloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (72 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 22, a 2M aqueous solution of sodium carbonate (0.25 ml), tricyclohexylphosphine (9.3 mg) and palladium (II) acetate (3.7 mg) at room temperature, and the mixture was stirred at 100°C for 2 hours . This reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through Celite, and subjected to elution with ethyl acetate. The filtrate was extracted with ethyl acetate, the resulting organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 1/1) to give the titled compound (79 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0325]

(2) (S)-5-Oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {5-[3-chloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl}amide

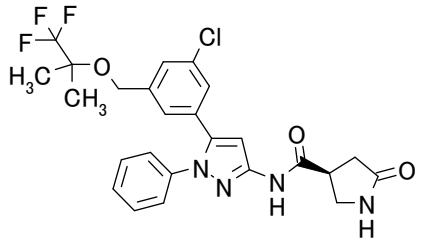


To a solution of 5-[3-chloro-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-3-ylamine (79 mg) in chloroform (0.4 ml) were sequentially added (S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (26 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 14 and WSC·HCl (47 mg) at room temperature, and the mixture was stirred for 2 hours . This reaction mixture was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 9/1). To the resulting solid were added water and a small amount of methanol, and the mixture was stirred. A solid was collected from this suspension by filtration and was dried under reduced pressure to give the titled compound (43 mg).

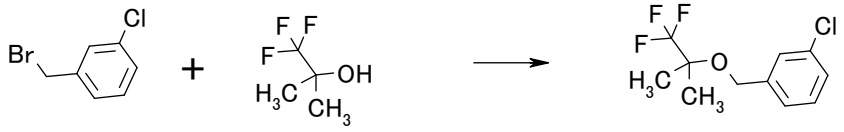
^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.18 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.36-2.38 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 1H), 4.10 (qq, 1H, J = 6.5, 9.4 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 6.97 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.23-7.32 (m, 5H), 7.37 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).

[0326]

[Preparation 24]: Example 243 Synthesis of (S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid [5-[3-chloro-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethoxymethyl)phenyl]-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]amide)



(1) 1-Chloro-3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethoxymethyl)benzene

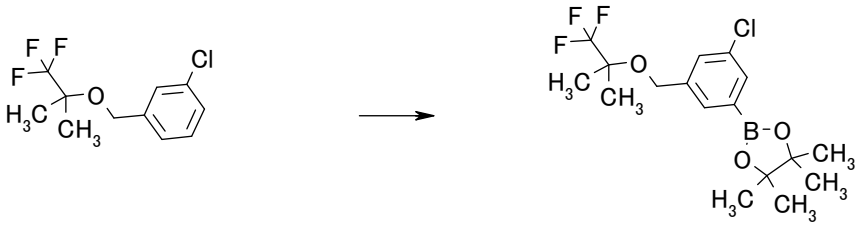


To a suspension cooled to 0°C of sodium hydride (126mg, 60 wt.% oil dispersion) in N,N-dimethylformamide (5 ml) was added dropwise ,1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-ol (320 μL) under argon atmosphere, and the mixture was stirred for 15 minutes. To this reaction mixture was added dropwise 1-bromomethyl-3-chlorobenzene (320 μL), and the mixture was stirred for 3 hours. To this reaction mixture was added water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 1/0 to 40/1) to give the titled compound (389 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.45 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 7.15-7.30 (m, 3H), 7.34 (s, 1H).

[0327]

(2) 2-[3-Chloro-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethoxymethyl)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane

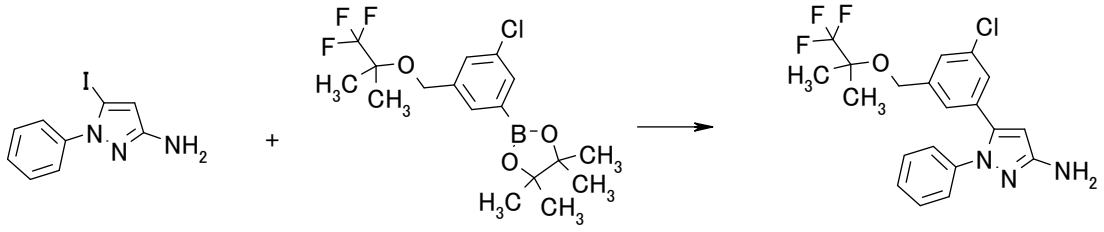


Under argon atmosphere, to a solution of 1-chloro-3-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethoxymethyl)benzene (389 mg) in tetrahydrofuran (4 ml) were sequentially added bispinacolate diboron (430 mg), 4,4'-di-tert-butyl-2,2' -dipyridyl (21 mg), di-μ-methoxobis(1, 5-cyclooctadiene)diiridium (I) (29 mg) at room temperature, and the mixture was heated to reflux for 13 hours. This reaction mixture was cooled to room temperature, a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate was added thereto, and the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 100/1 to 20/1) to give the titled compound (481 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0328]

(3) 5-[3-Chloro-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethoxymethyl)phenyl]-1-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine

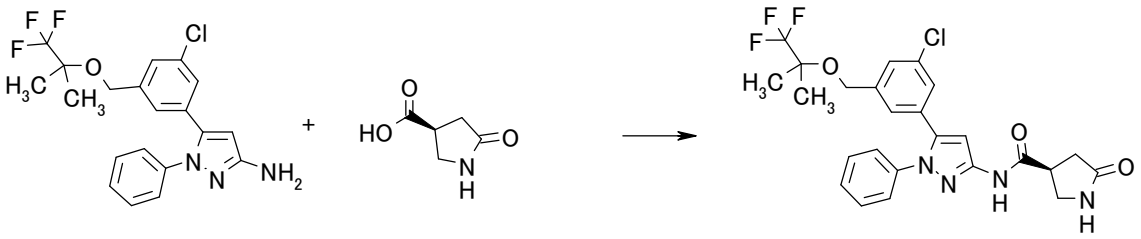


Under argon atmosphere, to a solution of 5-iodo-1-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine (40 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 2 in 1,2-dimethoxyethane (1.0ml) were sequentially added 2-[3-chloro-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethoxymethyl)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (64 mg), palladium (II) acetate (3 mg), tricyclohexylphosphine (8 mg) and a 2M aqueous solution of sodium carbonate (0.5ml) at room temperature, and the mixture was stirred at 100°C for 13 hours. This reaction mixture was cooled to room temperature, and then purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ ethyl acetate 3/2 to 1/1) to give the titled compound (62 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0329]

(4) (S)-5-Oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {5-[3-chloro-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethoxymethyl)phenyl]-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl}amide)

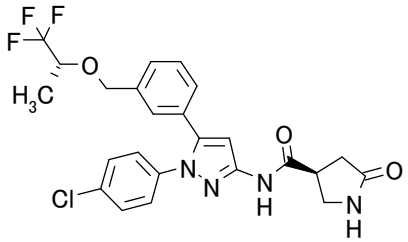


Under argon atmosphere, to a solution of 5-[3-chloro-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethoxymethyl)phenyl]-1-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine (62 mg) in N,N-dimethylacetamide (1 ml) were sequentially added (S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (26 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 14, WSC·HCl (40 mg) at room temperature, and the mixture was stirred for 1 hour. To this reaction mixture was added water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 9/1). To the resulting solid were added water and a small amount of methanol, and the mixture was stirred. A solid was collected from this suspension by filtration, and was dried under reduced pressure to give the titled compound (35 mg).

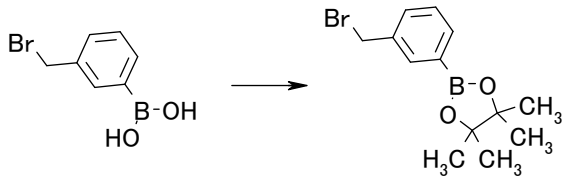
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.32 (s, 6H), 2.37-2.42 (m, 2H), 3.33-3.53 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.33-7.45 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).

[0330]

[Preparation 25]: Example 244: Synthesis of ((S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {1-(4-chlorophenyl)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}amide)



(1) 2-(3-Bromomethylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane

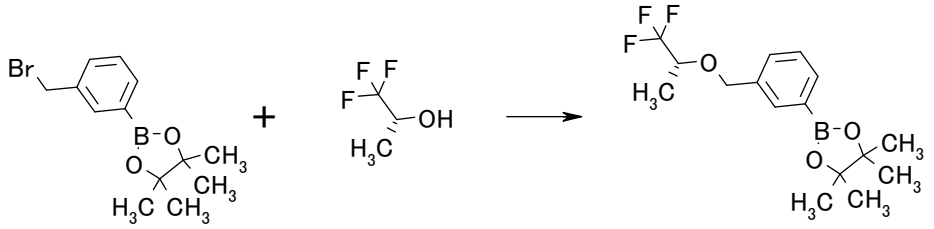


To a solution of 3-(bromomethyl)phenyl boronic acid (3.13 g) in ethyl acetate (45 ml) were sequentially added pinacol (1.72 g) and anhydrous magnesium sulfate (15 g) at room temperature, and the mixture was stirred for 8 hours . The insoluble substance was filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (4.43 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0331]

(2) 4,4,5,5-Tetramethyl-2-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl)-[1,3,2]dioxaborolane



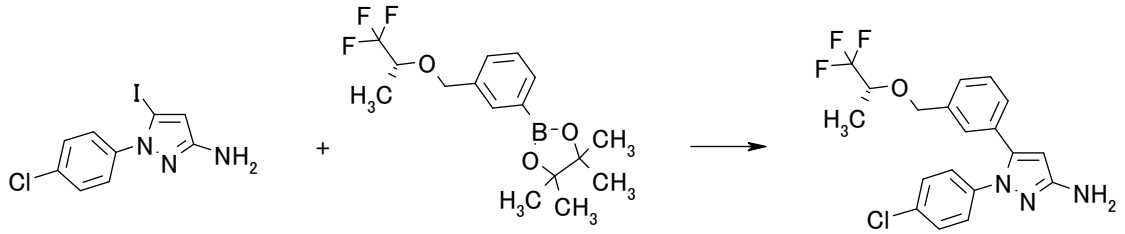
Under argon stream, to a solution of (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (3.32 g) in N,N-

dimethylformamide (43 ml) was added portionwise sodium hydride (1.16 g, 60 wt% oil dispersion) at 0°C, and the mixture was stirred for 20 minutes. Then, 2-(3-bromomethylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (4.32 g) was added thereto, and then the mixture was stirred at room temperature overnight. To this reaction mixture were sequentially added water and a 2M aqueous solution of hydrochloric acid, and the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 1/0 to 19/1) to give the titled compound (3.43 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0332]

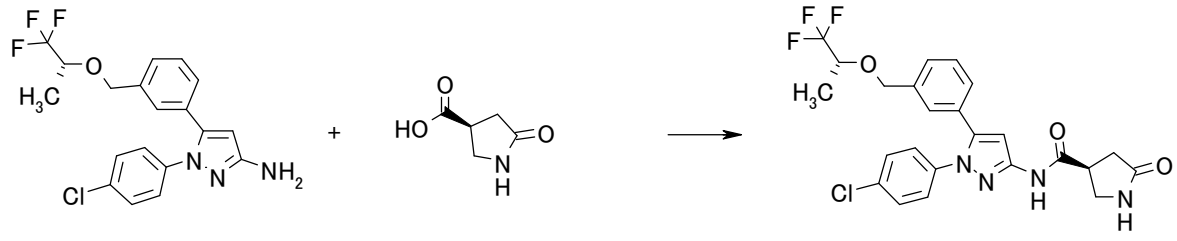
(3) 1-(4-Chlorophenyl)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-ylamine



To a solution of 11-(4-chlorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazol-3-ylamine (40 mg) prepared in Preparation 16 in 1,4-dioxane (0.4 ml) were sequentially added 4,4,5,5-tetramethyl-2-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl)-[1,3,2]dioxaborolane (50 mg), palladium (II) acetate (3 mg), tricyclohexylphosphine (7 mg) and a 2M aqueous solution of potassium carbonate (0.2 ml) at room temperature , and the mixture was stirred at 105°C for 4 hours. After removing an aqueous layer of the reaction mixture, an organic layer was filtered through silica gel (5 g), and subjected to elution with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 1/1) to give the titled compound.

[0333]

(4) (S)-5-Oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {1-(4-chlorophenyl)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}amide



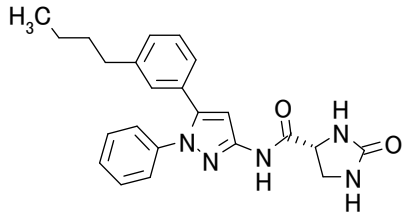
To a solution of 1-(4-chlorophenyl)-5-[3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-methylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-ylamine (about 0.125 mmol) prepared in the previous step in N,N-dimethylformamide (1 ml) were sequentially added (S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid prepared according to the same procedures as preparation 14 (18 mg) and WSC·HCl (29 mg) at room temperature, and the mixture was stirred for 3 hours. To this reaction mixture was added water, and the mixture was

extracted with ethyl acetate. The resulting organic layer was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 10/1). To the resulting solid were added water and a small amount of methanol, and the mixture was stirred. A solid was collected from this suspension by filtration, and was dried under reduced pressure to give the titled compound (33 mg).

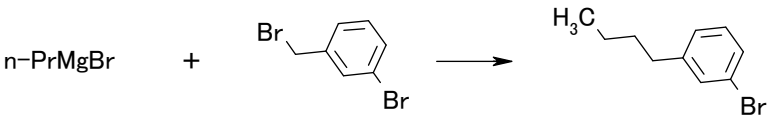
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.29 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.61 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.68-3.82 (m, 2H), 4.57 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.68 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 5.90 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.24 (br s, 1H), 7.28-7.35 (m, 4H), 8.38 (s, 1H).

[0334]

[Preparation 26]: Example 245: Synthesis of ((R)-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid [5-(3-butylphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]amide)



(1) 1-Bromo-3-butylbenzene

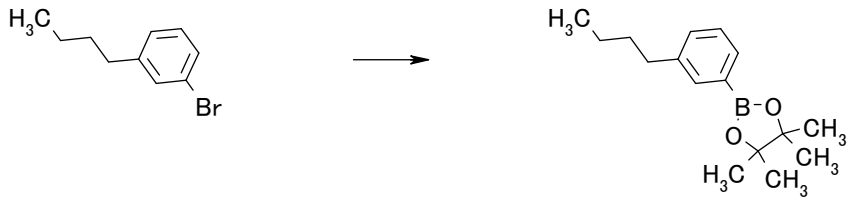


Under nitrogen stream, to a solution of 1-bromo-3-bromomethylbenzene (25 g) in tetrahydrofuran (200 ml) were sequentially added dropwise n-propylmagnesium bromide (60 ml, 2M solution in tetrahydrofuran) and lithium tetrachlorocuprate (5 ml, 0.1M solution in tetrahydrofuran) at -78°C. Then, this reaction mixture was stirred at 0°C for 2 hours. Under ice-cooling, to this reaction mixture were sequentially added a saturated aqueous solution of ammonium chloride (100 ml) and water (100 ml), and the mixture was extracted with ethyl acetate (200 ml) . The resulting aqueous layer was again extracted with ethyl acetate (100 ml), the combined organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride (100 ml) , and dried over anhydrous sodium sulfate. This organic layer was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was purified by silica gel chromatography (eluent: n-hexane/ ethyl acetate =1/0 to 100/1) to give the titled compound (8.5 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0335]

(2) 2-(3-Butylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane



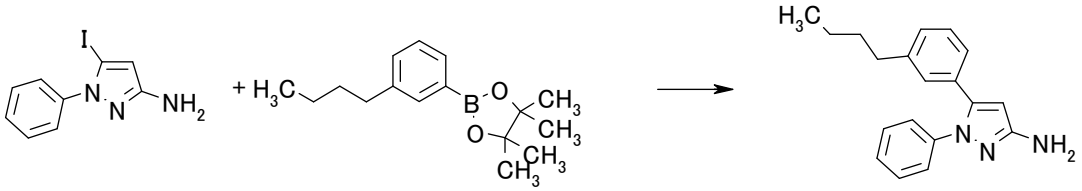
Under argon atmosphere, to a solution of 1-bromo-3-butylbenzene (1.44 g) in 1,4-dioxane (15 ml) were added bispinacolate diboron (1.97 g), [1,1'-

bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II) dichloromethane adduct (287 mg) and potassium acetate (2.07 g) at room temperature, and the mixture was stirred at 80°C for 15 hours . The mixture was cooled to room temperature, and the insoluble substance was filtered off through Celite. The filtrate was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 30/1 to 10/1) to give the titled compound (1.37 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0336]

(3) 5-(3-Butylphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine

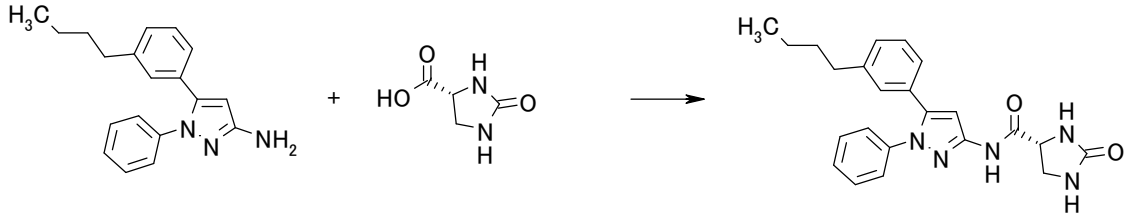


To a solution of 5-iodo-1-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine (1.00 g) prepared according to the same procedures as Preparation 2 in 1,2-dimethoxyethane (20 ml) were sequentially added 2-(3-butylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (1.37 g), a 2M aqueous solution of sodium carbonate (10 ml), tricyclohexylphosphine (197 mg) and palladium acetate (79 mg) at room temperature, and the mixture was stirred at reflux for 3 hours. This reaction mixture was cooled to room temperature, a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate was added thereto, and then the insoluble substance was filtered off through Celite. The filtrate was extracted with ethyl acetate, the resulting organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 2/1 to 2/3) to give the titled compound (880 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0337]

(4) (R)-2-Oxoimiadazolidine-4-carboxylic acid [5-(3-butylphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl]amide



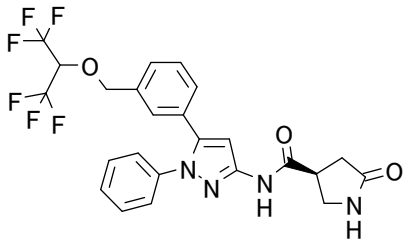
To a solution of 5-(3-butylphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine (40 mg) in N,N-dimethylformamide (0.4 ml) were sequentially added (R)-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid (21 mg) prepared by the same procedures as Prepatration 20, HATU (63 mg), diisopropylethylamine (29 μL) at room temperature, and the mixture was stirred for 2 hours. To this reaction mixture was added water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The resulting organic layer was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and

then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent:n-hexane/acetone=1/5). To the resulting solid was added diisopropyl ether, and the mixture was stirred. A solid was collected from this suspension by filtration, and was dried under reduced pressure to give the titled compound (12 mg).

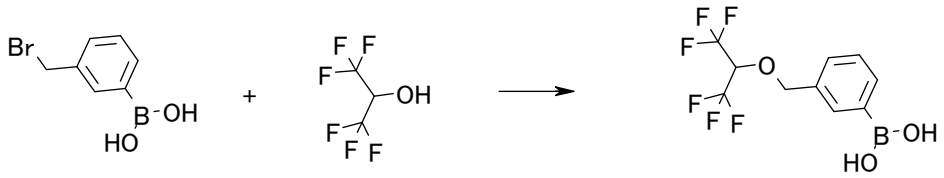
^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.82 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.15 (tq, 2H, J = 7.4 Hz, 7.4Hz), 1.39 (tt, 2H, J = 7.4 Hz, 7.4Hz), 2.48 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.36 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 5.6Hz), 3.59 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 9.2Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 9.2 Hz, 5.6Hz), 6.33 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 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).

[0338]

[Preparation 27]: Example 246: Synthesis of ((S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {1-phenyl-5-[3-(2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}amide)



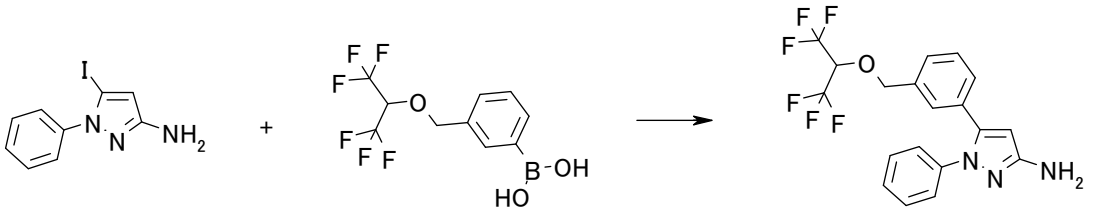
(1) 3-(1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-yloxy)phenyl boronic acid



A suspension of sodium hydride (149mg, 60 wt.% oil dispersion) in N,N-dimethylformamide (3.0 ml) was cooled to 0°C, (R)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (392 mg) was added thereto, and the mixture was stirred for 15 minutes. Then, 3-(bromomethyl)phenyl boronic acid (200 mg) was added thereto, and then the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. To this reaction mixture were sequentially added water and a 1M aqueous solution of hydrochloric acid, and the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure to give a crude product of the titled compound (1.0 g).

[0339]

(2) 1-Phenyl-5-[3-(2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-ylamine

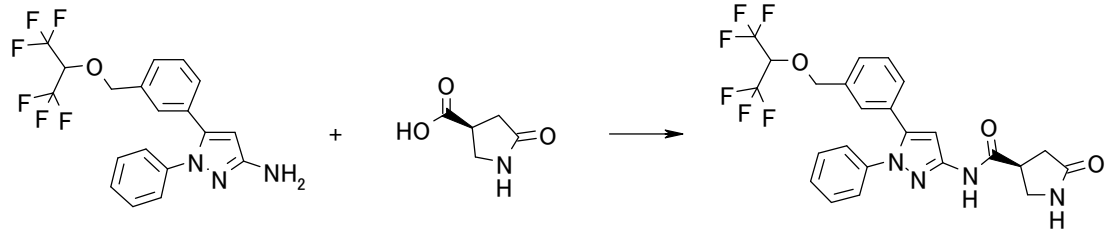


To 3-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yloxy)phenyl boronic acid (1.0 g) were sequentially added a solution of 5-iodo-1-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine (180 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 2 in 1,2-dimethoxyethane (2.0 ml), a 2M aqueous solution of sodium carbonate (1.0 ml), tricyclohexylphosphine (35 mg) and palladium (II) acetate (18 mg) at room

temperature, and the mixture was stirred at 100°C for 2 hours. This reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through Celite, and subjected to elution with ethyl acetate. The filtrate was extracted with ethyl acetate, the resulting organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 3/7) to give the titled compound (151 mg).

[0340]

(3) (S)-5-Oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {1-phenyl-5-[3-(2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethylethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}amide

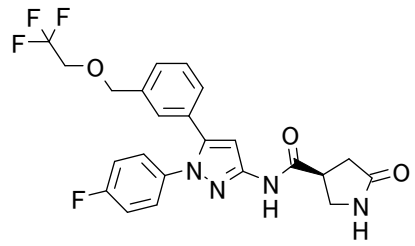


To a solution of 1-phenyl-5-[3-(2,2,2-trifluoro-1-trifluoromethyl-ethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-ylamine (78 mg) in N,N-dimethylacetamide (1.0 ml) were sequentially added (S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (29 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 5 and WSC·HCl (44 mg) at room temperature, and the mixture was stirred overnight. To this reaction mixture was added water, and then the precipitated solid was collected by filtration. The resulting solid was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 9/1). To the resulting solid were added water and a small amount of methanol, and the mixture was stirred. A solid was collected from this suspension by filtration, and was dried under reduced pressure to give the titled compound (54 mg).

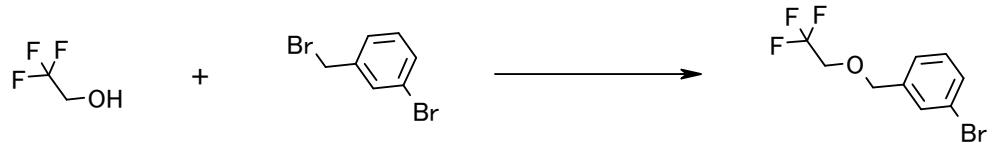
^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.36-2.38 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 5.53-5.59 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.17-7.18 (m, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.34- 7.41 (m, 6H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).

[0341]

[Preparation 28]: Example 247: Synthesis of ((S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {1-(4-fluorophenyl)-5-[3-(2,2,2-trifluoroethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}amide)



(1) 1-Bromo-3-(2,2,2-trifluoroethoxymethyl)benzene



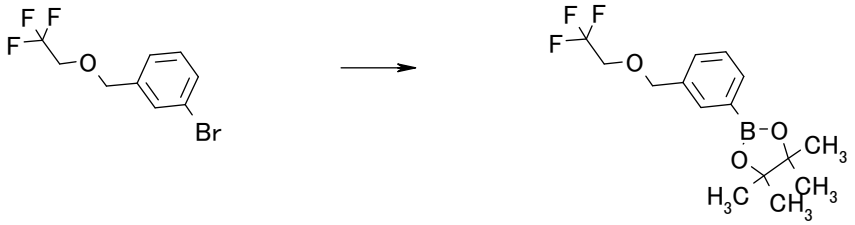
Under nitrogen atmosphere, a suspension of sodium hydride (352mg, 60 wt.% oil dispersion)

in tetrahydrofuran (10 ml) was cooled to 0°C, 2,2,2-trifluoroethanol (0.63 ml) was added thereto, and the mixture was stirred for 5 minutes. Then, 3-bromobenzyl bromide (2.00 g) was added thereto, and then the mixture was stirred at reflux for 1 hour. This reaction mixture was cooled to room temperature, a saturated aqueous solution of ammonium chloride was added thereto, and the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 1/0 to 10/1) to give the titled compound (2.05 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0342]

(2) 4,4,5,5-Tetramethyl-2-[3-(2,2,2-trifluoroethoxymethyl)phenyl]-[1,3,2]dioxaborolane

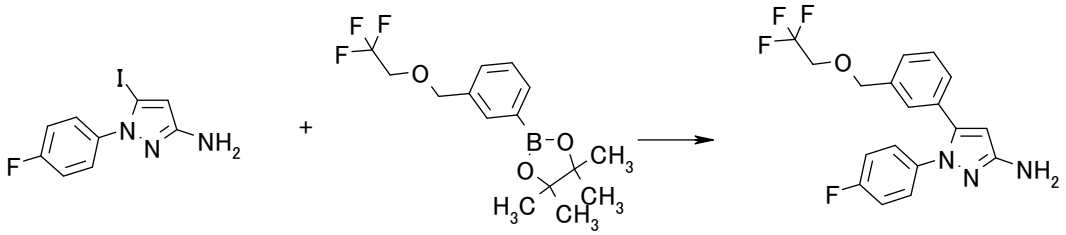


Under argon atmosphere, to a solution of 1-bromo-3-(2,2,2-trifluoroethoxymethyl)benzene (2.05 g) in 1,4-dioxane (21 ml) were sequentially added bispinacolate diboron (2.12 g), potassium acetate (2.24 g) and [1,1'-bis(diphenylphosfino)ferrocene]dichloropalladium (II) dichloromethane adduct (310 mg) at room temperature , and the mixture was stirred at 80°C for 19 hours. This reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through Celite, and then subjected to elution with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 30/1) to give the titled compound (1.69 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0343]

(3) 1-(4-Fluorophenyl)-5-[3-(2,2,2-trifluoroethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-ylamine

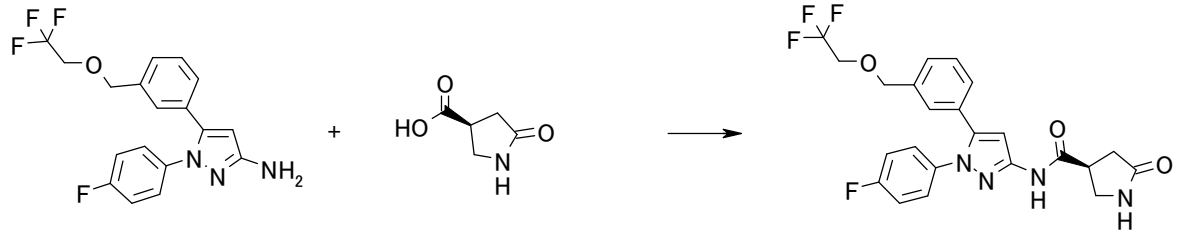


Under argon atmosphere, to a solution of 1-(4-fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazol-3-ylamine (70 mg) prepared in Preparation 18 in 1,2-dimethoxyethane (0.7ml) were sequentially added 4,4,5,5-tetramethyl-2-[3-(2,2,2-trifluoroethoxymethyl)phenyl]-[1,3,2]dioxaborolane (80 mg), a 2M aqueous solution of sodium carbonate (0.35 ml), tricyclohexylphosphine (13.0 mg) and palladium (II) acetate (5.2 mg) at room temperature, and the mixture was stirred at 100°C for 2 hours . This reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through Celite, and subjected to elution with ethyl acetate. The filtrate was extracted with ethyl acetate, the resulting organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then

concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 1/1) to give the titled compound (43 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0344]

(4) (S)-5-Oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {1-(4-fluorophenyl)-5-[3-(2,2,2-trifluoroethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}amide

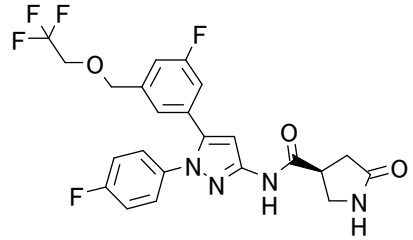


To a solution of 1-(4-fluorophenyl)-5-[3-(2,2,2-trifluoroethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-ylamine (43 mg) in N,N-dimethylacetamide (0.4 ml) were sequentially added (S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (17 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 5 and WSC·HCl (34 mg) at room temperature, and the mixture was stirred for 0.5 hours. To this reaction mixture was added water, and then the precipitated solid was collected by filtration. This solid was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 9/1). To the resulting solid were added water and a small amount of methanol, and the mixture was stirred. A solid was collected from this suspension by filtration, and was dried under reduced pressure to give the titled compound (26 mg).

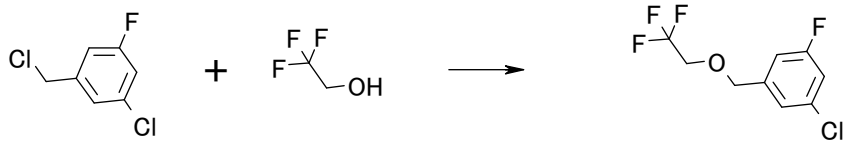
^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.98 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.61 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.18-7.40 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).

[0345]

[Preparation 29]: Example 248: Synthesis of ((S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {1-(4-fluorophenyl)-5-[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}amide)



(1) 1-Chloro-3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroethoxymethyl)benzene

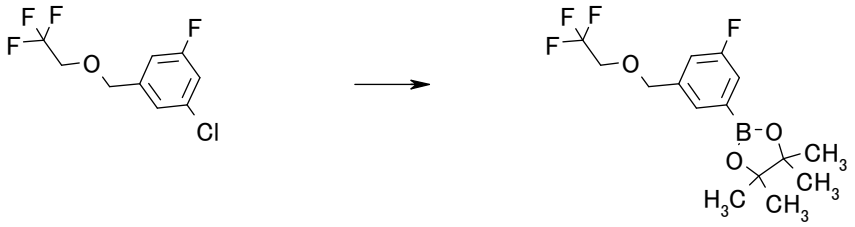


Under argon stream, to a suspension of sodium hydride (601mg, 60 wt.% oil dispersion) in dimethylformamide (13 ml) was added dropwise trifluoroethanol (1.08 ml) at 0°C, and the mixture was stirred for 15 minutes. To this reaction solution was added dropwise a solution of 1-chloro-3-fluoro-5-chloromethylbenzene (2.23 g) in dimethylformamide (9 ml), and then the mixture was stirred

at room temperature for 1 hour. To this reaction mixture was added water, and the mixture was extracted with a mixed solvent of n-hexane/ ethyl acetate =1/1. This organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 1/0 to 9/1) to give the titled compound (2.85 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0346]

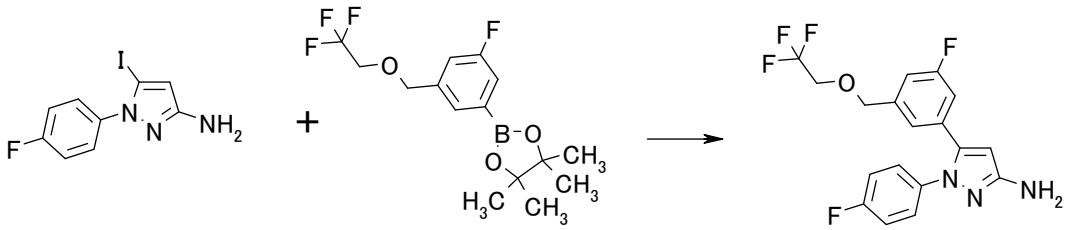
(2) 2-[3-Fluoro-5-(2,2,2-trifluoroethoxymethyl)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane



Under argon atmosphere, to a solution of 1-chloro-3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroethoxymethyl)benzene (2.65 g) in 1,4-dioxane (60 ml) were sequentially added bispinacolate diboron (3.41 g), potassium acetate (3.33 g), 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (521 mg) and tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (0) (253 mg) at room temperature , and the mixture was stirred at reflux for 6 hours . This reaction mixture was cooled to room temperature, and then filtered through Celite, and subjected to elution with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 1/0 to 19/1). The resulting crude product was suspended in n-hexane, and the insoluble substance was filtered off. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the titled compound (2.71 g).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0347]

(3) 1-(4-Chlorophenyl)-5-[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-ylamine

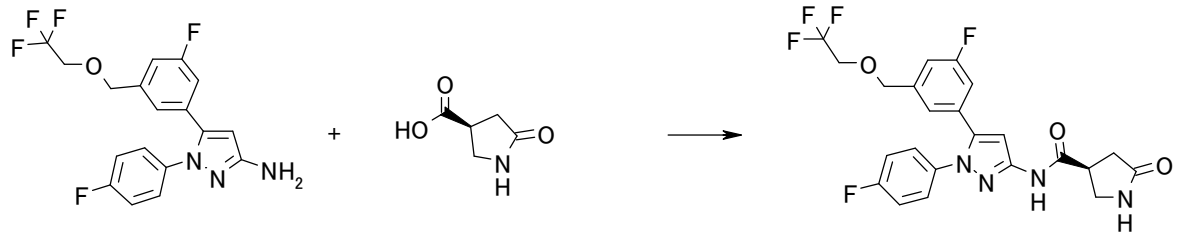


To a solution of 1-(4-fluorophenyl)-5-iodo-1H-pyrazol-3-ylamine (38 mg) prepared in Preparation 18 in 1,4-dioxane (0.4 ml) were sequentially added 2-[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroethoxymethyl)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (50 mg), palladium (II) acetate (3 mg), tricyclohexylphosphine (7 mg) and a 2M aqueous solution of potassium carbonate (0.2 ml) at room temperature, and the mixture was stirred at 105°C for 4 hours. After removing an aqueous layer of the reaction mixture, an organic layer was filtered through silica gel (5 g), and subjected to elution with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: n-hexane/ ethyl acetate

1/1) to give the titled compound.

[0348]

(4) Synthesis of (S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid {1-(4-fluorophenyl)-5-[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}amide

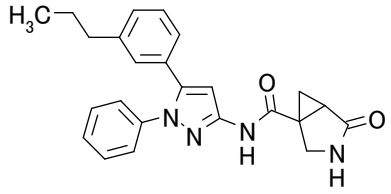


To a solution of 1-(4-chlorophenyl)-5-[3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-ylamine (about 0.125 mmol) prepared in the previous step in N,N-dimethylformamide (0.5 ml) were sequentially added (S)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (18 mg) prepared according to the same procedures as preparation 14 and WSC·HCl (29 mg) at room temperature, and the mixture was stirred for 3 hours. To this reaction mixture was added water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 10/1). To the resulting solid were added water and a small amount of methanol, and the mixture was stirred. A solid was collected from this suspension by filtration and was dried under reduced pressure to give the titled compound (33 mg).

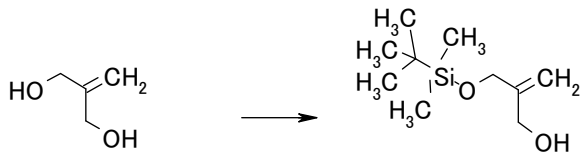
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.61 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.61 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.71 (dd, 1H, J = 9.6, 7.2 Hz), 3.79 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 4.59 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.89 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 6.99-7.10 (m, 5H), 7.19-7.24 (m, 2H), 8.48 (s, 1H).

[0349]

[Preparation 30]: Example 249: Synthesis of (4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid [1-phenyl-5-(3-propylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amide)



(1) 2-(tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-2-propen-1-ol



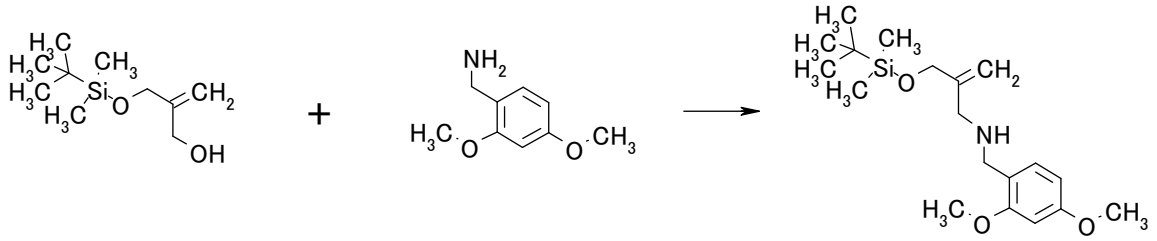
Under argon atmosphere, to a suspension of sodium hydride (490mg, 60 wt.% oil dispersion) in tetrahydrofuran (10 ml) were sequentially added 2-methylene-1,3-propanediol (1 ml) and tert-butyldimethylchlorosilane (2.22 g) at 0°C, and then the mixture was stirred at room temperature for 1 hour . To this reaction mixture was added a saturated aqueous solution of ammonium chloride, and the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-

hexane/ethyl acetate = 3/1) to give the titled compound (1.62 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0350]

(2) [2-(tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl)allyl]-(2,4-dimethoxybenzyl) amine

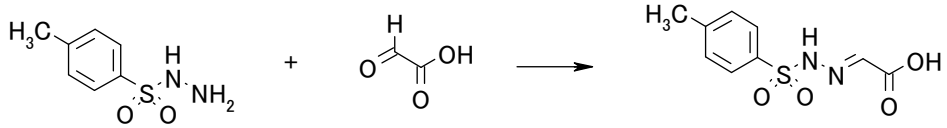


To a solution of 2-(tert-butyldimethylsilanyloxymethyl)-2-propen-1-ol (1.58 g) in chloroform (16 ml) were sequentially added triethylamine (2.2 ml) and methanesulfonyl chloride (0.73 ml) at 0°C, and then the mixture was stirred for 2 hours. To this reaction solution were sequentially added triethylamine (1.2 ml) and 2,4-dimethoxybenzylamine (1.3 ml), and then the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. To this reaction mixture was added water, and an organic layer was separated from the mixture, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 1/1) to give the titled compound (1.14 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0351]

(3) (E)-2-(2-Tosylhydrazono)acetic acid

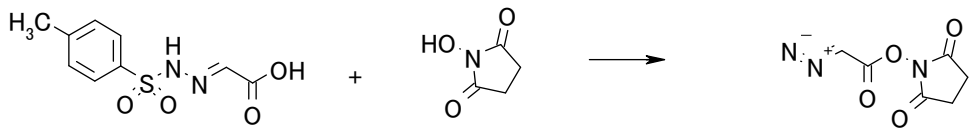


To glyoxylic acid monohydrate (644 mg) was added water (7 ml). The resulting suspension was dissolved in water by heating to 65°C, a solution of p-toluenehydrazide (1.30 g) in a 2.5M aqueous solution of hydrochloric acid (4.2 ml) was added thereto, and the mixture was stirred for 15 minutes. This reaction mixture was cooled to room temperature, the precipitated solid was collected by filtration, and washed with water. The resulting solid was dried under reduced pressure to give the titled compound (1.42 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0352]

(4) Diazoacetic acid 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl ester

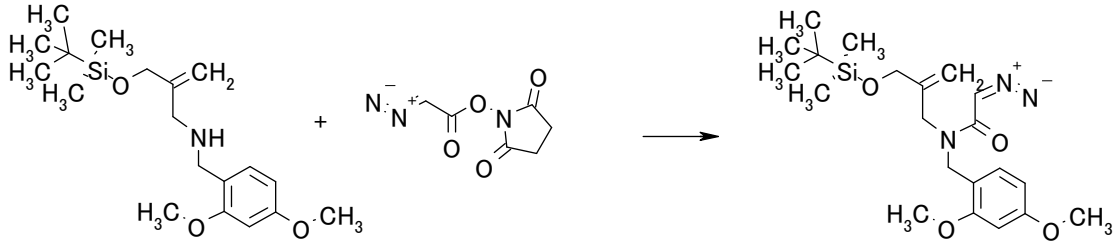


Under argon atmosphere, to a solution of (E)-2-(2-tosylhydrazono)acetic acid (1.42 g) in 1,4-dioxane (14 ml) were sequentially added N-hydroxysuccineimide (677 mg) and dicyclohexylcarbodiimide (1.21 g) at room temperature, and the mixture was stirred for 17 hours. This reaction mixture was filtered through Celite, and eluted with 1,4-dioxane. This filtrate was

concentrated under reduced pressure, the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/diethyl ether=1/3) to give the titled compound (579 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.85 (s, 4H), 5.11 (s, 1H).

[0353]

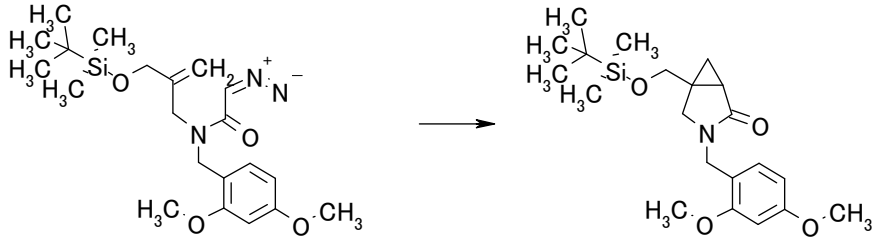
(5) N-[2-(tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl)allyl]-2-diazo-N-(2,4-dimethoxybenzyl) acetamide



To a solution of [2-(tert-butyldimethylsilanyloxymethyl)allyl]-(2,4-dimethoxybenzyl)amine (384 mg) in chloroform (3.8 ml) were sequentially added triethylamine (0.23 ml) and diazoacetic acid 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl ester (200 mg) at room temperature, and the mixture was stirred for 16 hours. This reaction mixture was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 4/1) to give the titled compound (223 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0354]

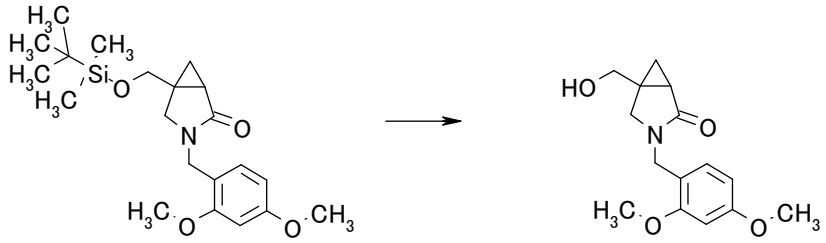
(6) 5-(tert-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-3-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one



Under argon atmosphere, to a solution of N-[2-(tert-butyldimethylsilanyloxymethyl)allyl]-2-diazo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)acetamide (43 mg) in benzotrifluoride (0.4 ml) was added rhodium (II) acetate dimer dihydrate (2.4 mg) at room temperature, and the mixture was stirred at 50°C for 24 hours. This reaction mixture was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 2/1) to give the titled compound (14.2 mg).
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0355]

(7) 3-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one

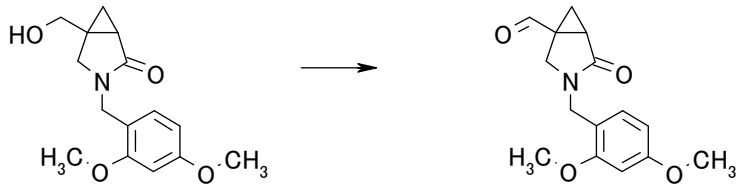


To a solution of 5-(tert-butyldimethylsilanyloxymethyl)-3-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-azabocyclo[3.1.0]hexan-2-one (14.2 mg) in tetrahydrofuran (0.3 ml) was added n-butylammonium fluoride (54μl, 1.0M solution in tetrahydrofuran) at room temperature, and the mixture was stirred for 1 hour. This reaction mixture was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate ,to chloroform/methanol =9/1) to give the titled compound (9.2 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0356]

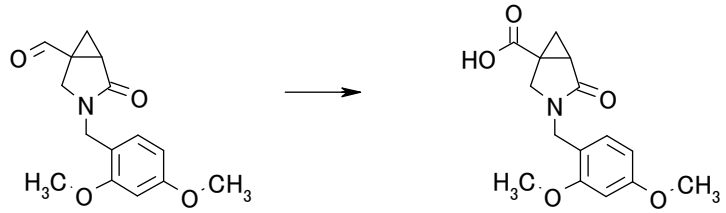
(8) 3-(2,4-Dimethoxybenzyl)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbaldehyde



Under argon atmosphere, to a solution of 3-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one (9.2 mg) in dimethylsulfoxide/chloroform (2/1,135μl) were sequentially added triethylamine (23μl) and sulfur trioxide-pyridine complex (10.6 mg) at room temperature, and the mixture was stirred for 2 hours. To this reaction mixture was added water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was washed with water, a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure to give a crude product of the titled compound (10.8 mg).

[0357]

(9) 3-(2,4-Dimethoxybenzyl)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid



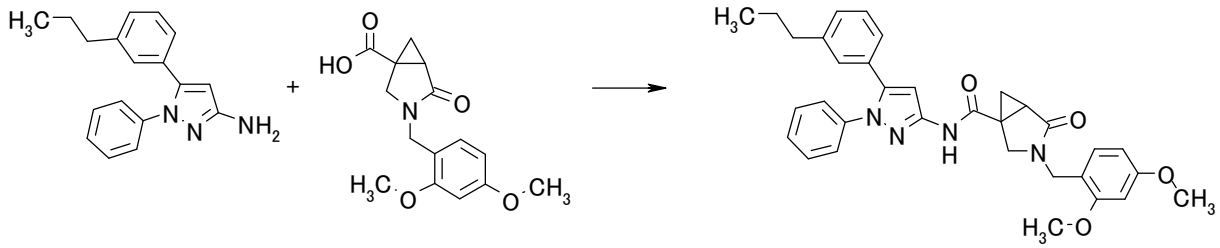
Under argon atmosphere, to a solution of 3-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbaldehyde (10.8 mg) in tert-butanol/tetrahydrofuran /water (4/3/1,0.5 ml) was added sodium dihydrogenphosphate dihydrate (20.2 mg) at room temperature. This reaction mixture was cooled to 0°C, 2-methyl-2-butene (18μl) and sodium chlorite (9.0 mg) were sequentially added thereto, and then the mixture was stirred at room temperature for 24 hours. This reaction mixture was cooled to 0°C, and then water was added thereto, and the mixture was extracted with

ethyl acetate. This organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 9/1) to give the titled compound (3.7 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0358]

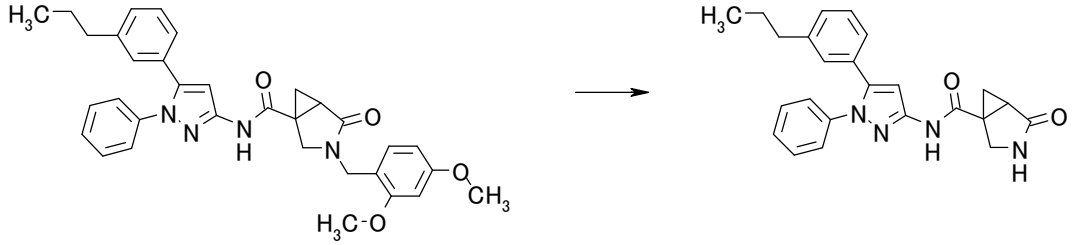
(10) 3-(2,4-Dimethoxybenzyl)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid [1-phenyl-5-(3-propylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amide



To a solution of 1-phenyl-5-(3-propylphenyl)-1H-pyrazol-3-ylamine (3.5 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 2-2 in N,N-dimethylformamide (0.5 ml) were sequentially added 3-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid (3.7 mg) and WSC·HCl (3.6 mg) at room temperature, and the mixture was stirred for 14 hours . To this reaction mixture were added diisopropylethylamine (3.3μl) and HATU (7.3 mg) , and the mixture was stirred at room temperature for additional 72 hours. To this reaction mixture was added water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was washed with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure to give the titled compound (6.3 mg).

[0359]

(11) 4-Oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid [1-phenyl-5-(3-propylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amide



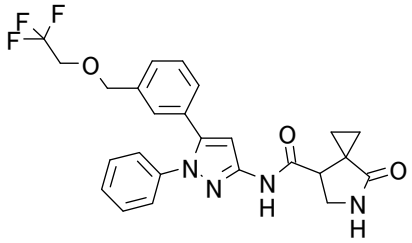
To 3-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid [1-phenyl-5-(3-propylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]amide (6.3 mg) were sequentially added anisole (2μl) and trifluoroacetic acid (0.5 ml) at room temperature, and the mixture was stirred at 80°C for 3 hours. This reaction mixture was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was purified by silica gel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/methanol = 9/1) to give the titled compound (0.3 mg).

1H-NMR (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

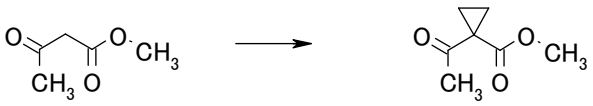
(m, 9H), 7.83 (s, 1H).

[0360]

[Preparation 31]: Example 250: Synthesis of (4-oxo-5-azabispiro[2.4]heptane-7-carboxylic acid {1-phenyl-5-[3-(2,2,2-trifluoroethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}amide)



(1) 1-Acetylcyclopropanecarboxylic acid methyl ester

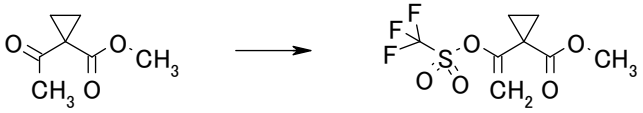


To a solution of methyl acetoacetate (3 ml) in acetone (30 ml) were sequentially added potassium carbonate (11.54 g) and 1,2-dibromoethane (2.4 ml) at room temperature, and the mixture was stirred at 65°C for 17 hours . This reaction mixture was filtered, the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 10/1) to give the titled compound (2.17 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (s, 4H), 2.47 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

[0361]

(2) 1-(1-Trifluoromethanesulfonyloxyvinyl)cyclopropane carboxylic acid methyl ester



Under argon atmosphere, to a solution of diisopropylamine (2.37 ml) in tetrahydrofuran (11 ml) was added n-butyllithium (10.4ml, 1.6M solution in n-hexane) at 0°C, and the mixture was stirred for 0.5 hours. At -78°C, a solution of 1-accetylcyclopropane carboxylic acid methyl ester (2.17 g) in tetrahydrofuran (11 ml) was added thereto, and the mixture was stirred for 0.5 hours. Then, N-phenylbis(trifluoromethanesulfonimide) (6.00 g) was added thereto, and the mixture was stirred for 0.5 hours, and then stirred at 0°C for additional 1 hour. To this reaction mixture was added water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. This organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure to give the titled compound (4.36 g).

[0362]

(3) 1-(1-Methoxycarbonylvinyl)cyclopropanecarboxylic acid methyl ester



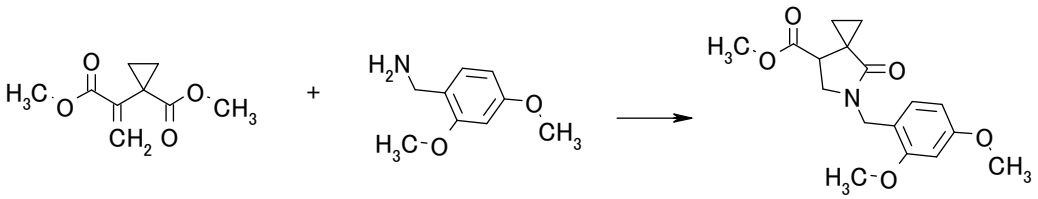
To a solution of 1-(1-trifluoromethanesulfonyloxyvinyl)cyclopropane carboxylic acid methyl ester (4.36 g) prepared in the previous step in N,N-dimethylformamide/methanol (1/2, 66 ml) were sequentially added triethylamine (6.4 ml) and bis (triphenylphosphine)palladium (II) dichloride (1.07 g) at room temperature, and the air in reaction vessel was replaced with carbon monooxide at normal

pressure. This reaction solution was stirred at 50°C for 18 hours, and then cooled to room temperature, and carbon monooxide in the reaction vessel was replaced with nitrogen. To this reaction mixture were added water and ethyl acetate, the mixture was filtered through Celite, and subjected to elution with ethyl acetate. The filtrate was extracted with ethyl acetate, the separated organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 8/1) to give the titled compound (720 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0363]

(4) 5-(2,4-Dimethoxybenzyl)-4-oxo-5-azaspiro[2.4]heptane-7-carboxylic acid methyl ester

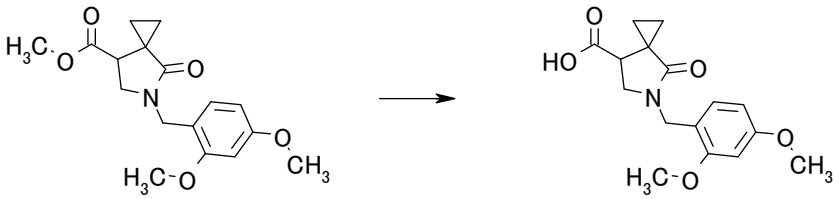


To a solution of 1-(1-methoxycarbonylvinyl)cyclopropanecarboxylic acid methyl ester (720 mg) in toluene (3.6 ml) was added 2,4-dimethoxybenzylamine (587μl) at room temperature, and then the mixture was stirred at reflux for 20 hours . This reaction mixture was concentrated under reduced pressure, the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 1/1) to give the titled compound (567 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0364]

(5) 5-(2,4-Dimethoxybenzyl)-4-oxo-5-azaspiro[2.4]heptane-7-carboxylic acid



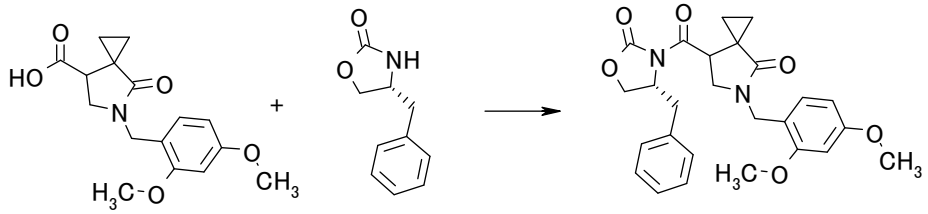
To a solution of 5-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-oxo-5-azaspiro[2.4]heptane-7-carboxylic acid methyl ester (2.02 g) in tetrahydrofuran /methanol (1/1, 12 ml) was added a 1M aqueous solution of sodium hydroxide (12 ml) at room temperature, and the mixture was stirred for 1 hour. To this reaction solution was added a 2M aqueous solution of hydrochloric acid (6 ml) , and the mixture was stirred , and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in ethyl acetate, the solution was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. To the resulting solid was added diisopropyl ether (8 ml), and the mixture was stirred. A solid was collected from this suspension by filtration, and was dried under reduced pressure to give the titled compound (1.59 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0365]

(6) Optically active compound of 7-((R)-4-Benzyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl)-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one

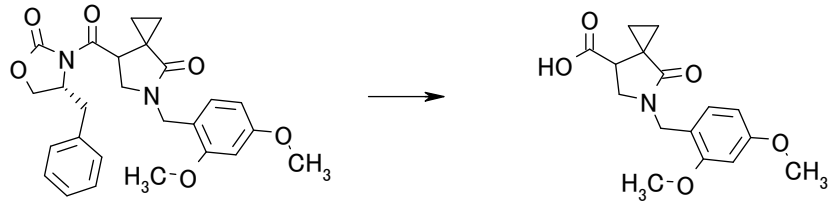


To a solution of 5-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-oxo-5-azaspiro[2.4]heptane-7-carboxylic acid (1.59 g) in chloroform (16 ml) were sequentially added (R)-4-benzyl-2-oxazolidinone (1.11 g), WSC·HCl (1.20 g) and N,N-dimethyl-4-aminopyridine (318 mg) at room temperature, and the mixture was stirred for 4 hours. To this reaction mixture was added water, and the organic layer was separated from the solution, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 2/1) to separate a low-polarity component as the titled compound (1.39 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0366]

(7) Optically active compound of 5-(2,4-Dimethoxybenzyl)-4-oxo-5-azaspiro[2.4]heptane-7-carboxylic acid



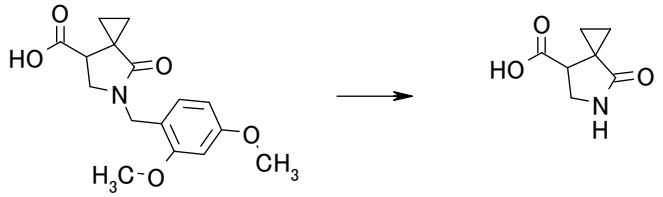
To a solution of lithium hydroxyde monohydrate (142 mg) in water (5 ml) was added 30 wt% aqueous solution of hydrogen peroxide (0.8ml) at -5°C, and the mixture was stirred for 15 minutes. To this reaction mixture were sequentially added tetrahydrofuran (5 ml) and a solution of an optically active compound of 7-((R)-4-benzyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl)-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (1.39 g) in tetrahydrofuran (10 ml), and the mixture was stirred for additional 1 hour. To this reaction mixture was added a solution of sodium hydrogen sulfite (815 mg) in water (5 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour, and then extracted with ethyl acetate. This organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate only). To the resulting solid was added diisopropyl ether/ ethyl acetate / n-hexane (10/1/5, 10 ml), and the mixture was stirred . A solid was collected from this suspension by filtration, and dried under reduced pressure to give the titled compound (372 mg).

^{1}H-NMR (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).

[0367]

(8) Optically active compound of 4-Oxo-5-azaspiro[2.4]heptane-7-carboxylic acid

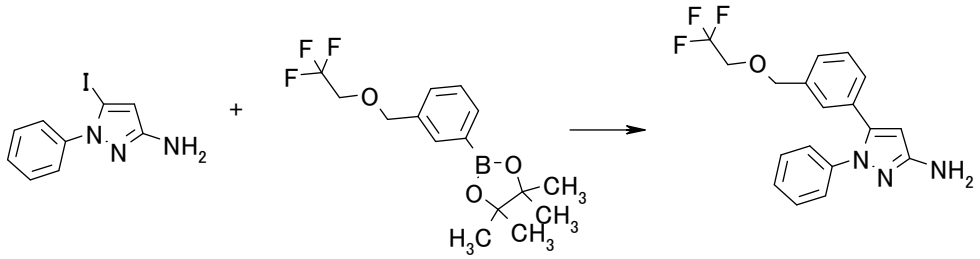


To an optically active compound of 5-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-oxo-5-azaspiro[2.4]heptane-7-carboxylic acid (372 mg) were sequentially added anisole (159μl) and trifluoroacetic acid (5.6 ml) at room temperature, and the mixture was stirred at 80°C for 4 hours. This reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and diisopropyl ether (10 ml) was added thereto. The precipitated solid was collected by filtration to give the titled compound (144 mg) .

^{1}H-NMR (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).

[0368]

(9) 1-Phenyl-5-[3-(2,2,2-trifluoroethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-ylamine

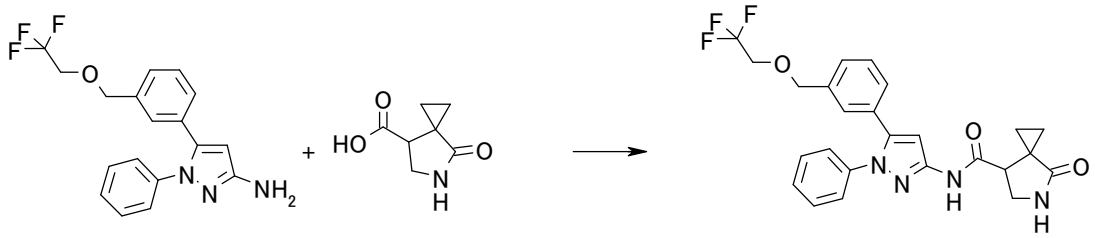


To a solution of 5-iodo-1-phenyl-1H-pyrazol-3-ylamine (221 mg) prepared according to the same procedures as Preparation 2 in 1,2-dimethoxyethane (2.2 ml) were sequentially added 4,4,5,5-tetramethyl-2-[3-(2,2,2-trifluoroethoxymethyl)phenyl]-[1,3,2]dioxaborolane (269 mg) prepared in Preparation 28, a 2M aqueous solution of sodium carbonate (1.1 ml), tricyclohexylphosphine (43.4 mg) and palladium (II) acetate (17.4 mg) at room temperature, and the mixture was stirred at 100°C for 12 hours. To this reaction mixture was added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate at room temperature, and then the mixture was filtered through Celite, and subjected to elution with ethyl acetate. The filtrate was extracted with ethyl acetate, the resulting organic layer was washed with was a saturated aqueous solution of sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 2/1) to give the titled compound (258 mg).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).

[0369]

(10) Optically active compound of 4-Oxo-5-aza bispiro[2.4]heptane-7-carboxylic acid {1-phenyl-5-[3-(2,2,2-trifluoroethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-yl}amide



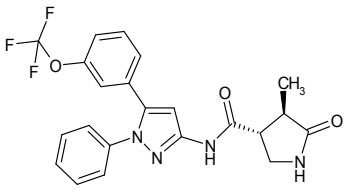
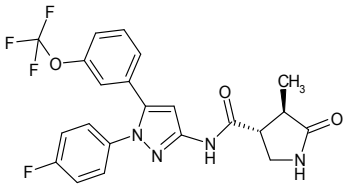
To a solution of 1-phenyl-5-[3-(2,2,2-trifluoroethoxymethyl)phenyl]-1H-pyrazol-3-ylamine (19.5 mg) in N,N-dimethylacetamide (0.2 ml) were sequentially added an optically active compound of 4-oxo-5-azaspiro[2.4]heptane-7-carboxylic acid (10.5 mg) and WSC·HCl (16.1 mg) at room temperature, and the mixture was stirred for 0.5 hours. To this reaction mixture was added water, and then the precipitated solid was collected by filtration, and dried under reduced pressure to give the titled compound (15.4 mg).

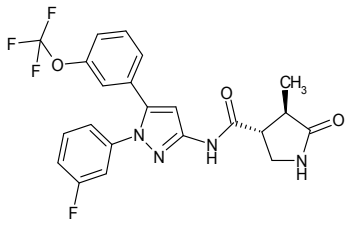
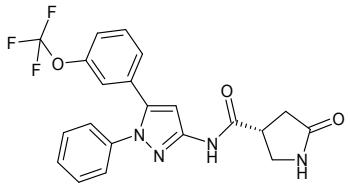
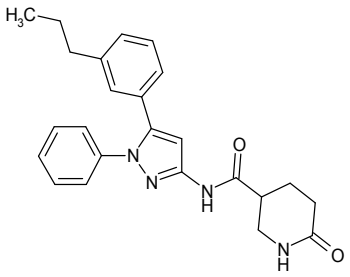
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.66-0.71 (m, 1H), 0.78-0.82 (m, 1H), 0.88-0.99 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.97 (q, 2H, J = 9.30 Hz), 4.61 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.31-7.41 (m, 5H), 7.72 (s, 1H), 10.73 (s, 1H).

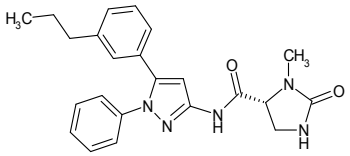
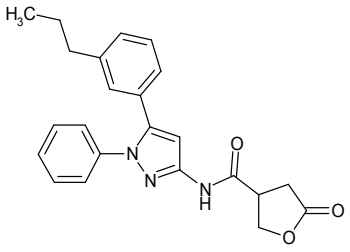
[0370] Compounds of Examples 9 to 234 and 251 to 605 were prepared according to the same procedures as Preparations described in above. The compounds of Examples 9 to 234 are shown in the following Tables 1 together with Compounds of Examples 1 - 8. The compounds of Examples 251 to 605 are shown in the following Tables 2 together with Compounds of Examples 235 - 250.

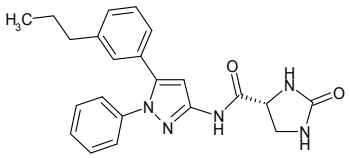
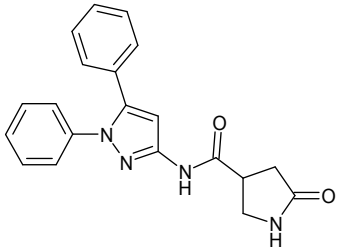
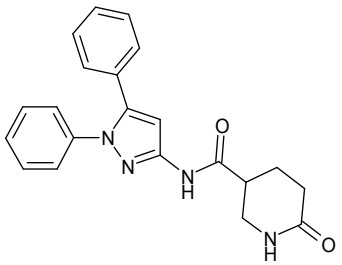
[0371]

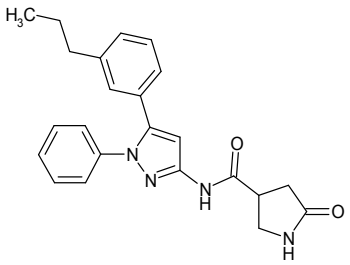
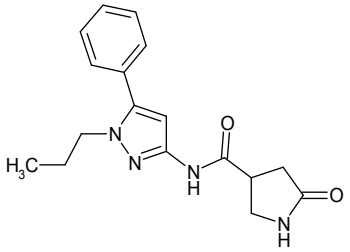
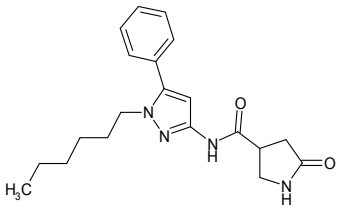
[Table 1]

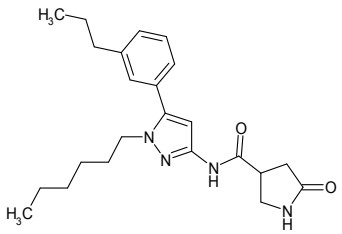
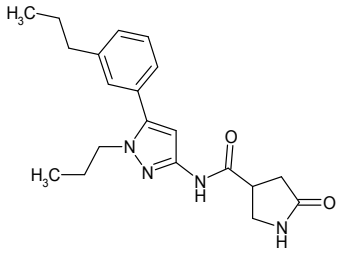
Ex. No.	Molecular Structure	NMR	MS (M+H)	MS (M-H)	Comments
1		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.55 (dq, 1H, J = 9.2, 7.3 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J = 9.2, 8.7, 8.5 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 9.2, 8.7 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 9.2, 8.5 Hz), 7.03 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.68 (s, 1H), 10.99 (s, 1H).	445	443	(3R, 4R)-form
2		1H-NMR (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	(3R, 4R)-form

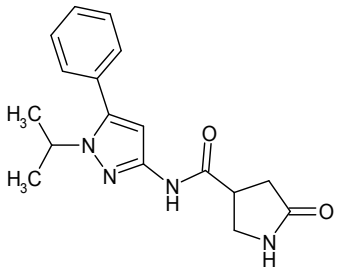
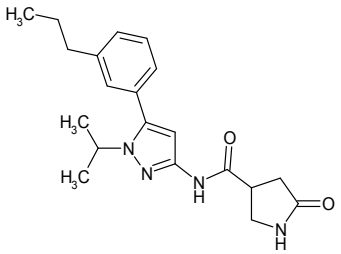
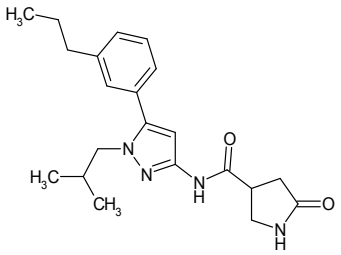
3		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.54 (dq, 1H, J = 9.3, 7.3 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J = 9.3, 8.9, 8.5 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.9, 8.7 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.7, 8.5 Hz), 7.04 (s, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.56 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.68 (s, 1H), 11.03 (s, 1H).	463	461	(3R, 4R)-form
4		1H-NMR (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	R-form
5		1H-NMR (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	Optically active substance Optical isomer of Example 96

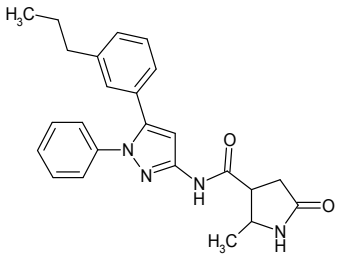
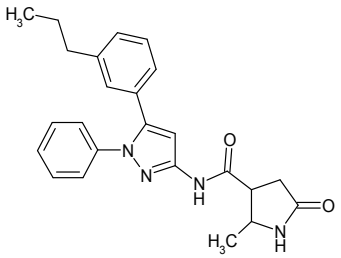
6		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.46 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.64 (s, 3H), 3.21 (dd, 1H, J = 8.8, 6.3 Hz), 3.54 (dd, 1H, J = 9.4, 8.8 Hz), 4.28 (dd, 1H, J = 9.4, 6.3 Hz), 6.44 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.20-7.44 (m, 6H), 11.02 (s, 1H).	404	402	R-form
7		1H-NMR (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	Racemate

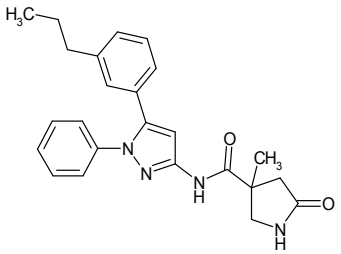
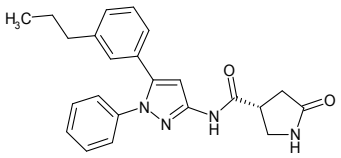
8		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.35 (dd, 1H, J = 8.8, 6.2 Hz), 3.59 (dd, 1H, J = 9.4, 8.8 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 9.4, 6.2 Hz), 6.34 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.15-7.43 (m, 7H), 10.71 (s, 1H).	390	388	R-form
9		1H-NMR (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	Racemate
10		1H-NMR (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	Racemate

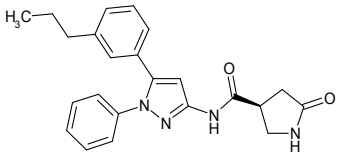
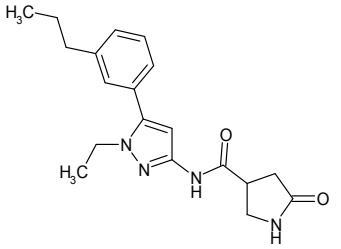
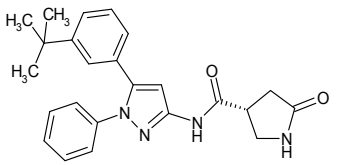
11		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 2.37-2.42 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	389	387	Racemate
12		1H-NMR (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	Racemate
13		1H-NMR (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	Racemate

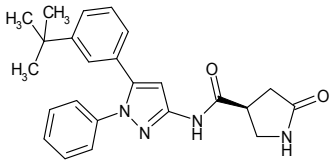
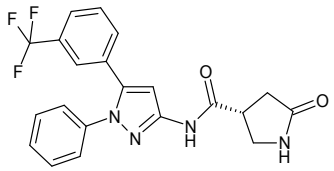
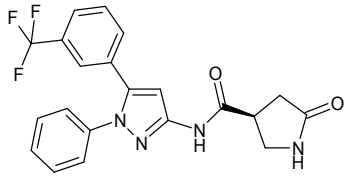
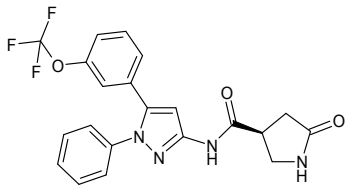
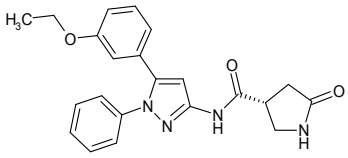
14		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 0.90 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.07-1.20 (m, 6H), 1.62 (tq, 2H, J = 7.1, 7.7 Hz), 1.64-1.70 (m, 2H), 2.32-2.38 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.98 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 6.57 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.40 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.60 (s, 1H), 10.64 (s, 1H).	397	395	Racemate
15		1H-NMR (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	Racemate

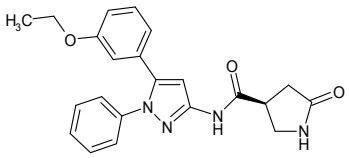
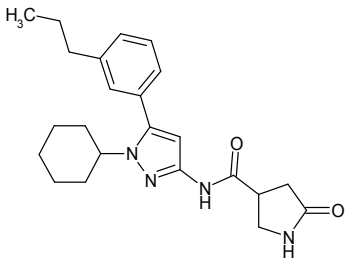
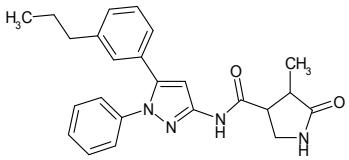
16		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.35 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 2.29-2.42 (m, 2H), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 4.46 (sep, 1H, J = 6.4Hz), 6.55 (s, 1H), 7.40-7.54 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 10.71 (s, 1H).	313	311	Racemate
17		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.91 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.34 (d, 6H, J = 6.4 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	Racemate
18		1H-NMR (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	Racemate

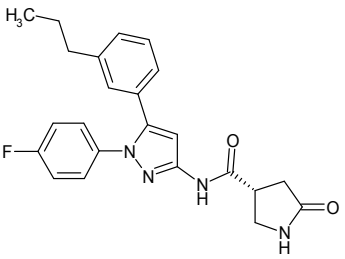
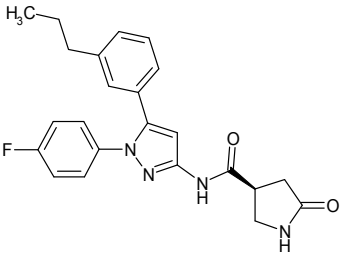
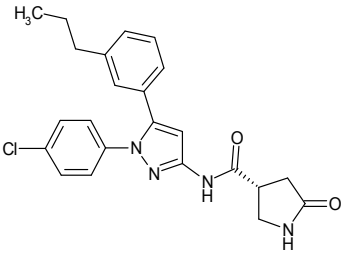
19		1H-NMR (CDCl3) δ: 0.83 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.11 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.50 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.45-2.63 (m, 3H), 2.68-2.81 (m, 2H), 3.96-4.06 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.02-7.08 (m, 3H), 7.12 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.28-7.38 (m, 3H), 9.55 (s, 1H).	403	401	Single diastereomer (Racemate) cis-trans isomer of Example 20
20		1H-NMR (CDCl3) 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	Single diastereomer (Racemate) cis-trans isomer of Example 19

21		1H-NMR (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	Racemate
22		1H-NMR (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	R-form

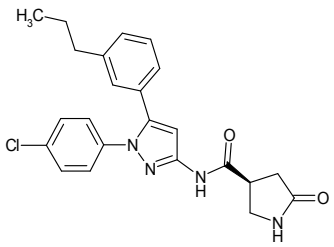
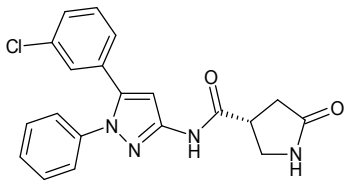
23		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.38-1.50 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.36-2.49 (m, 4H), 3.33-3.54 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.19-7.43 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	389	387	S-form
24		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.90 (t, 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	Racemate
25		1H-NMR (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	R-form

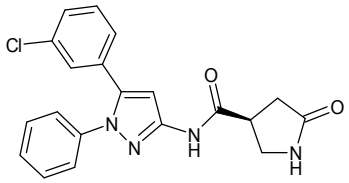
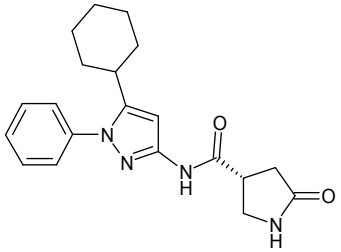
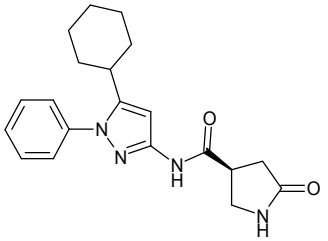
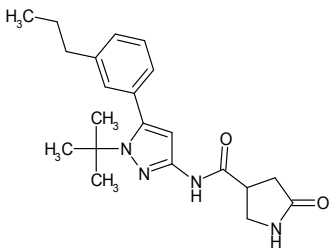
26		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.09 (s, 9H), 2.35-2.42 (m, 2H), 3.32-3.55 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.28-7.44 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	403	401	S-form
27		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.35-2.43 (m, 2H), 3.32-3.54 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.34-7.75 (m, 8H), 10.91 (s, 1H).	415	413	R-form
28		1H-NMR (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	S-form
29		1H-NMR (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	S-form
30		1H-NMR (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	R-form

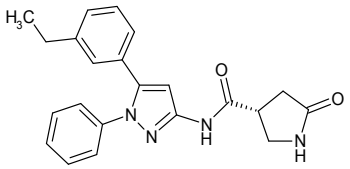
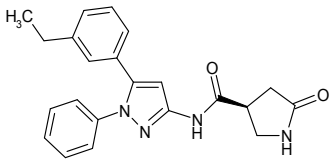
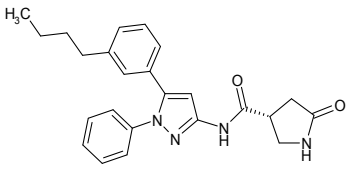
31		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.24 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 2.35-2.42 (m, 2H), 3.34-3.54 (m, 3H), 3.91 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 6.72-6.80 (m, 2H), 6.88-6.93 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.31-7.44 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	391	389	S-form
32		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.90 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.03-1.27 (m, 3H), 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	Racemate
33		1H-NMR (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-form(Racemate)

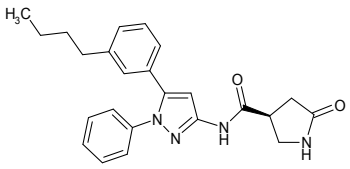
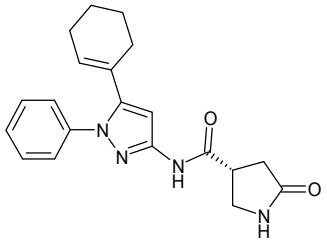
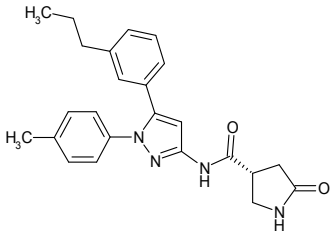
34		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.46 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.47 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.22-7.30 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	407	405	R-form
35		1H-NMR (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	S-form
36		1H-NMR (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	423	421	R-form

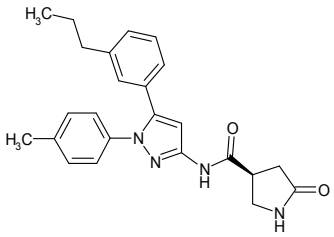
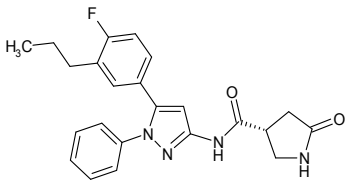
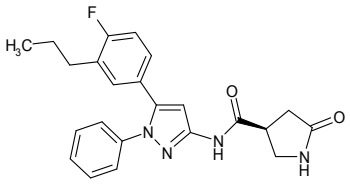
		(d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.24 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.30 (dd, 1H, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.46 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).			

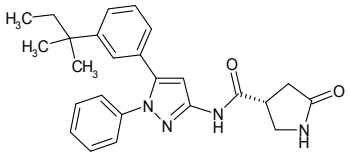
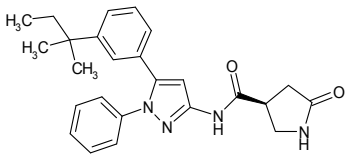
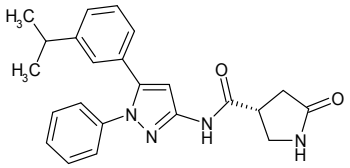
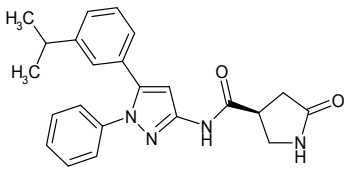
37		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.47 (tq, 2H, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.48 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.31-3.36 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.24 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.30 (dd, 1H, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.46 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	423	421	S-form
38		1H-NMR (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	R-form

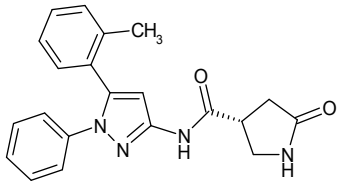
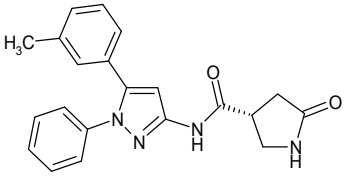
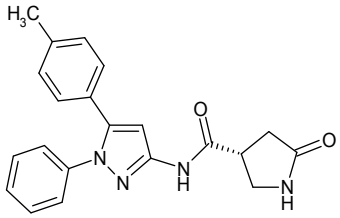
39		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.35-2.42 (m, 2H), 3.32-3.54 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.34-7.46 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	381	379	S-form
40		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.09-1.37 (m, 5H), 1.55-1.83 (m, 5H), 2.31-2.40 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.27-3.50 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 7.40-7.56 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 10.67 (s, 1H).	353	351	R-form
41		1H-NMR (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	S-form
42		1H-NMR (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	Racemate

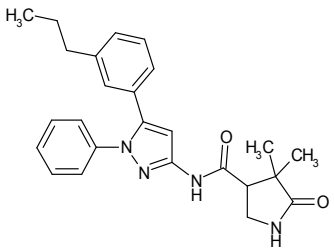
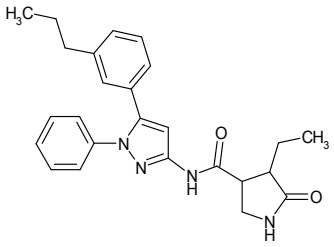
43		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.05 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.52 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 3.32-3.54 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.16-7.29 (m, 4H), 7.31-7.43 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	375	373	R-form
44		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.05 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.52 (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	S-form
45		1H-NMR (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	R-form

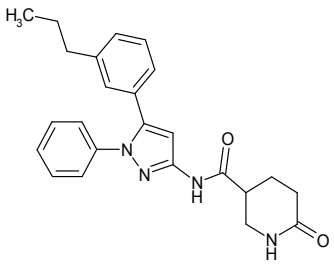
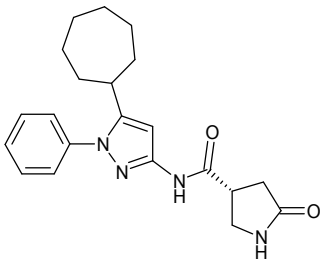
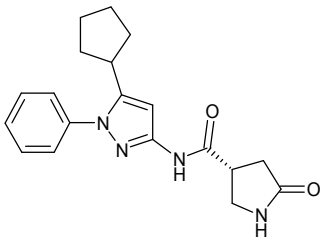
46		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.82 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.15 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 1.39 (tt, 2H, J = 7.6, 7.5 Hz), 2.36-2.49 (m, 4H), 3.31-3.54 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.20-7.42 (m, 6H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	403	401	S-form
47		1H-NMR (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	R-form
48		1H-NMR (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	R-form

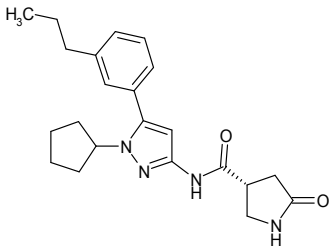
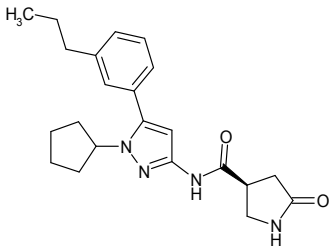
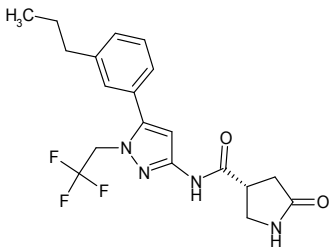
49		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.45 (tq, 2H, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.31 (s, 3H), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.47 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.10 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 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	S-form
50		1H-NMR (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	R-form
51		1H-NMR (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	S-form

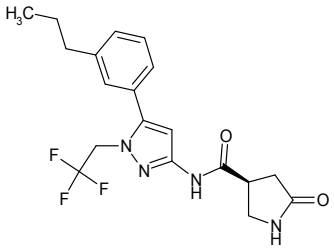
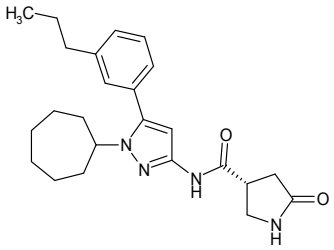
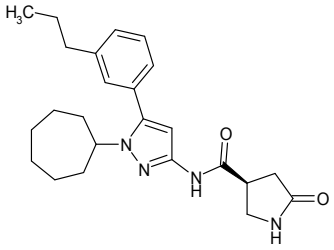
52		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.46 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.05 (s, 6H), 1.41 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 2.34-2.43 (m, 2H), 3.32-3.55 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.19-7.44 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	417	415	R-form
53		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.46 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.05 (s, 6H), 1.41 (q, 2H, J = 7.4 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	S-form
54		1H-NMR (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	R-form
55		1H-NMR (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	S-form

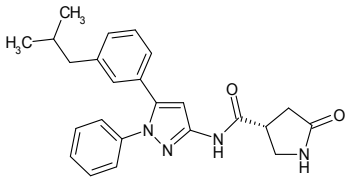
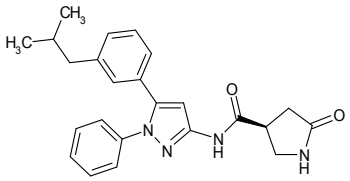
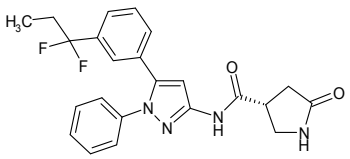
56		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.95 (s, 3H), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.13-7.15 (m, 2H), 7.22-7.35 (m, 7H), 7.63 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).	361	359	R-form
57		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.25 (s, 3H), 2.38-2.39 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 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	R-form
58		1H-NMR (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	R-form

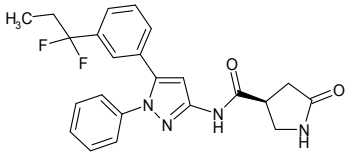
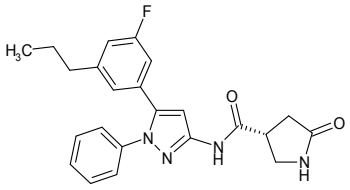
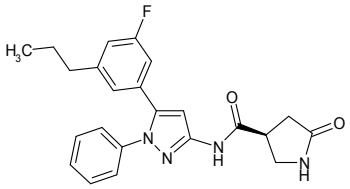
59		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.95 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.39-1.50 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.13 (dd, 1H, J = 7.3, 6.8 Hz), 3.29-3.35 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H, J = 9.6, 6.8 Hz), 6.91 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.31-7.43 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 10.79 (s, 1H).	417	415	Racemate
60		1H-NMR (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	trans-form(Racemate)

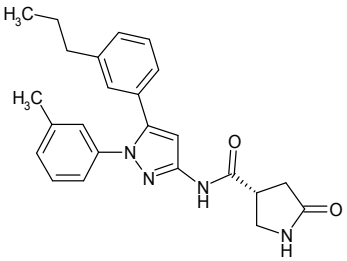
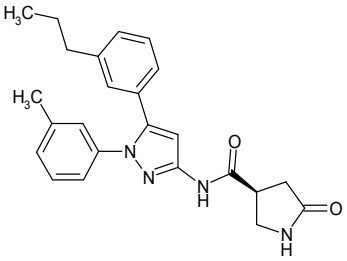
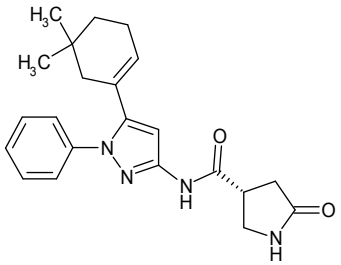
61		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 1.83-2.03 (m, 2H), 2.12-2.30 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.84 (tt, 1H, J = 10.7, 3.6 Hz), 3.24-3.31 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.19-7.43 (m, 6H), 7.51 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).	403	401	Racemate
62		1H-NMR (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	R-form
63		1H-NMR (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	-	R-form

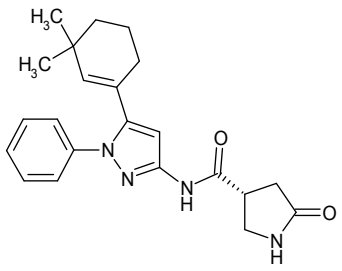
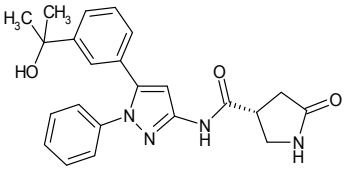
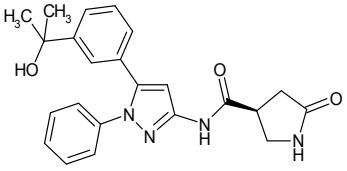
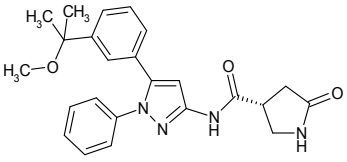
64		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.90 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.48-1.68 (m, 4H), 1.74-2.03 (m, 6H), 2.27-2.43 (2H, m), 2.62 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.25-3.50 (3H, m), 4.61 (1H, quin, J = 7.4 Hz), 6.53 (1H, s), 7.20-7.30 (3H, m), 7.38-7.44 (1H, m), 7.61 (1H, s), 10.66 (1H, s)	381	379	R-form
65		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.90 (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	S-form
66		1H-NMR (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	R-form

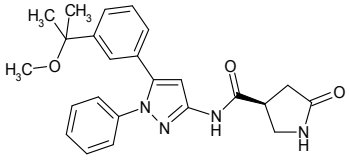
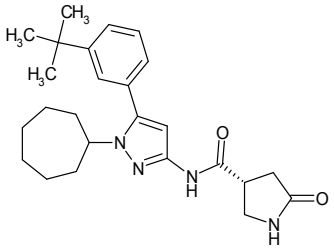
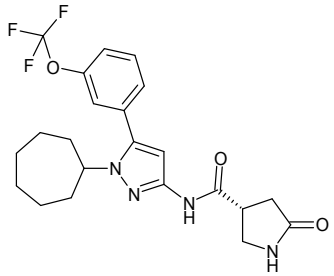
67		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.62 (2H, tq, J = 7.5, 7.6 Hz), 2.37 (2H, d, J = 8.2 Hz), 2.63 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.28-.52 (3H, m), 4.88 (2H, q, J = 8.8 Hz), 6.73 (1H, s), 7.25-7.34 (3H, m), 7.40-7.46 (1H, m), 7.62 (1H, s), 10.83 (1H, s)	395	393	S-form
68		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.91 (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	R-form
69		1H-NMR (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	S-form

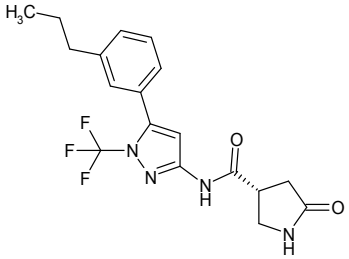
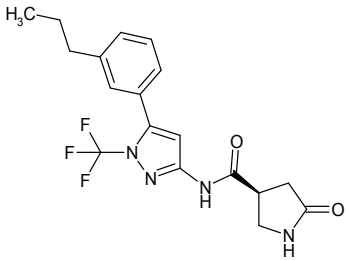
70		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.74 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 1.64 (tsep, 1H, J = 6.6, 7.1 Hz), 2.34 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 2.39-2.41 (m, 2H), 3.34-3.36 (m, 2H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	403	401	R-form
71		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 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	S-form
72		1H-NMR (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	R-form

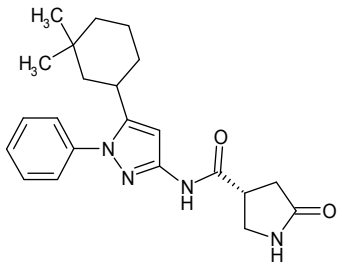
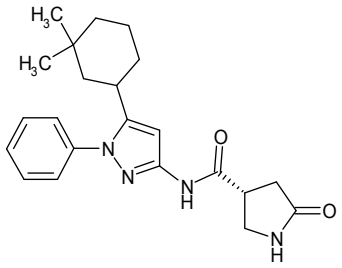
73		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.76 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 2.06 (tq, 2H, J = 16.5, 7.6 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 3H), 7.34-7.52 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	425	423	S-form
74		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.76 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 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	R-form
75		1H-NMR (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	S-form

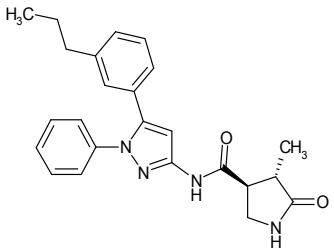
76		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.76 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.43 (2H, tq, J = 7.4, 7.4 Hz), 2.24 (3H, s), 2.35-2.41 (2H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.28-3.53 (3H, m), 6.88 (1H, s), 6.93-7.02 (2H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 7.21-7.30 (2H, m), 7.64 (1H, s), 10.84 (1H, s)	403	401	R-form
77		1H-NMR (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	S-form
78		1H-NMR (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	R-form

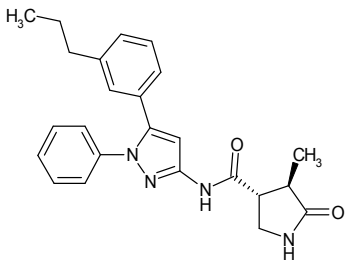
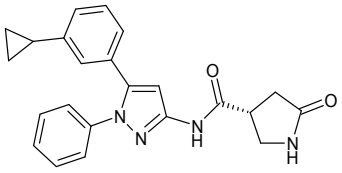
79		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.86 (s, 6H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.31-2.39 (m, 2H), 3.27-3.51 (m, 3H), 5.34 (1H, s), 6.64 (s, 1H), 7.32-7.51 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.75 (s, 1H).	379	377	R-form
80		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.27 (s, 6H), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.38-3.46 (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	R-form
81		1H-NMR (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	S-form
82		1H-NMR (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	R-form

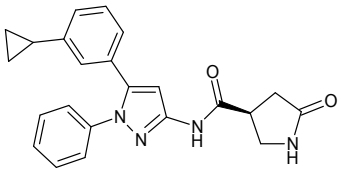
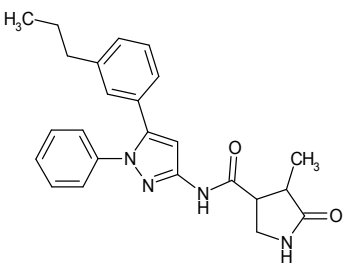
83		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.27 (s, 6H), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.34-3.35 (m, 1H), 3.41-3.44 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.33-7.42 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	419	417	S-form
84		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.28-1.42 (11H, m), 1.46-1.56 (4H, m), 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	R-form
85		1H-NMR (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	R-form

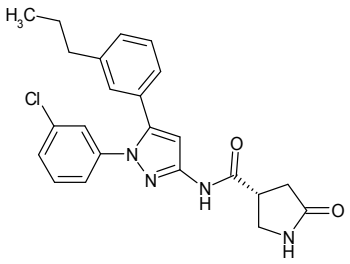
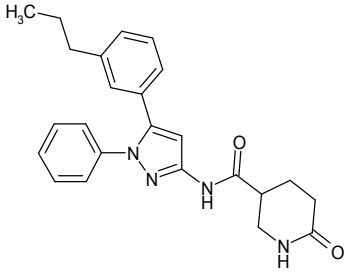
86		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.61 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 2.37-2.40 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.31 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 7.7, 7.9 Hz), 7.65 (s, 1H), 11.17 (s, 1H).	381	379	R-form
87		1H-NMR (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	S-form

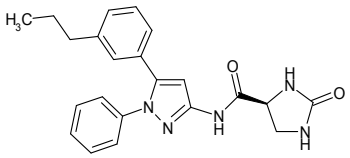
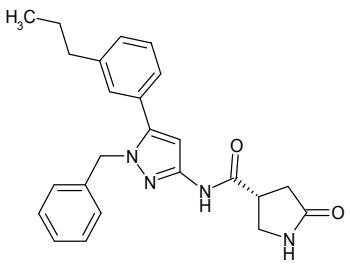
88		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.75 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 1.08-1.47 (m, 6H), 1.49-1.60 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 1H), 2.33 (dd, 1H, J = 16.5, 8.9 Hz), 2.38 (dd, 1H, J = 16.5, 7.7 Hz), 2.87 (tt, 1H, J = 12.1, 3.2 Hz), 3.30 (dd, 1H, J = 8.5, 6.0 Hz), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.47 (dd, 1H, J = 8.5, 8.5 Hz), 6.58 (s, 1H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 10.68 (s, 1H).	381	379	Optically active substance Diastereomer of Example 89 Retention time under HPLC analysis condition 2 (17.02 minutes)
89		1H-NMR (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	Optically active substance Diastereomer of Example 88 Retention time under HPLC analysis condition 2 (20.77 minutes)

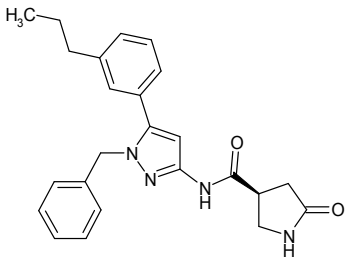
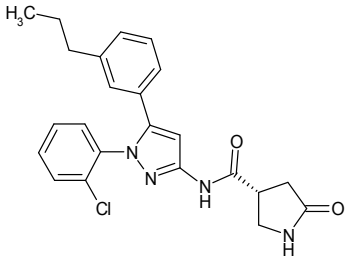
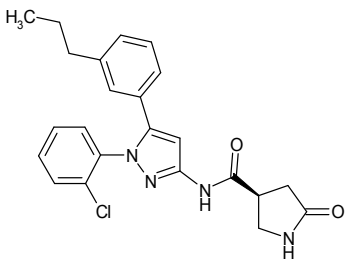
90		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.08 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.5 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.54 (dq, 1H, J = 8.9, 6.9 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J = 8.9, 8.9, 8.9 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.9, 8.9 Hz), 3.44 (dd, 1H, J = 8.9, 8.9 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H, J = 1.6, 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	(3S, 4S)-form

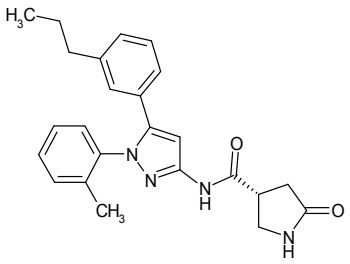
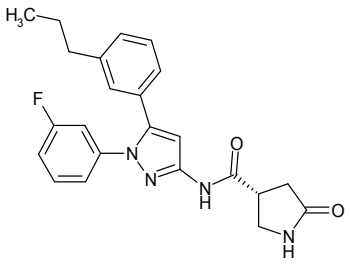
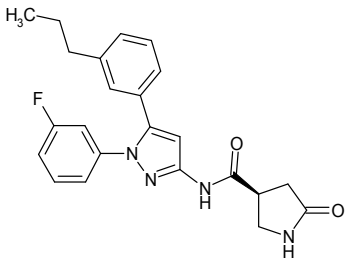
91		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.08 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.5 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.54 (dq, 1H, J = 8.9, 6.9 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J = 8.9, 8.9, 8.9 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.9, 8.9 Hz), 3.44 (dd, 1H, J = 8.9, 8.9 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H, J = 1.6, 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	(3R, 4R)-form
92		1H-NMR (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	R-form

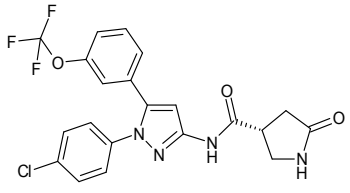
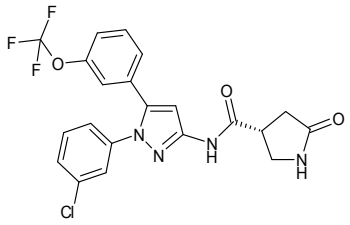
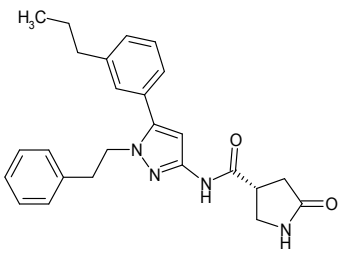
93		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.46-0.48 (m, 2H), 0.85-0.90 (m, 2H), 1.81-1.87 (m, 1H), 2.38-2.39 (m, 2H), 3.35-3.38 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.21-7.22 (m, 3H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	387	385	S-form
94		1H-NMR (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	cis-form (Racemate)

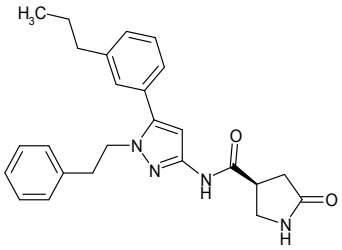
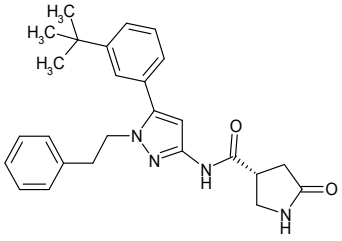
95		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.46 (2H, tq, J = 7.4, 7.4 Hz), 2.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 2.45-2.52 (2H, m), 3.29-3.53 (3H, m), 6.91 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.09-7.24 (3H, m), 7.27-7.35 (2H, s), 7.36-7.43 (2H, m), 7.65 (1H, s), 10.90 (1H, s)	423	421	R-form
96		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (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	Optically active substance optical isomer of Example 5

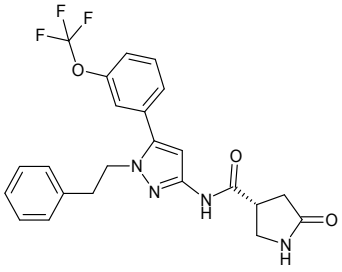
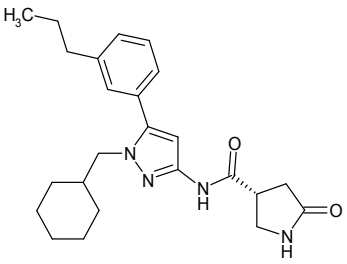
97		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.35 (dd, 1H, J = 8.8, 6.2 Hz), 3.59 (dd, 1H, J = 9.4, 8.8 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 9.4, 6.2 Hz), 6.34 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.15-7.43 (m, 7H), 10.71 (s, 1H).	390	388	S-form
98		1H-NMR (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	R-form

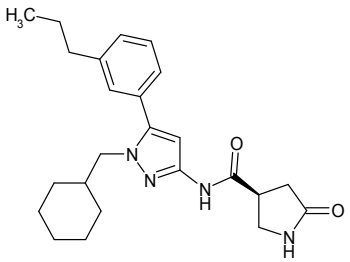
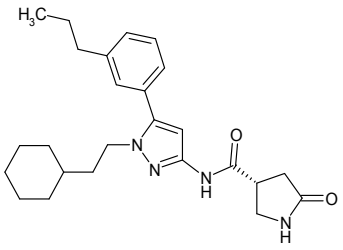
99		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.86 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.56 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.56 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.27-3.34 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.44-3.49 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.21-7.32 (m, 6H), 7.37 (dd, 1H, J = 7.9, 7.7 Hz), 7.62 (s, 1H), 10.71 (s, 1H).	403	401	S-form
100		1H-NMR (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	R-form
101		1H-NMR (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	S-form

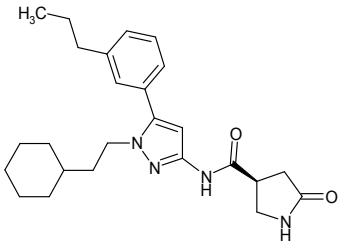
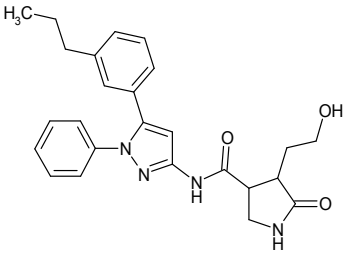
102		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.71 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38 (2H, tq, J = 7.2, 7.5 Hz), 1.89 (3H, s), 2.36-2.45 (4H, m), 3.31-3.54 (3H, m), 6.91-6.97 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.65 (1H, s), 10.77 (1H, s)	403	401	R-form
103		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.78 (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	R-form
104		1H-NMR (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	S-form

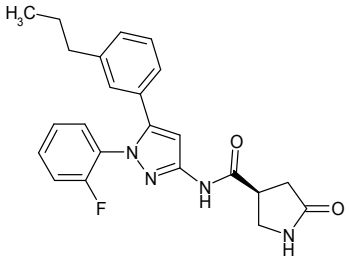
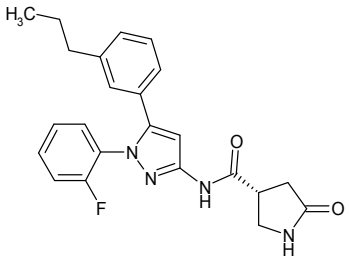
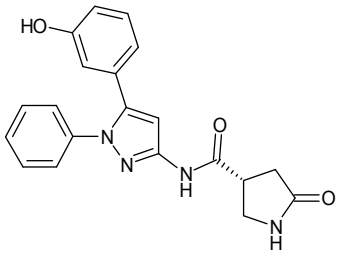
105		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.36-2.42 (m, 2H), 3.30-3.54 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.27 (dt, 2H, J = 9.3, 2.6 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.49 (dt, 2H, J = 9.3, 2.6 Hz), 7.55 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.65 (s, 1H), 10.94 (s, 1H).	465	463	R-form
106		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 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	R-form
107		1H-NMR (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	R-form

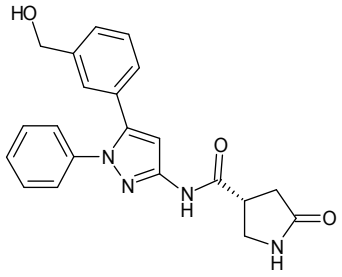
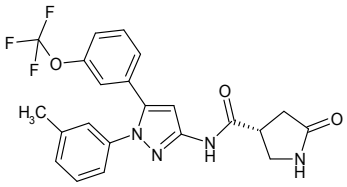
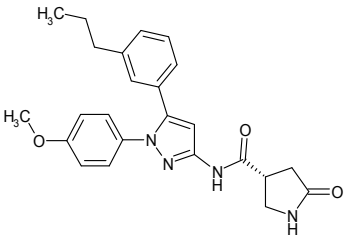
108		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.88 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.55 (tq, 2H, J = 6.9, 7.3 Hz), 2.34-2.40 (m, 2H), 2.51 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.06 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 1H), 4.15 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 6.53 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.00 (d, 1H, J = 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	S-form
109		1H-NMR (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	R-form

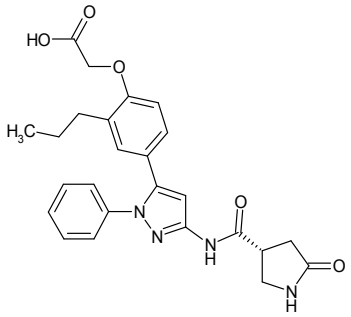
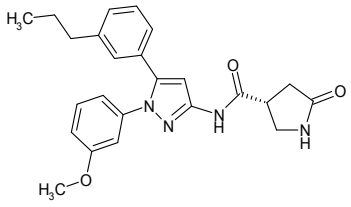
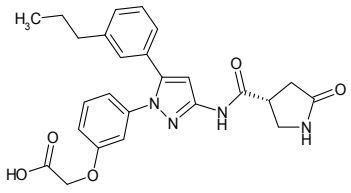
110		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.35-2.40 (m, 2H), 3.03 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.29-3.35 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 1H), 4.19 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 6.59 (s, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.14-7.23 (m, 4H), 7.40 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.79 (s, 1H).	459	457	R-form
111		1H-NMR (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	R-form

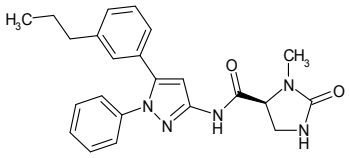
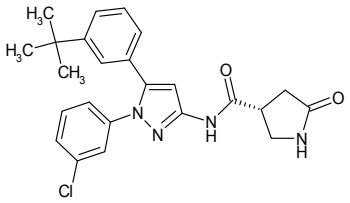
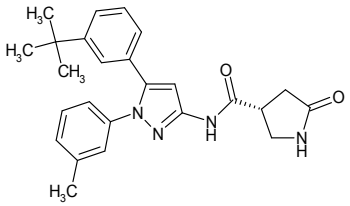
112		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.67-0.80 (m, 2H), 0.89 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.99-1.13 (m, 3H), 1.37-1.46 (m, 2H), 1.48-1.67 (m, 3H), 1.62 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 1.69-1.79 (m, 1H), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.84 (d, 2H, J = 7.3 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	S-form
113		1H-NMR (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	R-form

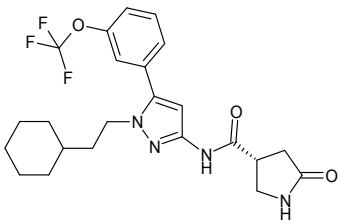
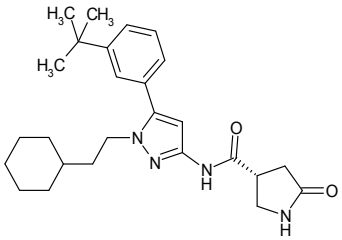
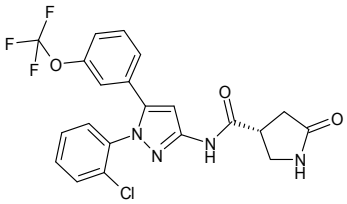
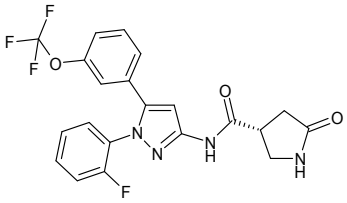
114		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.71-0.84 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.99-1.11 (m, 4H), 1.41-1.49 (m, 2H), 1.50-1.68 (m, 5H), 1.63 (tq, 2H, J = 7.3, 7.7 Hz), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 3.26-3.35 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 4.01 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 6.56 (s, 1H), 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	S-form
115		1H-NMR (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	trans-form (Racemate)

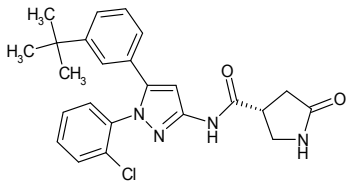
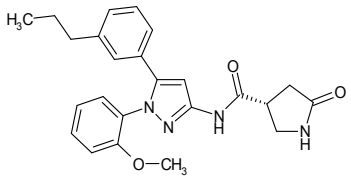
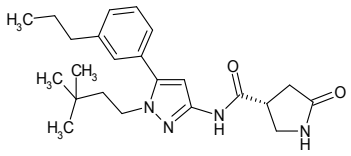
116		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.73 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.41 (2H, tq, J = 7.3, 7.4 Hz), 2.36-2.47 (4H, m), 3.30-3.55 (3H, m), 6.93-7.01 (2H, m), 7.06 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.28-7.37 (2H, m), 7.45-7.57 (2H, m), 7.65 (1H, s), 10.84 (1H, s)	407	405	S-form
117		1H-NMR (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	R-form
118		1H-NMR (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	R-form

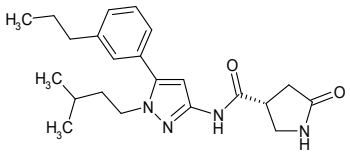
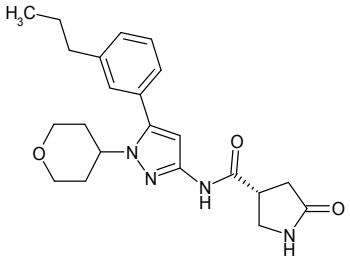
119		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.36-2.42 (m, 2H), 3.33-3.54 (m, 3H), 4.45 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 5.21 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 6.90 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.20-7.44 (m, 8H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	377	375	R-form
120		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.26 (s, 3H), 2.36-2.41 (m, 2H), 3.33-3.54 (m, 3H), 6.97-7.03 (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	R-form
121		1H-NMR (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	R-form

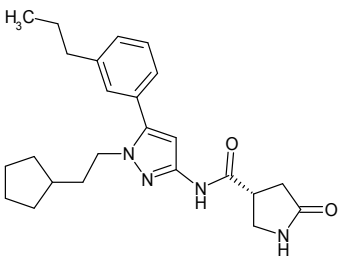
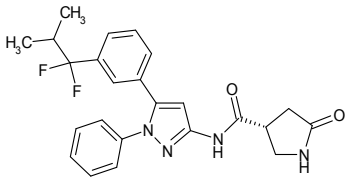
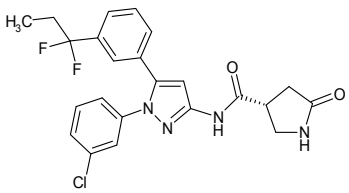
122		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.76 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.41 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.31-2.46 (m, 4H), 3.36-3.54 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 6.77-6.92 (m, 3H), 7.06 (dd, 1H, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.20-7.44 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).	463	461	R-form
123		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.78 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.35-1.55 (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	R-form
124		1H-NMR (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	R-form

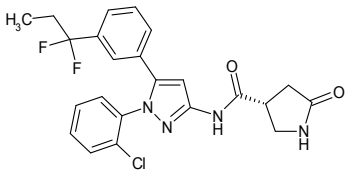
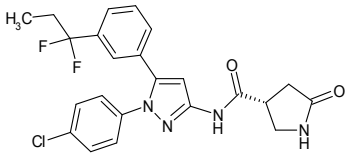
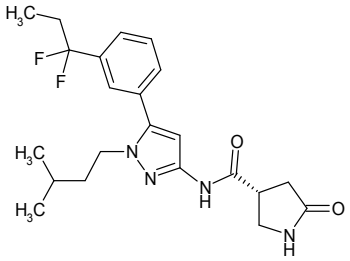
125		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.46 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.64 (s, 3H), 3.21 (dd, 1H, J = 8.8, 6.3 Hz), 3.54 (dd, 1H, J = 9.4, 8.8 Hz), 4.28 (dd, 1H, J = 9.4, 6.3 Hz), 6.44 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.20-7.44 (m, 6H), 11.02 (s, 1H).	404	402	S-form
126		1H-NMR (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	R-form
127		1H-NMR (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	R-form

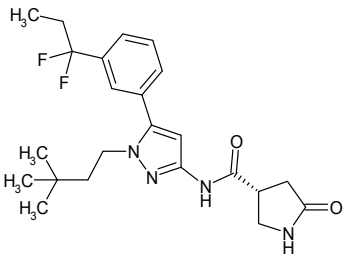
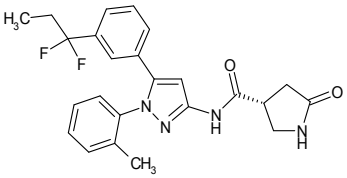
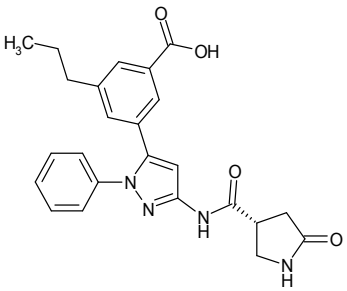
128		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.69-0.85 (m, 2H), 0.94-1.14 (m, 4H), 1.38-1.61 (m, 7H), 2.31-2.40 (m, 2H), 3.26-3.51 (m, 3H), 4.04 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 6.66 (s, 1H), 7.45-7.69 (m, 5H), 10.71 (s, 1H).	465	463	R-form
129		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.69-0.84 (m, 2H), 0.95-1.13 (m, 4H), 1.32 (s, 9H), 1.40-1.64 (m, 7H), 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	R-form
130		1H-NMR (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	R-form
131		1H-NMR (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	R-form

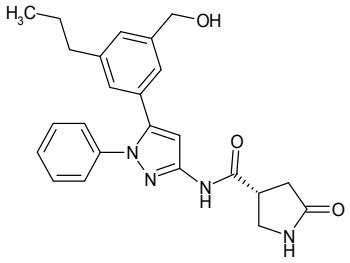
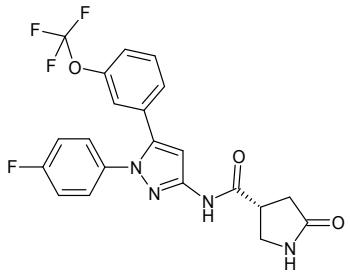
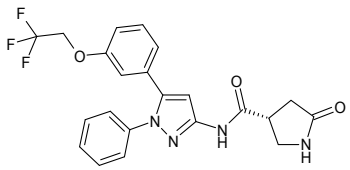
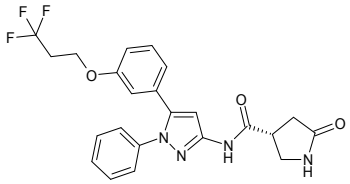
132		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.06 (9H, s), 2.36-2.43 (2H, m), 3.30-3.55 (3H, m), 6.96-7.03 (2H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.25-7.36 (2H, m), 7.43-7.58 (3H, m), 7.59-7.69 (2H, m), 10.82 (1H, s)	437	435	R-form
133		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.72 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (2H, tq, J = 7.2, 7.4 Hz), 2.30-2.45 (4H, m), 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	R-form
134		1H-NMR (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	R-form

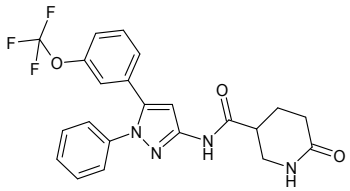
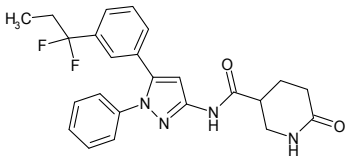
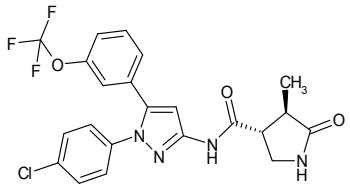
135		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.75 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 0.89 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.36-1.43 (m, 1H), 1.52-1.69 (m, 4H), 2.32-2.39 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.26-3.50 (m, 3H), 4.01 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 6.57 (s, 1H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.41 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.62 (s, 1H), 10.65 (s, 1H).	383	381	R-form
136		1H-NMR (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	R-form

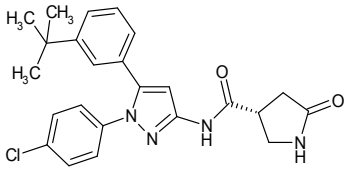
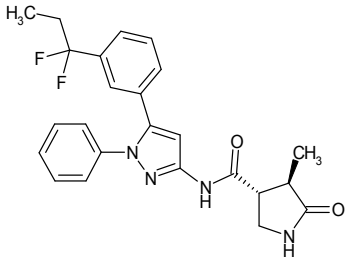
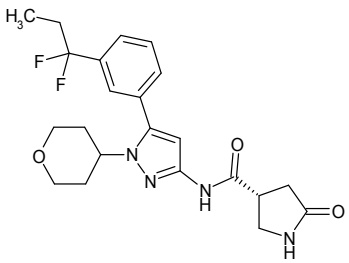
137		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.87-0.98 (m, 2H), 0.89 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.32-1.43 (m, 2H), 1.43-1.72 (m, 7H), 1.62 (tq, 2H, J = 7.3, 7.5 Hz), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 4.00 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 6.57 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.62 (s, 1H), 10.65 (s, 1H).	409	407	R-form
138		1H-NMR (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	R-form
139		1H-NMR (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	R-form

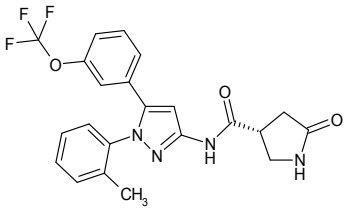
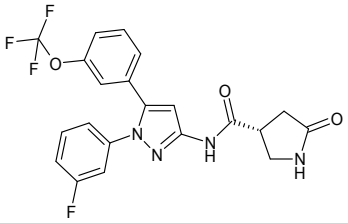
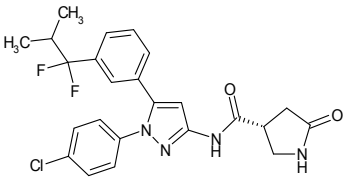
140		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.69 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 2.02 (tq, 2H, J = 16.0, 7.4 Hz), 2.38-2.41 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.41-7.65 (m, 8H), 10.86 (s, 1H).	459	457	R-form
141		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 2.10 (tq, 2H, 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	R-form
142		1H-NMR (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	R-form

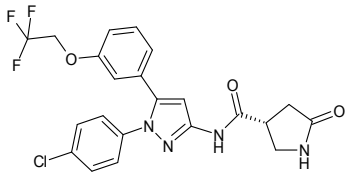
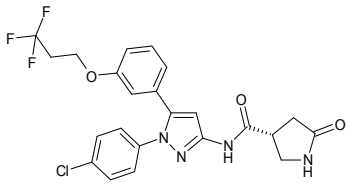
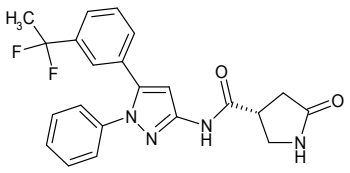
143		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.82 (s, 9H), 0.92 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.58-1.66 (m, 2H), 2.27 (tq, 2H, J = 16.5, 7.5 Hz), 2.33-2.39 (m, 2H), 3.27-3.34 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.58-7.67 (m, 4H), 10.70 (s, 1H).	433	431	R-form
144		1H-NMR (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	R-form
145		1H-NMR (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	R-form

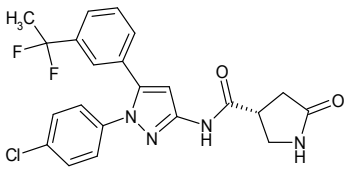
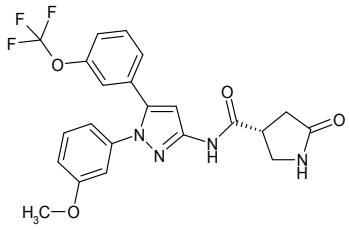
146		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.74 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.40 (tq, 2H, J = 7.5, 7.3 Hz), 2.35-2.45 (m, 4H), 3.33-3.54 (m, 3H), 4.43 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 5.17 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 6.76 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, J = 5.3 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 7.31-7.43 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	419	417	R-form
147		1H-NMR (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	R-form
148		1H-NMR (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	R-form
149		1H-NMR (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	R-form

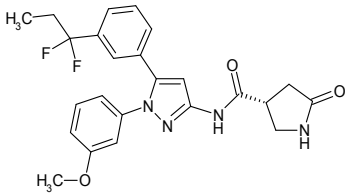
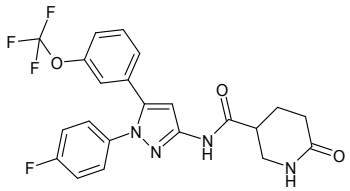
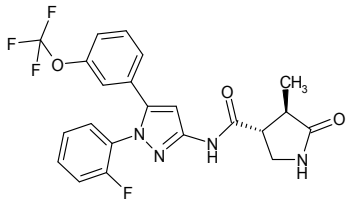
150		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.84-1.98 (m, 2H), 2.14-2.29 (m, 2H), 2.81-2.88 (m, 1H), 3.27-3.33 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.34-7.54 (m, 7H), 10.88 (s, 1H).	445	443	Optically active substance (The same configuration as Example 5)
151		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.76 (t, 3H, J = 7.4 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	Optically active substance (The same configuration as Example 5)
152		1H-NMR (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	(3R, 4R)-form

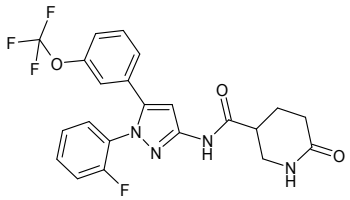
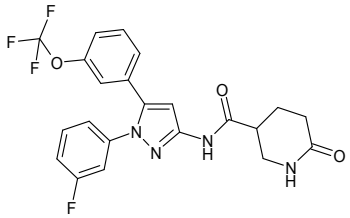
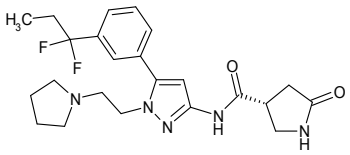
153		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.13 (s, 9H), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.34 (dd, 1H, J = 7.4, 8.1 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	437	435	R-form
154		1H-NMR (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	(3R, 4R)-form
155		1H-NMR (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	R-form

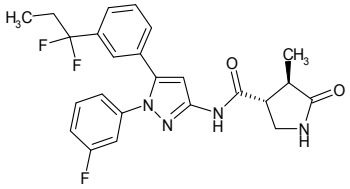
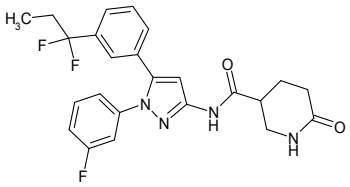
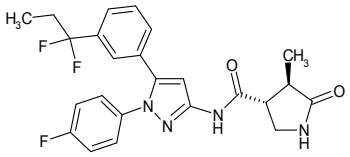
156		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.91 (3H, s), 2.36-2.43 (2H, m), 3.30-3.55 (3H, m), 6.97 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.25-7.43 (6H, m), 7.47 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, s), 10.82 (1H, s)	445	443	R-form
157		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 7.02 (s, 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	R-form
158		1H-NMR (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	R-form

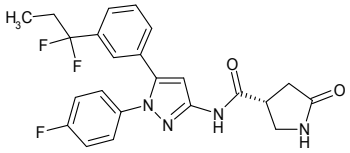
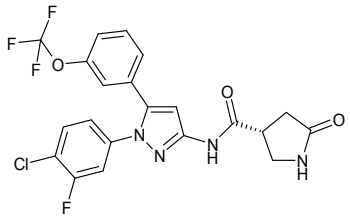
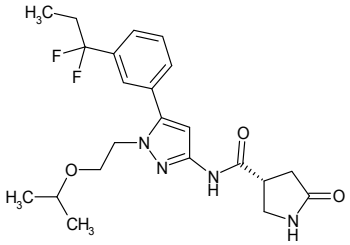
159		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 4.76 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 6.98 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.32 (dd, 1H, J = 7.4, 8.0 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).	479	477	R-form
160		1H-NMR (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	R-form
161		1H-NMR (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	R-form

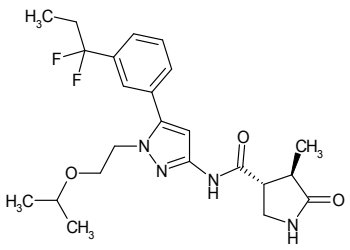
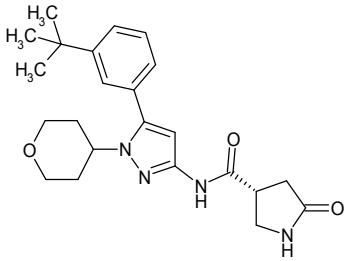
162		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.89 (t, 3H, J = 19.0 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 3.33 (dd, 1H, J = 8.6, 8.6 Hz), 3.42 (ddt, 1H, J = 8.1, 8.6, 8.6 Hz), 3.51 (dd, 1H, J = 8.6, 8.6 Hz), 7.01 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.40 (s, 1H), 7.49 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.50 (dd, 1H, J = 7.4, 7.7 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.64 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	445	443	R-form
163		1H-NMR (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	R-form

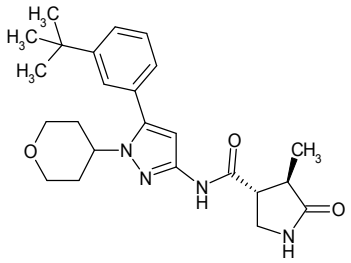
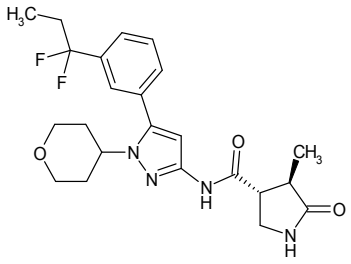
164		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.08 (2H, m), 2.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 3.30-3.55 (3H, m), 3.66 (3H, s), 6.76 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 6.81 (1H, t, J=2.2 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 6.98 (1H, s), 7.24-7.32 (2H, m), 7.41-7.56 (3H, m), 7.64 (1H, s), 10.91 (1H, s)	455	453	R-form
165		1H-NMR (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	Optically active substance (The same configuration as Example 5)
166		1H-NMR (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	(3R, 4R)-form

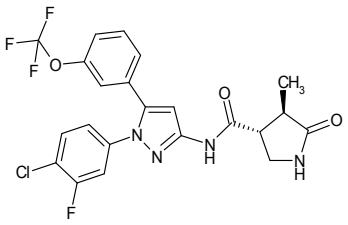
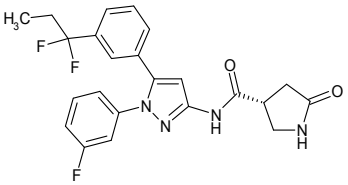
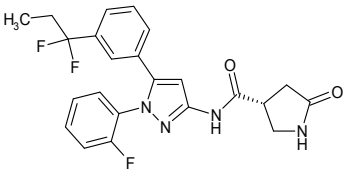
167		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.87-1.99 (m, 2H), 2.19-2.24 (m, 2H), 2.83-2.85 (m, 1H), 3.27-3.32 (m, 2H), 7.06-7.07 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 4H), 7.50-7.59 (m, 4H), 10.88 (s, 1H).	463	461	Optically active substance (The same configuration as Example 5)
168		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.88-1.98 (m, 2H), 2.13-2.33 (m, 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	Optically active substance (The same configuration as Example 5)
169		1H-NMR (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	R-form

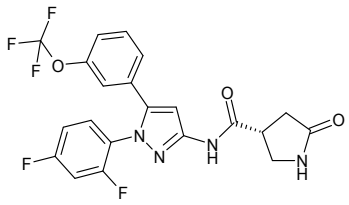
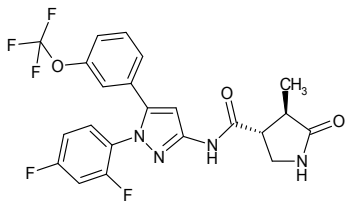
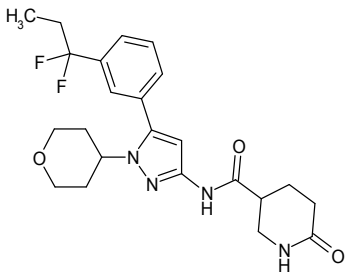
170		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.09 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.10 (tq, 2H, J = 16.4, 7.4 Hz), 2.54 (dq, 2H, J = 9.3, 7.3 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J = 8.7, 8.8, 9.3 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.7, 8.8 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.7, 8.7 Hz), 7.03-7.28 (m, 5H), 7.41-7.53 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 11.01 (s, 1H).	457	455	(3R, 4R)-form
171		1H-NMR (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	Optically active substance (The same configuration as Example 5)
172		1H-NMR (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	(3R, 4R)-form

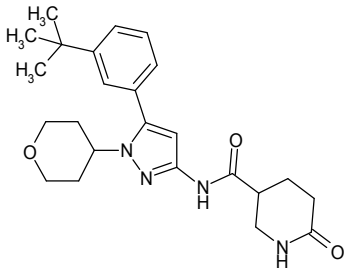
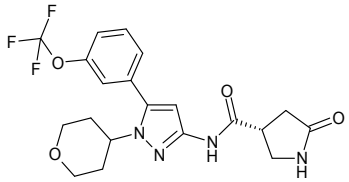
173		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.09 (tq, 2H, J = 16.5, 7.5 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.34-3.35 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.50-3.52 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.23-7.32 (m, 5H), 7.42-7.54 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	443	441	R-form
174		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.31-2.33 (m, 2H), 3.23-3.28 (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	R-form
175		1H-NMR (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	R-form

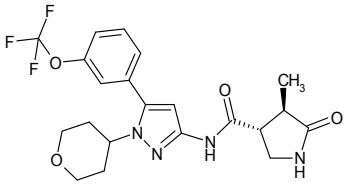
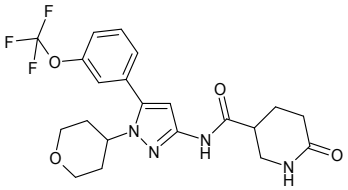
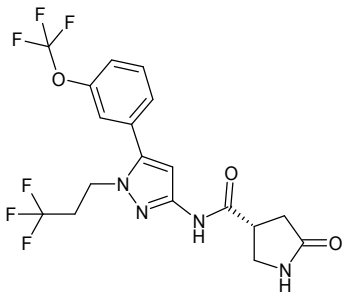
176		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.93 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.99 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.07 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 2.26 (tq, 2H, J = 16.5, 7.5 Hz), 2.51 (dq, 1H, J = 6.9, 9.7 Hz), 3.01 (ddd, 1H, J = 8.3, 8.9, 9.7 Hz), 3.20 (dd, 1H, J = 8.9, 8.9 Hz), 3.42 (dd, 1H, J = 8.3, 8.3 Hz), 3.44 (sep, 1H, J = 6.0 Hz), 3.75 (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	(3R, 4R)-form
177		1H-NMR (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	R-form

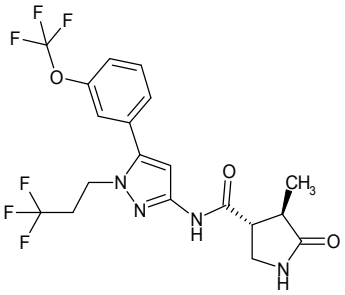
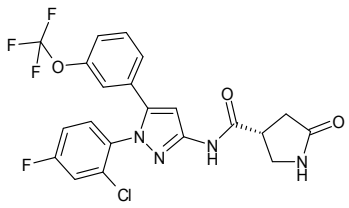
178		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.06 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.33 (s, 9H), 1.76-1.85 (m, 2H), 2.02-2.16 (m, 2H), 2.52 (dq, 1H, J = 9.7, 6.9 Hz), 3.01 (ddd, 1H, J = 8.5, 9.1, 9.7 Hz), 3.18 (dd, 1H, J = 9.1, 9.1 Hz), 3.26-3.35 (m, 2H), 3.41 (dd, 1H, J = 8.5, 8.5 Hz), 3.88-3.97 (m, 2H), 4.24-4.35 (m, 1H), 6.61 (s, 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	(3R, 4R)-form
179		1H-NMR (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	(3R, 4R)-form

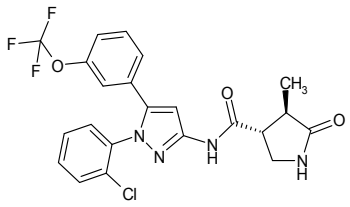
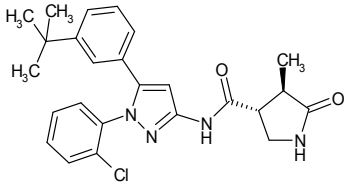
180		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.03 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 2.46 (dq, 1H, J = 9.3, 7.0 Hz), 2.97 (ddd, 1H, J = 9.7, 9.3, 8.7 Hz), 3.15 (dd, 1H, J = 8.3, 8.7 Hz), 3.38 (dd, 1H, J = 8.3, 9.7 Hz), 6.59 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.40 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H, J = 8.8, 8.1 Hz), 10.79 (s, 1H).	497	495	(3R, 4R)-form
181		1H-NMR (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	R-form
182		1H-NMR (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	R-form

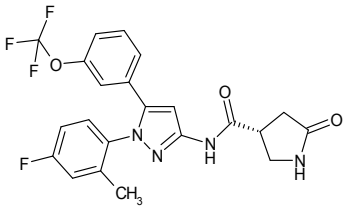
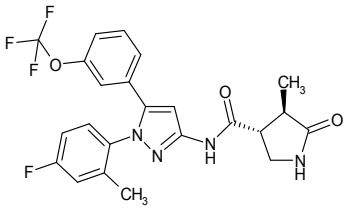
183		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.37-2.39 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H, J = 8.1, 8.1 Hz), 7.79-7.82 (m, 1H), 8.12-8.13 (m, 1H), 10.91 (s, 1H).	467	465	R-form
184		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.08 (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	(3R, 4R)-form
185		1H-NMR (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	Optically active substance (The same configuration as Example 5)

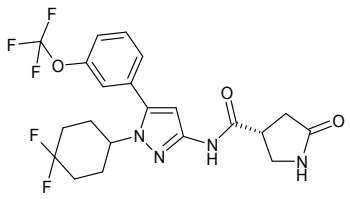
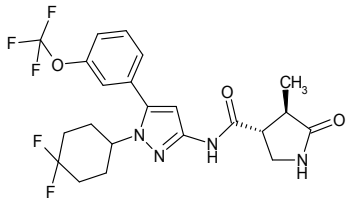
186		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.32 (s, 9H), 1.75-1.99 (m, 4H), 2.02-2.28 (m, 4H), 2.76-2.85 (m, 1H), 3.22-3.36 (m, 4H), 3.89-3.97 (m, 2H), 4.24-4.33 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.26 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.3, 1.4 Hz), 7.39 (dd, 1H, J = 1.5, 1.4 Hz), 7.45 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.51 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.5, 1.3 Hz), 10.71 (s, 1H).	425	423	Optically active substance (The same configuration as Example 5)
187		1H-NMR (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	R-form

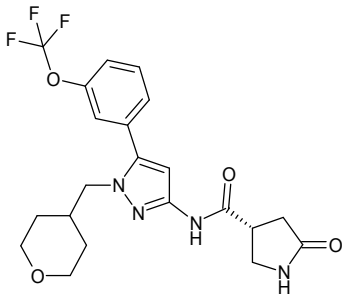
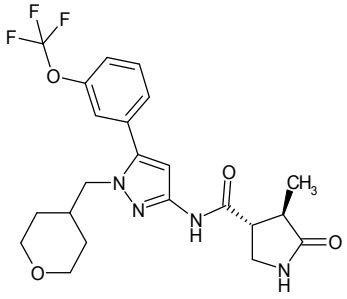
188		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.06 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.78-1.84 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 2H), 2.53 (dq, 1H, J = 9.3, 7.1 Hz), 3.01 (ddd, 1H, J = 8.6, 9.3, 9.4 Hz), 3.18 (dd, 1H, J = 9.4, 8.5 Hz), 3.28-3.34 (m, 2H), 3.41 (dd, 1H, J = 8.6, 8.5 Hz), 3.90-3.93 (m, 2H), 4.25-4.30 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.65-7.69 (m, 2H), 10.85 (s, 1H).	453	451	(3R, 4R)-form
189		1H-NMR (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	Optically active substance (The same configuration as Example 5)
190		1H-NMR (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	R-form

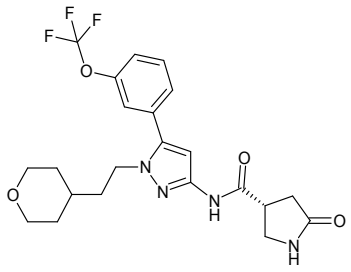
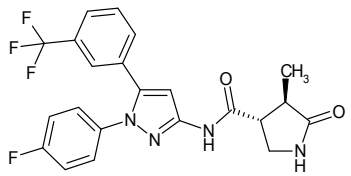
191		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.06 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.52 (dq, 1H, J = 9.7, 7.3 Hz), 2.83 (tq, 2H, J = 6.9, 11.3 Hz), 3.01 (ddd, 1H, J = 8.3, 8.9, 9.7 Hz), 3.20 (dd, 1H, J = 8.9, 8.9 Hz), 3.42 (dd, 1H, J = 8.3, 8.3 Hz), 4.25 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 6.72 (s, 1H), 7.51 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.3, 1.3 Hz), 7.52 (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	(3R, 4R)-form
192		1H-NMR (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	R-form

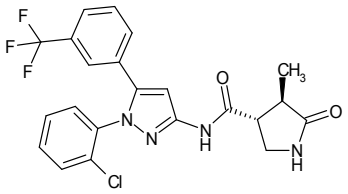
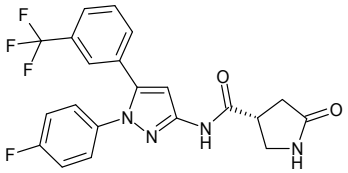
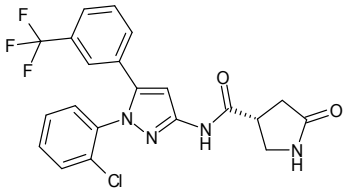
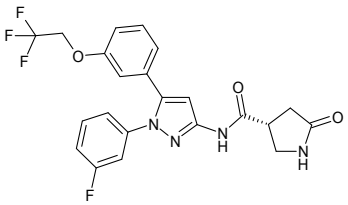
193		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.56 (dq, 1H, J = 9.3, 7.2 Hz), 3.03 (ddd, 1H, J = 9.0, 9.3, 9.3 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.4, 9.0 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.4, 9.3 Hz), 7.02 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.47-7.56 (m, 3H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 10.96 (s, 1H).	479	477	(3R, 4R)-form
194		1H-NMR (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	(3R, 4R)-form

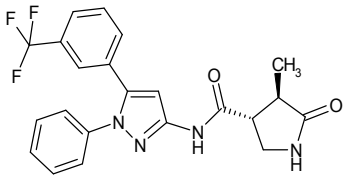
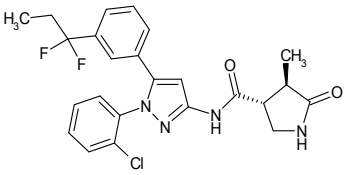
195		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.91 (s, 3H), 2.39 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 2.39 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 3.34 (dd, 1H, J = 8.5, 6.5 Hz), 3.42 (dddd, 1H, J = 6.5, 8.3, 8.5, 8.6 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 8.5, 8.5 Hz), 7.00 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.14 (td, 1H, J = 8.5, 2.9 Hz), 7.24 (dd, 1H, J = 9.7, 2.9 Hz), 7.30-7.33 (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	R-form
196		1H-NMR (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	(3R, 4R)-form

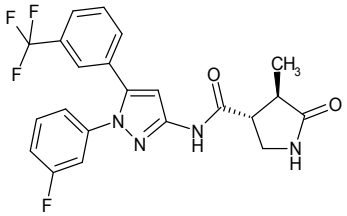
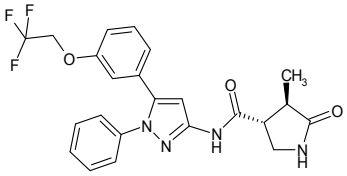
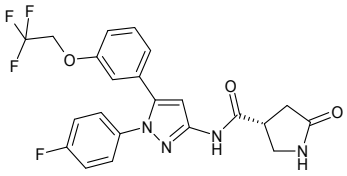
197		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.93-2.13 (m, 8H), 2.34-2.36 (m, 2H), 3.27-3.49 (m, 3H), 4.28-4.33 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 7.9, 7.9 Hz), 10.77 (s, 1H).	473	471	R-form
198		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.05 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.92-2.13 (m, 8H), 2.53 (dq, 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	(3R, 4R)-form

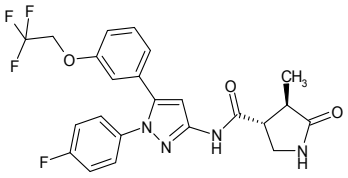
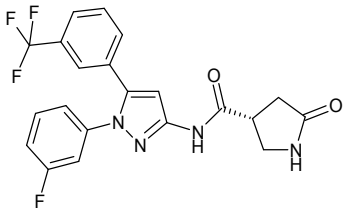
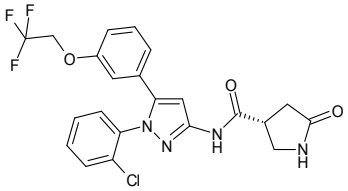
199		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.96-1.10 (m, 2H), 1.27-1.35 (m, 2H), 1.90-2.03 (m, 1H), 2.36 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 3.11-3.20 (m, 2H), 3.30 (dd, 1H, J = 8.3, 5.6 Hz), 3.38 (ddt, 1H, J = 8.5, 5.6, 8.3 Hz), 3.47 (dd, 1H, J = 8.3, 8.3 Hz), 3.69-3.77 (m, 2H), 3.92 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 6.67 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H, 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	R-form
200		1H-NMR (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	(3R, 4R)-form

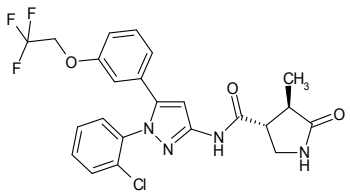
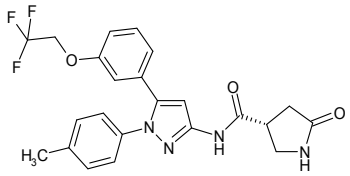
201		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.98-1.11 (m, 2H), 1.20-1.35 (m, 3H), 1.61 (dt, 2H, J = 7.1, 6.7 Hz), 2.36 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 3.07-3.18 (m, 2H), 3.30 (dd, 1H, J = 8.7, 5.6 Hz), 3.38 (ddt, 1H, J = 8.5, 5.6, 8.7 Hz), 3.47 (dd, 1H, J = 8.7, 8.7 Hz), 3.67-3.75 (m, 2H), 4.06 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 6.67 (s, 1H), 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	R-form
202		1H-NMR (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	(3R, 4R)-form

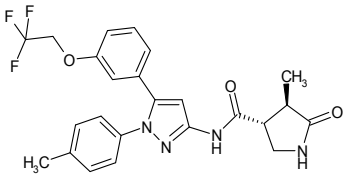
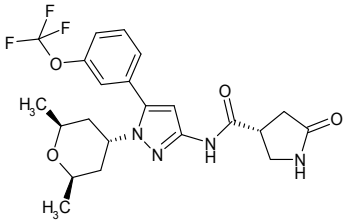
203		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.54-2.60 (m, 1H), 3.04 (ddd, 1H, J = 18.1, 8.6, 4.3 Hz), 3.24 (dd, 1H, J = 8.8, 4.4 Hz), 3.46 (dd, 1H, J = 8.7, 4.4 Hz), 7.15 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.49-7.68 (m, 8H), 10.97 (s, 1H).	463	461	(3R, 4R)-form
204		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.39 (d, 2H, J = 8.4 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	R-form
205		1H-NMR (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	R-form
206		1H-NMR (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	R-form

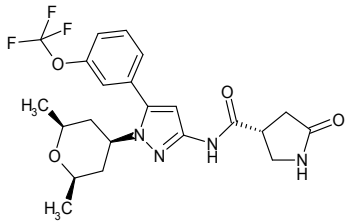
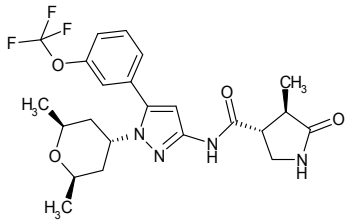
207		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 2.57 (dq, 1H, J = 9.3, 7.0 Hz), 3.04 (ddd, 1H, J = 9.3, 9.3, 9.3 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.5, 9.3 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.5, 9.3 Hz), 7.07 (s, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.67-7.73 (m, 2H), 11.00 (s, 1H).	429	427	(3R, 4R)-form
208		1H-NMR (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	(3R, 4R)-form

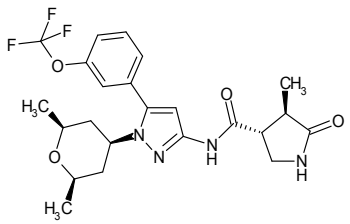
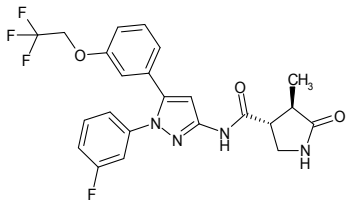
209		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.56 (dq, 1H, J = 9.3, 7.2 Hz), 3.05 (ddd, 1H, J = 8.6, 9.2, 9.3 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 9.0, 9.2 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.6, 9.0 Hz), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 11.03 (s, 1H).	447	445	(3R, 4R)-form
210		1H-NMR (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	(3R, 4R)-form
211		1H-NMR (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	R-form

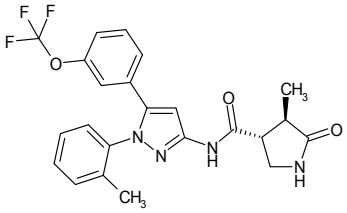
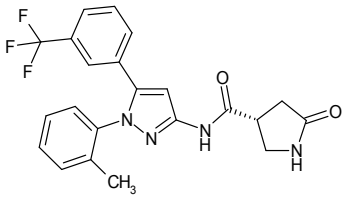
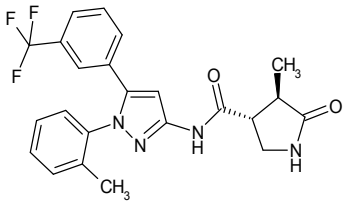
212		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.55 (dq, 1H, J = 9.3, 7.2 Hz), 3.03 (ddd, 1H, J = 8.6, 9.3, 9.3 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 8.8, 9.3 Hz), 3.44 (dd, 1H, J = 8.6, 8.8 Hz), 4.75 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 6.79-6.81 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.03-7.06 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 5H), 7.67 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).	477	475	(3R, 4R)-form
213		1H-NMR (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	R-form
214		1H-NMR (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	R-form

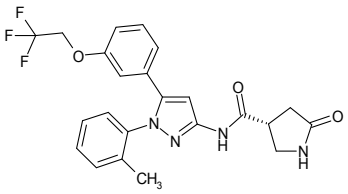
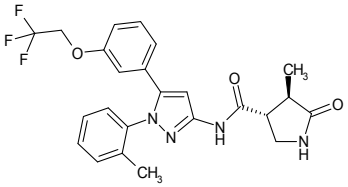
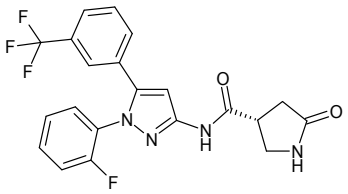
215		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.57 (dq, 1H, J = 9.3, 7.2 Hz), 3.03 (ddd, 1H, J = 8.5, 8.8, 9.3 Hz), 3.23 (dd, 1H, J = 8.6, 8.8 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.5, 8.6 Hz), 4.71 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 6.75-6.77 (m, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, J = 8.3, 8.3 Hz), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	493	491	(3R, 4R)-form
216		1H-NMR (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	R-form

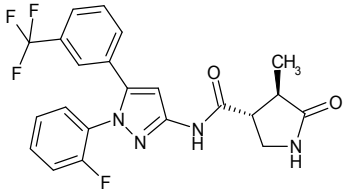
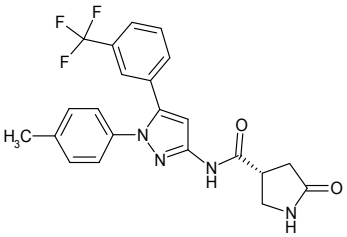
217		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.08 (d, 3H, J = 7.7 Hz), 2.31 (s, 3H), 2.55 (dq, 1H, J = 9.3, 7.7 Hz), 3.03 (ddd, 1H, J = 9.3, 9.4, 9.5 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 8.7, 9.4 Hz), 3.44 (dd, 1H, J = 8.7, 9.5 Hz), 4.74 (q, 2H, J = 9.0 Hz), 6.78-6.80 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.12 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 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	(3R, 4R)-form
218		1H-NMR (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	Lactam ring: R-form Tetrahydropyrane ring: (2R, 4S, 6S)-form

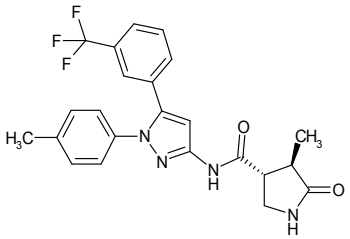
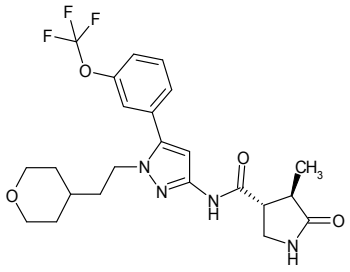
219		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.15 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.63-1.72 (m, 2H), 1.82-1.85 (m, 2H), 2.39-2.44 (m, 2H), 3.35-3.37 (m, 1H), 3.42-3.49 (m, 1H), 3.53-3.57 (m, 3H), 4.36-4.41 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.27 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 7.7, 8.1 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 10.07 (s, 1H).	467	465	Lactam ring: R-form Tetrahydropyrane ring: (2R, 4R, 6S)-form
220		1H-NMR (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	Lactam ring: (3R, 4R)-form Tetrahydropyrane ring: (2R, 4S, 6S)-form

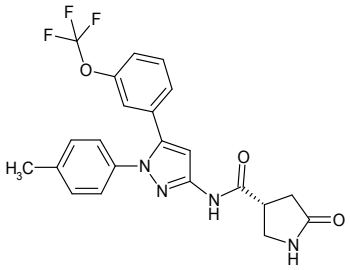
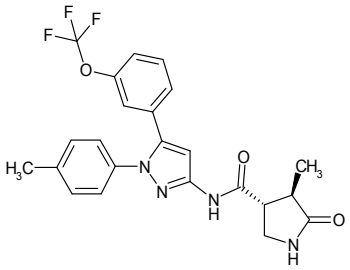
221		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.14 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 1.17 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 2H), 2.55 (dq, 1H, J = 9.3, 7.3 Hz), 3.06 (ddd, 1H, J = 8.5, 8.9, 9.3 Hz), 3.27 (dd, 1H, J = 8.5, 9.3 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 8.9, 9.3 Hz), 3.54-3.60 (m, 2H), 4.35-4.40 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 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	Lactam ring: (3R, 4R)-form Tetrahydro pyrane ring: (2R, 4R, 6S)-form
222		1H-NMR (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	(3R, 4R)-form

223		1H-NMR (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	(3R, 4R)-form
224		1H-NMR (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	R-form
225		1H-NMR (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	(3R, 4R)-form

226		1H-NMR (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	R-form
227		1H-NMR (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	(3R, 4R)-form
228		1H-NMR (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	R-form

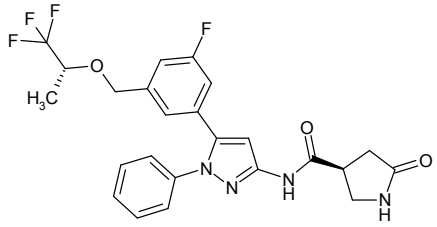
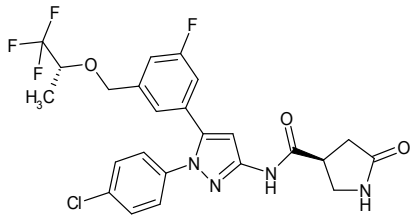
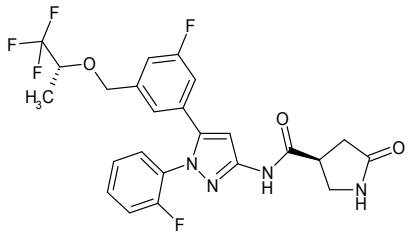
229		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.09 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.52-2.59 (m, 1H), 3.04 (ddd, 1H, J = 8.5, 8.5, 8.5 Hz), 3.24 (dd, 1H, J = 8.9, 8.9 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 8.5, 8.5 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.49-7.64 (m, 4H), 7.65-7.75 (m, 2H), 11.00 (s, 1H)	447	445	(3R, 4R)-form
230		1H-NMR (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	R-form

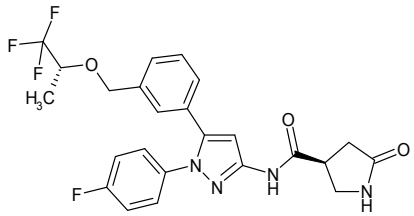
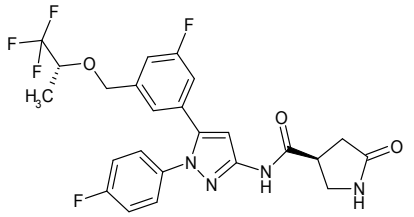
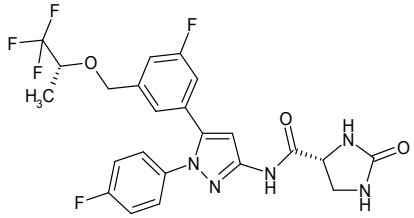
231		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.07 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.53 (dq, 1H, J = 9.5, 7.2 Hz), 3.02 (ddd, 1H, J = 9.5, 9.0, 9.0 Hz), 3.21 (dd, 1H, J = 9.0, 9.0 Hz), 3.43 (dd, 1H, J = 9.0, 9.0 Hz), 7.03 (s, 1H), 7.13 (dd, 2H, J = 6.4, 2.0 Hz), 7.21 (dd, 2H, J = 6.4, 1.9 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.52 (s, 1H), 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	(3R, 4R)-form
232		1H-NMR (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	(3R, 4R)-form

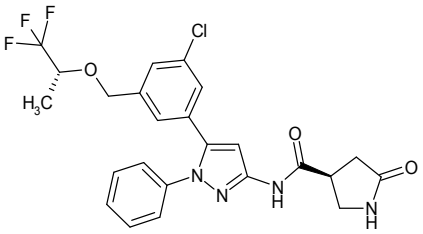
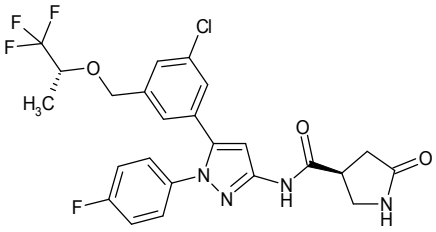
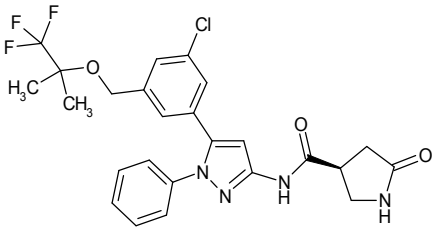
233		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.32 (s, 3H), 2.39 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 3.33 (dd, 1H, J = 8.7, 5.6 Hz), 3.42 (ddt, 1H, J = 8.5, 5.6, 8.7 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 8.7, 8.7 Hz), 6.98 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H, J = 1.2, 1.2 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.32 (ddd, 1H, J = 8.1, 1.2, 1.2 Hz), 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	R-form
234		1H-NMR (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	(3R, 4R)-form

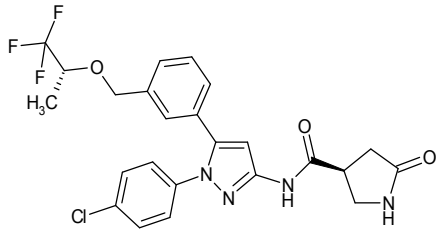
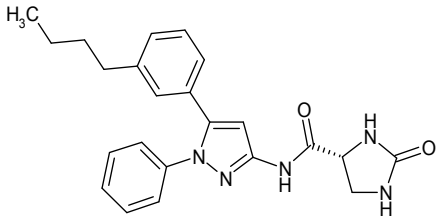
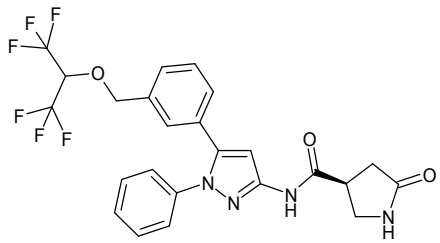
[0372]

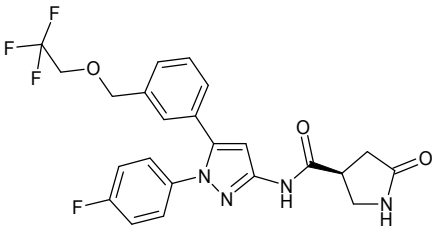
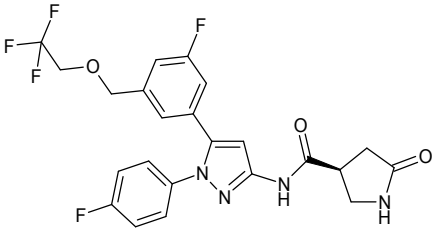
[Table 2]

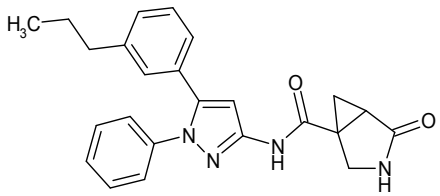
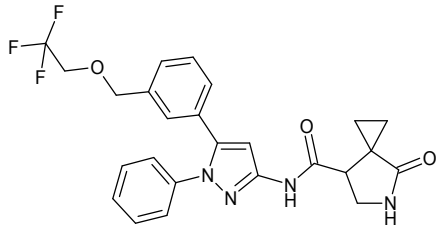
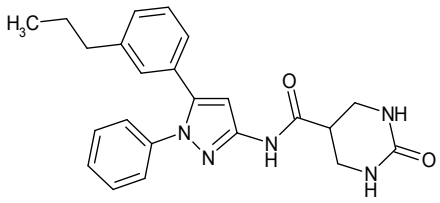
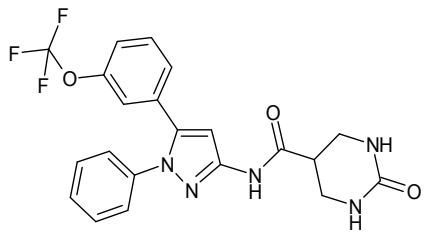
Example No.	Molecular Structure	NMR (400MHz)	MS(M+H)	MS(M-H)	Comments
235		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.18 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.36-2.38 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 1H), 4.10 (qq, 1H, J = 6.5, 9.4 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 6.96-3.98 (m, 2H), 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).	491	489	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form
236		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form
237		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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).	509	507	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form

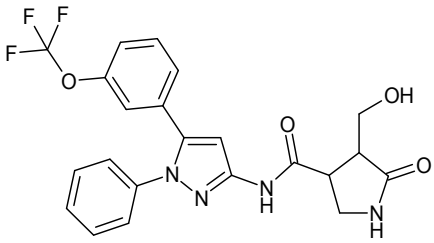
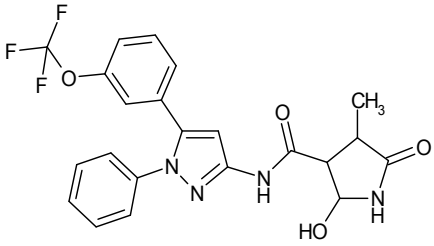
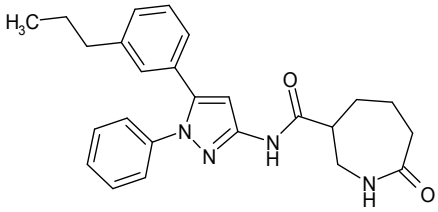
238		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.38-2.39 (m, 2H), 3.33-3.34 (m, 1H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 1H), 4.09-4.11 (m, 1H), 4.59 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 4.63 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.18-7.39 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	491	489	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form
239		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form
240		^{1}H-NMR (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).	510	509	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Alpha position of carbonyl group (amide): R-form

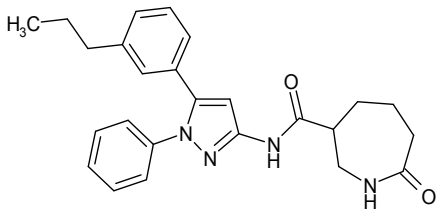
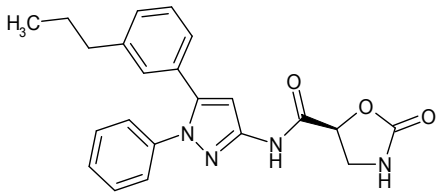
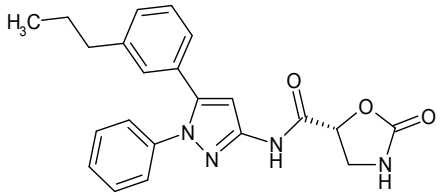
241		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.18 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.36-2.38 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 1H), 4.10 (qq, 1H, J = 6.5, 9.4 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 6.98 (s, 1H), 7.19-7.20 (m, 2H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	507	505	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form
242		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form
243		1H-NMR (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	S-form

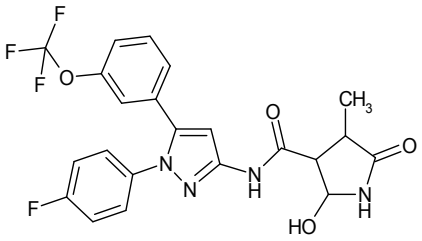
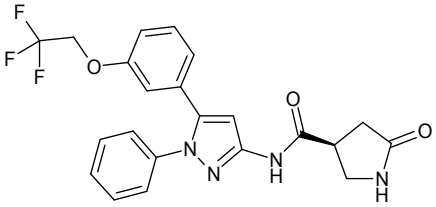
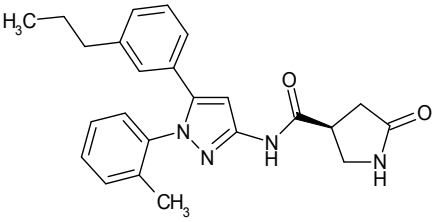
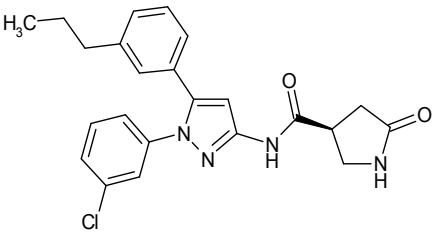
244		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.29 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.61 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.68-3.82 (m, 2H), 4.57 (d, 1H, J = 12.0 Hz) , 4.68 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 5.90 (s, 1H) , 7.04 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 3H) , 7.24 (br s, 1H), 7.28-7.35 (m, 4H), 8.38 (s, 1H).	507	505	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form
245		1H-NMR (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	R-form
246		1H-NMR (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	S-form

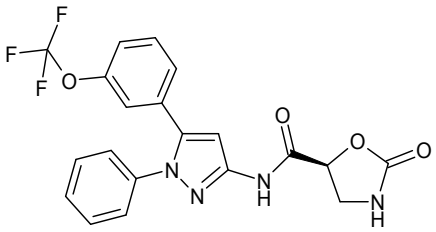
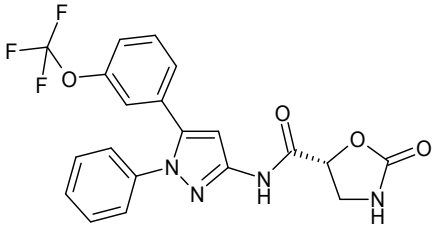
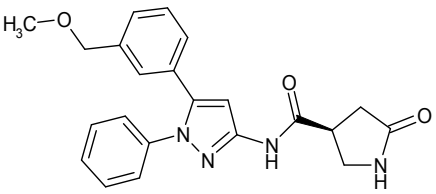
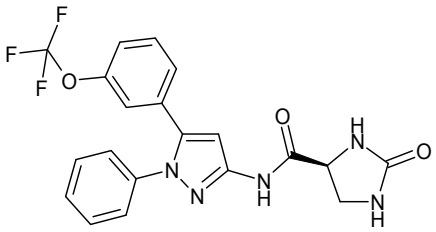
247		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.98 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.61 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.18-7.40 (m, 8H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	477	475	S-form
248		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.61 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 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	S-form

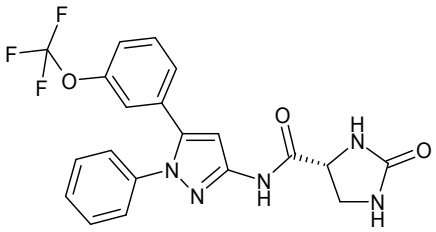
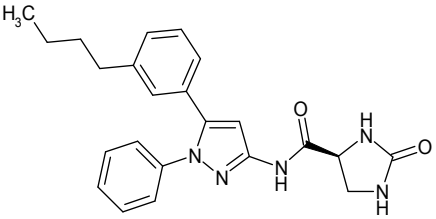
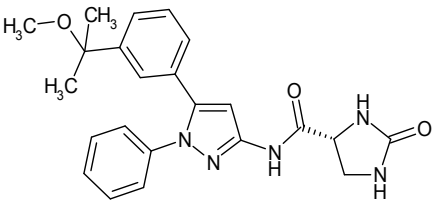
249		1H-NMR (CDCl3) δ: 0.83-0.88 (m, 4H), 1.22-1.28 (m, 3H), 1.95 (dd, 1H, J = 9.3, 4.8 Hz), 2.49 (t, 2H, J = 8.5 Hz), 3.60 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 4.01 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 5.14 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.04-7.34 (m, 9H), 7.83 (s, 1H).	401	399	Single Diastereoisomer (racemate)
250		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 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	Optically active substance
251		1H-NMR (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	None
252		1H-NMR (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	None

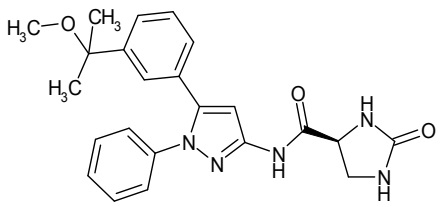
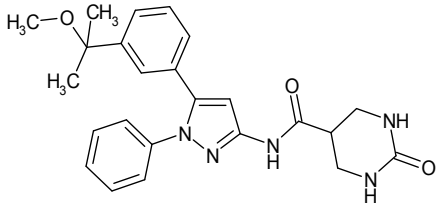
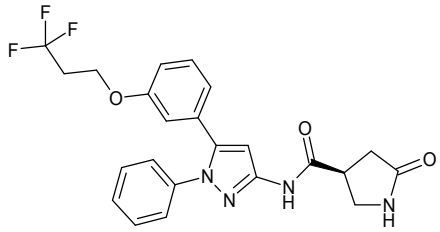
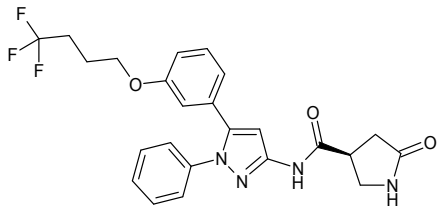
253		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.63-2.70 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.58-3.72 (m, 2H), 4.86 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.02 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.33-7.45 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.70 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	461	459	trans-form (racemate)
254		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 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	Single Diastereoisomer (racemate)
255		1H-NMR (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	Optically active substance (Structure Information A) Optical isomer of Example 256

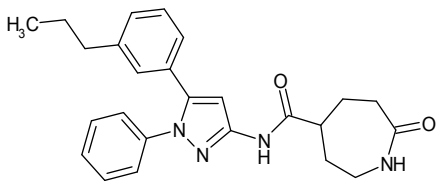
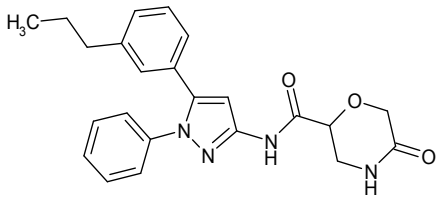
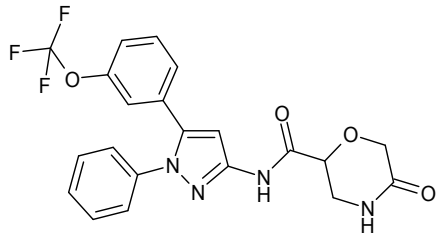
256		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.39-1.47 (m, 1H), 1.44 (tq, 2H, J = 7.4, 7.5 Hz), 1.76-2.06 (m, 3H), 2.19-2.22 (m, 1H), 2.45 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.53-2.56 (m, 1H), 3.12-3.18 (m, 1H), 3.35-3.38 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.16-7.28 (m, 4H), 7.31-7.43 (m, 4H), 10.72 (s, 1H).	417	415	Optically active substance (Structure Information A) Optical isomer of Example 255
257		1H-NMR (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	S-form
258		1H-NMR (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	R-form

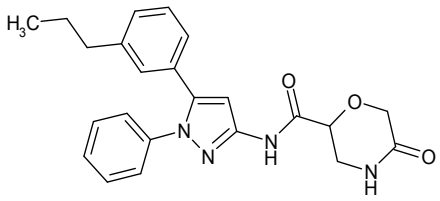
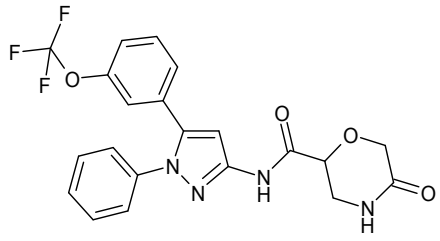
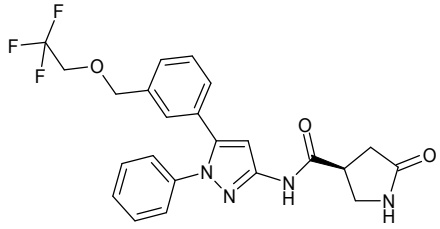
259		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.13 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.74 (ddd, 1H, J = 9.6, 9.0, 4.0 Hz), 3.72 (dq, 1H, J = 12.8, 8.8 Hz), 4.22 (dd, 1H, J = 10.0, 10.0 Hz), 4.35 (dd, 1H, J = 10.8, 4.0 Hz), 6.99 (s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 7.24-7.39 (m, 6H), 7.42 (br s, 1H), 7.53 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 11.16 (s, 1H).	479	477	Single Diastereoisomer (racemate)
260		1H-NMR (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	S-form
261		1H-NMR (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	S-form
262		1H-NMR (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	S-form

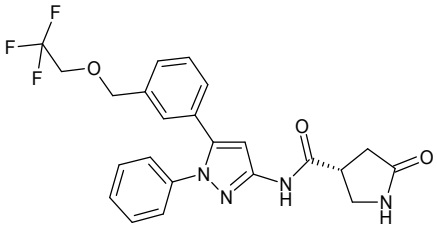
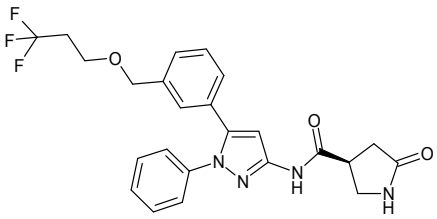
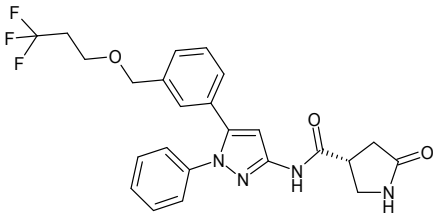
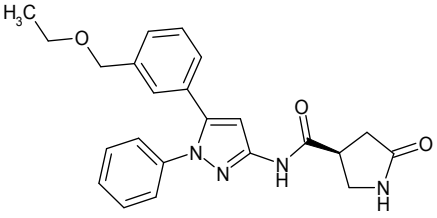
263		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.52 (dd, 1H, J = 9.1, 6.0 Hz), 3.76 (dd, 1H, J = 9.2, 9.1 Hz), 5.13 (dd, 1H, J = 9.2, 6.0 Hz), 7.01 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 5H), 7.53 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.75 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).	433	431	S-form
264		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.52 (dd, 1H, J = 9.1, 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	R-form
265		1H-NMR (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	S-form
266		1H-NMR (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	S-form

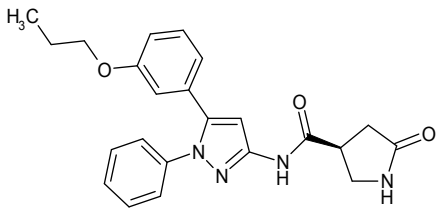
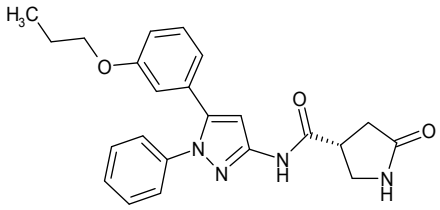
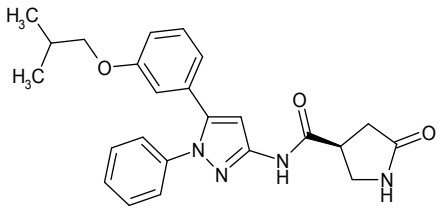
267		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.36 (dd, 1H, J = 9.0, 6.4 Hz), 3.60 (dd, 1H, J = 9.4, 9.0 Hz), 4.32 (dd, 1H, J = 9.4, 6.4 Hz), 6.33 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 5H), 7.53 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 10.74 (s, 1H).	432	430	R-form
268		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.82 (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	S-form
269		1H-NMR (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	R-form

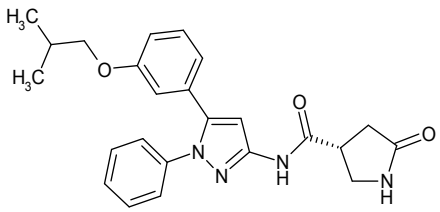
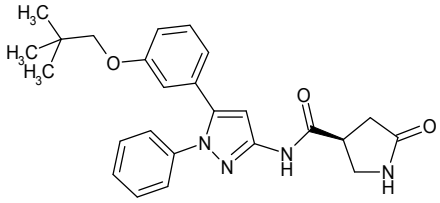
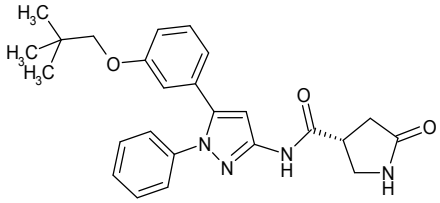
270		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.27 (s, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.32-3.37 (br m, 1H), 3.60 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 4.33 (dd, 1H, J = 9.3, 5.3 Hz), 6.33 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 7.22-7.42 (m, 8H), 10.69 (br s, 1H).	420	418	S-form
271		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.27 (s, 6H), 2.77 (s, 3H), 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	None
272		1H-NMR (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	S-form
273		1H-NMR (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	S-form

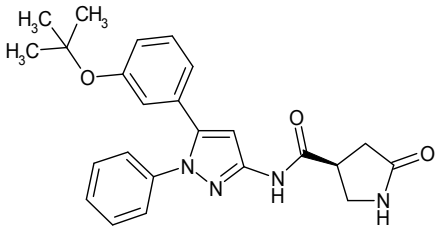
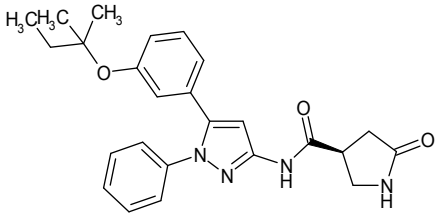
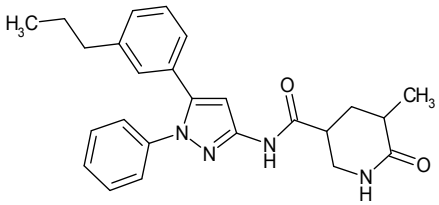
274		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.39-1.47 (m, 2H), 1.52-1.60 (m, 2H), 1.86-1.94 (m, 2H), 2.26-2.31 (m, 1H), 2.44-2.48 (m, 3H), 2.66-2.69 (m, 1H), 3.12-3.16 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.31-7.41 (m, 3H), 7.49-7.50 (m, 1H), 10.69 (s, 1H).	417	415	racemate
275		1H-NMR (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	Optically active substance (Structure Information B) Optical isomer of Example 277
276		1H-NMR (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	Optically active substance (The same configuration as Example 275) Optical isomer of Example 278

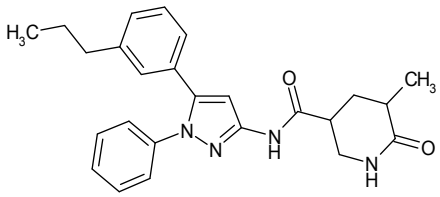
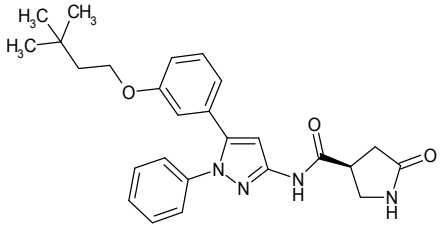
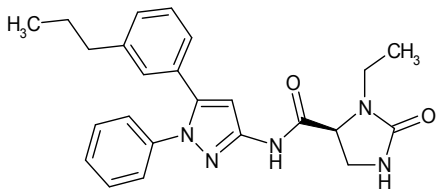
277		1H-NMR (CDCl3) δ: 0.84 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.51 (tq, 2H, J = 7.2, 8.0 Hz), 2.49 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 3.61 (t, 1H, J = 12 Hz), 3.82-3.87 (m, 1H), 4.33 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 4.42-4.48 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.13 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 3H), 8.90 (s, 1H).	405	403	Optically active substance (Structure Information B) Optical isomer of Example 275
278		1H-NMR (CDCl3) 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	Optically active substance (The same configuration as Example 277) Optical isomer of Example 276
279		1H-NMR (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	S-form

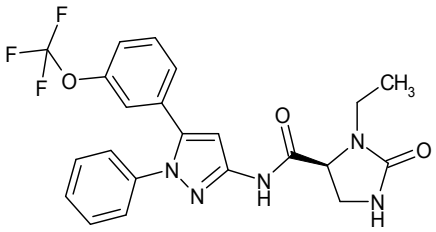
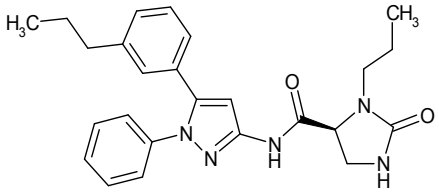
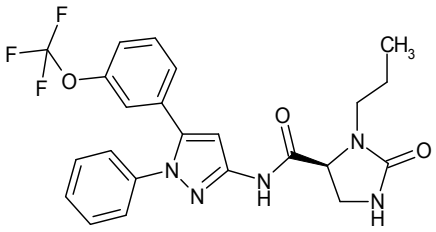
280		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.37-2.39 (m, 2H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.95 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 4.00 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 4.61 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	459	457	R-form
281		1H-NMR (DMSO-D6) 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	S-form
282		1H-NMR (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	R-form
283		1H-NMR (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	S-form

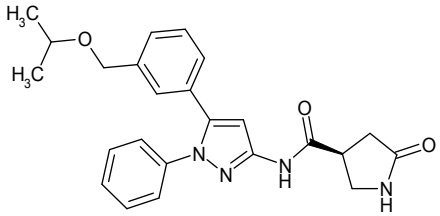
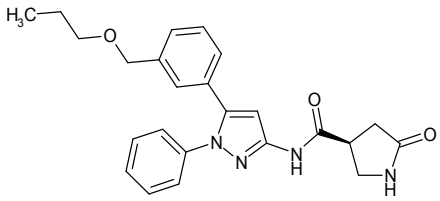
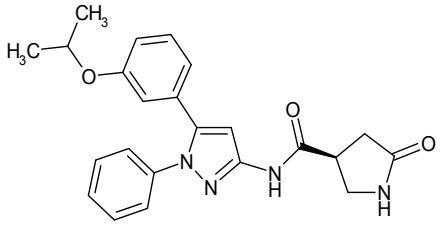
284		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.98 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.72 (tq, 2H, J = 7.6, 6.8 Hz), 2.43 (dd, 1H, J = 16.4, 9.2 Hz), 2.72 (dd, 1H, J = 16.4, 8.4 Hz), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.43 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.60 (dd, 1H, J = 9.6, 7.2 Hz), 3.78 (t, 2H, J = 6.8 Hz) , 6.34 (s, 1H), 6.74-6.80 (m, 2H) , 6.85 (dd, 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	S-form
285		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	R-form
286		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form

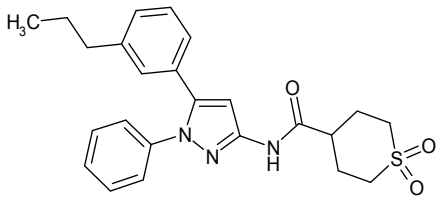
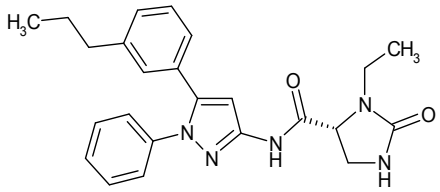
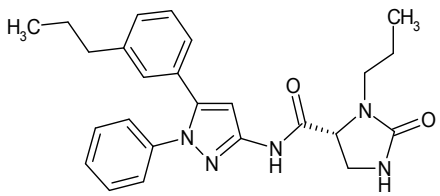
287		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.97 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 1.93-2.04 (m, 1H), 2.43 (dd, 1H, J = 16.8, 9.6 Hz), 2.72 (dd, 1H, J = 16.8, 8.4 Hz), 3.11-3.19 (m, 1H), 3.43 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.54-3.64 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 6.72-6.89 (m, 3H) , 7.05 (s, 1H) , 7.17 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.23-7.39 (m, 5H), 9.38 (s, 1H).	419	417	R-form
288		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form
289		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	R-form

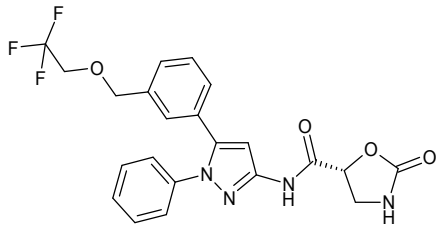
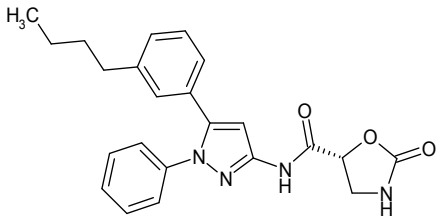
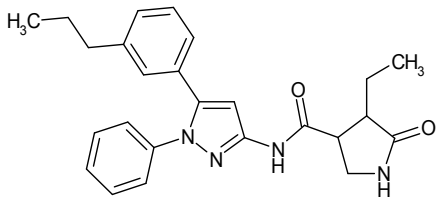
290		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.11 (s, 9H), 2.36-2.41 (m, 2H), 3.30-3.53 (m, 3H), 6.67 (t, 1H, J = 1.8 Hz), 6.89 (s, 1H), 6.93-6.97 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.22-7.44 (m, 6H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	419	417	S-form
291		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.81 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.02 (s, 6H), 1.41 (q, 2H, J = 7.5 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	S-form
292		1H-NMR (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	Single diastereo isomer (racemat e) Geometri cal isomer of Example 293

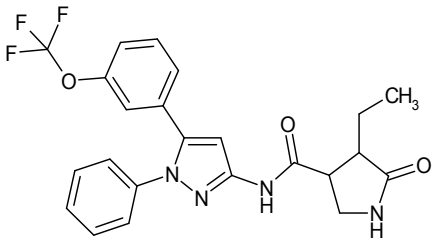
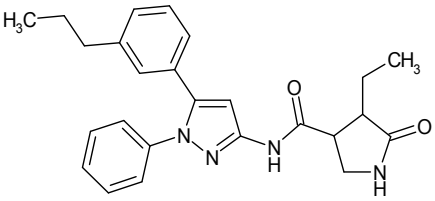
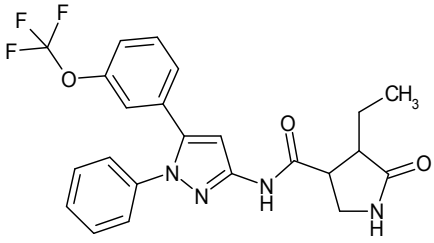
293		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.09 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 1.39-1.49 (m, 2H), 1.62 (q, 1H, J = 12.4 Hz), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.88-2.98 (m, 1H), 3.24-3.37 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.31-7.44 (m, 4H), 10.81 (s, 1H).	417	415	Single diastereoisomer (racemate) Geometrical isomer of Example 292
294		1H-NMR (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	S-form
295		1H-NMR (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	S-form

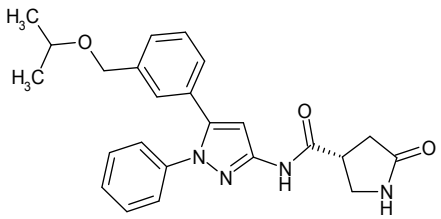
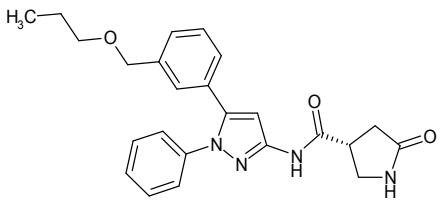
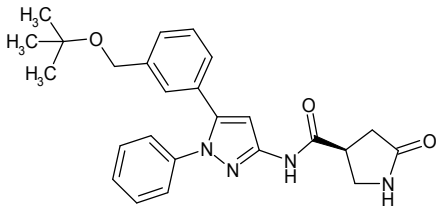
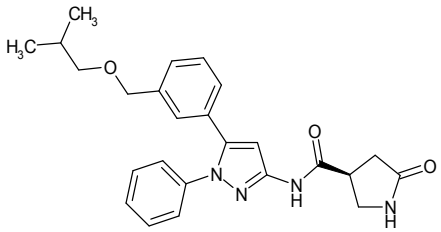
296		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.01 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.87 (dq, 1H, J = 14.2, 7.2 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 8.9, 6.4 Hz), 3.36 (dq, 1H, J = 14.2, 7.2 Hz), 3.52 (dd, 1H, J = 9.6, 8.9 Hz), 4.41 (dd, 1H, J = 9.6, 6.4 Hz), 6.42 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 11.12 (s, 1H).	460	458	S-form
297		1H-NMR (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	S-form
298		1H-NMR (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	S-form

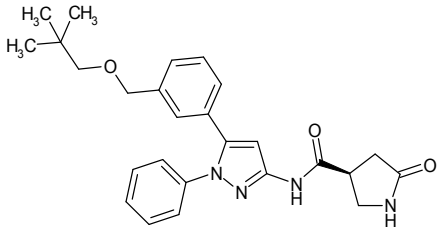
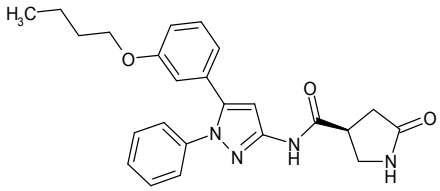
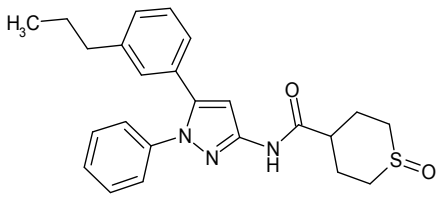
299		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.06 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.38-3.55 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20-7.24 (m, 3H), 7.27-7.41 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	419	417	S-form
300		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.84 (t, 3H, 7.2 Hz), 1.47 (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	S-form
301		1H-NMR (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	S-form

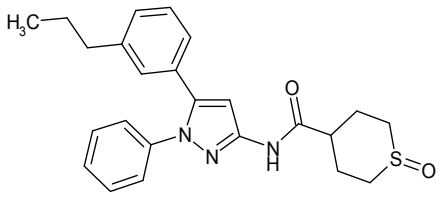
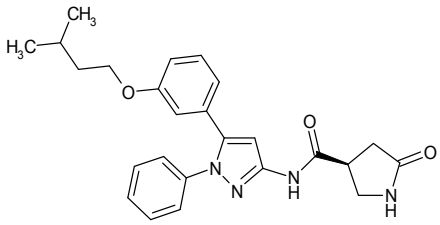
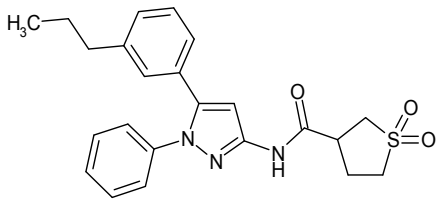
302		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.39-1.49 (m, 2H), 2.04-2.23 (m, 4H), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.72-2.80 (m, 1H), 3.13-3.20 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 3H), 10.83 (s, 1H).	438	436	None
303		1H-NMR (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	R-form
304		1H-NMR (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	R-form

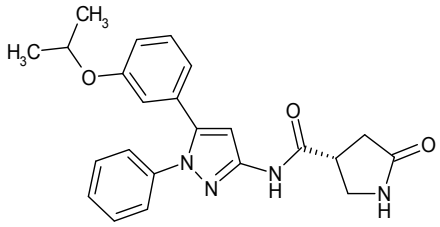
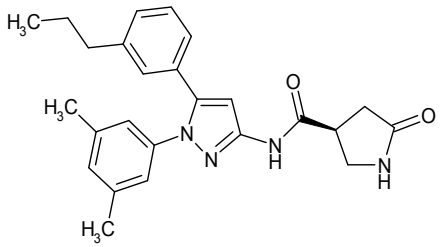
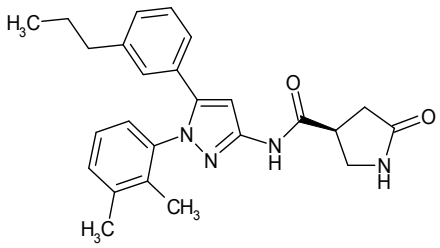
305		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 3.52 (dd, 1H, J = 8.7, 5.7 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 9.3, 8.7 Hz), 3.98 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.61 (s, 2H), 5.13 (dd, 1H, J = 9.3, 5.7 Hz), 6.93 (s, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 5H), 7.76 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).	461	459	R-form
306		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 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	R-form
307		1H-NMR (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	Optically active substance (trans-form, Structure Information C) Optical isomer of Example 309

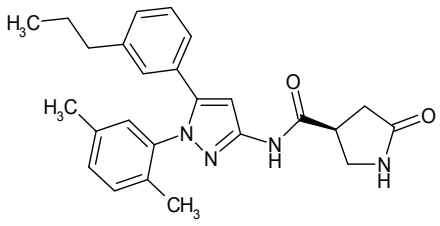
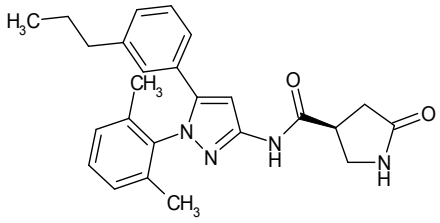
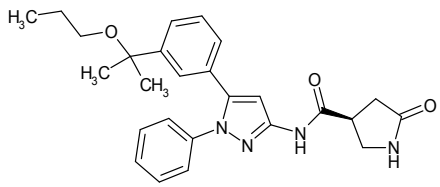
308		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.90 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.39-1.49 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.12-3.21 (m, 2H), 3.40-3.48 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.33-7.45 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0Hz), 7.67 (s, 1H), 11.02 (s, 1H).	459	457	Optically active substance (trans-form, the same configuration as Example 307) Optical isomer of Example 310
309		1H-NMR (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	Optically active substance (trans-form, Structure Information C) Optical isomer of Example 307
310		1H-NMR (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	Optically active substance (trans-form, the same configuration as Example 309)Optical isomer of Example 308

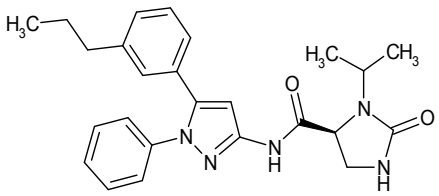
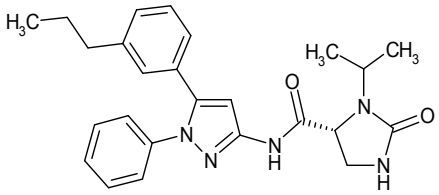
311		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.06 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.38-3.55 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20-7.24 (m, 3H), 7.27-7.41 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	419	417	R-form
312		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.84 (t, 3H, 7.2 Hz), 1.47 (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	R-form
313		1H-NMR (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	S-form
314		1H-NMR (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	S-form

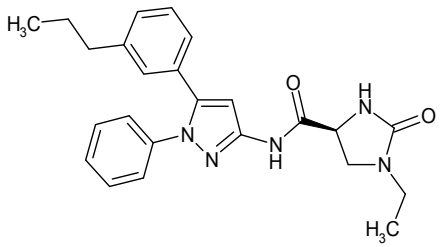
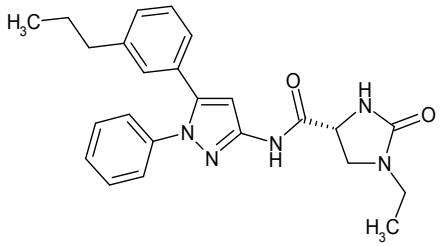
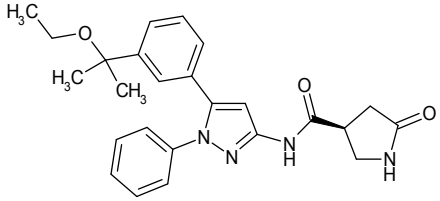
315		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.83 (s, 9H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 2.99 (s, 2H), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.19 (s, 1H), 7.28-7.41 (m, 7H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	447	445	S-form
316		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.89 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.36 (sext, 2H, J = 7.3 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	S-form
317		1H-NMR (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	Single diastereo isomer Diastereo isomer of Example 318

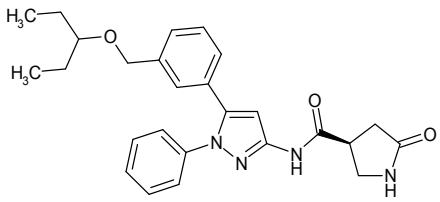
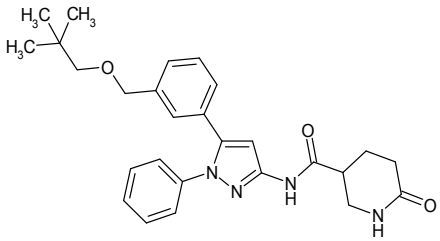
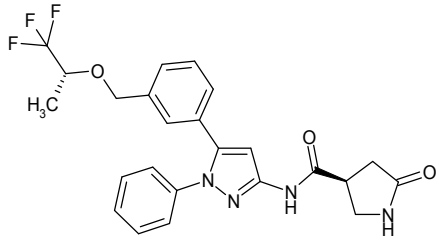
318		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.39-1.49 (m, 2H), 1.73-1.83 (m, 2H), 2.22-2.35 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.60-2.74 (m, 3H), 2.88-2.96 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 3H), 10.72 (s, 1H).	422	420	Principal component is a diastereoisomer of Example 317.
319		1H-NMR (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	S-form
320		1H-NMR (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	racemate

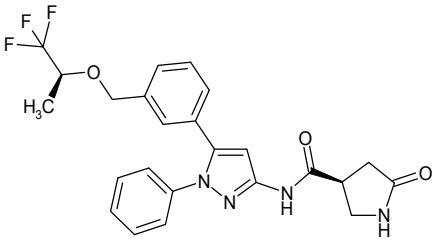
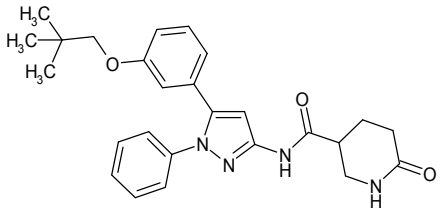
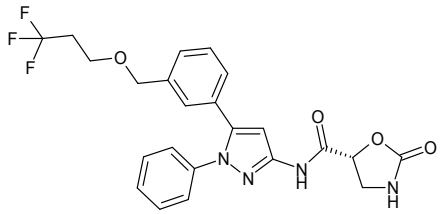
321		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.13 (d, 6H, J = 5.6 Hz), 2.36-2.42 (m, 2H), 3.30-3.36 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 4.43 (quint, 1H, J = 5.6 Hz), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 6.86-6.90 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	405	403	R-form
322		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form
323		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form

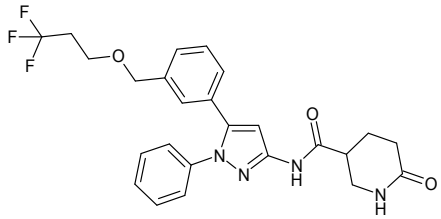
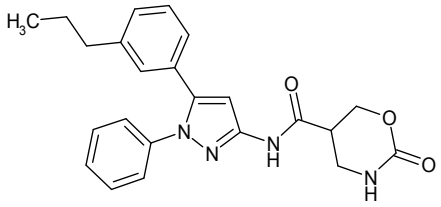
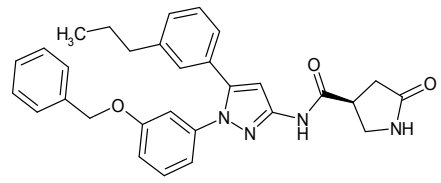
324		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.46 (tq, 2H, J = 7.2, 7.2 Hz), 1.88 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 3H), 2.74 (dd, 1H, J = 16.8, 8.8 Hz), 3.10-3.21 (m, 1H), 3.50 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.66 (dd, 1H, J = 9.2, 7.2 Hz), 5.72 (s, 1H), 6.98-7.17 (m, 8H), 8.70 (s, 1H).	417	415	S-form
325		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form
326		1H-NMR (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	S-form

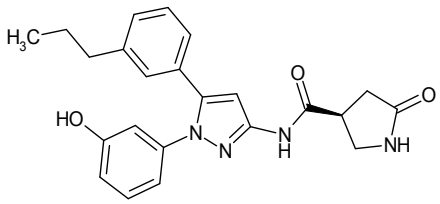
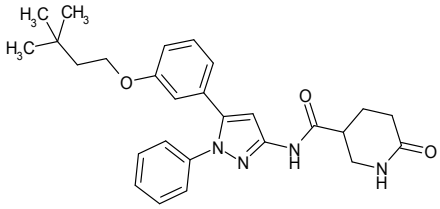
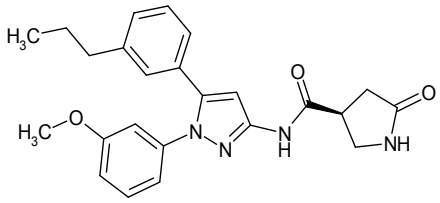
327		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.05 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.12 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.4, 7.5 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.16 (dd, 1H, J = 9.0, 6.6 Hz), 3.50 (dd, 1H, J = 9.0, 9.7 Hz), 3.88 (tt, 1H, J = 7.1, 7.1 Hz), 4.42 (dd, 1H, J = 9.7, 6.6 Hz), 6.39 (s, 1H), 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	S-form
328		1H-NMR (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	R-form

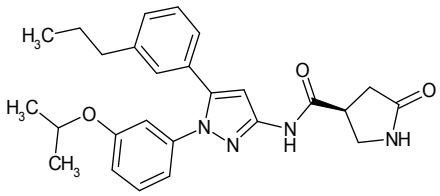
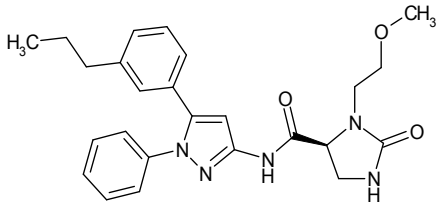
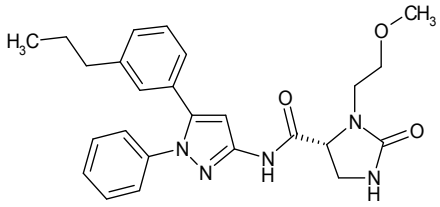
329		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.00 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.5, 7.4 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.09 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 3.39 (dd, 1H, J = 9.2, 6.0 Hz), 3.62 (dd, 1H, J = 9.6, 9.2 Hz), 4.26 (dd, 1H, J = 9.6, 6.0 Hz), 6.72 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07-7.09 (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	S-form
330		1H-NMR (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	R-form
331		1H-NMR (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	S-form

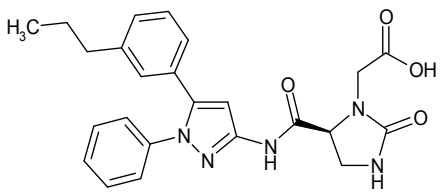
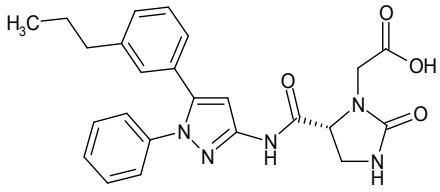
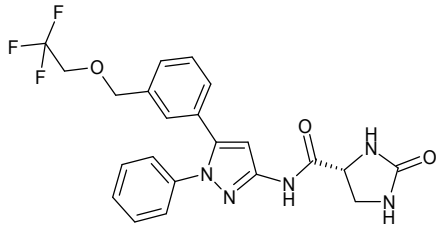
332		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.79 (t, 6H, J = 7.6 Hz), 1.39-1.46 (m, 4H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.13-3.19 (m, 1H), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.22-7.24 (m, 3H), 7.31-7.41 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	447	445	S-form
333		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.83 (s, 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	Optically active substance (The same configuration as Example 5)
334		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form Diastereo isomer of Example 335

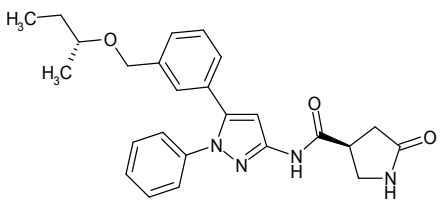
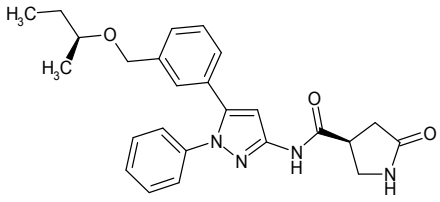
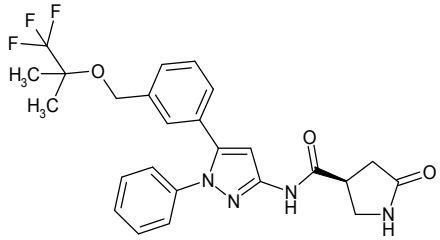
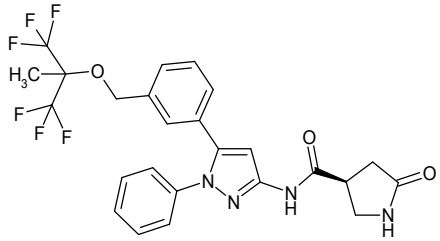
335		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.23-7.25 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	473	471	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: S-form Lactam ring: S-form Diastereo isomer of Example 334
336		1H-NMR (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	Optically active substanc e(The same configura tion as Example 5)
337		1H-NMR (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	R-form

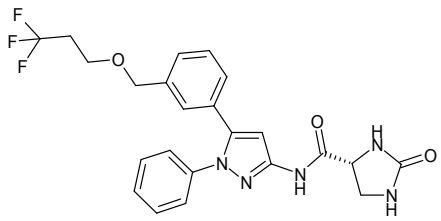
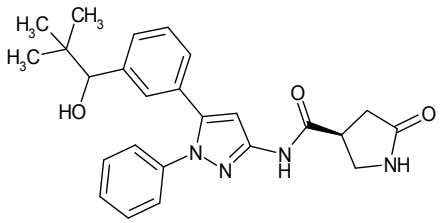
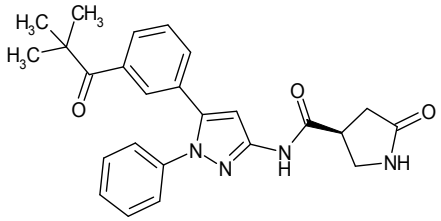
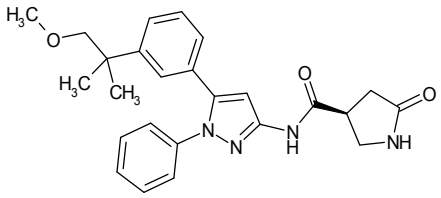
338		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.85-2.30 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 2H), 2.50-2.58 (m, 3H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.29-3.38 (m, 1H), 3.54 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 4.45 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20-7.23 (m, 3H), 7.28-7.42 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).	487	485	Optically active substance (The same configuration as Example 5)
339		1H-NMR (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	racemate
340		1H-NMR (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	S-form

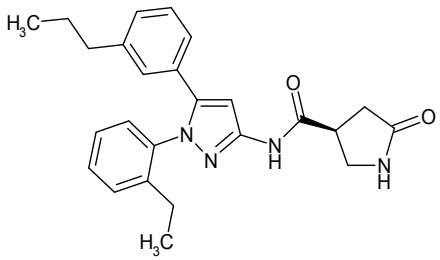
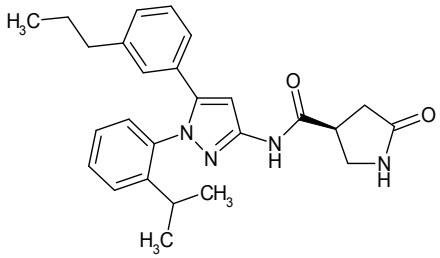
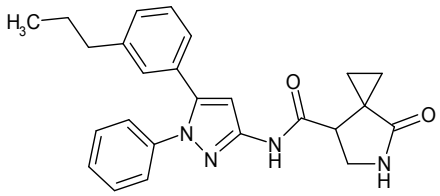
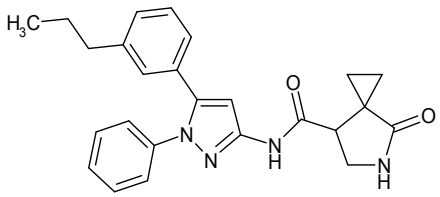
341		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.79 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.42-1.52 (m, 2H), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.45-2.51 (m, 2H), 3.31-3.53 (m, 3H), 6.53-6.58 (m, 1H), 6.64 (t, 1H, J = 2.0 Hz), 6.68-6.73 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.06-7.18 (m, 3H), 7.27 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.63 (s, 1H), 9.88 (br s, 1H), 10.82 (s, 1H).	405	403	S-form
342		1H-NMR (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	Optically active substance(The same configuration as Example 5)
343		1H-NMR (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	S-form

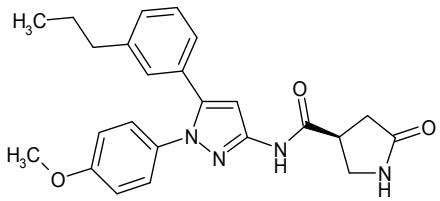
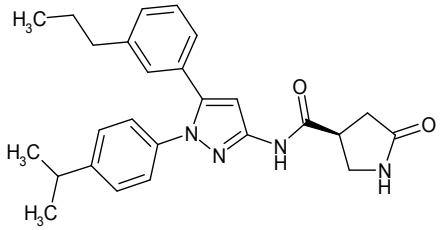
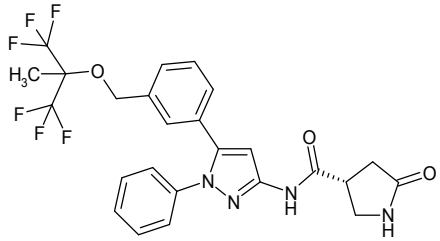
344		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.13 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.40-1.50 (m, 2H), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.44-2.53 (m, 2H), 3.31-3.53 (m, 3H), 4.38-4.46 (m, 1H), 6.68 (t, 1H, J = 2.2 Hz), 6.78-6.82 (m, 1H), 6.84-6.88 (m, 2H), 7.01-7.03 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	447	445	S-form
345		1H-NMR (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	S-form
346		1H-NMR (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	R-form

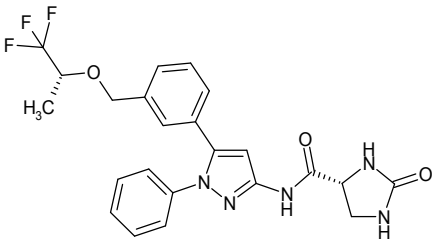
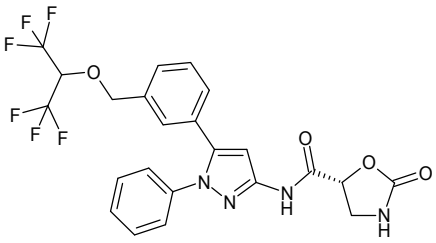
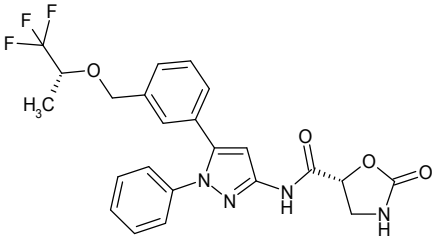
347		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.3, 7.3 Hz), 2.45 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.23-3.27 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.90-3.96 (m, 1H), 4.48-4.53 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.33-7.42 (m, 3H), 12.77 (br s, 1H).	448	446	S-form
348		1H-NMR (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	R-form
349		1H-NMR (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	R-form

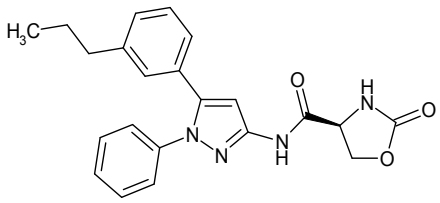
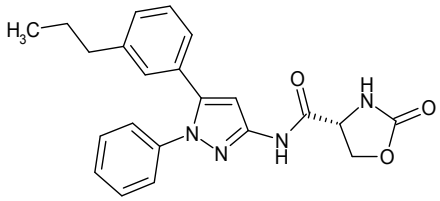
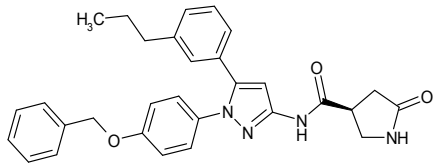
350		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.03 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.32-1.50 (m, 2H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.35 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 4.44 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 6.90 (s, 1H), 7.11 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.21-7.24 (m, 3H), 7.28-7.41 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	433	431	sec-butoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form Diastereoisomer of Example 351
351		1H-NMR (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	sec-butoxymethyl group: S-form Lactam ring: S-form Diastereoisomer of Example 350
352		1H-NMR (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	S-form
353		1H-NMR (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	S-form

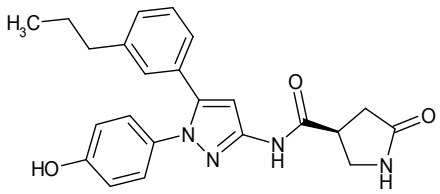
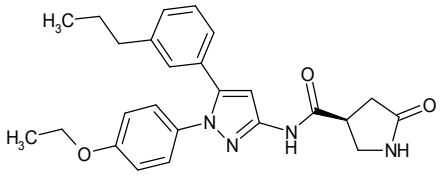
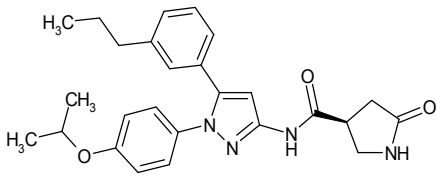
354		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.47-2.57 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.54 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.59 (t, 1H, 9.2 Hz), 4.30-4.34 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.22-7.25 (m, 3H), 7.29-7.41 (m, 5H), 10.71 (s, 1H).	474	472	R-form
355		1H-NMR (DMSO-D6) 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	1-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl group: racemate Lactam ring: S-form
356		1H-NMR (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	S-form
357		1H-NMR (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	S-form

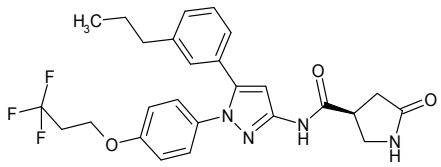
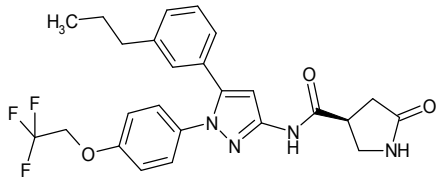
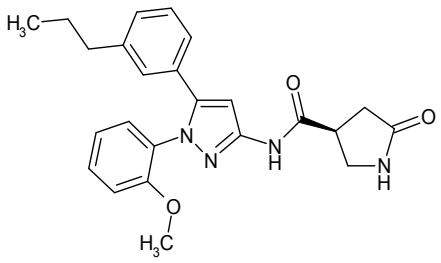
358		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.97 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.2, 7.2 Hz), 2.33 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 2.41-2.53(m, 3H), 2.75 (dd, 1H, J = 16.8, 8.4 Hz), 3.16-3.26 (m, 1H), 3.53 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.68 (dd, 1H, J = 9.6, 7.6Hz), 5.69 (s, 1H), 6.97-7.40 (m, 9H), 8.54 (s, 1H).	417	415	S-form
359		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form
360		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	Optically active substance Optical isomer of Example 361(The same configuration as Example 250)
361		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	Optically active substance Optical isomer of Example 360

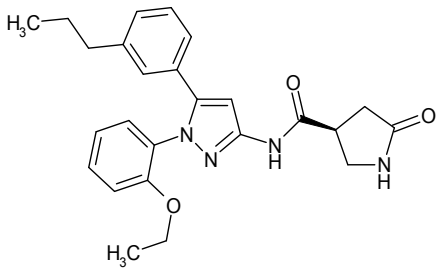
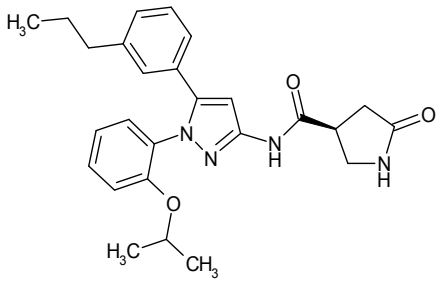
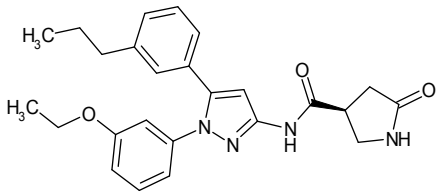
362		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.45 (tq, 2H, J = 7.4 Hz, 7.4Hz), 2.35-2.40 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.30-3.53 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.12-7.18 (m, 3H), 7.25 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).	419	417	S-form
363		1H-NMR (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	S-form
364		1H-NMR (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	R-form

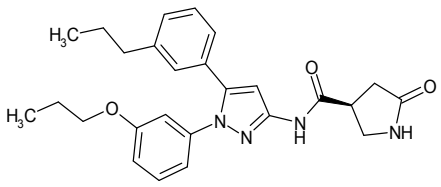
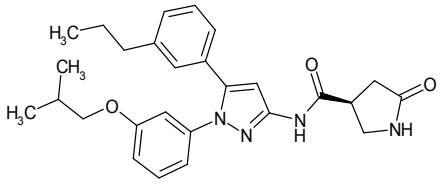
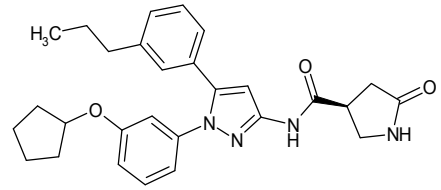
365		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.60 (t, 1H, 9.2 Hz), 4.05-4.13 (m, 1H), 4.31-4.34 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.23-7.25 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 5H), 10.72 (s, 1H).	474	472	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Alpha position of carbonyl group (amide): R-form
366		1H-NMR (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	R-form
367		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Alpha position of carbonyl group (amide): R-form

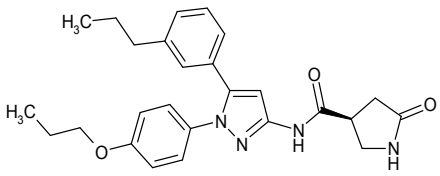
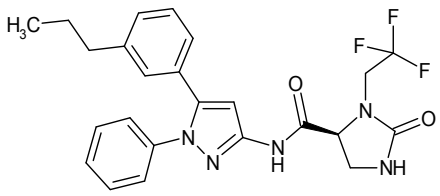
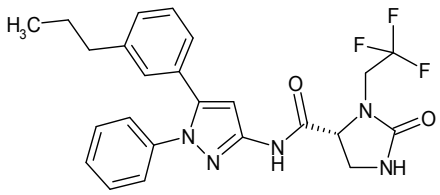
368		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.4, 7.3 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 4.27-4.35 (m, 1H), 4.47-4.54 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.34-7.42 (m, 3H), 8.04 (br s, 1H), 10.98 (br s, 1H).	391	389	S-form
369		1H-NMR (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	R-form
370		1H-NMR (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	S-form

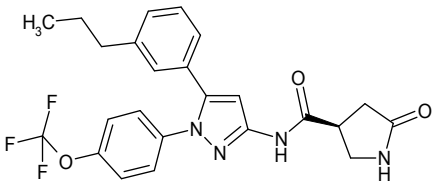
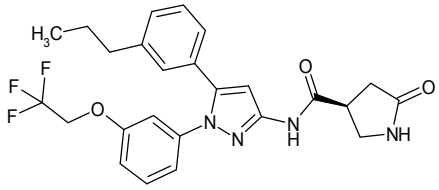
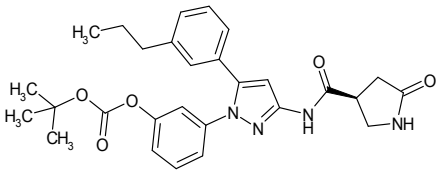
371		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.45 (tq, 2H, J = 7.3, 7.4 Hz), 2.35-2.37 (m, 2H), 2.45 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.46-3.50 (m, 1H), 6.71-6.73 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.98-7.04 (m, 4H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.23 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.61 (s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 10.74 (s, 1H).	405	403	S-form
372		1H-NMR (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	S-form
373		1H-NMR (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	S-form

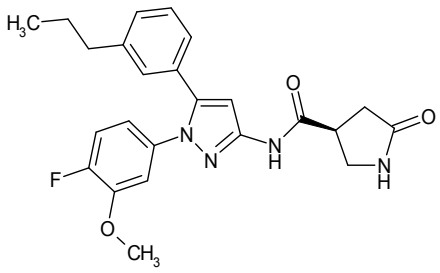
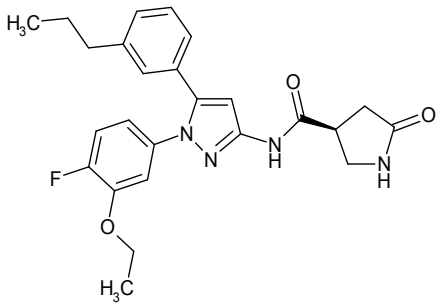
374		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.44 (tq, 2H, J = 7.3, 7.2 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.74-2.82 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.39-3.42 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 1H), 4.20 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 6.87 (s, 1H), 6.96-6.99 (m, 3H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 3H), 7.26 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).	501	499	S-form
375		1H-NMR (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	S-form
376		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form

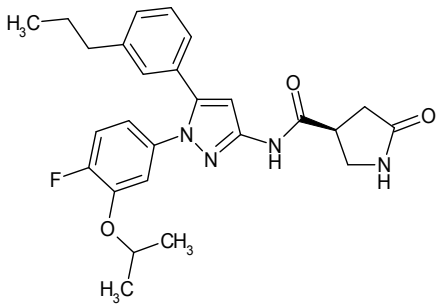
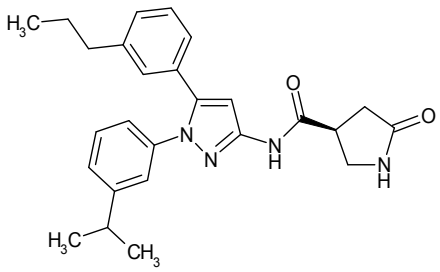
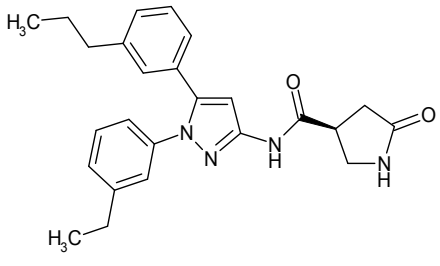
377		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.80 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 0.93 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 1.46 (tq, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.01-2.33 (m, 1H), 2.45 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.65 (dd, 1H, J = 16.8, 8.8 Hz), 2.85-3.01 (m, 1H), 3.13-3.87 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.99-7.16 (m, 6H), 7.34 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 9.99 (br s, 1H).	433	431	S-form
378		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form
379		1H-NMR (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	S-form

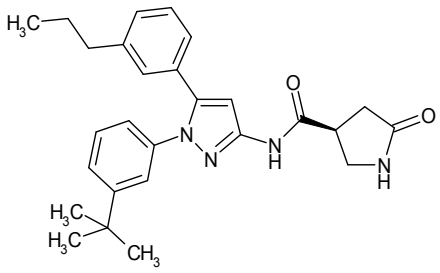
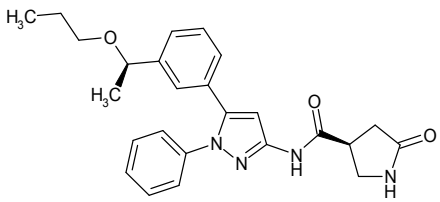
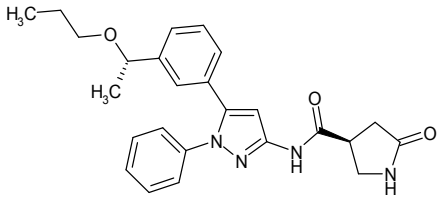
380		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 0.90 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 1.41-1.51 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 2H), 2.37-2.42 (m, 2H), 2.45-2.51 (m, 2H), 3.31-3.53 (m, 3H), 3.78 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.73 (t, 1H, J = 2.2 Hz), 6.76-6.80 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	447	445	S-form
381		1H-NMR (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	S-form
382		1H-NMR (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	S-form

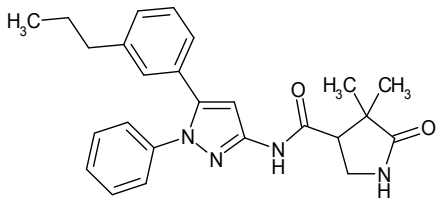
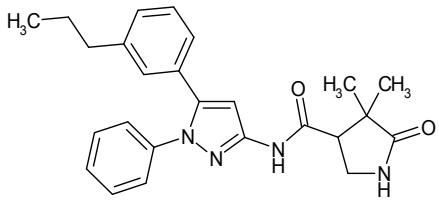
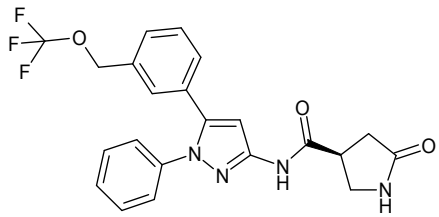
383		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.97 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.45 (tq, 2H, J = 7.3, 7.2 Hz), 1.72 (tq, 2H, J = 6.9, 7.3 Hz), 2.38-2.39 (m, 2H), 2.45-2.46 (m, 5H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.39-3.39 (m, 1H), 3.48-3.50 (m, 1H), 3.92 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 6.86 (s, 1H), 6.92-6.94 (m, 2H), 6.99-7.00 (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	S-form
384		1H-NMR (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	S-form
385		1H-NMR (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	R-form

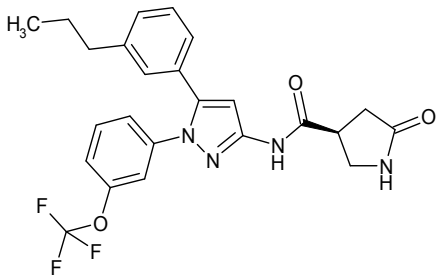
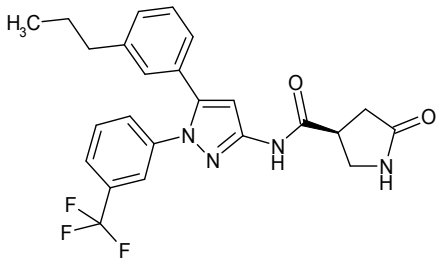
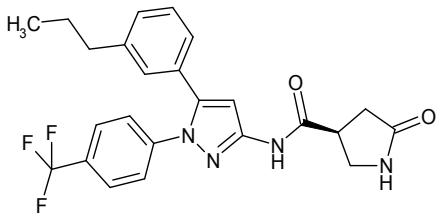
386		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.75 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.41 (tq, 2H, J = 7.3, 7.7 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.45 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.49-3.52 (m, 1H), 6.92-6.94 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	473	471	S-form
387		1H-NMR (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	S-form
388		1H-NMR (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	S-form

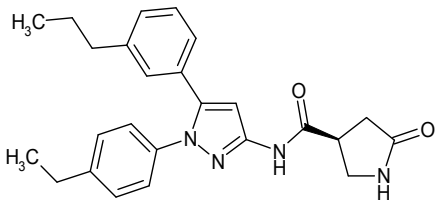
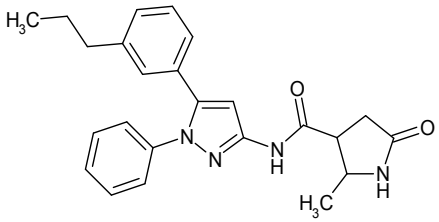
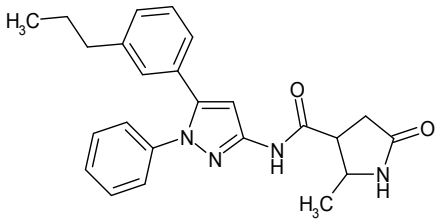
389		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.86 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.54 (tq, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.52 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.60 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.59 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.67-3.75 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 6.73-6.85 (m, 2H), 6.98-7.08 (m, 4H), 7.12-7.25 (m, 2H), 8.48 (s, 1H).	437	435	S-form
390		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form

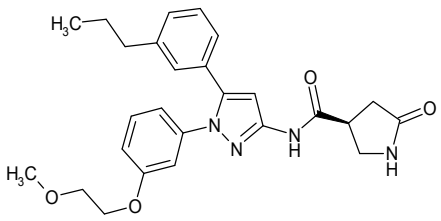
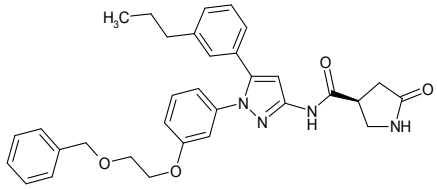
391		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.86 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.18 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.20 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.54 (tq, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.51 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.59 (dd, 1H, J = 17.2, 10.0 Hz), 2.77 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.28-3.38 (m, 1H), 3.57 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.70 (dd, 1H, J = 9.6, 7.2 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	S-form
392		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form
393		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form

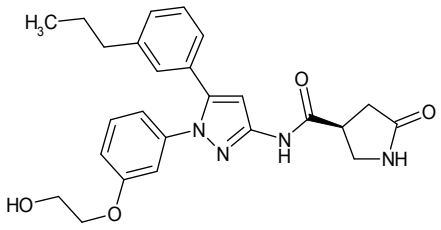
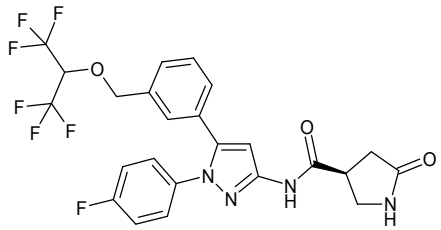
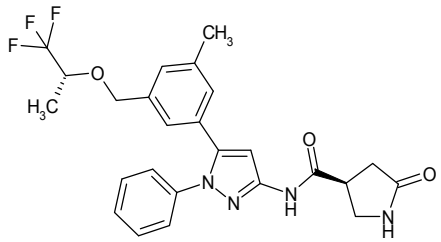
394		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.84 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.15 (s, 9H), 1.51 (tq, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.42-2.53 (m, 3H), 2.73 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.13-3.24 (m, 1H), 3.50 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.65 (dd, 1H, J = 9.6, 7.6 Hz), 5.88 (s, 1H), 7.00-7.33 (m, 9H), 8.89 (s, 1H).	445	443	S-form
395		1H-NMR (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	1-propoxy-ethyl group: R-form Lactam ring: S-form Diastereoisomer of Example 396
396		1H-NMR (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	1-propoxy-ethyl group: S-form Lactam ring: S-form Diastereoisomer of Example 395

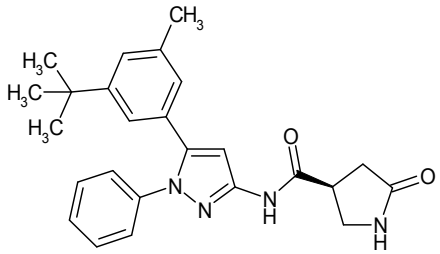
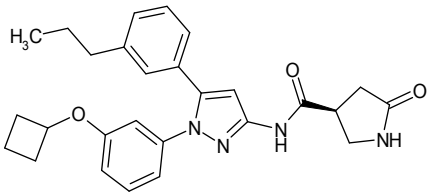
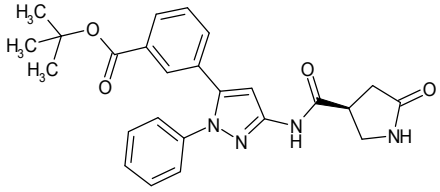
397		1H-NMR (CDCl3) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.95 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.44 (tq, 2H, J = 7.2, 7.6 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.13 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 10.79 (s, 1H).	417	415	Optically active substance (Structure Information D) Optical isomer of Example 398
398		1H-NMR (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	Optically active substance(Structure Information D)Optical isomer of Example 397
399		1H-NMR (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	S-form

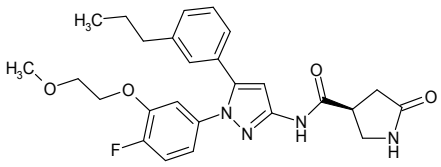
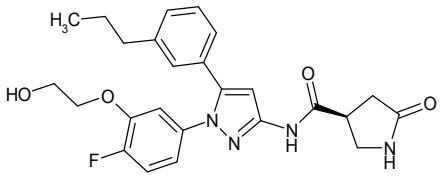
400		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.46 (tq, 2H, J = 7.0, 7.3 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.47 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.02-7.05 (m, 1H), 7.10-7.12 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.51 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	473	471	S-form
401		1H-NMR (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	S-form
402		1H-NMR (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 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.31 (dd, 1H, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.40 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.75 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 10.92 (s, 1H).	457	455	S-form

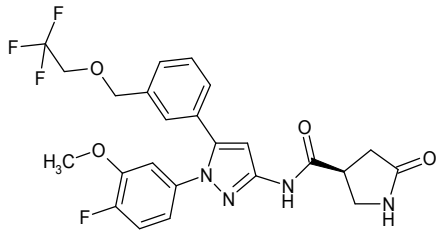
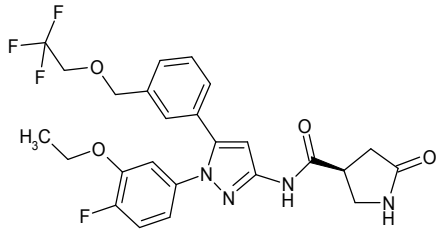
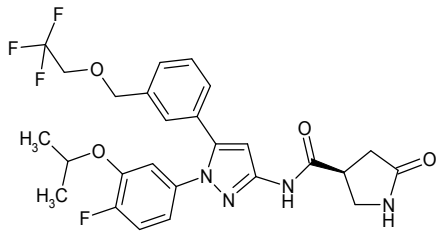
403		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.76 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.17 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.41 (tq, 2H, J = 7.4 Hz, 7.4Hz), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.45 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.61 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 3.30-3.53 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 7.6 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	S-form
404		1H-NMR (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	Optically active substance (trans-form, Structure Information E) Optical isomer of Example 405
405		1H-NMR (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	Optically active substance (trans-form, Structure Information E) Optical isomer of Example 404

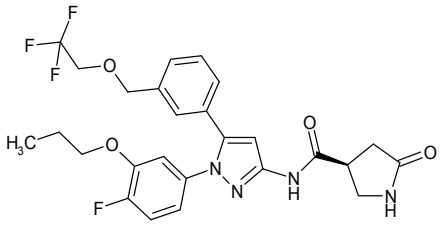
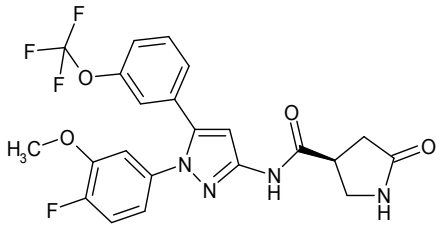
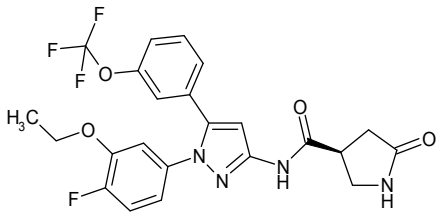
406		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.46 (tq, 2H, J = 7.3, 7.7 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.48 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 3.26 (s, 3H), 3.33-3.34 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 1H), 3.55-3.58 (m, 2H), 3.94-3.98 (m, 2H), 6.76-6.79 (m, 2H), 6.88-6.92 (m, 2H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.07-7.09 (m, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	463	461	S-form
407		1H-NMR (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	S-form

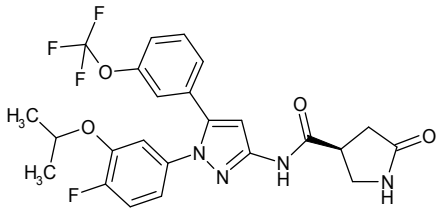
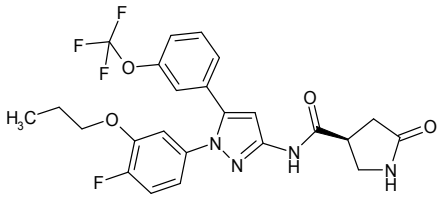
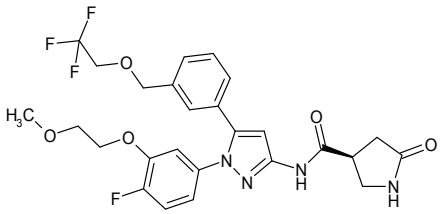
408		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.45 (tq, 2H, J = 7.2, 7.3 Hz), 2.36-2.38 (m, 2H), 2.46 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.48-3.50 (m, 1H), 3.62-3.64 (m, 2H), 3.84-3.86 (m, 2H), 4.81 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 6.72-6.78 (m, 2H), 6.87-6.89 (m, 2H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).	449	447	S-form
409		1H-NMR (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	S-form
410		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form

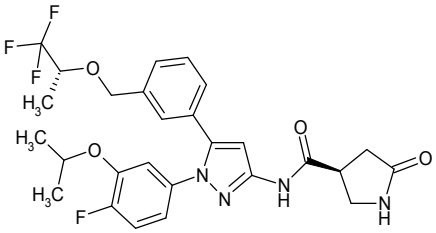
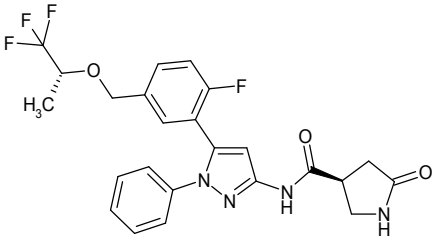
411		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.06 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.45 (m, 2H), 3.30-3.53 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).	417	415	S-form
412		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.79 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.42-1.59 (m, 3H), 1.65-1.76 (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	S-form
413		1H-NMR (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	S-form

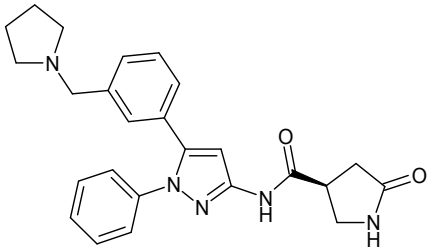
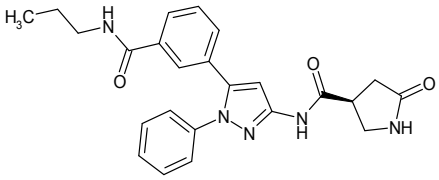
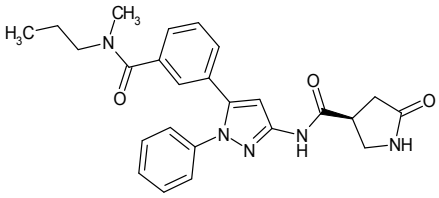
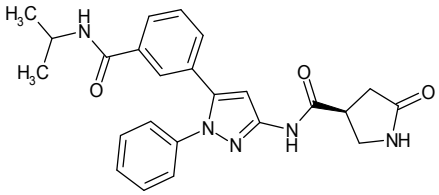
414		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.86 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.54 (tq, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.49-2.62 (m, 3H), 2.77 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.28-3.38 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.56 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.65-3.71 (m, 3H), 3.96-4.00 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.77 (ddd, 1H, J = 8.8, 4.0, 2.8 Hz), 6.86 (dd, 1H, 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	S-form
415		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form

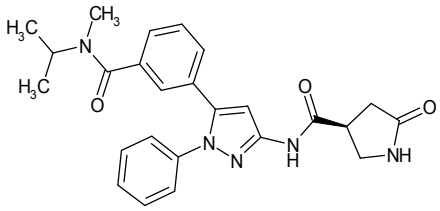
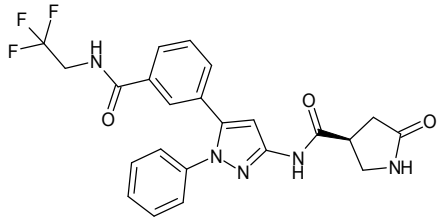
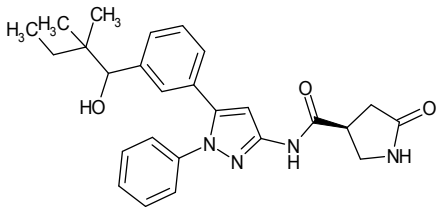
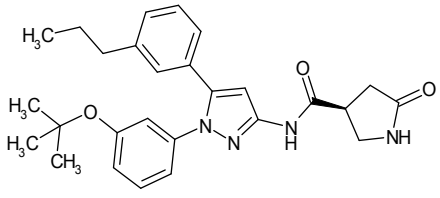
416		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.61 (dd, 1H, J = 16.8, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 16.8, 8.8 Hz), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.61 (t, 1H, J = 9.6 Hz), 3.69-3.81 (m, 6H), 4.61 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.72 (ddd, 1H, J = 8.8, 4.0, 2.8 Hz), 6.87 (dd, 1H, J = 7.6, 2.8 Hz), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.18-7.36 (m, 4H), 8.49 (s, 1H).	507	505	S-form
417		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form
418		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form

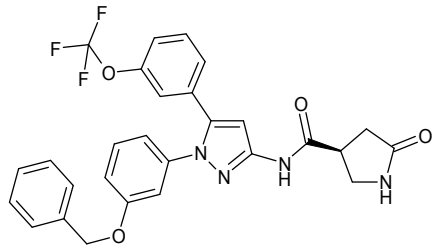
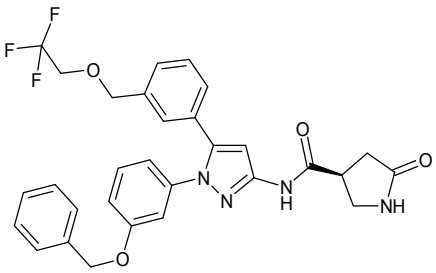
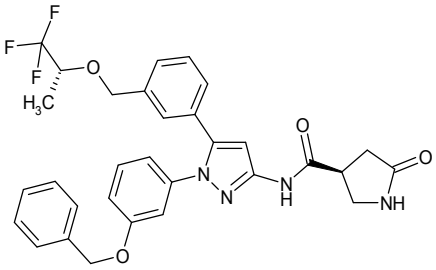
419		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.97 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.73 (tq, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.31-3.40 (m, 1H), 3.61 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.70-3.84 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 6.71 (ddd, 1H, J = 8.8, 4.0, 2.4 Hz), 6.84 (dd, 1H, J = 7.6, 2.4 Hz), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.17-7.35 (m, 4H), 8.38 (s, 1H).	535	533	S-form
420		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form
421		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form

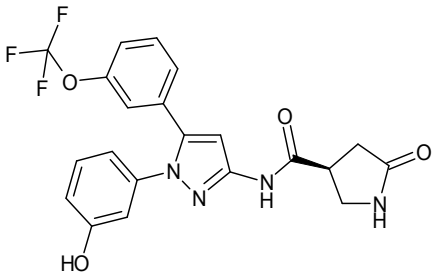
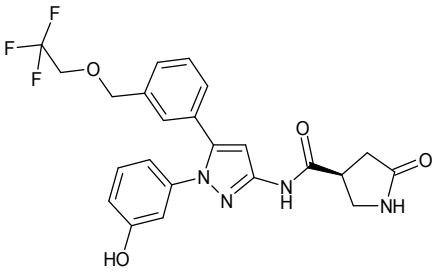
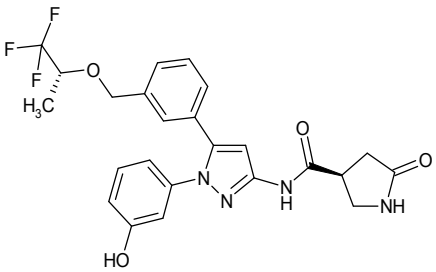
422		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.22 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 2.61 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.77 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.31-3.41 (m, 1H), 3.58 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.69 (dd, 1H, J = 9.6, 7.2 Hz), 4.25-4.36 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.73 (dd, 1H, J = 7.2, 2.4 Hz), 6.81 (ddd, 1H, 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	S-form
423		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form
424		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form

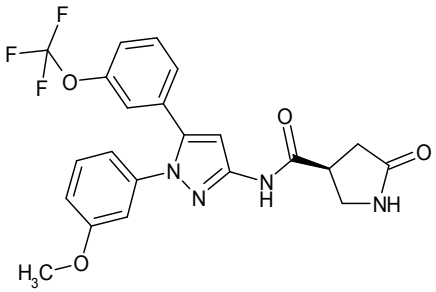
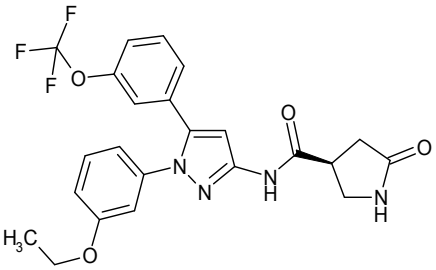
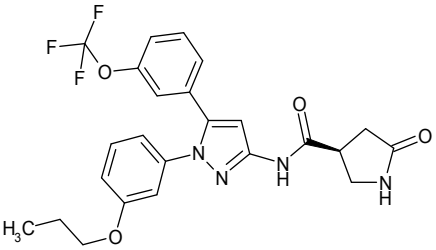
425		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.27-1.37 (m, 6H), 2.59 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.77 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.29-3.40 (m, 1H), 3.56 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.68 (dd, 1H, J = 9.6, 7.2 Hz), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.90 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 4.66 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 6.39 (s, 1H), 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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form
426		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form
427		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form

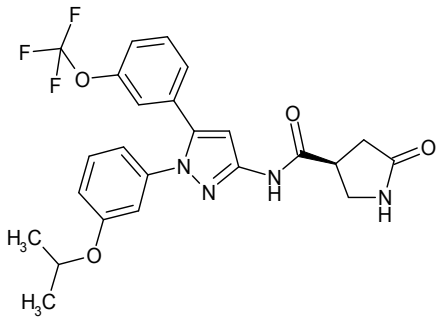
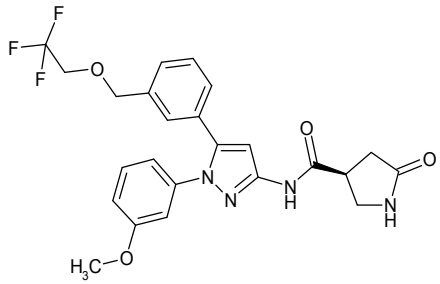
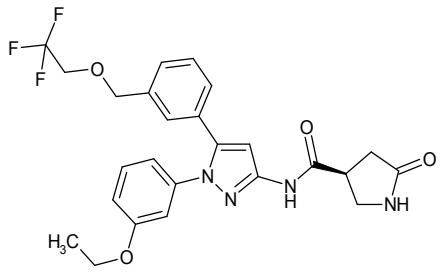
428		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.62 (brs, 4H), 2.27 (brs, 4H), 2.33-2.45 (m, 2H), 3.30-3.53 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.30-7.42 (m, 4H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	430	428	S-form
429		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.87 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 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	S-form
430		1H-NMR (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	S-form
431		1H-NMR (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	S-form

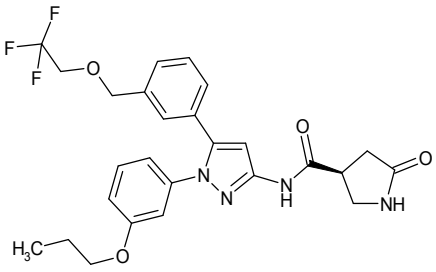
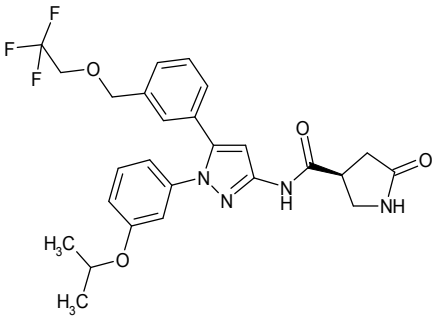
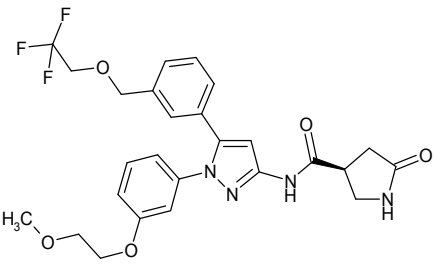
432		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.90-1.15 (m, 6H), 2.37-2.42 (m, 2H), 2.69-2.81 (m, 1H), 3.28-3.53 (m, 6H), 6.94 (s, 1H), 7.00-7.15 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.31-7.50 (m, 6H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	446	444	S-form
433		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.38-2.42 (m, 2H), 3.30-3.55 (m, 3H), 4.03-4.15 (m, 2H), 7.05 (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	S-form
434		1H-NMR (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	1-hydroxy-2,2-dimethyl - butyl group: racemate Lactam ring: S-form
435		1H-NMR (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	S-form

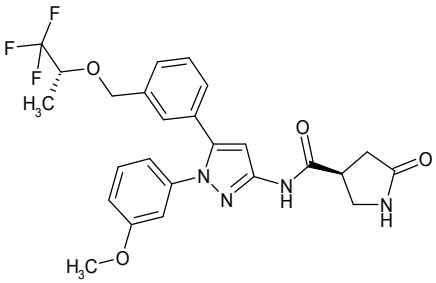
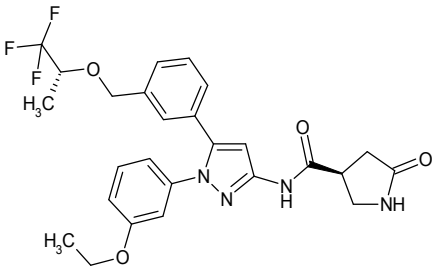
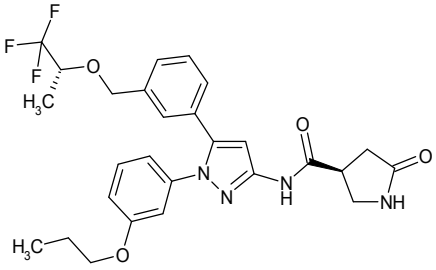
436		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 2H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.28-7.40 (m, 8H), 7.53 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).	537	535	S-form
437		1H-NMR (DMSO-D6) 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	S-form
438		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form

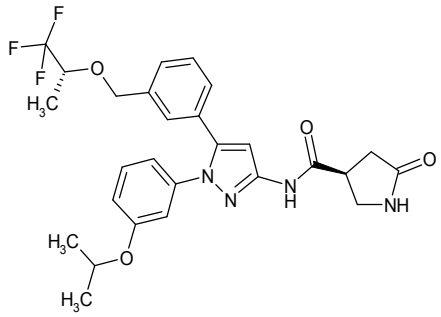
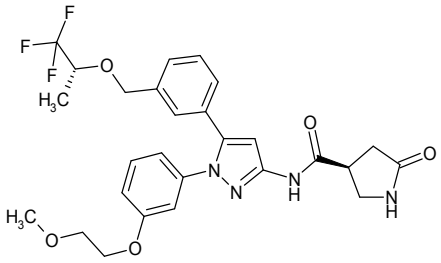
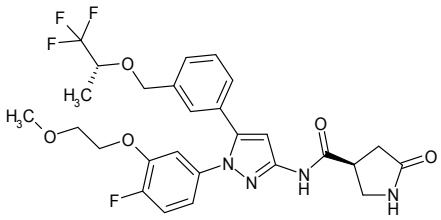
439		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 6.60-6.62 (m, 1H), 6.66-6.67 (m, 1H), 6.75-6.77 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.10-7.12 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.53 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.63 (s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 10.87 (s, 1H).	447	445	S-form
440		1H-NMR (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	S-form
441		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form

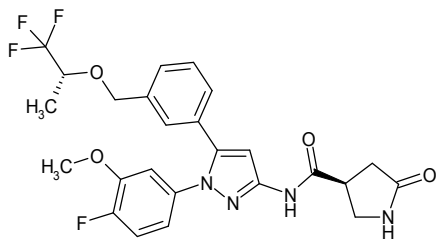
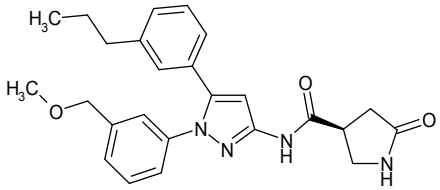
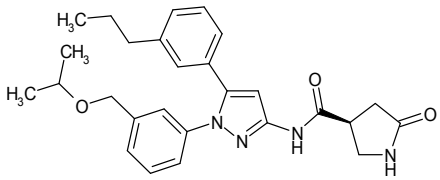
442		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 6.76-6.78 (m, 1H), 6.83-6.84 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.30 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.53 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.91 (s, 1H).	461	459	S-form
443		1H-NMR (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	S-form
444		1H-NMR (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	S-form

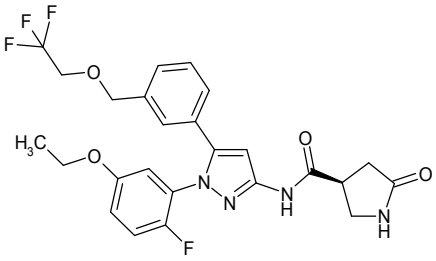
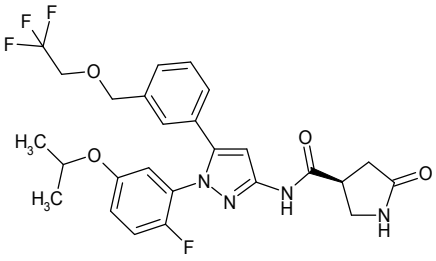
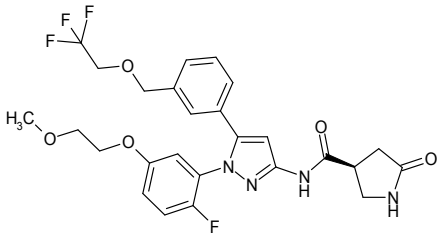
445		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.13 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 4.45 (sep, 1H), 6.71-6.73 (m, 1H), 6.81-6.82 (m, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.30 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.53 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	489	487	S-form
446		1H-NMR (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	S-form
447		1H-NMR (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	S-form

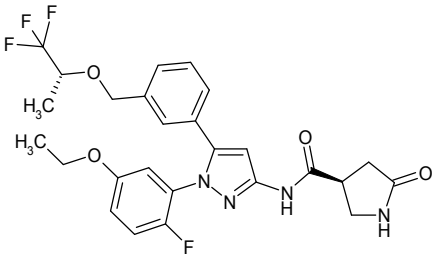
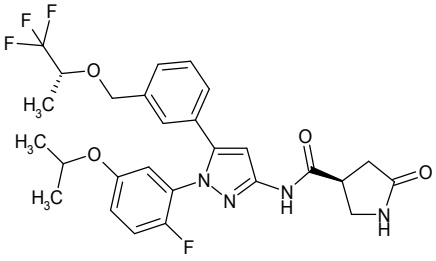
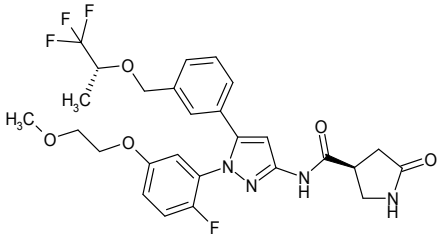
448		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.90 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.62 (tq, 2H, J = 6.6, 7.3 Hz), 2.37-2.41 (m, 2H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.39-3.43 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.80 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.98 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.62 (s, 2H), 6.74-6.79 (m, 2H), 6.86-6.89 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	517	515	S-form
449		1H-NMR (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	S-form
450		1H-NMR (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	S-form

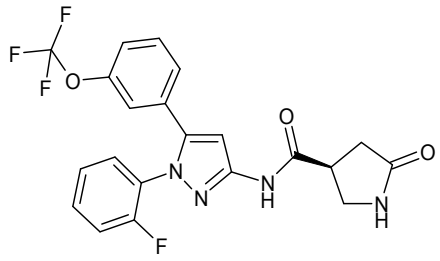
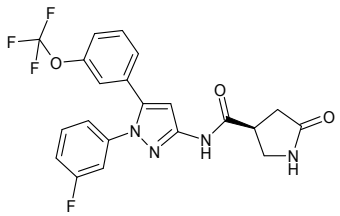
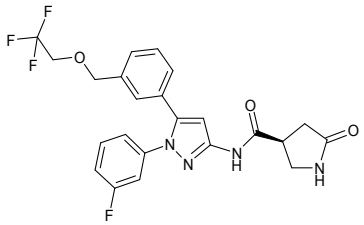
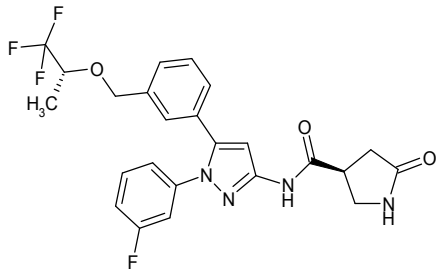
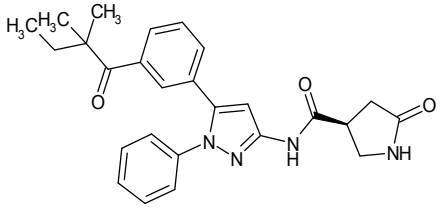
451		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.36-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 6.73-6.75 (m, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 6.88-6.92 (m, 2H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).	503	501	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form
452		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form
453		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form

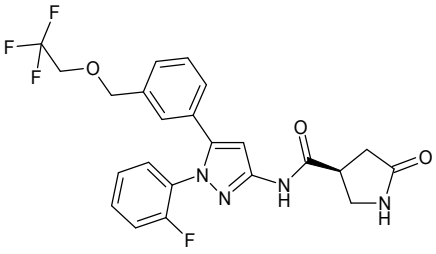
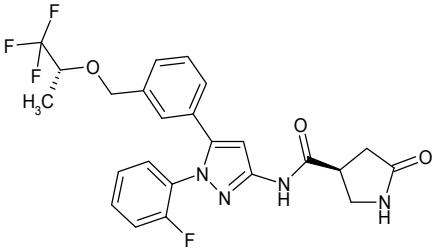
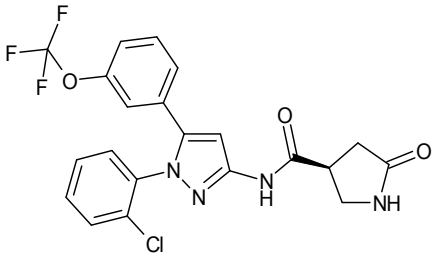
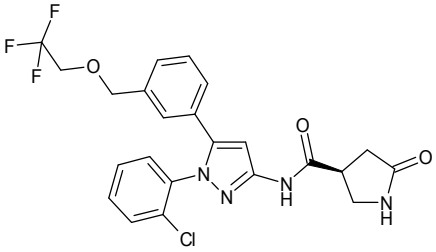
454		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.14 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.20 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.37-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 4.07-4.14 (m, 1H), 4.43 (sep, 1H, J = 6.0 Hz), 4.62 (s, 2H), 6.71-6.73 (m, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 6.85-6.87 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	531	529	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form
455		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form
456		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form

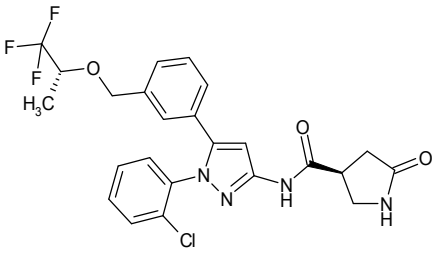
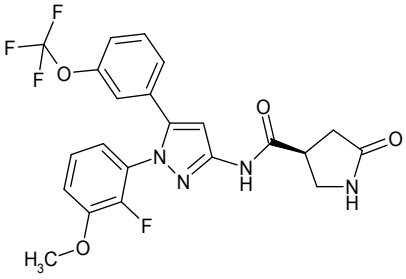
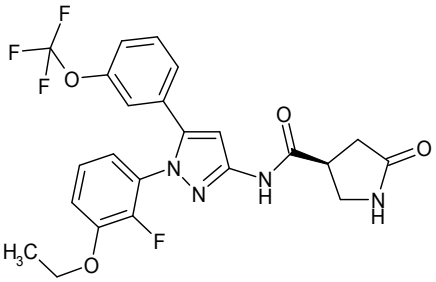
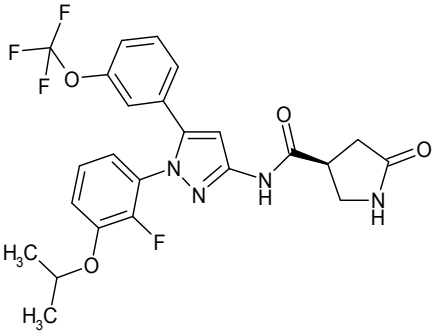
457		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.33-2.45 (m, 2H), 3.30-3.53 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.10 (tt, 1H, J = 6.4 Hz, 6.4 Hz), 4.59-4.66 (m, 2H), 6.68-6.72 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, 2.6 Hz), 7.15-7.26 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	521	519	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form
458		1H-NMR (CDCl3) 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	S-form
459		1H-NMR (CDCl3) 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	S-form

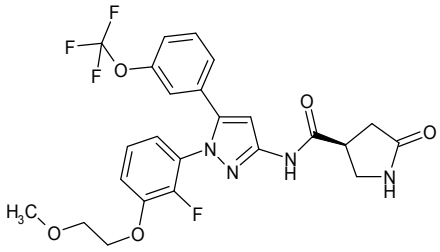
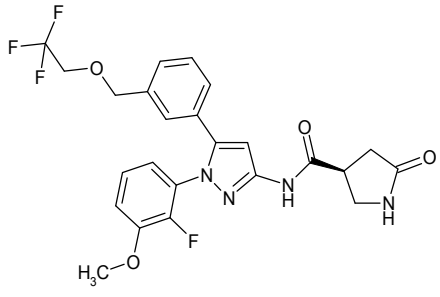
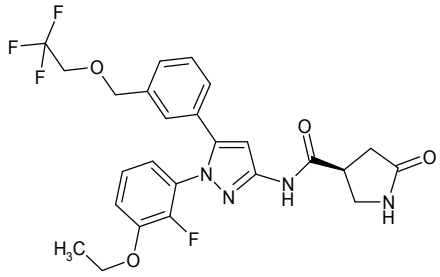
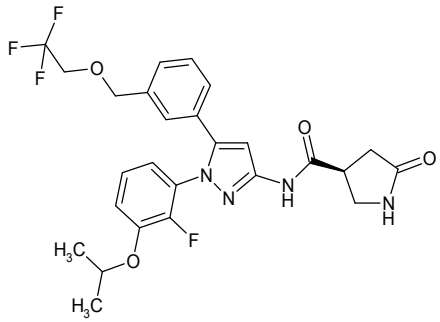
460		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.28 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.94-4.01 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	521	519	S-form
461		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.18 (d, 6H, 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	S-form
462		1H-NMR (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	S-form

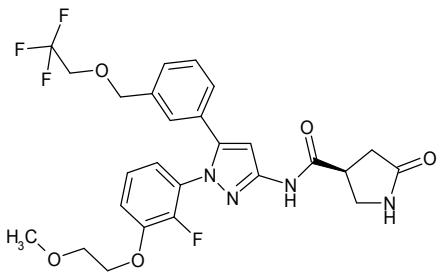
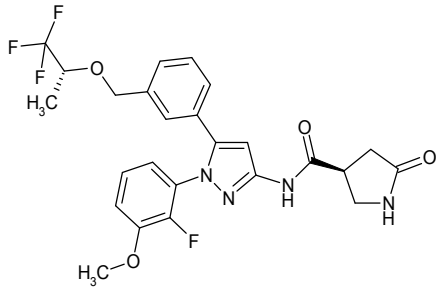
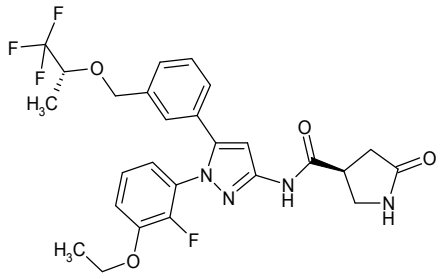
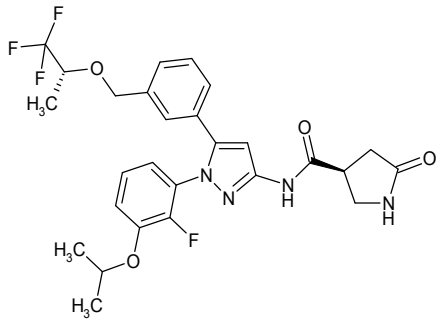
463		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.28 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.98 (q, 2H, 7.2 Hz), 4.06-4.12 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	535	533	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form
464		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form
465		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form

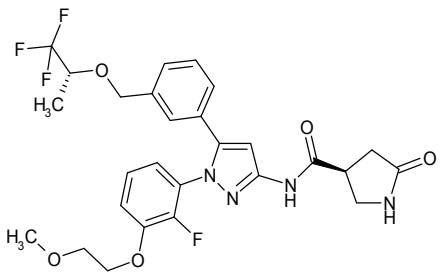
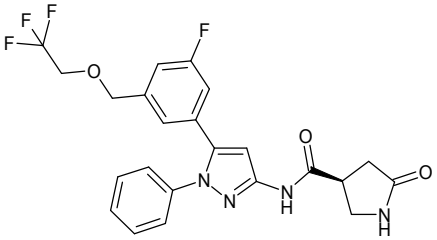
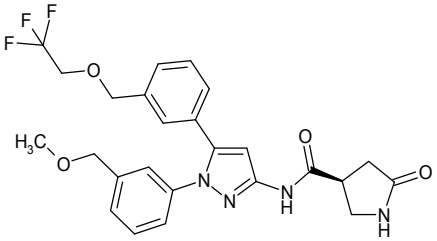
466		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.56 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.77 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.28-3.39 (m, 1H), 3.58 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.68 (dd, 1H, J = 9.2, 7.2 Hz), 6.29 (s, 1H), 7.01 (br s, 1H), 7.10-7.25 (m, 5H), 7.31-7.44 (m, 3H), 8.93 (s, 1H).	449	447	S-form
467		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.54-2.87 (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	S-form
468		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form
469		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form
470		1H-NMR (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	S-form

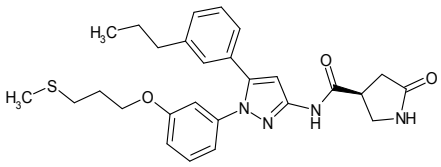
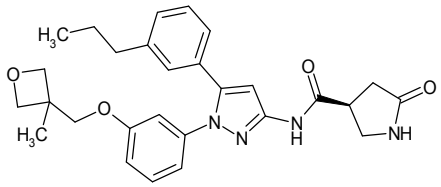
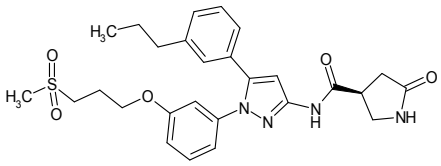
471		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.57 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.29-3.39 (m, 1H), 3.58-3.75 (m, 4H), 4.57 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 7.07-7.42 (m, 9H), 8.46 (s, 1H).	477	475	S-form
472		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.55 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form
473		1H-NMR (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	S-form
474		1H-NMR (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	S-form

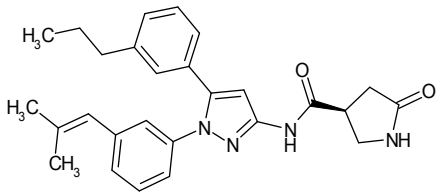
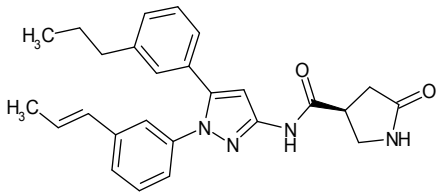
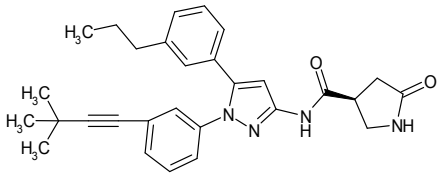
475		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 5.8 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.35-3.37 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 4.05-4.10 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.11-7.12 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.46-7.60 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).	507	505	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form
476		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form
477		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form
478		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form

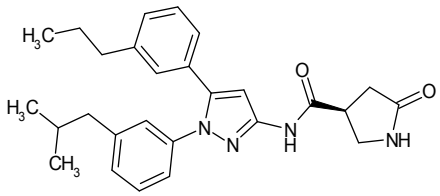
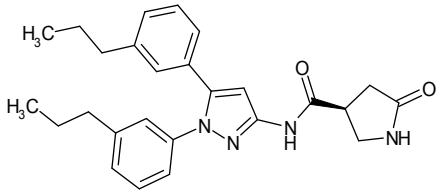
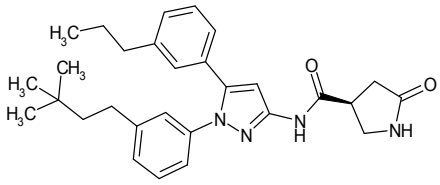
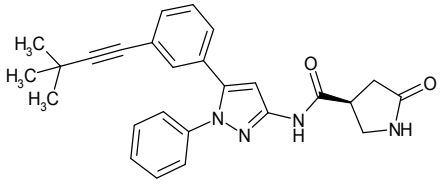
479		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.48 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.76 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.18-3.29 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.52-3.76 (m, 4H), 4.11-4.22 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 6.92-7.37 (m, 8H), 8.83 (s, 1H).	523	521	S-form
480		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.49 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.76 (dd, 1H, 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	S-form
481		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form
482		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form

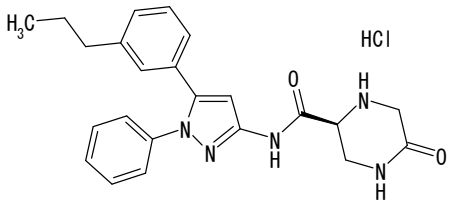
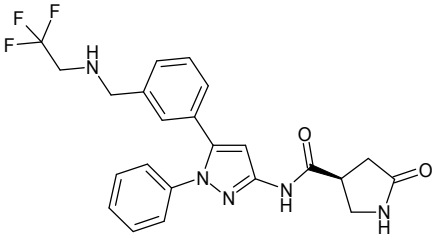
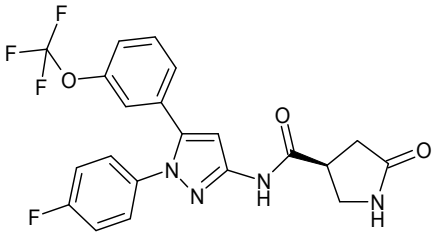
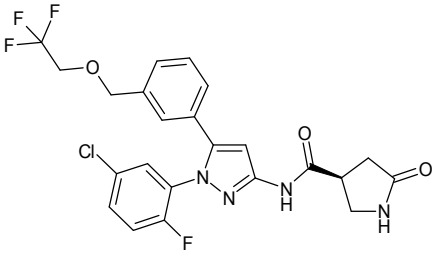
483		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.43 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.75 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.13-3.24 (m, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.50-3.76 (m, 6H), 4.10-4.21 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.92-7.13 (m, 4H), 7.19-7.33 (m, 4H), 9.01 (s, 1H).	551	549	S-form
484		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25 (d, 3H, 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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form
485		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form
486		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form

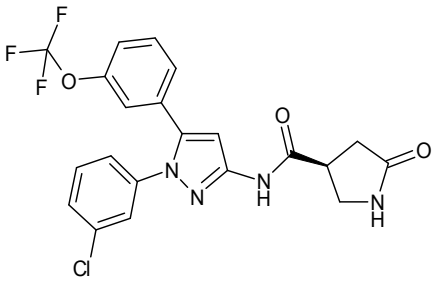
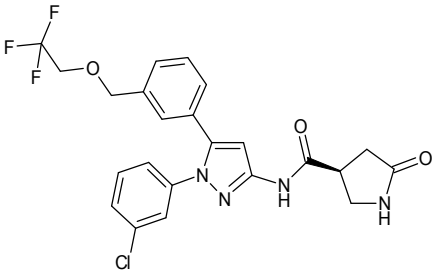
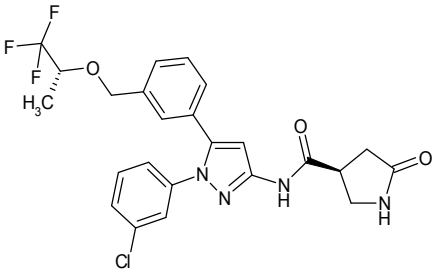
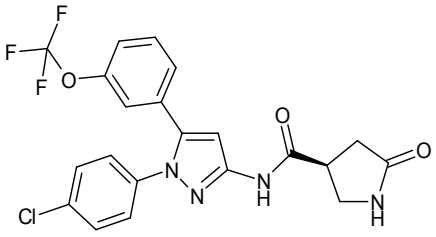
487		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 2.42 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.75 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.12-3.23 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.49-3.78 (m, 5H), 4.10-4.22 (m, 2H), 4.53 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.66 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 6.10 (s, 1H), 6.91-7.31 (m, 8H), 9.08 (s, 1H).	565	563	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form
488		1H-NMR (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	S-form
489		1H-NMR (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	S-form

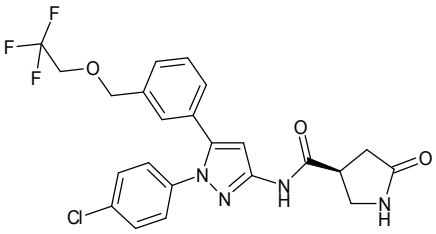
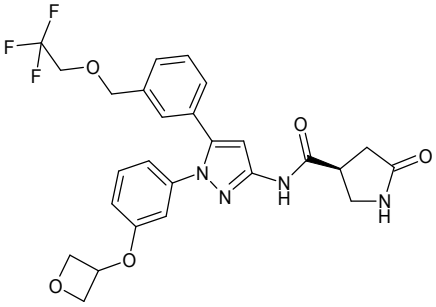
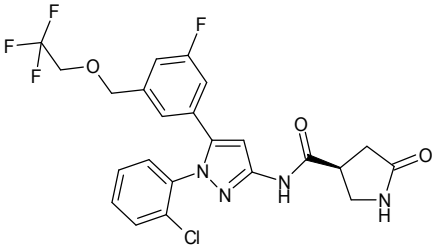
490		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.42-1.51 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.46-2.56 (m, 4H), 3.31-3.53 (m, 3H), 3.92 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 6.75-6.78 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.07-7.31 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).	493	491	S-form
491		1H-NMR (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	S-form
492		1H-NMR (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	S-form

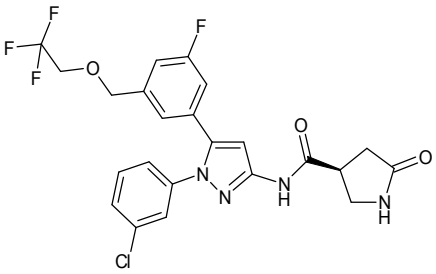
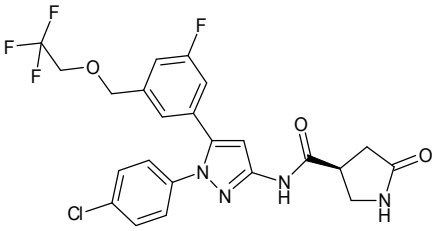
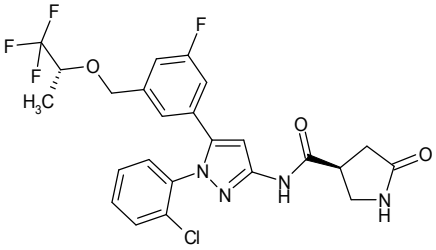
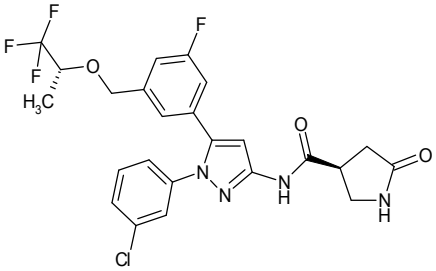
493		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.43-2.48 (m, 2H), 3.31-3.53 (m, 3H), 6.17 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.07-7.18 (m, 4H), 7.27 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).	443	441	S-form
494		1H-NMR (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	S-form
495		1H-NMR (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	S-form

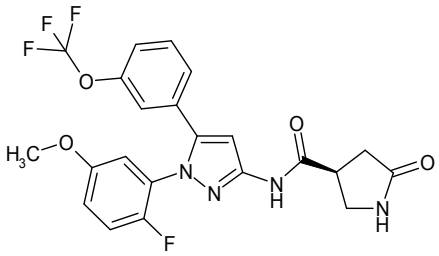
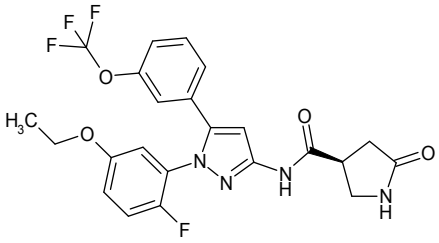
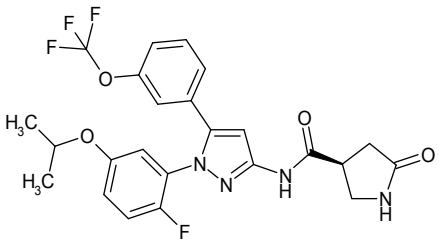
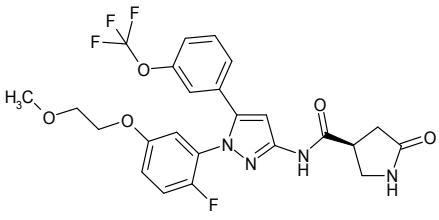
496		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.72-0.81 (m, 9H), 1.39-1.50 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 1H), 2.35-2.41 (m, 4H), 2.45 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.31-3.53 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.03-7.18 (m, 4H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).	445	443	S-form
497		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.78 (t, 6H, J = 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	S-form
498		1H-NMR (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	S-form
499		1H-NMR (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	S-form

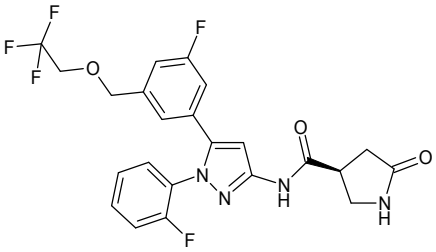
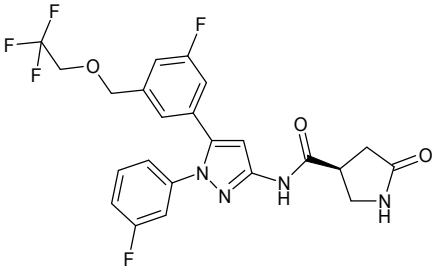
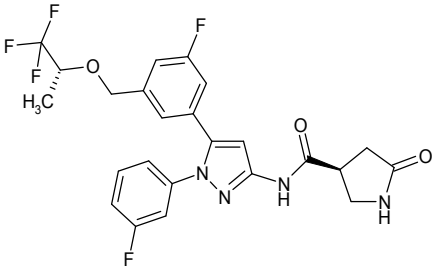
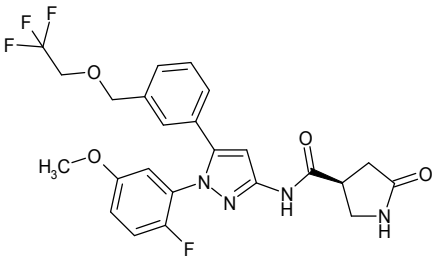
500		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.44 (sext, 2H, J = 7.4 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.61-3.91 (m, 4H), 4.41-4.51 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.34-7.45 (m, 3H), 8.45-8.50 (m, 1H), 9.85 (br s, 2H), 11.54 (s, 1H).	440	438	S-form
501		1H-NMR (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	S-form
502		1H-NMR (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	S-form
503		1H-NMR (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	S-form

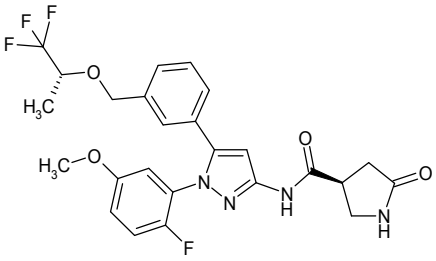
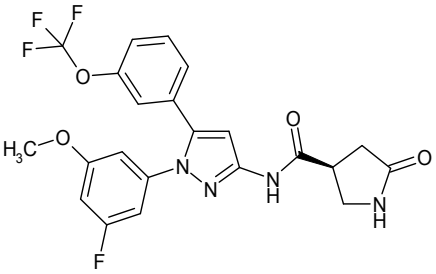
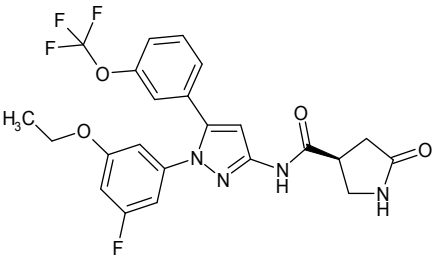
504		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.62 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.79 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.58-3.74 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.99-7.11 (m, 3H), 7.19-7.42 (m, 6H), 8.90 (s, 1H).	465	463	S-form
505		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.62 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.79 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 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	S-form
506		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form
507		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form

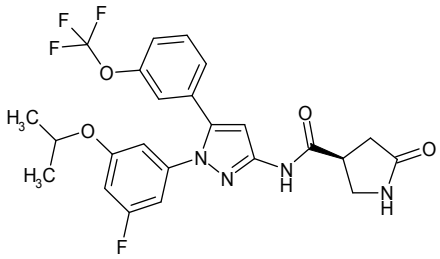
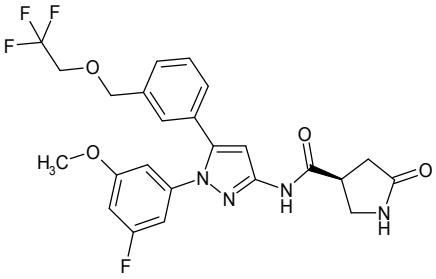
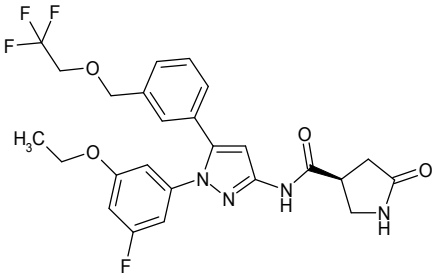
508		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.61 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.4 Hz), 3.31-3.41 (m, 1H), 3.58-3.81 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.15-7.36 (m, 8H), 8.34 (s, 1H).	493	491	S-form
509		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 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	S-form
510		1H-NMR (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	S-form

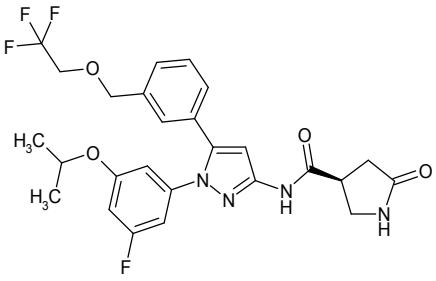
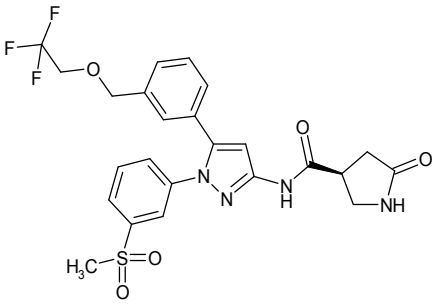
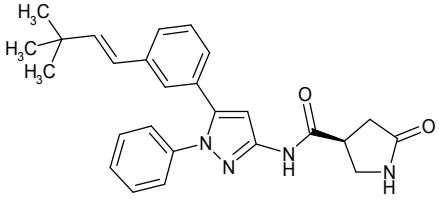
511		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 4.01 (q, 2H, J = 9.2 Hz), 4.64 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.07-7.23 (m, 4H), 7.38-7.44 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	511	509	S-form
512		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.38-3.46 (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	S-form
513		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form
514		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form

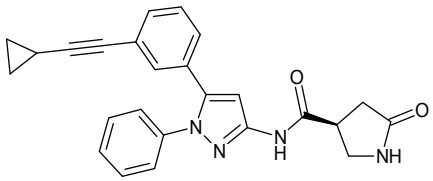
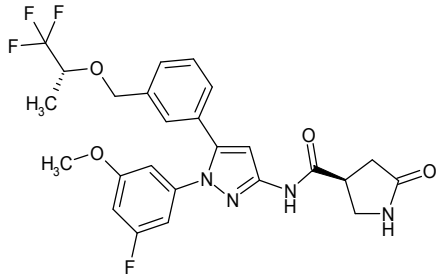
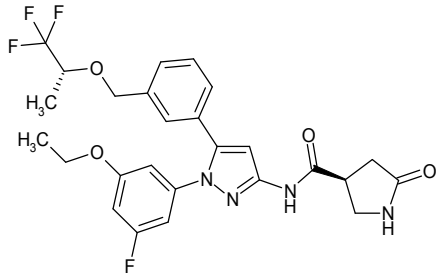
515		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.23 (t, 1H, J = 9.6 Hz), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.63 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).	479	477	S-form
516		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.28 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 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	S-form
517		1H-NMR (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	S-form
518		1H-NMR (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	S-form

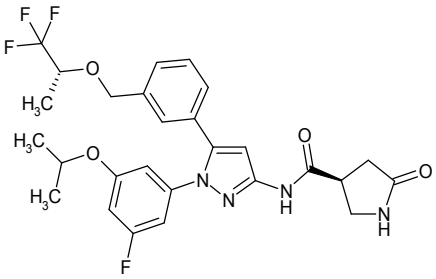
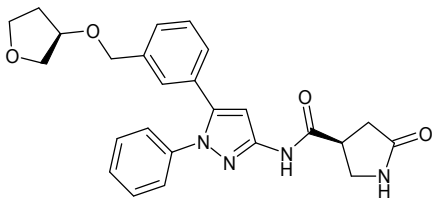
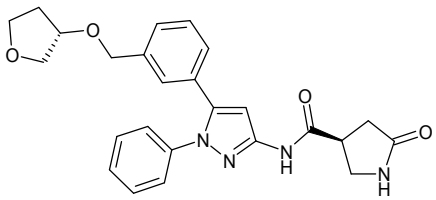
519		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.60 (dd, 1H, J = 17.2, 9.6 Hz), 2.78 (dd, 1H, J = 17.2, 8.8 Hz), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.59-3.76 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 5.78 (s, 1H) , 6.88 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 6.98-7.03 (m, 2H) , 7.10-7.17 (m, 2H) , 7.23 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.34-7.44 (m, 2H), 8.29 (s, 1H).	495	493	S-form
520		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form
521		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form
522		1H-NMR (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	S-form

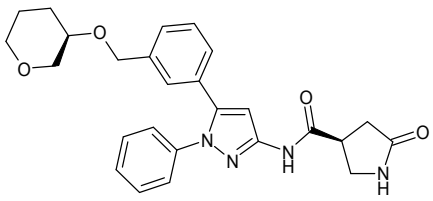
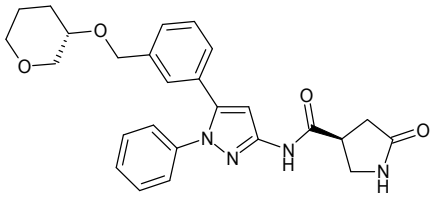
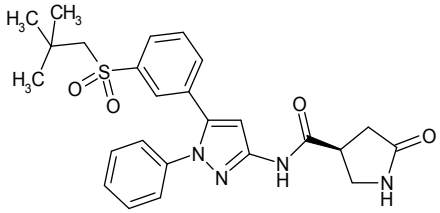
523		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.02-4.12 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	521	519	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form
524		1H-NMR (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	S-form
525		1H-NMR (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	S-form

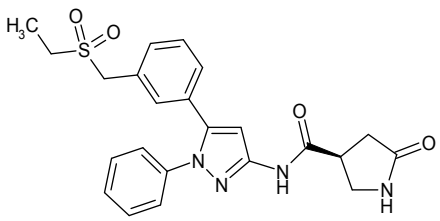
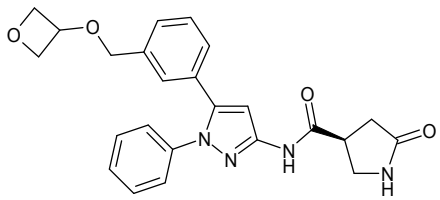
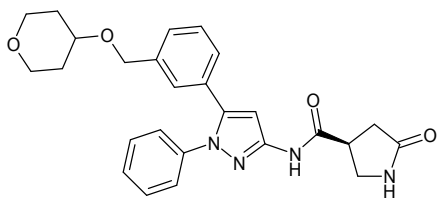
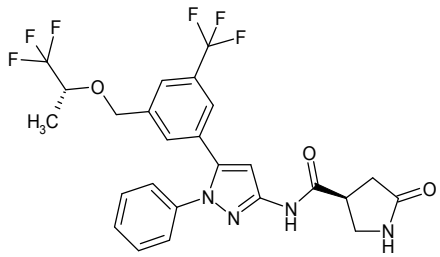
526		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.12 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 2.35-2.58 (m, 2H), 3.28-3.53 (m, 3H), 4.46 (sep, 1H, J = 6.0 Hz), 6.53 (s, 1H), 6.71 (dt, 1H, J = 9.2 Hz, 2.2 Hz), 6.81 (dt, 1H, J = 10.8 Hz, 2.2 Hz), 6.99 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	507	505	S-form
527		1H-NMR (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	S-form
528		1H-NMR (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	S-form

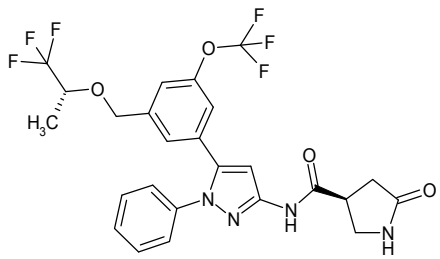
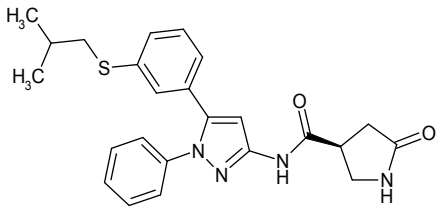
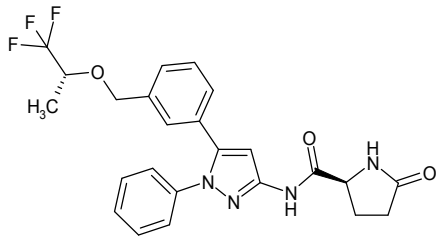
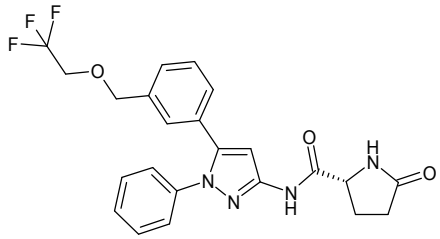
529		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.12 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 2.35-2.58 (m, 2H), 3.28-3.53 (m, 3H), 4.00 (q, 2H, J = 9.2 Hz), 4.44 (sep, 1H, J = 6.0 Hz), 4.64 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.67 (dt, 1H, J = 10.0 Hz, 2.0 Hz), 6.76 (dt, 1H, J = 11.0 Hz, 2.0 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.24 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	535	533	S-form
530		1H-NMR (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	S-form
531		1H-NMR (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	S-form

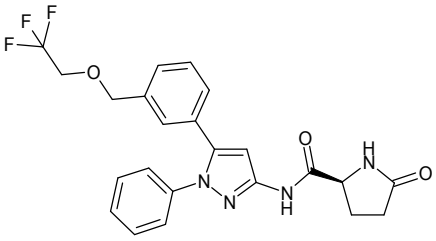
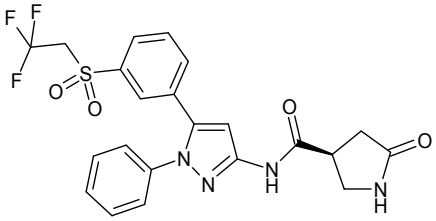
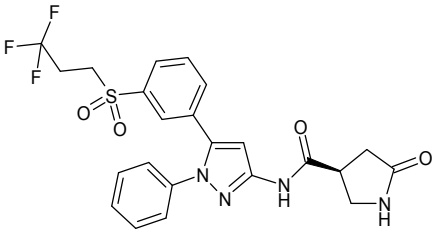
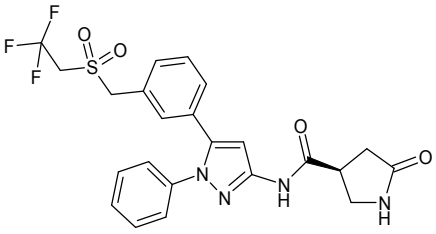
532		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.67-0.73 (m, 2H), 0.83-0.90 (m, 2H), 1.45-1.56 (m, 1H), 2.35-2.40 (m, 2H), 3.32-3.55 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.27-7.46 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	411	409	S-form
533		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.4Hz), 2.35-2.60 (m, 2H), 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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form
534		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form

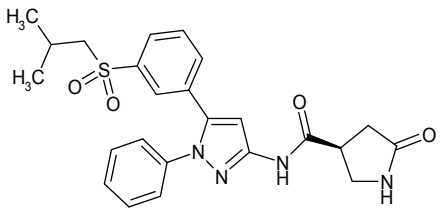
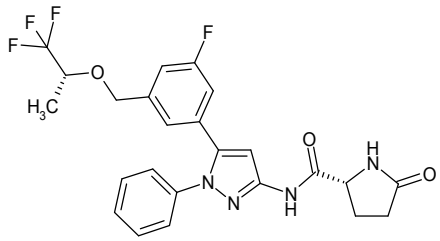
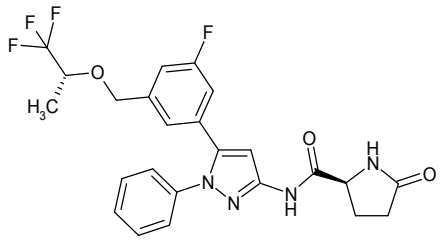
535		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.12 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.21(d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.35-2.58 (m, 2H), 3.28-3.53 (m, 3H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.44 (sep, 1H, J = 6.0 Hz), 4.61-4.68 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.66 (dt, 1H, J = 9.4 Hz, 2.0 Hz), 6.77 (dt, 1H, J = 11.0 Hz, 2.0 Hz), 6.91 (s, 1H), 7.24 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	549	547	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form
536		1H-NMR (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	Tetrahydrofuran ring: R-form Lactam ring: S-form
537		1H-NMR (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	Tetrahydrofuran ring: S-form Lactam ring: S-form

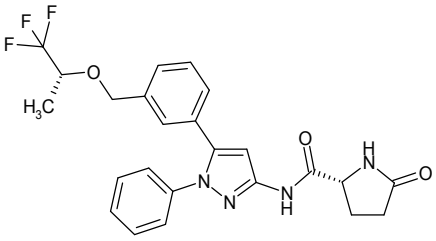
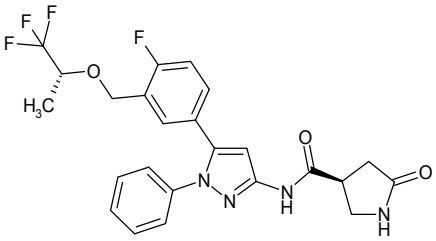
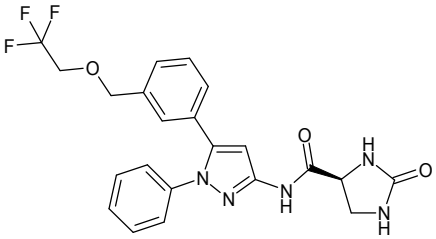
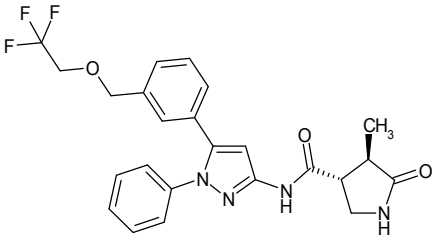
538		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.44-1.53 (m, 1H), 1.72-1.90 (m, 3H), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.30-3.32 (m, 2H), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.69-3.73 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.16 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.22-7.24 (m, 3H), 7.28-7.41 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	461	459	Tetrahydropyran ring: R-form Lactam ring: S-form
539		1H-NMR (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	Tetrahydropyran ring: S-form Lactam ring: S-form
540		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form

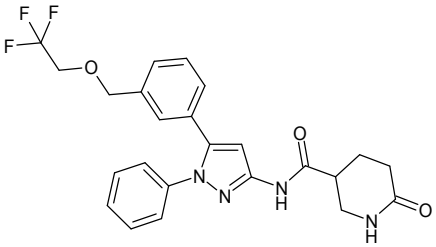
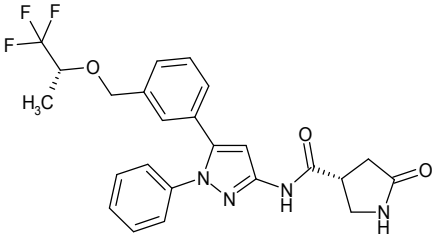
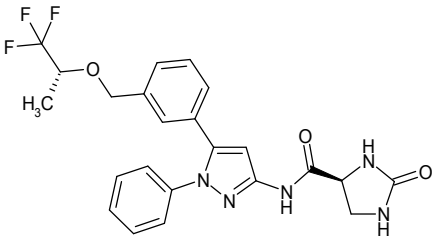
541		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.28 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.54 (dd, 1H, J = 16.8, 9.6 Hz), 2.65-2.79 (m, 3H), 3.22-3.33 (m, 1H), 3.55 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.68 (dd, 1H, J = 9.6, 7.6 Hz), 4.10 (s, 2H), 5.93 (s, 1H) , 7.05 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 3H) , 7.31-7.44 (m, 6H), 8.64 (s, 1H).	453	451	S-form
542		1H-NMR (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	S-form
543		1H-NMR (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	S-form
544		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form

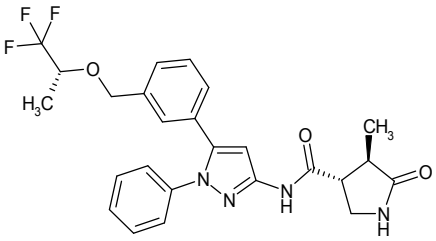
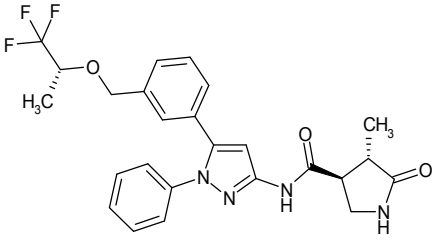
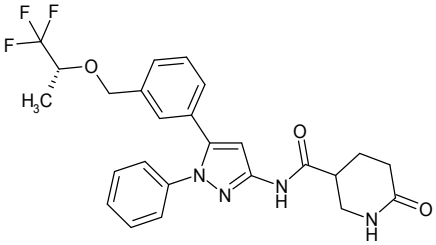
545		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.22 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.39 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.32-3.52 (m, 3H), 4.13-4.23 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.36-7.47 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).	557	555	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form
546		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form
547		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form
548		1H-NMR (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	R-form

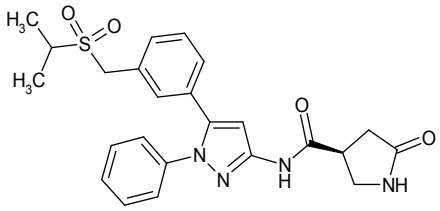
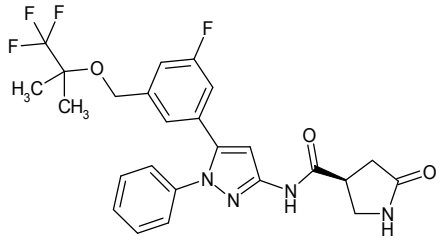
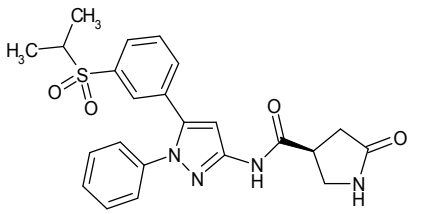
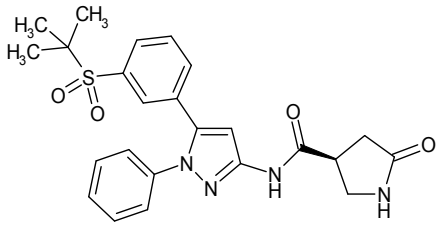
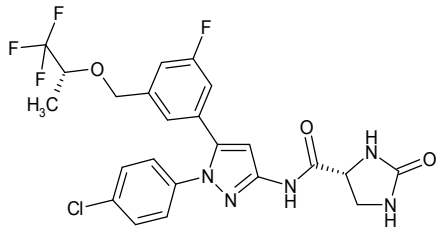
549		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.95-2.03 (m, 1H), 2.09-2.26 (m, 2H), 2.29-2.39 (m, 1H), 3.97 (q, 2H, J = 9.2 Hz), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.23-7.25 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.88 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	459	457	S-form
550		^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.40 (d, 2H, 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	S-form
551		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form
552		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 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	S-form

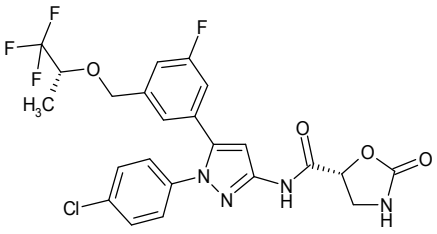
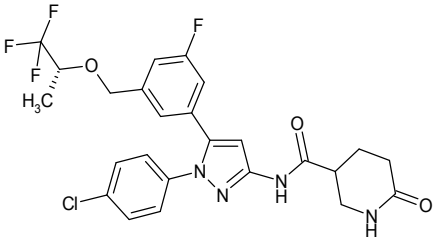
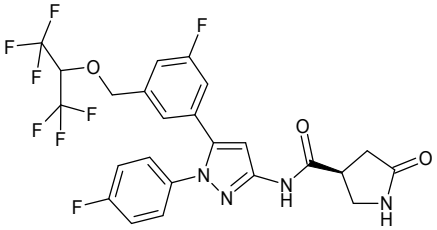
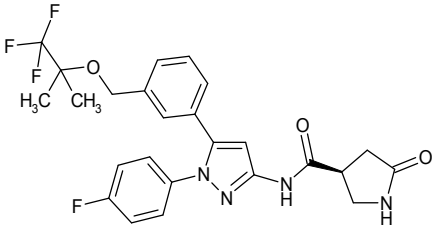
553		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.02 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 2.08-2.19 (m, 1H), 2.58 (dd, 1H, J = 16.8, 9.6 Hz), 2.77 (dd, 1H, J = 16.8, 8.4 Hz), 2.84 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 3.28-3.38 (m, 1H), 3.60 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.72 (dd, 1H, J = 9.6, 7.6 Hz), 5.82 (s, 1H) , 7.13 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H) , 7.33-7.42 (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	S-form
554		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form
555		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form

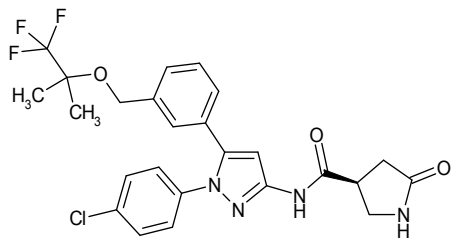
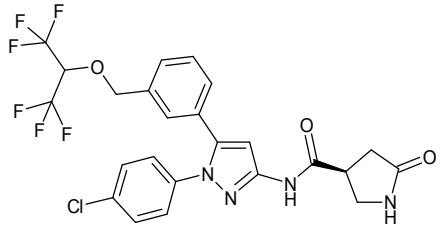
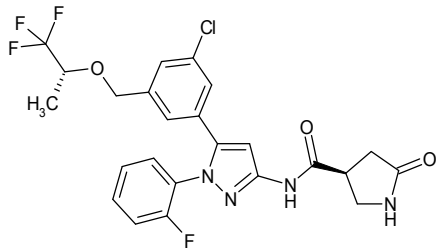
556		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.09-2.26 (m, 2H), 2.29-2.39 (m, 1H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.23-7.25 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.88 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).	473	471	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: R-form
557		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form
558		1H-NMR (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	S-form
559		1H-NMR (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) Body

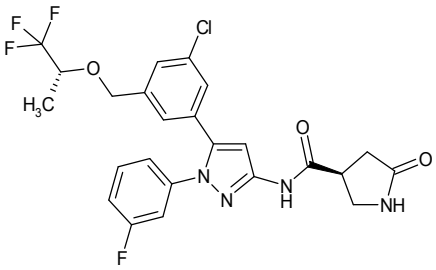
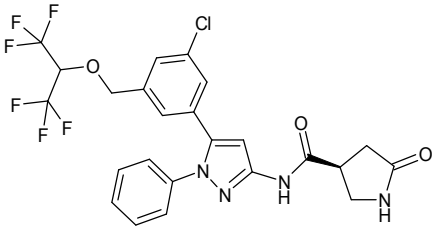
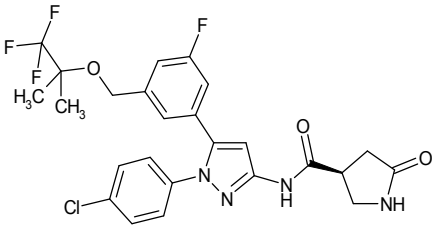
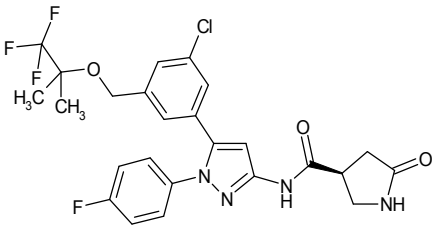
560		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.85-2.20 (m, 2H), 2.31-2.40 (m, 2H), 2.48-2.52 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.27-3.50 (m, 1H), 3.97 (q, 2H, J = 9.2 Hz), 4.60 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H, 7.2 Hz, 1.6 Hz), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).	473	471	Optically active substance (The same configuration as Example 5)
561		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: R-form
562		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Alpha position of carbonyl group (amide): S-form

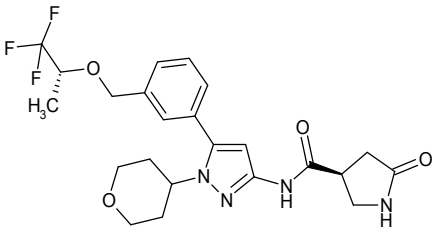
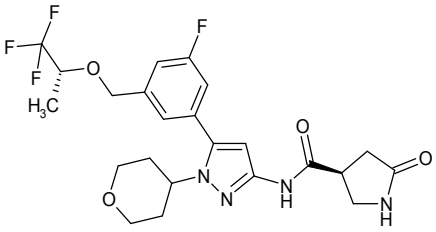
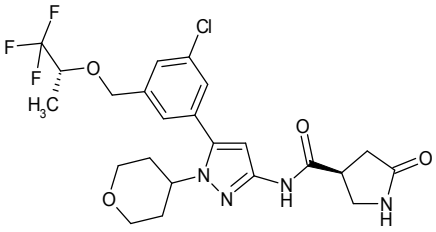
563		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.09 (d , 3H, J = 6.8 Hz), 1.19(d, 3H, J = 6.0 Hz), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.58-4.65 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.15 (dt, 1H, J = 7.2 Hz, 1.8 Hz), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 5H), 7.66 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).	487	485	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: (3R, 4R) Body
564		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: (3S, 4S) Body
565		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: The same configura tion as Example 5

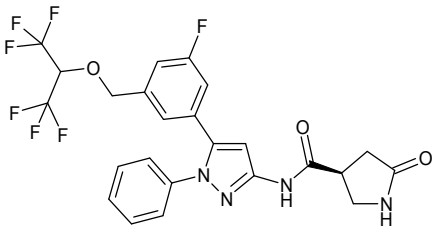
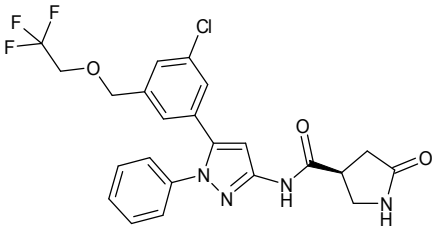
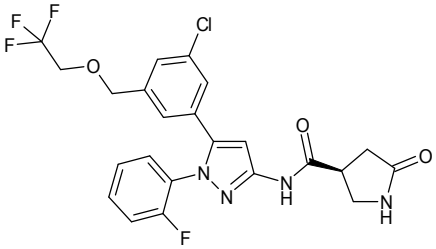
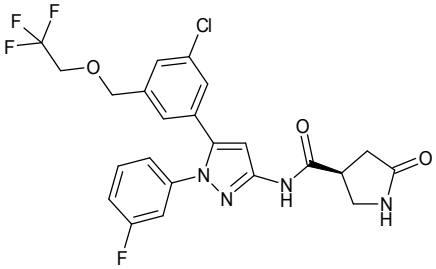
566		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.18 (d, 6H, J = 6.8), 2.35-2.42 (m, 2H), 2.87-2.98 (m, 1H), 3.32-3.55 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.32-7.45 (m, 6H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	467	465	S-form
567		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.32(s, 6H), 2.35-2.58 (m, 2H), 3.28-3.55 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 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	S-form
568		^{1}H-NMR (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	S-form
569		^{1}H-NMR (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	S-form
570		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Alpha position of carbonyl group (amide): R-form

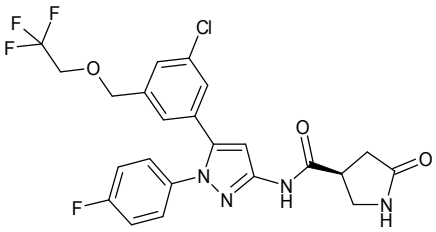
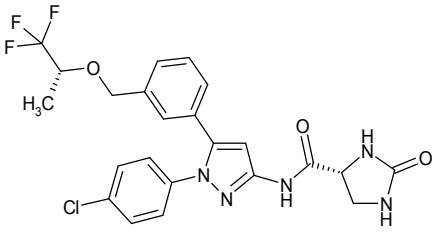
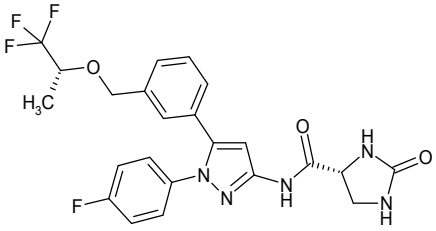
571		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 3.51 (dd, 1H, J = 8.8, 5.5 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 9.2, 8.8 Hz), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 5.13 (dd, 1H, J = 9.2, 5.5 Hz), 6.99 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 7.29 (dd, 2H, J = 6.7, 2.1 Hz), 7.49 (dd, 2H, J = 6.7, 2.1 Hz), 7.75 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).	527	525	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Alpha position of carbonyl group (amide): R-form
572		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: The same configuration as Example 5
573		1H-NMR (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	S-form
574		1H-NMR (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	S-form

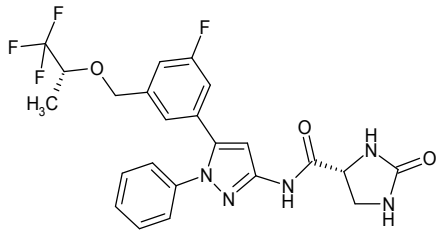
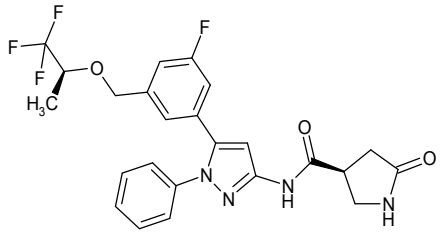
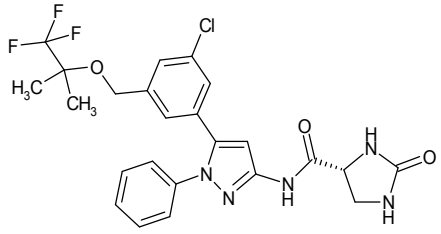
575		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.34 (s, 6H), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.19-7.21 (m, 2H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.31 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	521	519	S-form
576		1H-NMR (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	S-form
577		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Lactam ring: S-form

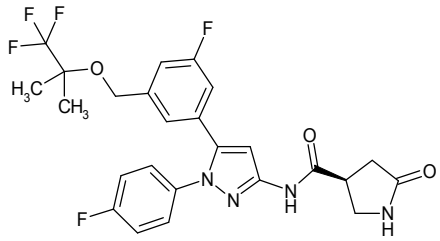
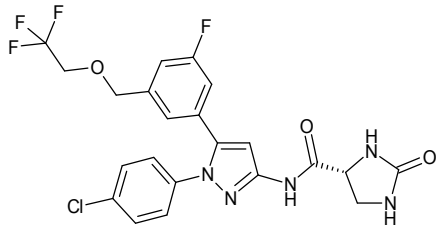
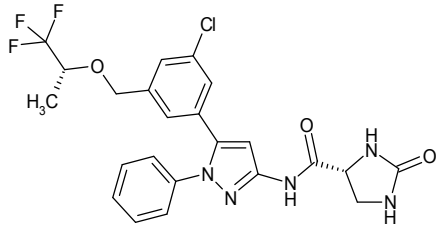
578		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.49-3.52 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.61 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 4.65 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 7.00 (s, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.16-7.29 (m, 4H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).	525	523	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form
579		1H-NMR (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	S-form
580		^{1}H-NMR (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	S-form
581		^{1}H-NMR (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	S-form

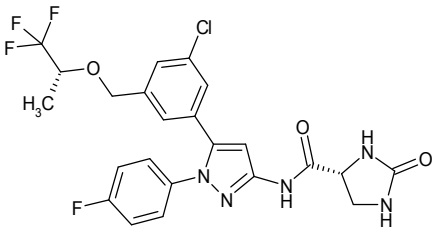
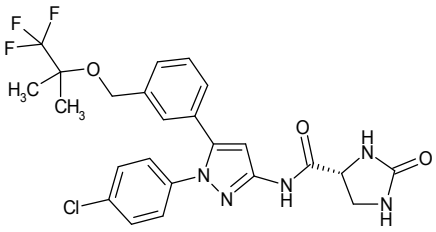
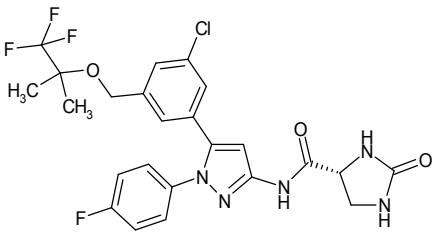
582		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.30 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.78 (d, 2H, J = 10.8 Hz), 2.08 (ddd, 2H, J = 24.1, 12.5, 4.6 Hz), 2.36 (dd, 2H, J = 8.3, 2.1 Hz), 3.20-3.54 (m, 5H), 3.92 (dd, 2H, J = 11.5, 4.0 Hz), 4.20-4.38 (m, 2H), 4.76 (dd, 2H, J = 20.4, 12.0 Hz), 6.59 (s, 1H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.49-7.56 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).	481	479	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form
583		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form
584		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Lactam ring: S-form

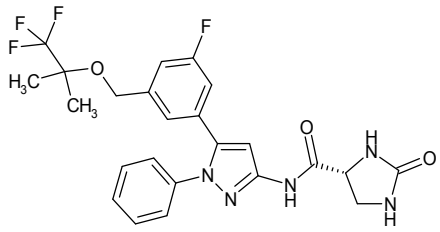
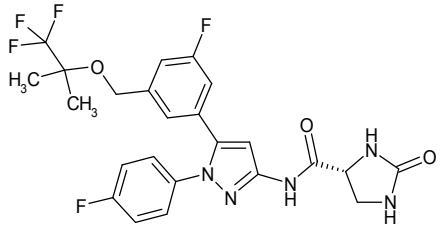
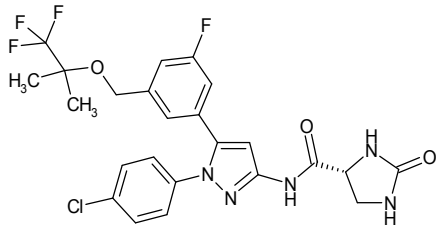
585		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.41-3.46 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 5.57 (sep, 1H, J = 6.4 Hz), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 4H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H).	545	543	S-form
586		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 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	S-form
587		1H-NMR (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	S-form
588		1H-NMR (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	S-form

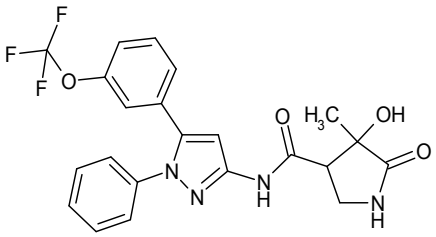
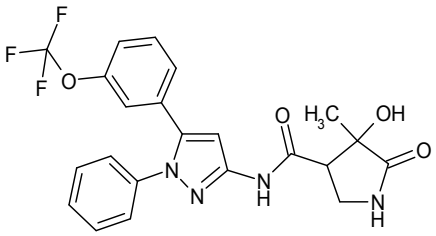
589		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.38-2.40 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.41-3.44 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.99 (q, 2H, J = 9.3 Hz), 4.60 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.24-7.33 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).	511	509	S-form
590		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.20 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 3.35 (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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Alpha position of carbonyl group (amide): R-form
591		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Alpha position of carbonyl group (amide): R-form

592		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) 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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: R-form Alpha position of carbonyl group (amide): R-form
593		^{1}H-NMR (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	2,2,2-trifluoromethyl-1-methyl-ethoxymethyl group: S-form Lactam ring: S-form
594		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) 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	R-form

595		1H-NMR (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	S-form
596		1H-NMR (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	R-form
597		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Alpha position of carbonyl group (amide): R-form

598		1H-NMR (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	2,2,2-trifluoro methyl-1-methyl-ethoxym ethyl group: R-form Alpha position of carbonyl group (amide): R-form
599		1H-NMR (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	R-form
600		^{1}H-NMR (DMSO-D_6) 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	R-form

601		1H-NMR (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	R-form
602		1H-NMR (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	R-form
603		1H-NMR (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	R-form

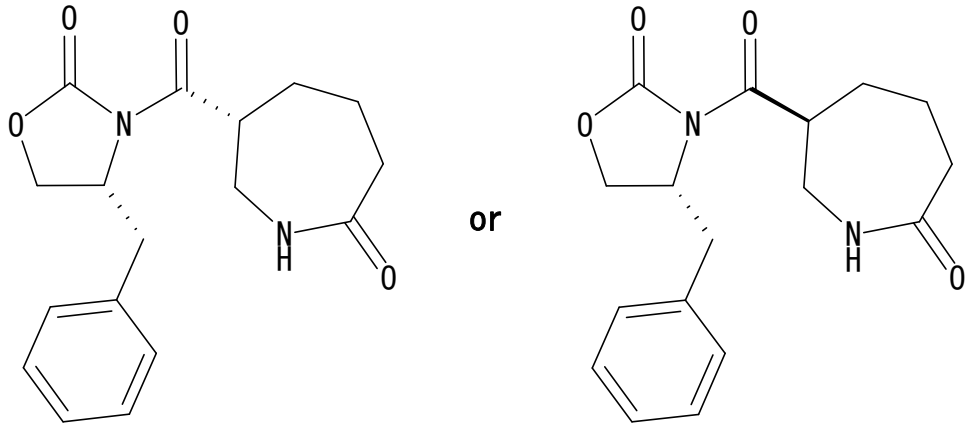
604		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.35 (s, 3H), 3.12-3.17 (m, 2H), 3.47-3.51 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.34-7.44 (m, 5H), 7.52 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.78 (s, 1H), 10.62 (s, 1H).	461	459	Single Diastereoisomer (racemate) Geometrical isomer of Example 605
605		1H-NMR (DMSO-D6) 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	Single Diastereoisomer (racemate) Geometrical isomer of Example 604

[0373] In the table 2, Structure Information A, B, C, D and E (Examples 255, 256, 275, 277, 307, 309, 397, 398, 404 and 405) are the information on the enantiomer derived from an asymmetric carbon atom of the alphaposition of carbonyl group. Said enantiomer was isolated and purified according to the similar method as the Auxiliary step 2 of the Preparation Method 3-1 above.

[0374]

Structure Information A (Examples 255 and 256)

Example 255 was synthesized using a high-polarity component obtained by silicagel thin-layer chromatography (eluent: ethyl acetate) between the following Compound [60] or Compound [61]. Example 256 was synthesized using a low-polarity component.

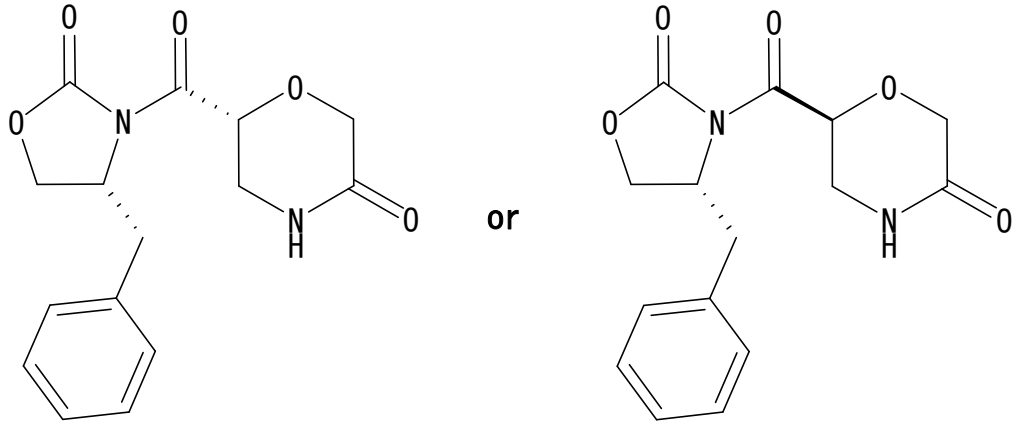


[60] **or** **[61]**

[0375]

Structure Information B (Examples 275 and 277)

Example 275 was synthesized using a low-polarity component obtained by silicagel thin-layer chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate=1/3) between the following Compound [62] or Compound [63]. Example 277 was synthesized using a high-polarity component.

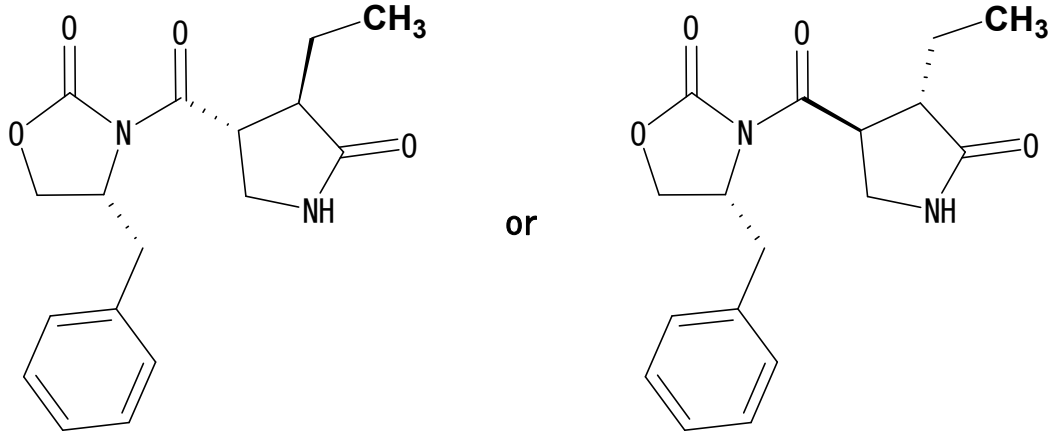


[62] or [63]

[0376]

Structure Information C (Examples 307 and 309)

Example 307 was synthesized using a low-polarity component obtained by silicagel thin-layer chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate=1/1) between the following Compound [64] or Compound [65]. Example 309 was synthesized using a high-polarity component.

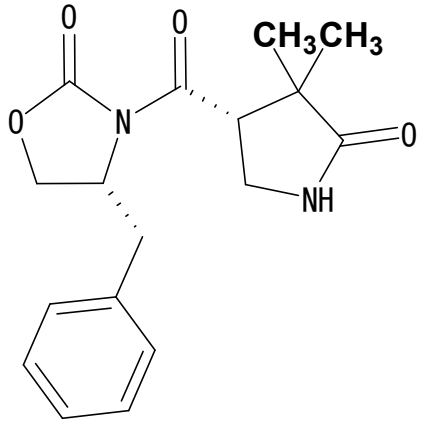


[64] or [65]

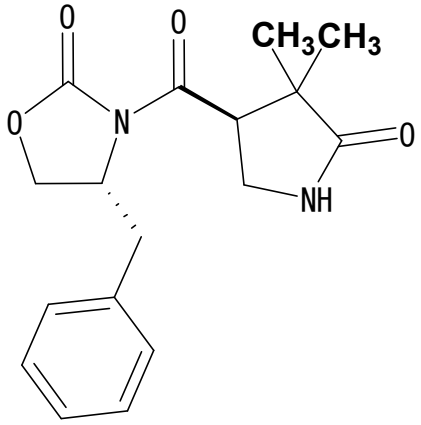
[0377]

Structure Information D (Examples 397 and 398)

Example 397 was synthesized using a low-polarity component obtained by silicagel thin-layer chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate=3/7) between the following Compound [66] or Compound [67]. Example 398 was synthesized using a high-polarity component.



or

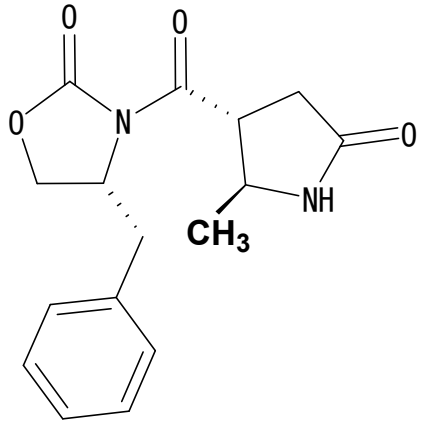


[66] [67]

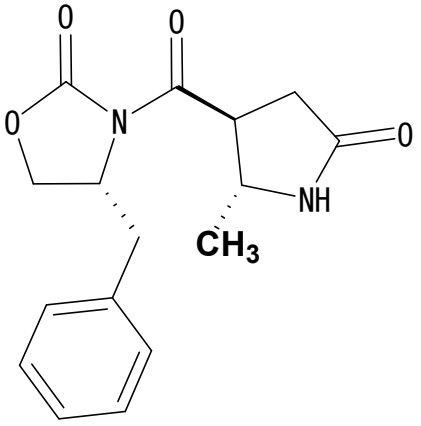
[0378]

Structure Information E (Examples 404 and 405)

Example 404 was synthesized using a low-polarity component obtained by silicagel thin-layer chromatography (eluent: chloroform/ethyl acetate=1/1) between the following Compound [68] or Compound [69]. Example 405 was synthesized using a high-polarity component.



or



[68] [69]

[0379]

[Test Example]

SGLT1 inhibitory activity of a test compound (IC_{50} value) was calculated based on an amount of intake into a cell of labeled α-methyl-D-glucopyranoside (^{14}C-AMG) which is transported by SGLT1.

1) Construction of human SGLT1 expression plasmid

A DNA fragment containing human SGLT1, wherein NheI recognition and cleavage sequence was added upstream of a Kozac consensus sequence of the vector; and a stop codon (TAG) and a SalI recognition and cleavage sequence was added just downstream of a coding region of the human SGLT1, was amplified by PCR using pCMV6-hSGLT1 (OriGene) as a template. The purified DNA fragment was cleaved by restriction enzymes NheI and SalI, and the obtained fragment was ligated into pcDNA3.1 (+) which was cleaved by NheI and XhoI to construct human SGLT1 expression plasmid. The nucleic acid sequence of human SGLT1 inserted into the vector was completely identical to the coding region of human SGLT1 sequence (Accession number NM_000343) registered in GenBank. In addition, the sequence which connects the inserted nucleic

acid sequence to the vector was those to be expected.

[0380]

2) Establishment of stable cell lines expressing human SGLT1

A human SGLT1 expression plasmid pcDNA-hSGLT1 was transfected into CHO-K1 cells by Lipofectamine2000 (Invitrogen). The cells were cultured in the presense of G418 (Nakalai tesque) and drug-resgistant cells were selected. A cell line having the highest S/B ratio of an amount of ^{14}C-AMG uptake per cell treated by solvent to an amount of ^{14}C-AMG uptake per cell treated by phlorizin (SGLT inhibitor) was selected from the drug-resistant cells as a stable cell lines expressing human SGLT1.

[0381]

3) Evaluation of SGLT1 inhibitory activity

The stable cell line expressing human SGLT1 was seeded at 5×10^4 cells/well on BioCoat™ Poly-D-Lysine 96 well plate with Lid (Becton Dickinson and Company) and cultured at 37°C under 5 % CO_2 overnight. The medium was replaced with 100 μL/well of a Na (-) buffer (140mM choline chloride, 2mM KCl, 1mM $MgCl_2$, 1mM $CaCl_2$, 10mM HEPES, 5mM Tris, pH7.4) followed by incubation for 20 minutes at 37°C under 5 % CO_2. After removing the Na (-) buffer, a test compound solution which was prepared from Na (+) buffer (140mM NaCl, 2mM KCl, 1mM $MgCl_2$, 1mM $CaCl_2$, 10mM HEPES, 5mM Tris, pH7.4) containing BSA was added thereto at 40 μL/well. In addition, Na (+) buffer containing 8kBq of ^{14}C-AMG and 2mM AMG was added thereto at 40 μL/well, and was mixed well. Na (-) buffer containing BSA was added to a blank well at 40 μL/well and additionally adding a Na (+) buffer containing 8kBq of ^{14}C-AMG and 2mM AMG, and was mixed well. Cells were incubated for 1 hour at 37°C under 5 % CO_2. After the reaction, the cells were washed twice with 100 μL/well of iced wash buffer (100mM AMG, 140mM choline chloride, 2mM KCl, 1mM $MgCl_2$, 1mM $CaCl_2$, 10mM HEPES, 5mM Tris, pH7.4), then lysed in 50 μL/well of a 0.2N aqueous solution of NaOH. The cell lysate was transferred to OptiPlate96 (Perkin-Elmer) and 100 μL/well of MicroScint-40 (Perkin-Elmer) was dispensed. The radioactivity was counted by TOPCOUNT NXT (Perkin-Elmer).

A data was obtained by deducting the average value (CPM) of blank wells from the average value (CPM) of each treated well. The inhibition ratio (%) was calculated by the following formula: inhibition rate (%) = [(A-B)/A] x 100, where A is a data of the solvent control, and B is a data of a test compound. IC50 values (50% Inhibition Concentration) of a test ccompound was calculated based on two concentrations which have the inhibition rate before as well as after 50% and their inhibition rates. The each result of Examples 1 to 234 and Examples 249 to 605 is shown in the following tables 3 and 4.

[0382]

[Table 3]

Example No.	human SGLT1 IC_{50} (uM)	% inhibition
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	

[0383]

[Table 4]

Example No.	human SGLT1 IC_{50} (uM)	% Inhibition
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)
276		30% (0.1 uM)
277		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)
557		48% (0.1 uM)
558	0.038	
559	0.0077	
560	0.024	
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	

[0384]

[Formulations]

The formulation examples of the present invention include the following formulations. However, the present invention is not intended to be limited thereto.

Formulation 1 (Preparation of Capsule)

1) Compound 1	30 mg
2) Microcrystalline cellulose	10 mg
3) Lactose	19 mg
4) Magnesium stearate	1 mg

1), 2), 3) and 4) are mixed to fill in a gelatin capsule.

[0385]

Formulation 2 (Preparation of Tablet)

1) Compound 1	10 g
2) Lactose	50 g
3) Cornstarch	15 g
4) Carmellose calcium	44 g
5) Magnesium stearate	1 g

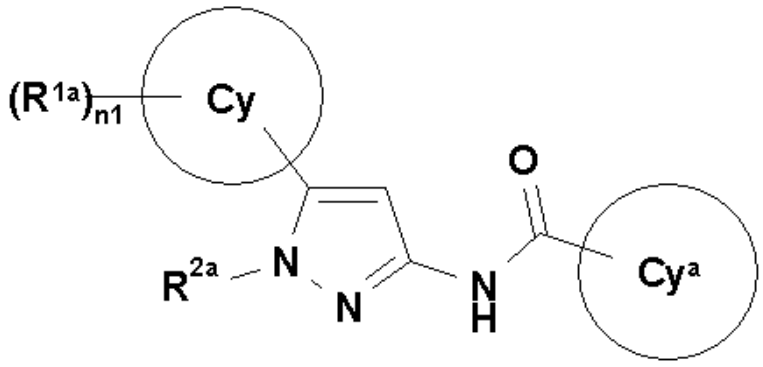
The whole amount of 1), 2) and 3) and 30 g of 4) are combined with water, dried in vacuo, and then granulated. The resulting granules are mixed with 14 g of 4) and 1 g of 5), and pressed into tablets by a tableting machine. Then, 1000 tablets wherein Compound 1 (10 mg) is comprised in each tablet are obtained.

INDUSTRIAL APPLICABILITY

[0386] The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the present invention is useful for the treatment and/or prevention of various diseases or conditions which are expected to be improved by controlling SGLT1 activity because it has SGLT1 inhibitory activity. Such diseases or conditions include, for example, diabetes such as type II diabetes, obesity, diabetic complications (e.g., retinopathy, nephropathy and neuropathy which are known as microangiopathy, and cerebrovascular disease, ischemic heart disease and arteriosclerosis obliterans which are known as macroangiopathy), hypertrophic cardiomyopathy, ischemic heart disease, cancer and constipation.

CLAIMS

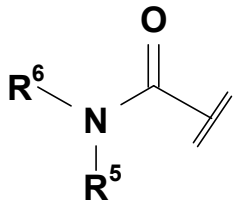
1. A compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof represented by the general formula [Ib]:



[Ib]

, wherein
Ring Cy is
(1) C_{6-10} aryl,
(2) C_{3-8} cycloalkyl or
(3) C_{3-8} cycloalkenyl,
n1 is 0, 1, 2, 3 or 4,
R^{1a} is
(1) a halogen atom,
(2) hydroxy,
(3) carboxy,
(4) a C_{1-6} alkyl group,
(5) a C_{2-8} alkenyl group,
(6) a C_{2-8} alkynyl group,
(7) a C_{1-6} alkoxy group,
(8) a C_{3-6} cycloalkyl group,
(9) a halo C_{1-6} alkyl group,
(10) a hydroxy C_{1-6} alkyl group,
(11) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group,
(12) a halo C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group,
(13) a C_{1-6} alkylsulfonyl C_{1-6} alkyl group,
(14) a halo C_{1-6} alkylsulfonyl C_{1-6} alkyl group,
(15) a halo C_{1-6} alkylamino C_{1-6} alkyl group,
(16) a C_{3-6} cycloalkyl C_{2-6} alkynyl group,
(17) a halo C_{1-6} alkoxy group,
(18) a carboxy C_{1-6} alkoxy group,
(19) a C_{1-6} alkylsulfanyl group,
(20) a C_{1-6} alkylsulfonyl group,
(21) a halo C_{1-6} alkylsulfonyl group,
(22) a C_{1-8} alkylcarbonyl group,
(23) a C_{1-6} alkyloxycarbonyl group,

(24) a group represented by the Formula:



, wherein

R_5 is

(a) a hydrogen atom or

(b) a C_{1-6} alkyl group, and

R_6 is

(a) a C_{1-6} alkyl group or

(b) a halo C_{1-6} alkyl group,

(25) a saturated heterocyclo C_{1-6} alkyl group (the saturated heterocycle is of 4-membered to 6-membered saturated heterocycle having 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur) or

(26) a saturated heterocyclo oxy C_{1-6} alkyl group (the saturated heterocycle is of 4-membered to 6-membered saturated heterocycle having 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur),

, provided when n1 is 2, 3 or 4, R^{1a} each is the same or different,

R^{2a} is

(1) a C_{1-8} alkyl group,

(2) a C_{3-8} cycloalkyl C_{1-6} alkyl group,

(3) a C_{6-10} aryl C_{1-6} alkyl group,

(4) a saturated heterocyclo C_{1-6} alkyl group (the saturated heterocycle is of 4-membered to 6-membered saturated heterocycle having 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur),

(5) a C_{3-8} cycloalkyl group,

(6) a halo C_{1-6} alkyl group,

(7) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group,

(8) a halo C_{3-8} cycloalkyl group,

(9) a C_{6-10} aryl group (the C_{6-10} aryl group is optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from

(a) a halogen atom,

(b) hydroxy,

(c) a C_{1-6} alkyl group,

(d) a C_{2-8} alkenyl group,

(e) a C_{2-6} alkynyl group,

(f) a C_{1-6} alkoxy group,

(g) a halo C_{1-6} alkyl group,

(h) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group,

(i) a halo C_{1-6} alkoxy group,

(j) a hydroxy C_{1-6} alkoxy group,

(k) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy group,

(l) a carboxy C_{1-6} alkoxy group,

(m) a C_{6-10} aryl C_{1-6} alkoxy group,

(n) a C_{1-6} alkylsulfanyl C_{1-6} alkoxy group,

(o) a C_{1-6} alkylsulfonyl C_{1-6} alkoxy group,

(p) a C_{6-10} aryl C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkoxy group,

(q) a saturated heterocyclo C_{1-6} alkoxy group (the saturated heterocycle is of 4-membered to 6-membered saturated heterocycle having 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur, and is optionally substituted by 1 to 2 C_{1-6} alkyl groups),

(r) a saturated heterocyclo oxy group (the saturated heterocycle is a 4-membered to 6-membered saturated heterocycle having 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur),

(s) a C_{3-8} cycloalkyloxy group,

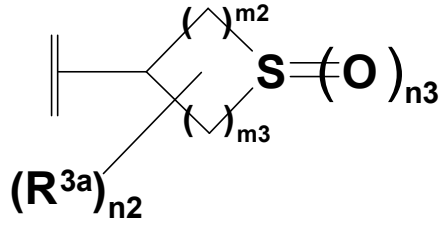
(t) a C_{1-6} alkoxycarbonyloxy group and

(u) a C_{1-6} alkylsulfonyl group), or

(10) a saturated heterocycle group (the saturated heterocycle is of 4-membered to 6-membered saturated heterocycle having 1 to 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur, and is optionally substituted by 1 to 4 C_{1-6} alkyl groups), and

Ring Cy^a is a group selected from

(1) a group represented by the Formula:



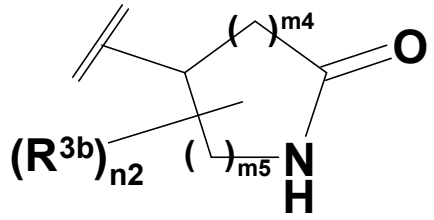
, wherein

m2 is 1, 2 or 3,

m3 is 1, 2 or 3,

n3 is 1 or 2,

(2) a group represented by the Formula:



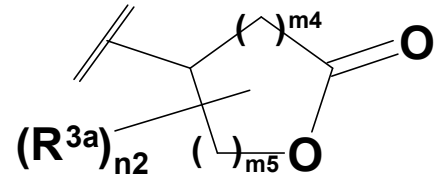
, wherein

m4 is 0, 1, 2 or 3,

m5 is 0, 1 or 2,

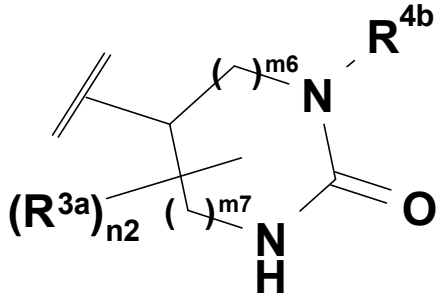
, provided sum of m4 and m5 is 1 or more,

(3) a group represented by the Formula:



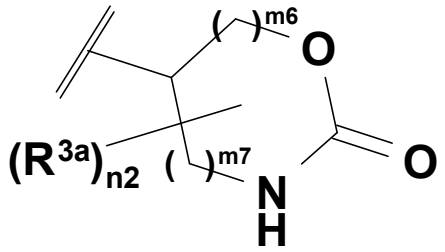
, wherein
m4 is 0, 1, 2 or 3,
m5 is 0, 1 or 2,
, provided sum of m4 and m5 is 1 or more,

(4) a group represented by the Formula:



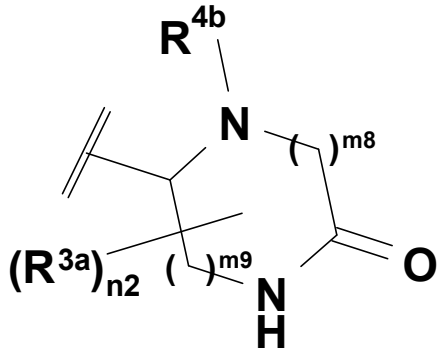
, wherein
m6 is 0, 1 or 2,
m7 is 0, 1 or 2,
, provided sum of m6 and m7 is 1 or more,

(5) a group represented by the Formula:



, wherein
m6 is 0, 1 or 2,
m7 is 0, 1 or 2,
, provided sum of m6 and m7 is 1 or more,

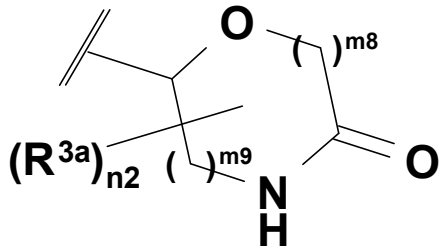
(6) a group represented by the Formula:



, wherein

m8 is 1 or 2,
m9 is 1 or 2, and

(7) a group represented by the Formula:



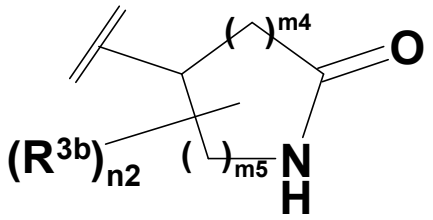
, wherein
m8 is 1 or 2,
m9 is 1 or 2,

n2 is 0, 1, 2, 3 or 4,
R^{3a} is
(1) hydroxy,
(2) a C_{1-6} alkyl group or
(3) a hydroxy C_{1-6} alkyl group,
, provided when n2 is 2, 3 or 4, R^{3a} each is the same or different,

R^{3b} is
(1) hydroxy,
(2) a C_{1-6} alkyl group (which optionally form a C_{3-6} cycloalkyl group together with the carbon to which it is attached and the carbon adjacent thereto) or
(3) a hydroxy C_{1-6} alkyl group, or
(4) when two R^{3b} are attached to the same carbon, they optionally form a C_{3-6} cycloalkyl group together with the carbon to which they are attached,
provided, when n2 is 2, 3 or 4, each R^{3b} is the same or different, and

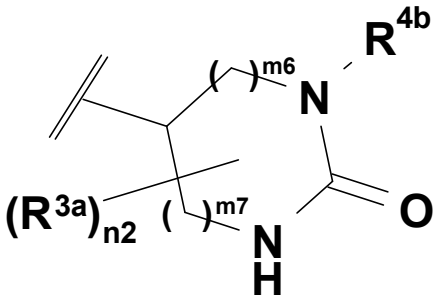
R^{4b} is
(1) a hydrogen atom,
(2) a C_{1-6} alkyl group,
(3) a carboxy C_{1-6} alkyl group,
(4) a halo C_{1-6} alkyl group or
(5) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group.

2. The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 1, wherein
Ring Cy^a is selected from
(1) a group represented by the Formula:



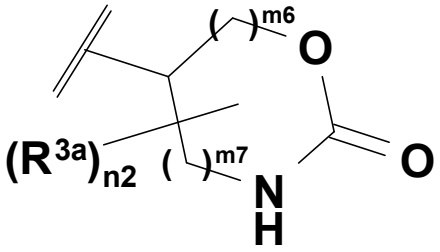
, wherein
m4 is 0, 1, 2 or 3,
m5 is 0, 1 or 2,
, provided sum of m4 and m5 is 1 or more,

(2) a group represented by the Formula:



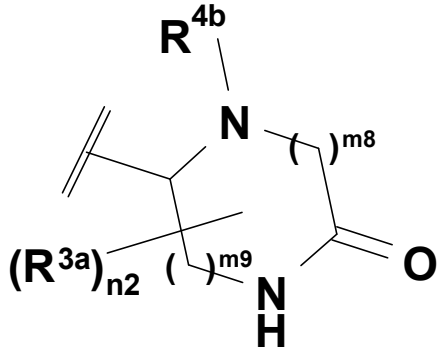
, wherein
m6 is 0, 1 or 2,
m7 is 0, 1 or 2,
, provided sum of m6 and m7 is 1 or more,

(3) a group represented by the Formula:



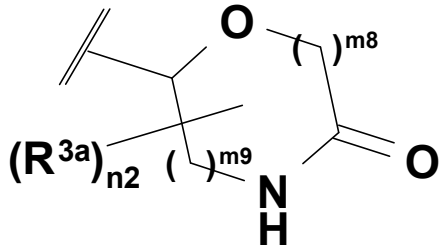
, wherein
m6 is 0, 1 or 2,
m7 is 0, 1 or 2,
, provided sum of m6 and m7 is 1 or more,

(4) a group represented by the Formula:



, wherein
m8 is 1 or 2,
m9 is 1 or 2, and

(5) a group represented by the Formula:



, wherein
m8 is 1 or 2,
m9 is 1 or 2,

n2 is 0, 1, 2, 3 or 4,
R^{3a} is
(1) hydroxy,
(2) a C_{1-6} alkyl group or
(3) a hydroxy C_{1-6} alkyl group,
, provided when n2 is 2, 3 or 4, each R^{3a} is the same or different,

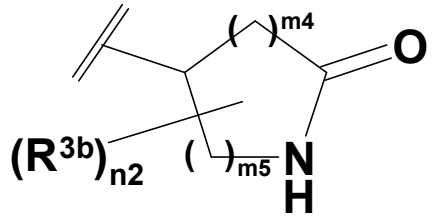
R^{3b} is
(1) hydroxy,
(2) a C_{1-6} alkyl group (which optionally form a C_{3-6} cycloalkyl group together with the carbon to which it is attached and the carbon adjacent thereto) or
(3) a hydroxy C_{1-6} alkyl group, or
(4) when two R^{3b} are attached to the same carbon, they optionally form a C_{3-6} cycloalkyl group together with the carbon to which they are attached,
provided, when n2 is 2, 3 or 4, each R^{3b} is the same or different, and

R^{4b} is
(1) a hydrogen atom,
(2) a C_{1-6} alkyl group,
(3) a carboxy C_{1-6} alkyl group,
(4) a halo C_{1-6} alkyl group or
(5) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group.

3. The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 1, wherein

Ring Cy^a is selected from

(1) a group represented by the Formula:



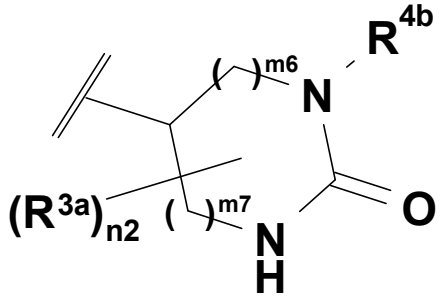
, wherein,

m4 is 0, 1, 2 or 3,

m5 is 0, 1 or 2,

, provided sum of m4 and m5 is 1 or more, and

(2) a group represented by the Formula:



, wherein

m6 is 0, 1 or 2,

m7 is 0, 1 or 2,

, provided sum of m6 and m7 is 1 or more,

n2 is 0, 1, 2, 3 or 4,

R^{3a} is

(1) hydroxy,

(2) a C_{1-6} alkyl group or

(3) a hydroxy C_{1-6} alkyl group,

, provided, when n2 is 2, 3 or 4, each R^{3a} is the same or different,

R^{3b} is

(1) hydroxy,

(2) a C_{1-6} alkyl group (which optionally form a C_{3-6} cycloalkyl group together with the carbon to which it is attached and the carbon adjacent thereto) or

(3) a hydroxy C_{1-6} alkyl group, or

(4) when two R^{3b} are attached to the same carbon, they optionally form a C_{3-6} cycloalkyl group together with the carbon to which they are attached,

provided, when n2 is 2, 3 or 4, each R^{3b} is the same or different, and

R^{4b} is

(1) a hydrogen atom,

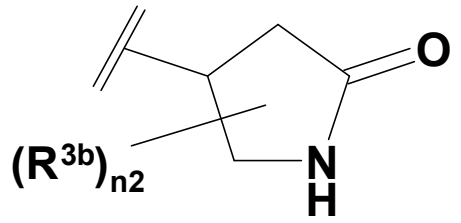
(2) a C_{1-6} alkyl group,

(3) a carboxy C_{1-6} alkyl group,

(4) a halo C_{1-6} alkyl group or

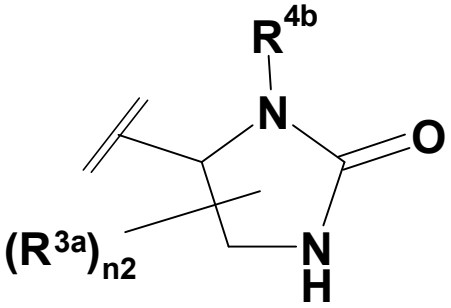
(5) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group.

4. The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 1, wherein
Ring Cy^a is selected from
(1) a group represented by the Formula:



, wherein
n2 is 0, 1, 2, 3 or 4, and

(2) a group represented by the Formula:



, wherein
n2 is 0 or 1,

R^{3a} is
(1) hydroxy,
(2) a C_{1-6} alkyl group or
(3) a hydroxy C_{1-6} alkyl group, and

R^{3b} is
(1) hydroxy,
(2) a C_{1-6} alkyl group (which optionally form a C_{3-6} cycloalkyl group together with the carbon to which it is attached and the carbon adjacent thereto) or
(3) a hydroxy C_{1-6} alkyl group, or
(4) when two R^{3b} are attached to the same carbon, they optionally form a C_{3-6} cycloalkyl group together with the carbon to which they are attached,
provided, when n2 is 2, 3 or 4, each R^{3b} is the same or different, and

R^{4b} is
(1) a hydrogen atom,
(2) a C_{1-6} alkyl group,
(3) a carboxy C_{1-6} alkyl group,
(4) a halo C_{1-6} alkyl group or
(5) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group.

5. The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 4,

wherein the ring Cy is C_{6-10} aryl.

6. The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 5, wherein the ring Cy is phenyl.

7. The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 6 wherein R^{1a} is

(1) a halogen atom,

(2) a C_{1-6} alkyl group,

(3) a C_{1-6} alkoxy group,

(4) a halo C_{1-6} alkyl group,

(5) a C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group,

(6) a halo C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl group or

(7) a halo C_{1-6} alkoxy group,

, provided when n1 is 2, 3, or 4, R^{1a} each is the same or different.

8. The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 7 , wherein R^{2a} is a C_{6-10} aryl group (the C_{6-10} aryl group is optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from

(a) a halogen atom,

(b) a C_{1-6} alkyl group,

(c) a C_{1-6} alkoxy group and

(d) a carboxy C_{1-6} alkoxy group).

9. The compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 8 , wherein R^{2a} is a phenyl group (the phenyl group is optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from

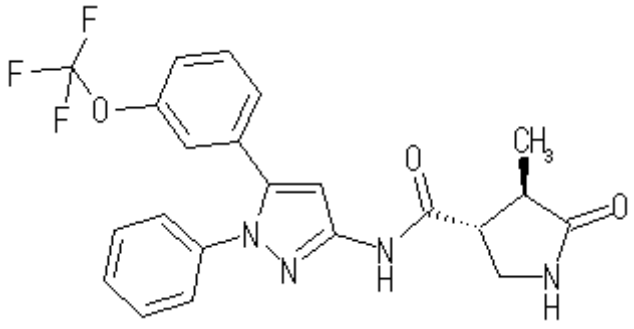
(a) a halogen atom,

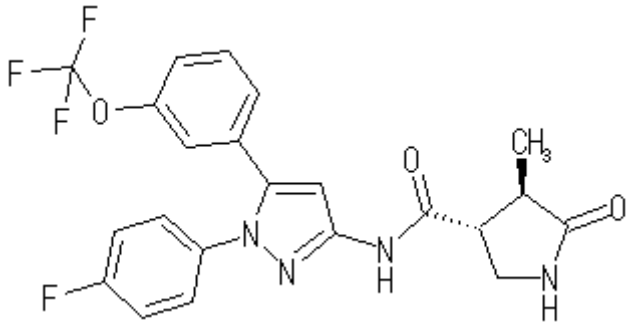
(b) a C_{1-6} alkyl group,

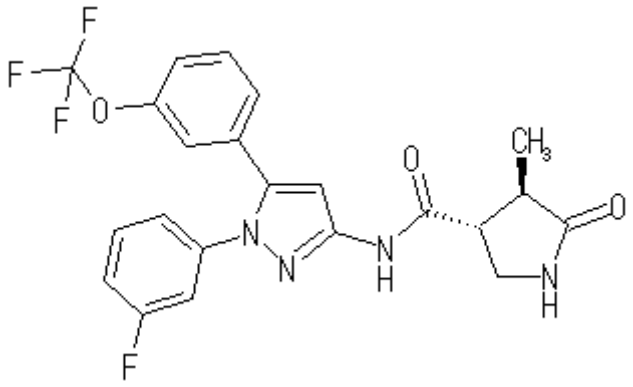
(c) a C_{1-6} alkoxy group and

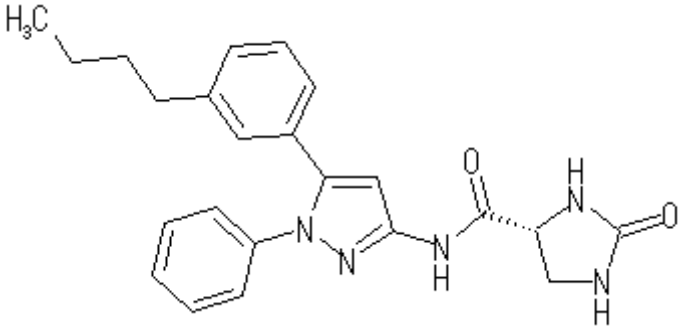
(d) a carboxy C_{1-6} alkoxy group).

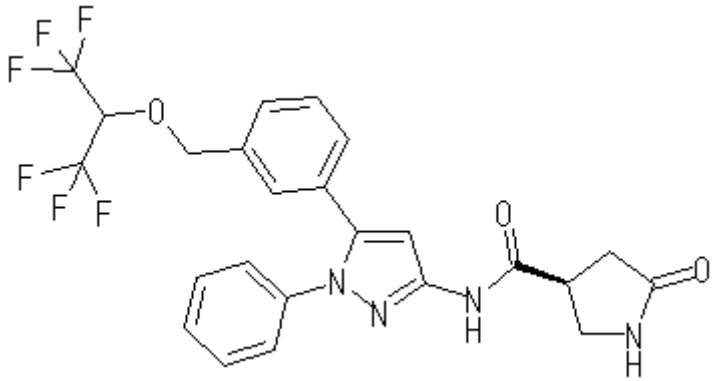
10. The compound or pharmaceutically acceptable salt thereof of claim 1, wherein the compound is selected from the following Formulae:

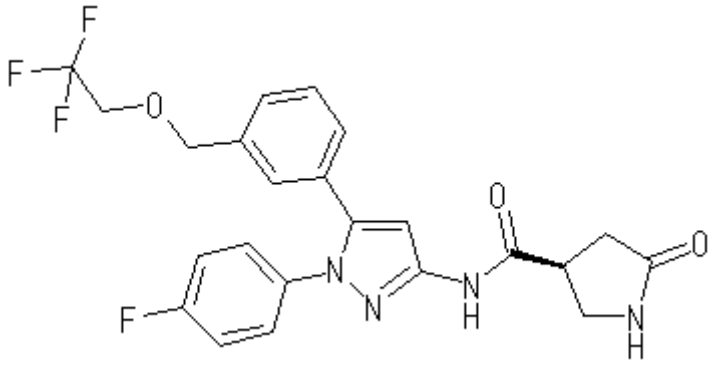


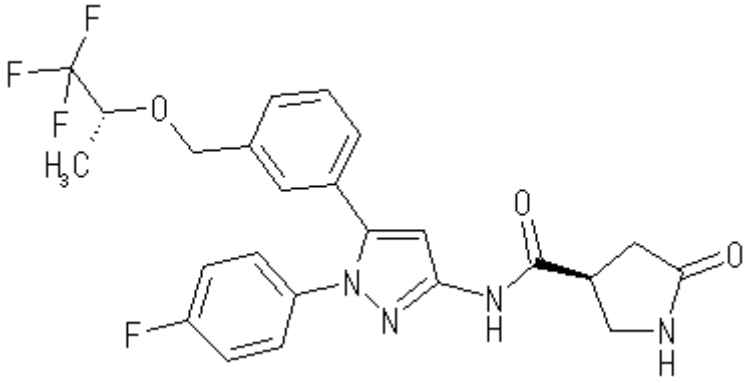


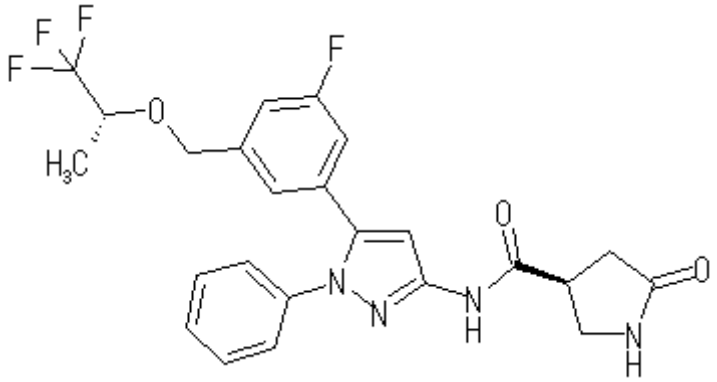


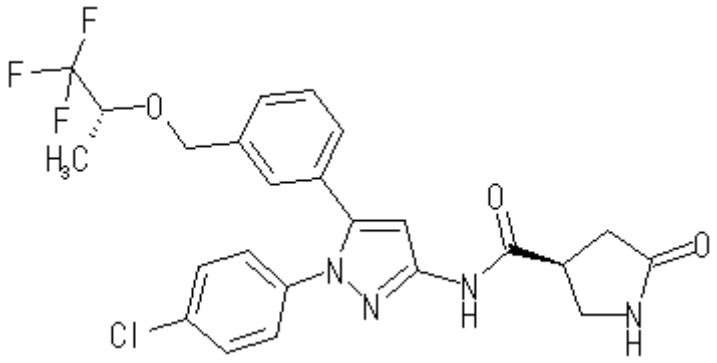


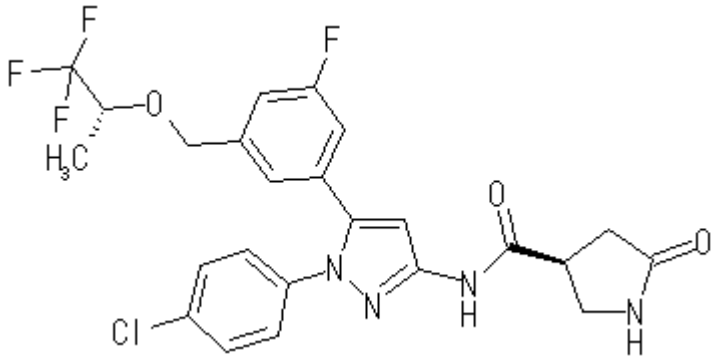


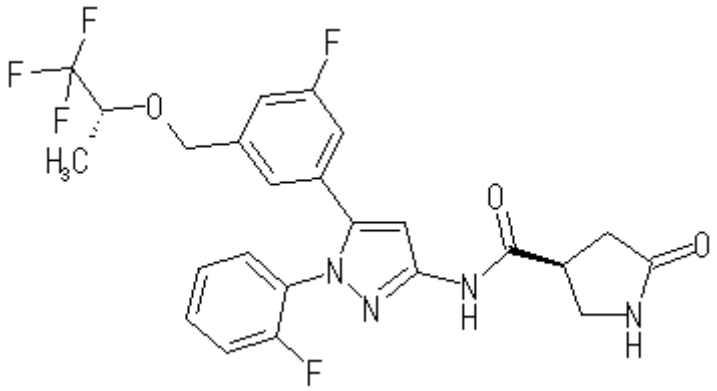


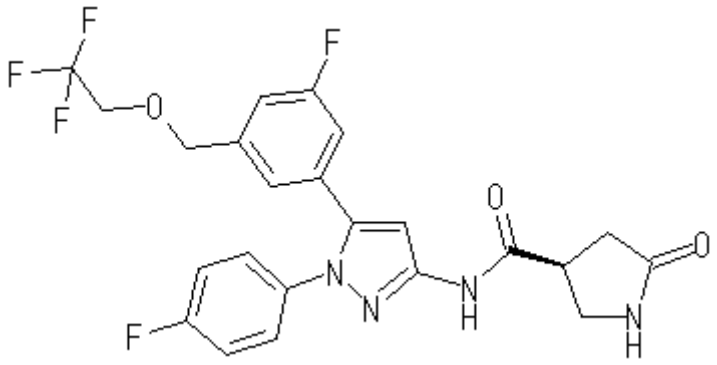


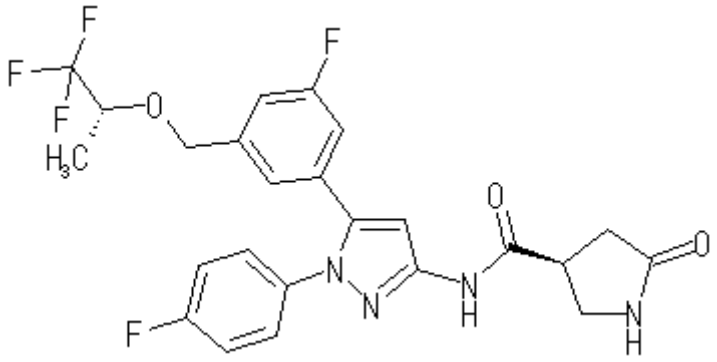


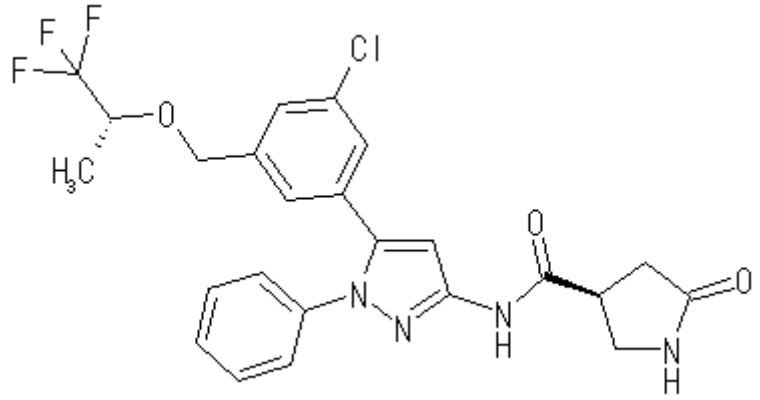


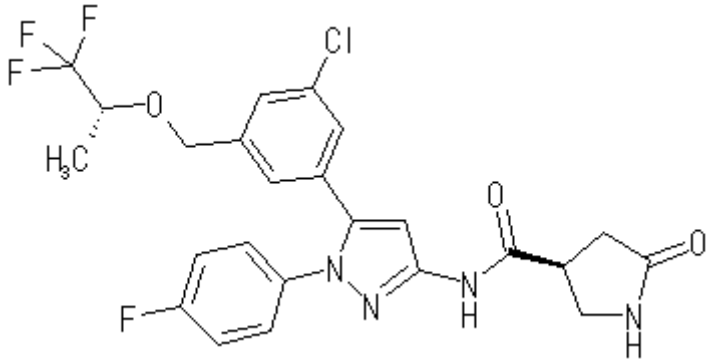


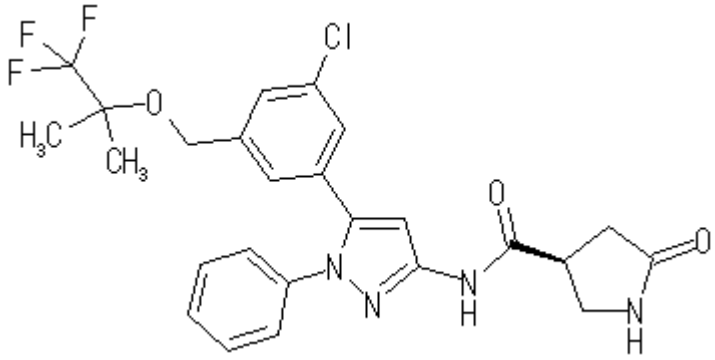




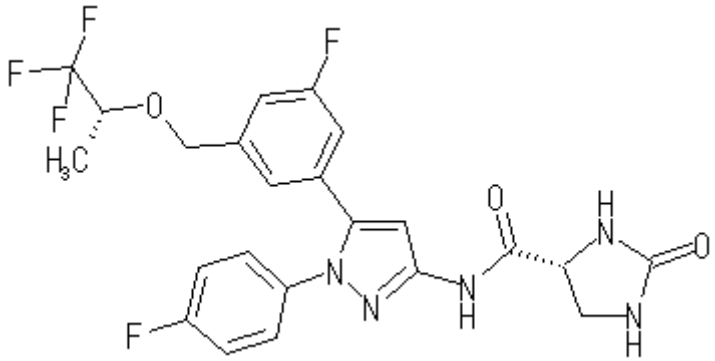








and



11. A pharmaceutical composition which comprises a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 10 and a pharmaceutically acceptable carrier.

12. A SGLT1 inhibitor which comprises a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 10.

13. An agent for treating or preventing diabetes which comprises a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 10.

14. The agent for treating or preventing diabetes according to claim 13, wherein diabetes is type II diabetes mellitus.

15. A method for inhibiting SGLT1 which comprises administrating to mammals a therapeutically effective amount of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 10.

16. A method for treating or preventing diabetes which comprises administrating to mammals a therapeutically effective amount of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 10.

17. The method according to claim 16, wherein the diabetes is type II diabetes mellitus.

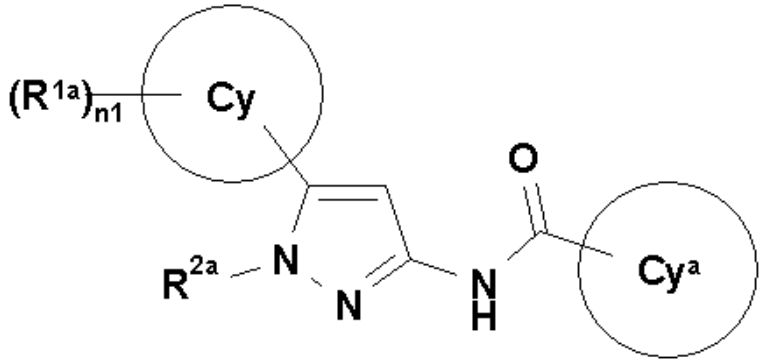
18. Use of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 10 for manufacturing a SGLT1 inhibitor.

19. Use of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 10 for manufacturing an agent for treating or preventing diabetes.

20. The use according to claim 19 wherein the diabetes is type II diabetes mellitus.

ABSTRACT

A compound of the following general Formula [Ib]:



[Ib]

, wherein each symbol is the same as defined in the description; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

P A T E N T S

CESION

El (los) suscrito (s)
TOMOYA MIURA, YOSUKE OGOSHI, KAZUHITO UEYAMA, DAI MOTODA, TOSHIHIKO IWAYAMA, KOICHI SUZAWA, HIRONOBU NAGAMORI, HIROSHI UENO, AKIHIKO TAKAHASHI, AND KAZUYUKI SUGIMOTO

en consideración al pago de la suma de (.....US $ 1.00.....), que he(mos) recibido, por el presente documento cedo (cedemos) a
JAPAN TOBACCO INC.

una compañía constituida de conformidad con las leyes de
JAPON

con oficinas en
2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 - JAPON
todos los derechos y títulos sobre la invención denominada BASADA EN LA SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/JP2012/072066, CUYO TITULO ES: "COMPUESTO PIRAZOL Y SU USO FARMACEUTICO"

EL CESIONARIO firma también el presente y declara que acepta dicha cesión

Dado y firmado hoy ENERO 9 DE 2014

en OSAKA, JAPON

ASSIGNMENT

The undersigned
Tomoya MIURA, Yosuke OGOSHI, Kazuhito UEYAMA, Dai MOTODA, Toshihiko IWAYAMA, Koichi SUZAWA, Hironobu NAGAMORI, Hiroshi UENO, Akihiko TAKAHASHI and Kazuyuki SUGIMOTO
in consideration of the sum of (.....US $ 1.00.....), the receipt of which is hereby acknowledged, by these presents do sell, assign and transfer unto

JAPAN TOBACCO INC.
a corporation organized under the laws of
Japan

having a place of business at
2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku,
Tokyo 105-8422 Japan
all rights and title to the invention related to an Colombian Patent Application based on the International Application No. PCT/JP2012/072066, entitled " PYRAZOLE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF "

THE ASSIGNEE signs these presents and declares that accepts the aforesaid assignment

Given an signed this January 9, 2014

in Osaka, Japan

Inventors

Tomoya Miura
Tomoya MIURA

Yosuke Ogoshi
Yosuke OGOSHI

Kazuhito Ueyama
Kazuhito UEYAMA

Dai Motoda
Dai MOTODA

Toshihiko Iwayama
Toshihiko IWAYAMA

Koichi Suzawa
Koichi SUZAWA

Hironobu Nagamori
Hironobu NAGAMORI

Hiroshi Ueno
Hiroshi UENO

Akihiko Takahashi
Akihiko TAKAHASHI

Kazuyuki Sugimoto
Kazuyuki SUGIMOTO

Assignee

Koshi KOSEKI
General Manager, Intellectual Property
Japan Tobacco Inc., Central Pharmaceutical Research Institute

PODER

El (los) suscrito (s) JAPAN TOBACCO INC.

domiciliado (s) en 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 - JAPON

nombra(n) por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A.** y/o **MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Carrera 9 No. 93-09, Bogotá - Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención , modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen; depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; **b)** Para la obtención de Registros Sanitarios; **c)** Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos que promovamos o se nos promuevan, pudiendo en todos los actos y gestiones arriba determinados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 7 de Junio de 2004

en Tokyo, JAPON

Por Teruo DAITO

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned Japan Tobacco Inc.

of 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 Japan

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A.** and/or **MARGARITA CASTELLANOS A.** attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09 Bogotá - COLOMBIA to

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons , specially those, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following :

a) Obtention of patents, models and designs; registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of commercial names and ensigns; its renewal , extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rigths; **b)** For de obtention of Sanitary Registrations; **c)** Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rigths; actions and suits instituted by us or against us; and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of Court .

Given and signed this June 7, 2004

in Tokyo - JAPAN

By Japan Tobacco Inc.

Teruo DAITO, Patent Attorney
General Manager,
Patent Information Dept.

(Notary should execute on other side)
(Consular legalization necessary)

ALVARO CASTELLANOS M.&CIA.
ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia.
Tels.: (571) 610 7420 /60 / 80 - Fax. (571) 610 0706 - e-mail acastell@impsat.net.co

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Katsuyuki YAMAGUCHI

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Katsuyuki YAMAGUCHI, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. JUN. 14. 2004

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 02041

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

認証登簿平成１６年第100号

嘱託人大東輝雄は、本公証人の面前で、別紙編綴の書面に署名した。

よって、これを認証する。

平成１６年３月３１日、本職の役場において。

大阪府高槻市芥川町１丁目１５番１８号(ミドリ芥川ビル内)

大阪法務局所属

公証人　山口勝之

Registerd No100(2004)

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Teruo DAITO signed the attached document in my very presence on this 31st day of March 2004.

Katsuyuki Yamaguchi

Katsuyuki Yamaguchi
Notary, attached to
Osaka Legal affairs Bureau
15-18,1-chome,Akutagawa-cho,
Takatsuki-shi,Osaka,Japan.

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
15-18,(Midori Akutagawa Bldg.)1-chome
Akutagawa-cho,Takatsuki-shi,Osaka,Japan

大阪法務局所属　公証人役場

証明書

東京都港区虎ノ門二丁目２番１号を本店所在地とする日本国法人日本たばこ産業株式会社の代表取締役社長である私 本田勝彦 は、該法人を代表して知的財産権に係わる書類を署名作成する権限を有するものであることをここに宣言し、これをもって、２００４年３月３１日当時、該法人の医薬総合研究所特許情報室長職にあった大東輝雄　氏が、代理人に指名され、該法人名義にて外国に提出する特許、実用新案登録の出願等手続に要する願書、委任状、譲渡書、授権書、申請書、請求書、その他を含む関係書類について該法人を代表して署名、押印、作成する権限を有していたものであることを証明する。

２００４年６月７日

日本たばこ産業株式会社

代表取締役社長　本田　勝彦

CERTIFICATE

I, KATSUHIKO HONDA, President and Chief Executive Officer of JAPAN TOBACCO INC., a Japanese corporation located at 2-1, TORANOMON 2-CHOME, MINATO-KU, TOKYO 105-8422, JAPAN, hereby declare that I am authorized to sign and execute documents relating to intellectual property rights on behalf of the said corporation, and hereby certify that, as of March 31, 2004, Mr. TERUO DAITO was Director of Patent Information Dept. of Central Pharmaceutical Research Institute of the said corporation, was my proxy, and was authorized to sign and execute documents relating to intellectual property rights on behalf of the said corporation. Said documents include, but are not limited to, applications, powers of attorney, assignments, authorizations of agents, petitions and the like in connection with patent and utility model filed in foreign countries with the name of the said corporation.

Dated this 7 day of June , 2004,
JAPAN TOBACCO INC.

KATSUHIKO HONDA
President and Chief Executive Officer

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Katsuyuki YAMAGUCHI

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Katsuyuki YAMAGUCHI, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. JUN. 14. 2004

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 02042

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

登簿番号平成１６年第１６８号

日本国法律に従い設立され、日本国東京都港区虎ノ門二丁目２番１号に所在する日本たばこ産業株式会社において、２００４年3月３１日当時、医薬総合研究所特許情報室長職にあった大東輝雄氏が、該法人名義で知的財産関係書類について該法人を代表して署名押印、作成する権限を有していたこと及び同氏が２００４年３月３１日、本職の面前で別紙書類に署名したことを証明する。

よって、ここにこれを認証する。

平成１６年６月８日、本職の役場において。

大阪府高槻市芥川町１丁目１５番１８号（ミドリ芥川ビル）

大阪法務局所属（高槻公証役場）

公証人　山口勝之

大阪法務局所属　公証人役場

Registration Book No.168 (2004)

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that :

1) Teruo Daito was Director of Patent Information Dept. of Central Pharmaceutical Reseearch Institute of JAPAN TOBACCO INC. ,a Japanese corporation of being legally constituted and in existance in accordance with the laws of Japan ,located at 2-1, Toranomon2-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8422 Japan ,as of March 31,2004 and was authorized to sign and execute documents relating to intellectual property rights on behalf of the said corporation.

2) said Teruo Daito signed the attaced document in my presence on 31st day of March,2004.

IN TESTIMONY WHEREOF,I have hereto subscribed my name and affixed my seal of office.

On the 8th day of June,2004
at the Office of Notary Katsuyuki Yamaguchi

Katsuyuki Yamaguchi

Katsuyuki Yamaguchi
Notary,attached to
Osaka Legal affairs Bureau,
15-18,1-chome,Akutagawacho,
Takatsuki-shi, Osaka,Japan.

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
15-18,(Midori Akutagawa Bldg.)1-chome
Akutagawa-cho,Takatsuki-shi,Osaka,Japan

総第 1558 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　山口勝之

平成 16 年 3 月 31 日付

平成16年 登簿 第 100 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成16年6月14日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04. 6.14

Director of the Osake Legal Affairs Bureau

総第 1559 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　山口勝之

平成 16年 6 月 8 日付

平成16年 登簿 第 168 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成16年6月14日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04. 6.14

Director of the Osake Legal Affairs Bureau

----------TRADUCCION OFICIAL No. 04-0616----------

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.----------

(Anexo a un documento de poder otorgado por Japan Tobacco Inc.)

Registro No. 100 (2004)

CERTIFICADO NOTARIAL

La presente es para certificar que Teruo DAITO firmó el documento adjunto en mi propia presencia hoy día 31 de marzo de 2004.

(fdo) ilegible

Katsuyuki Yamaguchi

Notario adjunto a la Oficina de Asuntos Legales de Osaka – 15-18, 1-chome, Akutagawa-cho, Takatsuki-shi, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Osaka

NOTARIO – 15-18 (Midori Akutagawa Bldg) 1-chome

Akutagawa-cho, Takatsuki-shi, Osaka, Japón

APOSTILLA

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

1. País: JAPON

Este documento público

2. ha sido firmado por Katsuyuki YAMAGUCHI
3. actuando en su carácter de Director de la Oficina de Asuntos legales de Osaka

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02[illegible]58 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

4. lleva el sello de Katsuyuki YAMAGUCHI, Notario Público

Certificado

5. en Osaka 6. el 14 de Junio 2004

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 02041

9. Sello: 10: Firma

(fdo) ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

(Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Japón)

CERTIFICADO

Yo, KATSUHIKO HONDA, Presidente y Funcionario jefe Ejecutivo de JAPAN TOBACCO INC., una sociedad japonesa situada en 2-1, TORANOMON 2-CHOME, MINATO-KU, TOKYO 105-8422, JAPON, declaro por medio del presente que estoy autorizado para firmar y otorgar documentos relacionados con derechos de propiedad intelectual en nombre de dicha sociedad, y por medio del presente certifico que, a Marzo 31 de 2004, el señor TERUO DAITO era el Director del Departamento de Información de Patentes del Instituto Central de Investigaciones Farmacéuticas de dicha sociedad, era mi apoderado y estaba autorizad para firmar y otorgar documentos relacionados con derechos de propiedad intelectual en nombre de dicha sociedad. Dichos documentos incluyen, pero no se limitan a, solicitudes, poderes, cesiones, autorizaciones de agentes, peticiones y similar en relación con

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA OFICIAL
RES. 02755/97 Y 0144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

patentes y modelos de utilidad presentados en países extranjeros con el nombre de dicha sociedad.

Dado hoy día 7 de Junio de 2004

JAPAN TOBACCO INC.

KATSUHIKO HONDA

Presidente y Funcionario Jefe Ejecutivo

Libro de Registro No. 168 (2004)

CERTIFICADO NOTARIAL

La presente es para certificar que:

1) Teruo Daito era el Director del departamento de Información de Patentes del Instituto Central de Investigaciones Farmacéuticas de JAPAN TOBACCO INC., una sociedad japonesa que están legalmente constituida y existe de acuerdo con las leyes del Japón, situada en 2-1, Toranomon 2-chome, Minato-ku, Tokio 105-8422 Japón, a Marzo 31 de 2004, y estaba autorizado para firmar y otorgar documentos relacionados con derechos de propiedad intelectual en nombre de dicha sociedad.
2) Dicho Tereuo Daito firmó el documento adjunto en mi propia presencia el día 31 de Marzo de 2004.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he suscrito aquí mi nombre y he fijado mi sello de oficio.

El día 8 de Junio de 2004

En la Oficina del Notario Katsuyuki Yamaguchi

(fdo) ilegible

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
RES. 0275 DEL 28 DE 1144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Katsuyuki Yamaguchi

Notario adjunto a la Oficina de Asuntos Legales

De Osaka, 15-18, 1-chome, Akutagawacho

Takatsuki-shi, Osaka, Japón

(Sello) Oficina de Asuntos Legales de Osaka

NOTARIO – 15-18 (Midori Akutagawa Bldg) 1-chome

Akutagawa-cho, Takatsuki-shi, Osaka, Japón

CERTIFICADO 1558

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido impuesta por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.6.14

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

CERTIFICADO 1559

La presente es para certificar que la firma que aparece anteriormente ha sido impuesta por Notario, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.6.14

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

APOSTILLA

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

5. País: JAPON

Este documento público

6. ha sido firmado por Katsuyuki YAMAGUCHI

DORA [illegible] DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02[illegible]/06 Y 0[illegible]/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

7. actuando en su carácter de Director de la Oficina de Asuntos legales de Osaka

8. lleva el sello de Katsuyuki YAMAGUCHI, Notario Público

Certificado

5. en Osaka 6. el 14 de Junio 2004

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. No. 02042

9. Sello: 10: Firma

(fdo) ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores.

(Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Japón)

Es traducción fiel y completa, a la cual me remito,

Bogotá, Junio 22, 2004.

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

EXTERIORES

041035

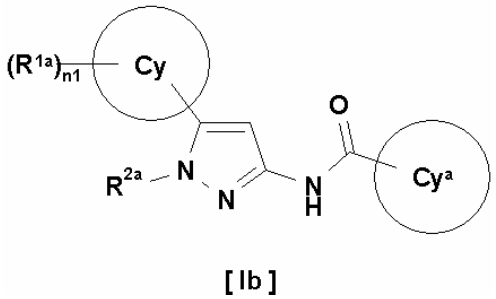
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2004 JUN 24 A 11: 23

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Un compuesto de la Fórmula general [Ib]:



[Ib]

,

donde cada símbolo es el mismo como se definió en la descripción; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.