



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-026538- -00000-0000

Fecha: 2014-02-07 16:36:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **“DERIVADOS DE BENCILAMINA COMO
INHIBIDORES DE CALICREINA DEL PLASMA”**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07C 237/22**

71. SOLICITANTE **KALVISTA PHARMACEUTICALS
LIMITED.**

DOMICILIO **WILTSHIRE, REINO UNIDO.**

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

22. BOGOTÁ, D.C. **07 FEB 2014**



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-026538- -00000-0000
Fecha: 2014-02-07 16:36:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 2 PATENTES Eve. 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios # 5

I adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/GB2012/051588	Fecha 06/07/12
Publicación Internacional No.		WO 2013/005045 A1	Fecha 10/01/13
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION:		
"DERIVADOS DE BENCILAMINA COMO INHIBIDORES DE CALICREINA DEL PLASMA"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07C 237/22			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
4. KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Building 227, Tetricus Science park, Salisbury, Wiltshire SP4 0JQ, Reino Unido	
CIUDAD		Wiltshire	
DEPARTAMENTO/ESTADO		E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com	
PAÍS DE RESIDENCIA		Reino Unido	
		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. EVANS		David Michael	Reino Unido
2. DAVIE		Rebecca Louise	
3. EDWARDS		Hannah Joy	
4. ROOKER		David Philip	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Reino Unido		Salisbury	c/o KalVista Pharmaceuticals, Building 227, Tetricus Science Park, Salisbury SP4 0JQ, Reino Unido.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P. 53.215
DIRECCIÓN		Calle 72 No 5-83 Piso 5to	
CIUDAD		Bogotá	
PAÍS		Colombia	
		No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Reino Unido		GB	1111682.9	11/07/07
2. Estados Unidos de America		US	60/505,305	11/07/07
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Conciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-001419	Fecha 03-02-2014	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
				
ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante				
C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en castellano				
1. ☒ Descripción N° de folios: 198		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 19		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 1		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☒ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

•

VER ANEXO CD

•

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
	Dependencia: 2020	Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD 2014 2 7	Recorrido: 3
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-26538	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

<i>Item</i>	<i>Unidad de Conservación</i>
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
<i>Item</i>	<i>Soporte Documental</i>
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

El CD Anexo contiene un total de 9 Archivos,
9 en Formato pdf, las cuales fueron procesados.

gn'sc



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0012419

Bogotá D.C., Febrero 03 de 2014 - 16:59:00

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	12410	03/02/2014		489.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134857	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134858	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134859	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134860	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134861	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134862	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134863	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134864	26/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134865	26/12/2013		505.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

1 50005-01-01 SOLICITUDES

CONCEPTO

1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE
INVENCION

Vr.UNDITARIO

515.000.00

Vr.CONCEPTO

515.000.00

\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-026538-00000-0000

Fecha: 2014-02-07 16:36:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve. 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios 45

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 3 de 2014 - 16:59:06

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-026538- -00000-0000

Fecha: 2014-02-07 16:36:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve. 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: A 5



PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

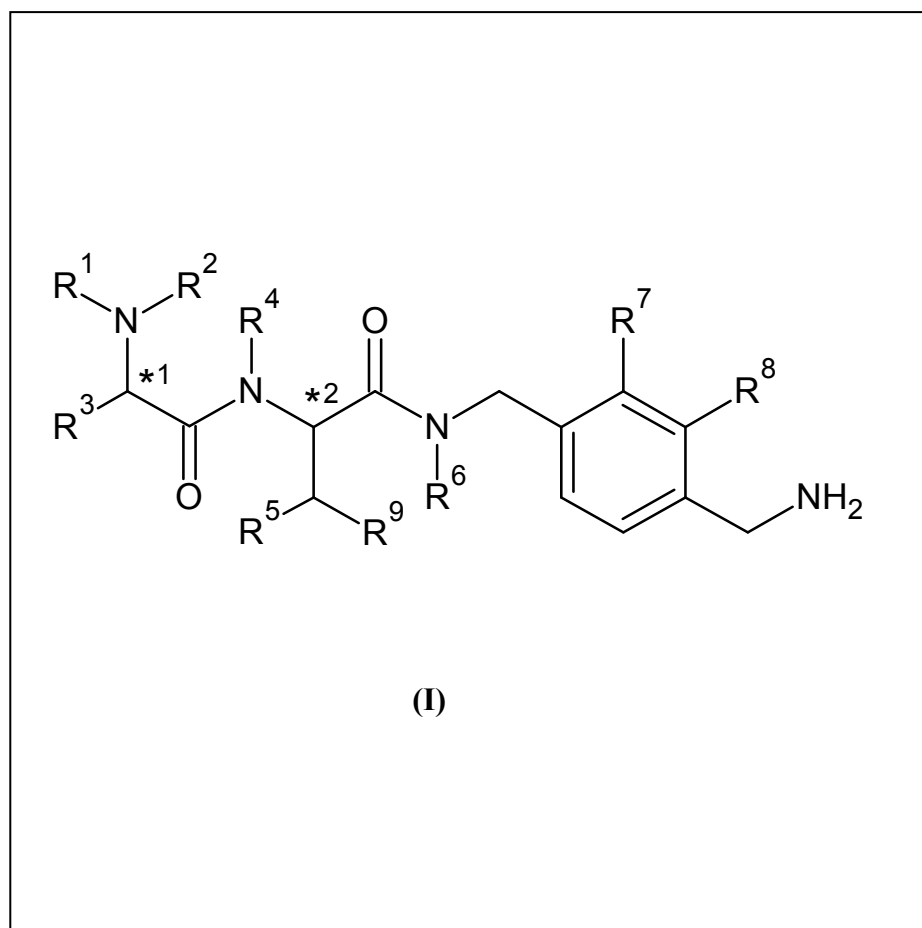
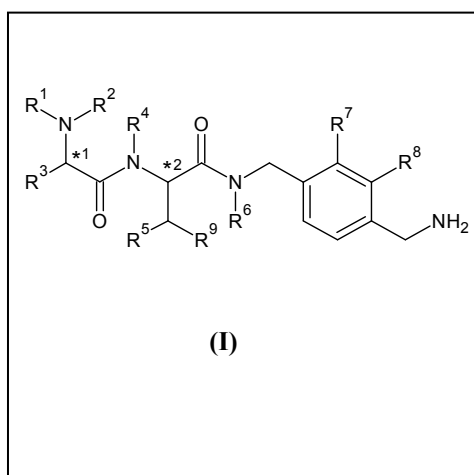
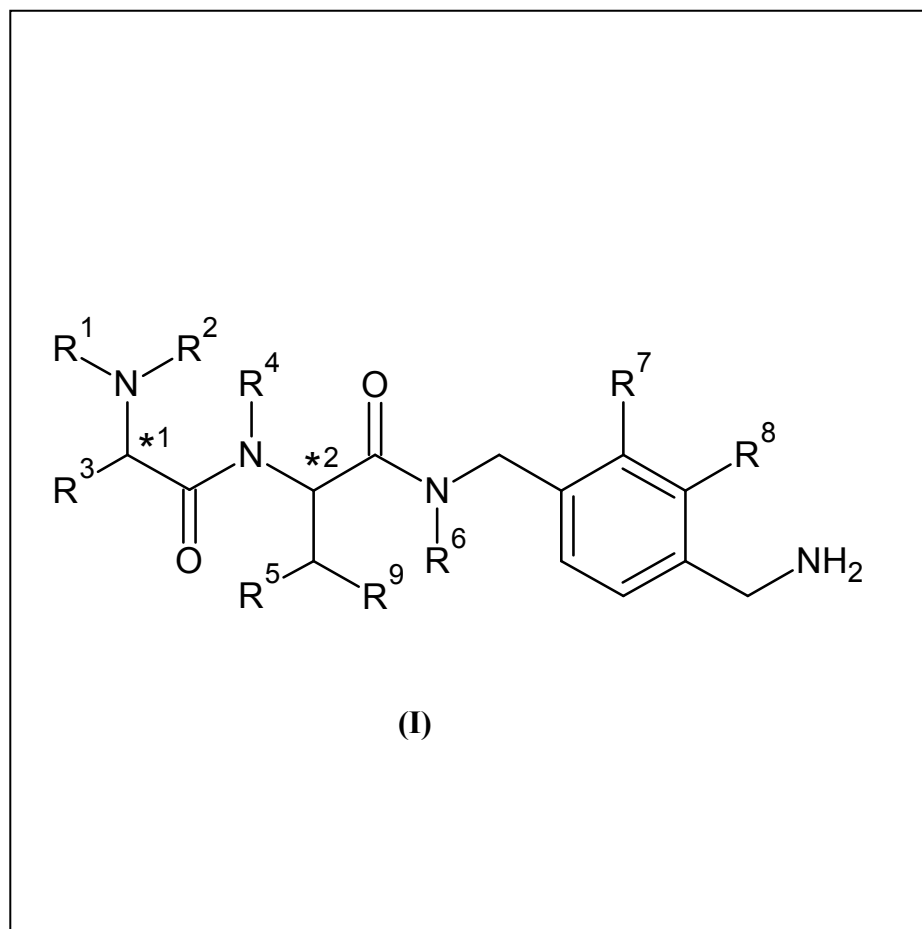
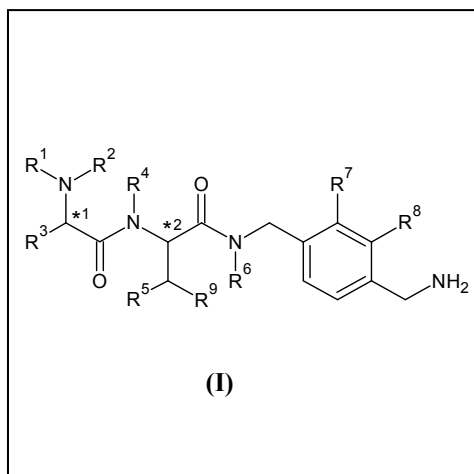
☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

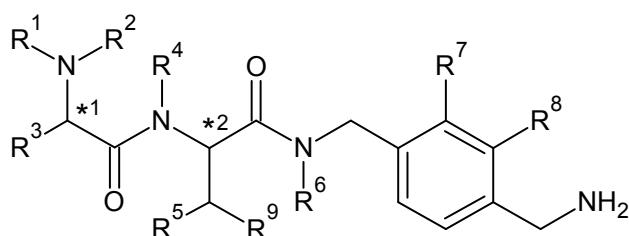
☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



DERIVADOS DE BENCILAMINA COMO INHIBIDORES DE CALICREINA DEL PLASMA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos de la fórmula (I):



(I)

Composiciones que comprenden dichos compuestos; el uso de estos compuestos en una terapia (por ejemplo en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en la cual está implicada la actividad de la calicreína plasmática); y métodos de tratamiento de pacientes con dichos compuestos; en donde R¹ a R⁹ son como se definen en la presente.

SECTOR: Química farmacéutica. Compuestos químicos con actividad biológica para tratar enfermedades oculares generadas por la diabetes.

DERIVADOS DE BENCILAMINA COMO INHIBIDORES DE CALICREINA DEL PLASMA

Esta invención se relaciona con derivados de bencilamina y con composiciones farmacéuticas que contienen a los mismos y los usos de tales derivados.

Antecedentes de la invención

Los derivados de bencilamina de la presente invención son inhibidores de calicreína plasmática y tienen numerosas aplicaciones terapéuticas, en particular en el tratamiento de la permeabilidad vascular retiniana asociada con retinopatía diabética y edema macular diabético.

La calicreína plasmática es una serina proteasa tipo tripsina que puede liberar quininas a partir de quininógenos (véase K. D. Bhoola *et al.*, "Kallikrein-Kinin Cascade", *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, p483-493; J. W. Bryant *et al.*, "Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters", *Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry*, 7, p234-250, 2009; K. D. Bhoola *et al.*, *Pharmacological Rev.*, 1992, **44**, 1; y D. J. Campbell, "Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides", *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2000, **33**, 665-677). Es un miembro esencial de la cascada de coagulación sanguínea intrínseca si bien su rol en esta cascada no comprende la liberación de bradiquinina o clivaje enzimático. La precalicreína plasmática está codificada por un solo gen y es sintetizada en el hígado. Es secretada por los hepatocitos como una precalicreína plasmática inactiva que circula en el plasma como un complejo de heterodímeros unido a un quininógeno de gran peso molecular que es activado para obtener la calicreína plasmática activa. Las quininas son potentes mediadores de la inflamación que actúan a través de

receptores acoplados a la proteína G y antagonistas de quininas (tal como antagonistas de bradiquinina) que se habían investigado con anterioridad como agentes terapéuticos potenciales para el tratamiento de numerosos trastornos (F. Marceau y D. Regoli, *Nature Rev., Drug Discovery*, 2004, **3**, 845-852).

Se cree que la calicreína plasmática cumple un rol en numerosos trastornos inflamatorios. El principal inhibidor de la calicreína plasmática es el inhibidor de la serpina C1 esterasa. Los pacientes que presentan una deficiencia genética del inhibidor de la C1 esterasa sufren de angioedema hereditario (HAE) que da como resultado una hinchazón intermitente de la cara, manos, garganta, tracto gastrointestinal y genitales. Las ampollas formadas durante los episodios agudos contienen niveles elevados de calicreína plasmática que cortan al quininógeno de alto peso molecular liberando bradiquinina lo cual conduce a una mayor permeabilidad vascular. El tratamiento con un inhibidor de una proteína grande de la calicreína plasmática ha demostrado su eficacia para tratar HAE al prevenir la liberación de bradiquinina que es la causa de una mayor permeabilidad vascular (A. Lehmann "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery" *Expert Opin. Biol. Ther.* 8, páginas 1187-99).

El sistema de calicreína plasmática-quinina es anormalmente abundante en pacientes con edema macular diabético avanzado. Recientemente se ha publicado que la calicreína plasmática contribuye en las disfunciones vasculares retinianas en ratas diabéticas (A. Clermont *et al.*, "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats", *Diabetes*, 2011, 60, páginas 1590-98). Además, la administración del inhibidor de la calicreína plasmática ASP-440 alivió tanto la permeabilidad

vascular retiniana como las anomalías de flujo sanguíneo en la retina en ratas diabéticas. Por ello, un inhibidor de la calicreína plasmática debería ser útil como tratamiento para reducir la permeabilidad vascular retiniana asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético.

Las moléculas sintéticas y pequeñas de inhibidores de la calicreína plasmática fueron descritas con anterioridad, por ejemplo por Garrett *et al.*, ("Peptide aldehyde....", *J. Peptide Res.*, 52, páginas 62-71 (1998)), T. Griesbacher *et al.*, ("Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats" *British Journal of Pharmacology* 137, páginas 692-700 (2002)), Evans ("Selective dipeptide inhibitors of kallikrein" WO03/076458), Szelke *et al.*, ("Kininogenase inhibitors" WO92/04371), D. M. Evans *et al.*, (*Immunopharmacology*, 32, páginas 115-116 (1996)), Szelke *et al.*, ("Kininogen inhibitors" WO95/07921), Antonsson *et al.*, ("New peptides derivatives" WO94/29335), J. Stürzbecher *et al.*, (*Brazilian J. Med. Biol. Res* 27, páginas 1929-34 (1994)), Kettner *et al.*, (US 5.187.157), N. Teno *et al.*, (*Chem. Pharm. Bull.* 41, páginas 1079-1090 (1993)), W. B. Young *et al.*, ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein" *Bioorg. Med. Chem. Letts.* 16, páginas 2034-2036 (2006)), Okada *et al.*, ("Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship" *Chem. Pharm. Bull.* 48, páginas 1964-72 (2000)), Steinmetzer *et al.*, ("Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use" WO08/049595), Zhang *et al.*, ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors" *Medicinal Chemistry* 2, páginas 545-553 (2006)), Sinha *et al.*, ("Inhibitors of plasma kallikrein" WO08/016883), y Brandl *et al.*, ("N-((6-amino-piridin-3-il)metil)-heteroaril-carboxamidas as inhibitors of plasma kallikrein"

WO2012/017020). Además, en Steinmetzer *et al.*, (“Serine protease inhibitors” WO2012/004678) se describen análogos de péptidos ciclados que son inhibidores de la plasmina y la calicreína plasmática humanas.

Hasta la fecha, no se han aprobado molécula sintéticas pequeñas de inhibidores de la calicreína plasmática para uso médico. Las moléculas descritas en el arte conocido adolecen de limitaciones tales como una pobre selectividad frente a enzimas relacionadas, tales como KLK1, trombina y otras serina proteasas, y una pobre disponibilidad oral. Las proteínas grandes de inhibidores de la calicreína plasmática presenta el riesgo de reacciones anafilácticas, como se ha informado para Ecallantide. Por consiguiente, persiste la necesidad de los compuestos que inhiban selectivamente la calicreína plasmática, que no induzcan anafilaxis y que sean disponibles por vía oral. Además, las moléculas en el arte conocido presentan una funcionalidad de guanidina o amidina altamente polar e ionizable. Es un hecho conocido que tales funcionalidades pueden ser limitantes para la permeabilidad intestinal y por ello para la disponibilidad oral.

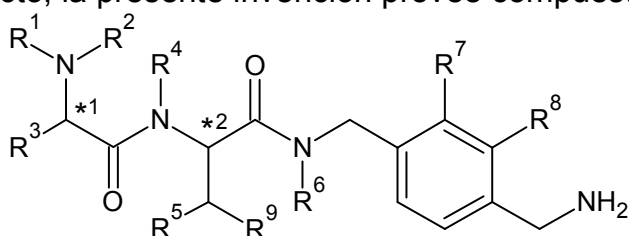
Otras complicaciones de la diabetes tales como hemorragia cerebral, nefropatía, cardiomiopatía y neuropatía, todas las cuales presentan asociaciones con las calicreína plasmática también pueden considerarse como blancos para un inhibidor de la calicreína plasmática.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una serie de bencilaminas que son inhibidores de la calicreína plasmática. Estos compuestos presentan una buena selectividad por la calicreína plasmática y son potencialmente útiles en el tratamiento de agudeza visual deteriorada, retinopatía diabética, edema macular, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral,

nefropatía, cardiomiopatía, neuropatía, enfermedad de intestino inflamatorio, artritis, inflamación, shock séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria de adultos, coagulación intravascular diseminada, cirugía de bypass [derivación] cardiopulmonar y sangrado de una cirugía post-operatoria. La invención se relaciona además con composiciones farmacéuticas de los inhibidores, con el uso de las composiciones como agentes terapéuticos, y con métodos de tratamiento que emplean estas composiciones.

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



(I)

donde:

R¹ se selecciona entre H, alquilo, -COalquilo, -COarilo, -COheteroarilo, -CO₂alquilo, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_bCOOR¹⁰, -(CH₂)_cCONH₂, -SO₂alquilo, -SO₂arilo, -SO₂(CH₂)_hR¹³, -CO(CH₂)_iR¹⁴, -COcicloalquilo, -COCH=CHR¹⁵, -CO(CH₂)_jNHCO(CH₂)_kR¹⁶ y -CONR¹⁷R¹⁸;

R² se selecciona entre H y alquilo;

R³ se selecciona entre H, alquilo, -(CH₂)_darilo, -(CH₂)_eheteroarilo, -(CH₂)_fcicloalquilo, -(CH₂)_gheterocicloalquilo, -CH(cicloalquil)₂, -CH(heterocicloalquil)₂ y -(CH₂)_iaril-O-(CH₂)_m-arilo;

R⁴ y R⁶ se seleccionan en forma independiente entre H y alquilo;

R⁵ se selecciona entre H, alquilo, alcoxi y OH;

o R⁴ y R⁵, junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden unirse para formar una estructura azacicloalquilo de 5 o 6 miembros;

R⁷ y R⁸ se seleccionan en forma independiente entre H, alquilo, alcoxi,

CN, halo y CF_3 ;

R^9 es arilo o heteroarilo;

R^{10} es H o alquilo;

a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, l y m son en forma independiente 1, 2 o 3;

k es 0, 1, 2 o 3;

*1 y *2 denotan centros quirales;

alquilo es un hidrocarburo saturado lineal con hasta 10 átomos de carbono ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 10 átomos de carbono ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$); alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)cicloalquilo, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alcoxi, OH, CN, CF_3 , COOR^{11} , fluoro y $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico o bicíclico de entre 3 y 10 átomos de carbono; cicloalquilo puede estar opcionalmente fusionado a un grupo arilo; o cicloalquilo es adamantilo;

heterocicloalquilo es un anillo saturado monocíclico o bicíclico de entre 3 y 10 miembros unido por C o unido por N, donde dicho anillo heterocicloalquilo contiene, donde sea posible, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, NR^{11} y O;

alcoxi es un hidrocarburo lineal unido por O de entre 1 y 6 átomos de carbono ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o un hidrocarburo ramificado unido por O de entre 3 y 6 átomos de carbono ($\text{C}_3\text{-C}_6$); alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)cicloalquilo, OH, CN, CF_3 , COOR^{11} , fluoro y $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; arilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR^{11} , CF_3 y $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, donde sea posible, 1, 2 o 3 miembros del anillo seleccionados en forma independiente entre N, NR¹¹, S y O; heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃, NR¹¹R¹² y NHR¹⁹;

R¹¹ y R¹² se seleccionan en forma independiente entre H y alquilo;

R¹³ es arilo o heteroarilo;

R¹⁴ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R¹⁵ es H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R¹⁶ es H, arilo o heteroarilo;

R¹⁷ es H, alquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R¹⁸ es -(CH₂)_mR²¹, donde m es 0, 1, 2 o 3 y R²¹ es H, arilo o heteroarilo;

R¹⁹ -COalquilo, -COarilo o -COheteroarilo;

y tautómeros, isómeros, estereoisómeros (incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas de los mismos), sales aceptables farmacéuticamente y solvatos de los mismos.

En otro aspecto la presente invención provee una prodroga de un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aun otro aspecto la presente invención provee un N-óxido de un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente, o una prodroga o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se comprenderá que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en forma solvatada, por ejemplo hidratada, así como también en forma no solvatada. Debe comprenderse que la presente invención comprende todas

las formas solvatadas.

En un aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula (I) donde:

R^1 se selecciona entre H, alquilo, -COalquilo, -COarilo, -COheteroarilo, -CO₂alquilo, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_bCOOR¹⁰, -(CH₂)_cCONH₂, -SO₂alquilo y -SO₂arilo;

R^2 se selecciona entre H y alquilo;

R^3 se selecciona entre H, alquilo, -(CH₂)_darilo, -(CH₂)_eheteroarilo, -(CH₂)_fcicloalquilo, -(CH₂)_gheterocicloalquilo, -CH(cicloalquil)₂ y -CH(heterocicloalquilo)₂;

R^4 y R^6 se seleccionan en forma independiente entre H y alquilo;

R^5 se selecciona entre H, alquilo, alcoxi y OH;

o R^4 y R^5 , junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden unirse para formar una estructura azacicloalquilo de 5 o 6 miembros;

R^7 y R^8 se seleccionan en forma independiente entre H, alquilo, alcoxi, CN y halo;

R^9 es arilo o heteroarilo;

R^{10} es H o alquilo;

a, b, c, d, e, f y g son en forma independiente 1, 2 o 3;

*1 y *2 denotan centros quirales;

alquilo es un hidrocarburo saturado lineal con hasta 10 átomos de carbono (C₁-C₁₀) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C₃-C₁₀); alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre (C₃-C₁₀)cicloalquilo, (C₁-C₆)alcoxi, OH, CN, CF₃, COOR¹¹, fluoro y NR¹¹R¹²;

cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico o bicíclico de entre 3 y 10 átomos de carbono; cicloalquilo puede estar opcionalmente fusionado a

un grupo arilo;

heterocicloalquilo es un anillo saturado monocíclico o bicíclico de entre 3 y 10 miembros unido por C o unido por N, donde dicho anillo heterocicloalquilo contiene, donde sea posible, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, NR^{11} y O;

alcoxi es un hidrocarburo lineal unido por O de entre 1 y 6 átomos de carbono ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o un hidrocarburo ramificado unido por O de entre 3 y 6 átomos de carbono ($\text{C}_3\text{-C}_6$); alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)cicloalquilo, OH, CN, CF_3 , COOR^{11} , fluoro y $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; arilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR^{11} , CF_3 y $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, donde sea posible, 1, 2 o 3 miembros del anillo seleccionados en forma independiente entre N, NR^{11} , S y O; heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR^{11} , CF_3 y $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

R^{11} y R^{12} se seleccionan en forma independiente entre H y alquilo; y tautómeros, isómeros, estereoisómeros (incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas de los mismos), sales aceptables farmacéuticamente y solvatos de los mismos.

En otro aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula (I) donde:

R^1 se selecciona entre H, alquilo, -COalquilo , -COarilo , $\text{-CO}_2\text{alquilo}$, -

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{COOR}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{alquilo}$ y $-\text{SO}_2\text{arilo}$;

R^2 se selecciona entre H y alquilo;

R^3 se selecciona entre alquilo, $-\text{CH}_2\text{arilo}$, $-\text{CH}_2\text{cicloalquilo}$ y $-\text{CH}(\text{cicloalquilo})_2$;

R^4 y R^6 se seleccionan en forma independiente entre H y alquilo;

R^5 se selecciona entre H, alquilo, y OH;

o R^4 y R^5 , junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden unirse para formar una estructura azacicloalquilo de 5 o 6 miembros;

R^7 y R^8 se seleccionan en forma independiente entre H, F, y Cl;

R^9 es arilo;

R^{10} es H o alquilo;

*1 y *2 denotan centros quirales;

alquilo es un hidrocarburo saturado lineal con hasta 6 átomos de carbono ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 6 átomos de carbono ($\text{C}_3\text{-C}_6$); alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)cicloalquilo, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alcoxi, OH, CN, CF_3 , COOR^{11} , fluoro y $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico o bicíclico de entre 3 y 10 átomos de carbono;

alcoxi es un hidrocarburo lineal unido por O de entre 1 y 6 átomos de carbono ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o un hidrocarburo ramificado unido por O de entre 3 y 6 átomos de carbono ($\text{C}_3\text{-C}_6$); alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)cicloalquilo, OH, CN, CF_3 , COOR^{11} , fluoro y $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; arilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente

entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ y NR¹¹R¹²;

R¹¹ y R¹² se seleccionan en forma independiente entre H y alquilo; y tautómeros, isómeros, estereoisómeros (incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas de los mismos), sales aceptables farmacéuticamente y solvatos de los mismos.

La presente invención también comprende los siguientes aspectos y combinaciones de los mismos:

En un aspecto de la invención, R¹ se selecciona entre H, alquilo, -COalquilo, -COarilo, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_bCOOR¹⁰, -(CH₂)_cCONH₂, -SO₂alquilo y -SO₂arilo.

En un aspecto de la invención, R¹ se selecciona entre H, alquilo, -COalquilo, -COarilo, -(CH₂)_aOH, -CH₂COOR¹⁰, -CH₂CONH₂, -SO₂alquilo y -SO₂arilo; donde a es 1 o 2.

En un aspecto de la invención, R¹ se selecciona entre H, -COarilo, -COalquilo, -CH₂COOH, -SO₂Ph y -SO₂CH₃.

En un aspecto de la invención, R¹ se selecciona entre H, -COetilo, metilo, metilsulfonilo, -COfenilo, fenilsulfona, -CH₂COOH, -CO-ⁱpropilo, propilo, -CH₂COOCH₃, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂OH y -CONaftilo.

En un aspecto de la invención, R¹ se selecciona entre -COalquilo y -COfenilo.

En un aspecto de la invención, R¹ se selecciona entre H, -COarilo, COheteroarilo, -COalquilo, -CH₂COOH, -SO₂Ph y -SO₂CH₃.

En un aspecto de la invención, R¹ se selecciona entre -COalquilo, COheteroarilo y -COarilo.

En un aspecto de la invención, R² se selecciona entre H y metilo.

En un aspecto de la invención, R² es H.

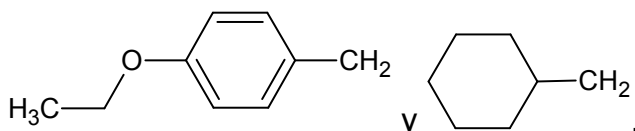
En un aspecto de la invención, R³ se selecciona entre alquilo, -(CH₂)_darilo, -(CH₂)_fcicloalquilo, y -CH(cicloalquilo)₂; donde d y f son, en forma independiente,

1 o 2.

En un aspecto de la invención, R^3 se selecciona entre alquilo, $-\text{CH}_2\text{arilo}$, $-\text{CH}_2\text{cicloalquilo}$, y $-\text{CH}(\text{cicloalquil})_2$.

En un aspecto de la invención, R^3 se selecciona entre $-\text{CH}_2\text{arilo}$, $-\text{CH}_2\text{cicloalquilo}$, y $-\text{CH}(\text{cicloalquil})_2$.

En un aspecto de la invención, R^3 se selecciona entre:



En un aspecto de la invención, R^4 se selecciona entre H y metilo.

En un aspecto de la invención, R^4 es H.

En un aspecto de la invención, R^5 se selecciona entre H, alquilo y OH.

En un aspecto de la invención, R^5 se selecciona entre H y OH.

En un aspecto de la invención, R^5 es H.

En un aspecto de la invención, R^4 y R^5 , junto con los átomos a los cuales están unidos, se unen para formar una porción pirrolidina.

En un aspecto de la invención, R^4 y R^5 , junto con los átomos a los cuales están unidos, se unen para formar una porción piperidina.

En un aspecto de la invención, R^6 se selecciona entre H y metilo.

En un aspecto de la invención, R^6 es H.

En un aspecto de la invención, R^7 se selecciona entre H, metilo y halo.

En un aspecto de la invención, R^7 se selecciona entre H, F y Cl.

En un aspecto de la invención, R^7 es H.

En un aspecto de la invención, R^8 se selecciona entre H, metilo y halo.

En un aspecto de la invención, R^8 se selecciona entre H, F y Cl.

En un aspecto de la invención, R^8 se selecciona entre H y F.

En un aspecto de la invención, R^8 es H.

En un aspecto de la invención, R^9 es arilo.

En un aspecto de la invención, R^9 se selecciona entre fenilo y naftilo, donde fenilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, $COOR^{11}$, CF_3 y $NR^{11}R^{12}$.

En un aspecto de la invención, R^9 es fenilo, donde fenilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, halo y CF_3 .

En un aspecto de la invención, R^9 se selecciona entre fenilo, 1-naftaleno, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo y 4-etoxifenilo.

En un aspecto de la invención, R^9 se selecciona entre fenilo, heteroarilo y naftilo, donde fenilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, $COOR^{11}$, CF_3 y $NR^{11}R^{12}$.

En un aspecto de la invención, R^9 se selecciona entre fenilo, 1-naftaleno, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, pirid-3-ilo, pirid-2-ilo, pirid-4-ilo, benzotiofen-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, indol-3-ilo, y tiazol-4ilo.

En un aspecto de la invención, R^{10} es H o metilo.

En un aspecto de la invención, la configuración estereoquímica alrededor del centro quiral *1 es *R*.

En un aspecto de la invención, la configuración estereoquímica alrededor del centro quiral *2 es *S*.

En un aspecto de la invención, a es 2 y b, c, d, e, f y g son 1.

En un aspecto de la invención, a es 2 y b, c, d, e, f, g, h, j, l y m son 1.

En un aspecto de la invención, k es 0 o 1.

En un aspecto, la invención comprende un compuesto seleccionado entre:

(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino}-acético;

(S)-N-(4-aminometil-3-fluoro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;

(S)-N-(4-aminometil-2-cloro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;

(S)-N-(4-aminometil-bencil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-propionamida;

(S)-N-(4-aminometil-3-cloro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;

(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metil-amino}-3-fenil-propionamida;

ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil}-metil-amino)-acético;

(S)-N-(4-aminometil-3-fluoro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metil-amino}-3-fenil-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isobutiramida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido naftalen-1-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,4-dicloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-difluoro-benzamida;

(R)-2-amino-N-[(1S,2S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-nicotinamida;

(2S,3S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-hidroxi-3-fenil-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido ciclohexancarboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido isoxazol-5-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
 (R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-cloro-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-cloro-benzamida
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-trifluorometil-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-dicloro-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;
 (S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-(2-fenilacetilamino-acetilamino)-propionilamino]-3-fenil-propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-fluoro-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-6-metil-nicotinamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-metil-nicotinamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,6-dicloro-nicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-5,6-dicloro-nicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,3,6-trifluoro-isonicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 4-metil-tiazol-5-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido furan-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-metoxi-isonicotinamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-propoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico;
 (R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido isoxazol-5-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(1H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofen-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(2-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-metil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-metil-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-metil-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-metil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R,S)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-etil]-benzamida;

y sales aceptables farmacéuticamente y solvatos de los mismos.

En un aspecto, la invención comprende un compuesto seleccionado entre:

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido naftalen-1-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,4-dicloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-difluoro-benzamida;

y sales aceptables farmacéuticamente y solvatos de los mismos.

En un aspecto, la invención comprende un compuesto seleccionado entre:

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido naftalen-1-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,4-dicloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-nicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-difluoro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido ciclohexancarboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido isoxazol-5-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-dicloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-cloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-fluoro-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-propoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(1H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico;

y sales aceptables farmacéuticamente y solvatos de los mismos.

Aplicaciones terapéuticas

Según se mencionó previamente, los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de la calicreína plasmática. Por ello son de utilidad en el tratamiento de las condiciones de enfermedad en las cuales una actividad excesiva de la calicreína plasmática es un factor causal.

Por lo tanto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I) para su uso en medicina.

La presente invención también provee el uso de un compuesto de la

fórmula (I) en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en la cual está implicada la actividad de la calicreína plasmática.

La presente invención también provee un compuesto de la fórmula (I) para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en la cual está implicada la actividad de la calicreína plasmática.

La presente invención también provee un método de tratamiento de una enfermedad o condición en la cual está implicada la actividad de la calicreína plasmática que comprende la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

En un aspecto, la enfermedad o condición en la cual está implicada la actividad de la calicreína plasmática se selecciona entre enfermedades o condiciones en las cuales está implicada la actividad de la calicreína plasmática incluyen agudeza visual deteriorada, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral, nefropatía, cardiomiopatía, neuropatía, enfermedad de intestino inflamatorio, artritis, inflamación, shock séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria de adultos, coagulación intravascular diseminada, cirugía de bypass [derivación] cardiopulmonar y sangrado de una cirugía post-operatoria.

En otro aspecto, la enfermedad o condición en la cual está implicada la actividad de la calicreína plasmática es la permeabilidad vascular retiniana asociada con retinopatía diabética y edema macular diabético.

Terapia combinada

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos. Las terapias combinadas adecuadas incluyen un compuesto de la fórmula (I) combinado con uno o más

agentes seleccionados entre agentes que inhiben al factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento endotelial (VEGF), integrina alfa5beta1, esteroides, otros agentes que inhiben la calicreína plasmática y otros inhibidores de la inflamación. Los ejemplos específicos de agentes terapéuticos que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención incluyen los divulgados en EP2281885A y por S. Patel en *Retina*, junio de 2009; 29 (Supl. 6): S45-8.

Cuando se emplea una terapia combinada, los compuestos de la presente invención y dichos agentes de la combinación se pueden encontrar en las mismas composiciones farmacéuticas o en composiciones diferentes, y se pueden administrar por separado, sucesivamente o simultáneamente.

Definiciones

El término "alquilo" incluye residuos de hidrocarburos saturados que incluyen:

- grupos lineales de hasta 10 átomos de carbono (C₁-C₁₀) o de hasta 6 átomos de carbono (C₁-C₆) o de hasta 4 átomos de carbono (C₁-C₄). Los ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, C₁ - metilo, C₂ - etilo, C₃ - propilo y C₄- n-butilo.

- grupos ramificados de entre 3 y 10 átomos de carbono (C₃-C₁₀) o de hasta 7 átomos de carbono (C₃-C₇) o de hasta 4 átomos de carbono (C₃-C₄). Los ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero en un sentido no limitativo, C₃ - iso-propilo, C₄ - sec-butilo, C₄ - iso-butilo, C₄ - ter-butilo y C₅ - neo-pentilo.

cada uno opcionalmente sustituido como se indicó previamente.

El término "alcoxi" incluye residuos de hidrocarburos O-ligados que incluyen:

- grupos lineales de entre 1 y 6 átomos de carbono (C₁-C₆) o de

entre 1 y 4 átomos de carbono (C_1 - C_4). Los ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero en un sentido no limitativo, C_1 - metoxi, C_2 - etoxi, C_3 - n-propoxi y C_4 - n-butoxi.

- grupos ramificados de entre 3 y 6 átomos de carbono (C_3 - C_6) o de entre 3 y 4 átomos de carbono (C_3 - C_4). Los ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero en un sentido no limitativo, C_3 - iso-propoxi y C_4 - sec-butoxi y ter-butoxi.

cada uno opcionalmente sustituido como se indicó previamente.

A menos que se indique de otra manera, halo se selecciona entre Cl, F, Br e I;

Cicloalquilo es como se definió previamente. Los grupos cicloalquilo pueden contener entre 3 y 10 átomos de carbono o entre 4 y 10 átomos de carbono o entre 5 y 10 átomos de carbono o entre 4 y 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos adecuados incluyen decahidronaftaleno y octahidro-1*H*-indeno. Los ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados, cuando se fusionan con arilo, incluyen indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

Un heterocicloalquilo es como se definió previamente. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen oxiranilo, aziridinilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, N-metilpiperidinilo, morfolinilo, N-metilmorfolinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, azepanilo, oxazepanilo y diazepanilo.

Arilo es como se definió previamente. Típicamente, el arilo estará opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes. Los sustituyentes opcionales se seleccionan entre los que se definieron previamente. Los

ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo (cada uno opcionalmente sustituido como se definió precedentemente).

Heteroarilo es como se definió previamente. Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazoilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo (opcionalmente sustituidos según se definió precedentemente).

El término "C-ligado", tal como en 'heterocicloalquilo C-ligado', significa que el grupo heterocicloalquilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo.

El término "N-ligado", tal como en "heterocicloalquilo N-ligado", significa que el grupo heterocicloalquilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno del anillo.

El término "O-ligado", tal como en "residuo de hidrocarburo O-ligado", significa que el residuo de hidrocarburo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno.

En grupos tales como -COalquilo y $\text{-(CH}_2\text{)}_b\text{COOR}^{10}$, "-" indica el punto de unión del grupo sustituyente al resto de la molécula.

Una "sal aceptable para uso farmacéutico" significa una sal fisiológicamente o toxicológicamente tolerable e incluye, cuando fuera apropiado, sales de adición básica aceptables para uso farmacéutico y sales de adición ácida aceptables para uso farmacéutico. Por ejemplo (i) cuando un compuesto de la invención contiene uno o más grupos ácidos, por ejemplo grupos carboxi, las sales de adición básica aceptables para uso farmacéutico que se pueden formar incluyen sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y

amonio, o sales con aminas orgánicas, tales como dietilamina, *N*-metilglucamina, dietanolamina o aminoácidos (por ejemplo lisina) y semejantes; (ii) cuando un compuesto de la invención contiene un grupo básico, tal como un grupo amino, las sales de adición ácida aceptables para uso farmacéutico que se pueden formar incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, mesilatos, succinatos, oxalatos, fosfatos, esilatos, tosilatos, bencensulfonatos, naftalendisulfonatos, maleatos, adipatos, fumaratos, hipuratos, alcanforatos, xinafoatos, *p*-acetamidobenzoatos, dihidroxibenzoatos, hidroxinaftoatos, succinatos, ascorbatos, oleatos, bisulfatos y semejantes.

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Por una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Una "prodroga" se refiere a un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo por hidrólisis, reducción u oxidación) en un compuesto de la invención. Los grupos adecuados para formar prodrogas se describen en "The Practice of Medicinal Chemistry", 2ª Ed. páginas 561-585 (2003) y en F. J. Leinweber, *Drug Metab. Res.*, 1987, **18**, 379.

Los compuestos de la invención pueden existir en las formas no solvatadas y solvatadas. El término 'solvato' se usa en la presente para describir un complejo molecular que comprende al compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de solvente aceptables para uso farmacéutico, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando el solvente es agua.

Cuando los compuestos de la invención existen en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas, incluyendo, pero en un sentido no limitativo, formas *cis* y *trans*, formas *E* y *Z*, formas *R*, *S* y *meso*, formas ceto y enol. A menos que se defina de otra manera, la referencia a un compuesto en particular incluye todas dichas formas isoméricas, incluyendo mezclas racémicas y otras de los mismos. Cuando fuera apropiado, dichos isómeros se pueden separar de sus mezclas por aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). Cuando fuera apropiado, dichos isómeros se pueden preparar por aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, síntesis asimétrica).

En el contexto de la presente invención, las referencias en la presente al término "tratamiento" incluyen referencias a un tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Métodos generales

Los compuestos de la fórmula (I) deberían evaluarse por sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad en solución (a distintos valores de pH), permeabilidad, *etc.*, con el fin de seleccionar la forma de dosificación y la ruta de administración más apropiadas para el tratamiento de la indicación propuesta. Se pueden administrar solos o en combinación con uno o más compuestos adicionales de la invención o en combinación con una o más drogas adicionales (o como cualquier combinación de los mismos). En general, se administran como una formulación asociada con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término 'excipiente' se usa en la presente para describir cualquier ingrediente distintos de los compuestos de la invención que puede impartir una característica

funcional (es decir, que controla la velocidad de liberación de la droga) y/o no funcional (es decir, como un auxiliar de procesamiento o diluyente) a las formulaciones. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Los compuestos de la invención destinados a un uso farmacéutico se pueden administrar como un sólido o líquido, tal como una tableta, una cápsula o una solución. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de los compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación serán evidentes para los especialistas en el arte. Dichas composiciones y los métodos para su preparación se pueden consultar, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Por lo tanto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Para el tratamiento de condiciones tales como la permeabilidad vascular retiniana asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético, los compuestos de la invención se pueden administrar en una forma adecuada para su inyección en la región ocular de un paciente, en particular, en una forma adecuada para una inyección intravítrea. Se considera que las formulaciones adecuadas para dicho uso tomarán la forma de soluciones estériles de un compuesto de la invención en un vehículo acuoso adecuado. Las composiciones se pueden administrar al paciente bajo la supervisión del médico a cargo.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en tejidos subcutáneos, en músculos o en un órgano interno. Los medios adecuados para una administración parenteral incluyen la vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para una administración parenteral incluyen inyectoros con agujas (incluyendo microagujas), inyectoros sin agujas y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales típicamente son soluciones acuosas u oleosas. Cuando la solución es acuosa, se pueden usar excipientes tales como azúcares (incluyendo, pero sin restricciones a los mismos, glucosa, manitol, sorbitol, etc.), sales, carbohidratos y agentes amortiguadores (preferentemente a un pH de entre 3 y 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular más convenientemente como una solución no acuosa estéril o como una forma seca que se usará junto con un vehículo adecuado tal como agua sin pirógenos, estéril.

Las formulaciones parenterales pueden incluir implantes derivados de polímeros degradables tales como poliésteres (es decir, ácido poliláctico, polilactida, polilactida-co-glicolida, policaprolactona, polihidroxibutirato), poliortoésteres y polianhídridos. Estas formulaciones se pueden administrar por medio de una incisión quirúrgica en el tejido subcutáneo, tejido muscular o directamente en órganos específicos.

La preparación de las formulaciones parenterales bajo condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, se puede efectuar fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los especialistas en el arte.

La solubilidad de los compuestos de la fórmula (I) usados en la

preparación de las soluciones parenterales se puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tal como la incorporación de co-solventes y/o agentes mejoradores de la solubilidad, tales como agentes tensioactivos, estructuras de micelas y ciclodextrinas.

En una forma de realización, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede comprender deglución, de modo que el compuesto ingresa en el tracto gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual o sublingual por la cual el compuesto ingresa al torrente sanguíneo directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para una administración oral incluyen tapones sólidos, microparticulados sólidos, semisólidos y líquidos (incluyendo sistemas de múltiples fases o dispersos) tales como tabletas; cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nanoparticulados, líquidos, emulsiones o polvos; pastillas (incluyendo rellenas de líquido); masticables; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; aerosoles; y parches bucales/mucoadhesivos.

Las formulaciones adecuadas para una administración oral también se puede diseñar para suministrar los compuestos de la invención de una manera de liberación inmediata o de una manera de velocidad sostenida, en donde el perfil de liberación puede ser demorado, por pulsos, controlado, sostenido o retardado y sostenido o modificado de una manera que permita optimizar la eficacia terapéutica de dichos compuestos. Los medios para suministrar los compuestos de una manera de velocidad sostenida son conocidos en el arte e incluyen polímeros de liberación lenta que se pueden formular con dichos compuestos para controlar su liberación.

Los ejemplos de polímeros de velocidad sostenida incluyen polímeros

degradables y no degradables que se pueden usar para liberar dichos compuestos por difusión o una combinación de difusión y erosión del polímero. Los ejemplos de polímeros de velocidad de liberación sostenida incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, goma de xantán, polimetacrilatos, óxido de polietileno y polietilenglicol.

Las formulaciones líquidas (incluyendo sistemas de múltiples fases y dispersos) incluyen emulsiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones se pueden presentar como rellenos en cápsulas blandas o duras (elaboradas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar por reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sachét.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas de dosificación de disolución rápida, de desintegración rápida, tales como las que se describen en Liang y Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents*, 2001, **11 (6)**, 981-986.

La formulación de tabletas se describe en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Volumen 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención típicamente se encuentra en el rango de entre 0,01 mg y 1000 mg o entre 0,1 mg y 250 mg o entre 1 mg y 50 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, si se administra mediante

inyección intravítrea se considera que el compuesto de la invención se administrará en dosis poco frecuentes, por ejemplo una vez por mes. Bajo esta circunstancia, se considera una dosis de entre 0,5 mg y 20 mg, tal como entre 1 mg y 10 mg. Si se administran dosis más frecuentes, por ejemplo una vez por día, se considera una dosis mucho más baja de entre 0,005 mg y 0,02 mg.

La dosis total se puede administrar en dosis únicas o divididas y puede encontrarse, a discreción del médico, encontrarse fuera del rango típico administrado en la presente. Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar rápidamente las dosis para los sujetos cuyo peso se encuentra fuera de este rango, tales como lactantes y personas de edad avanzada.

Métodos de síntesis

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales apropiados, y se ejemplifican además en los ejemplos específicos provistos más adelante en la presente. Aún más, al utilizar los procedimientos descritos en la presente, el especialista en el arte puede preparar fácilmente compuestos adicionales que se encuentran dentro del alcance de la presente invención reivindicada en la presente. Sin embargo, los compuestos ilustrados en los Ejemplos no deben considerarse como lo único que se tiene en cuenta como la invención. Los Ejemplos ilustran además detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los especialistas en el arte comprenderán rápidamente que se pueden usar variaciones conocidas de las condiciones y los procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.

Los compuestos de la invención se pueden aislar en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las que se describieron previamente en la presente.

Puede ser necesario proteger a los grupos funcionales reactivos (por ejemplo hidroxilo, amino, tio o carboxilo) en los intermediarios usados en la preparación de los compuestos de la invención para evitar su participación indeseada en una reacción que conduce a la formación de los compuestos. Se pueden usar los grupos protectores convencionales, por ejemplo los que describieron T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective groups in organic chemistry" John Wiley and Sons, 4ª Edición, 2006. Por ejemplo, un grupo protector de amino común adecuado para su uso en la presente es *tert*-butoxi carbonilo (Boc), que es eliminado fácilmente mediante tratamiento con un ácido tales como ácido de trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un solvente orgánico tal como diclorometano. Como alternativa, el grupo protector de amino puede ser un grupo *benzyl*oxycarbonilo (Z) que se puede eliminar por hidrogenación con un catalizador de paladio bajo atmósfera de hidrógeno o un grupo 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) que se puede eliminar con soluciones de aminas orgánicas secundarias, tal como dietilamina o piperidina en un solvente orgánico. Los grupos carboxilo se protegen típicamente como ésteres, tales como metilo, etilo, *benzyl* o *tert*-butilo, todos los cuales pueden eliminarse por hidrólisis en la presencia de bases tales como hidróxido de litio o sodio. Los grupos protectores de *benzyl* también se pueden eliminar por hidrogenación con un catalizador de paladio bajo atmósfera de hidrógeno, en tanto los grupos *tert*-butilo también se pueden eliminar con ácido de trifluoroacético. Como alternativa un grupo protector de éster tricloroetílico se elimina con zinc en ácido acético. Un grupo protector de hidroxilo común

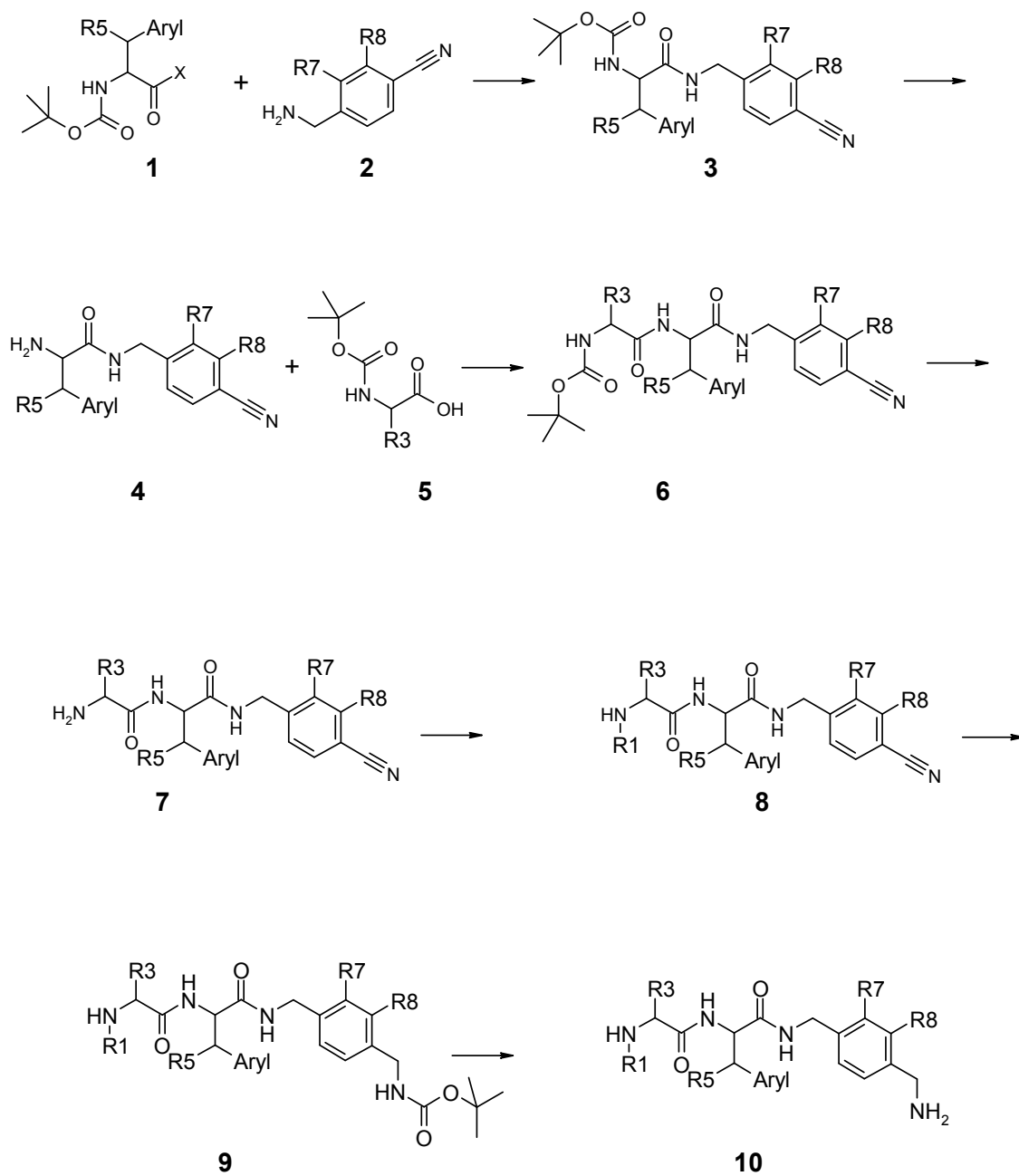
adecuado para su uso en la presente es un metiléter, y las condiciones de desprotección comprenden reflujo en HBr acuoso 48% por 1-24 horas, o agitación con tribromuro de borano en diclorometano por 1-24 horas. Como alternativa, cuando un grupo hidroxilo se protege como un bencil éter, las condiciones de desprotección comprenden hidrogenación con un catalizador de paladio bajo atmósfera de hidrógeno.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula general I se pueden preparar usando métodos de síntesis convencionales, por ejemplo, pero en un sentido no limitativo, la ruta indicada en el Esquema 1. En un primer paso típico la amina (**2**) se acopla usando condiciones de acoplamiento de péptidos estándar con un alfa aminoácido activado (**1**) convenientemente amino-protégido con un grupo protector estándar, tal como ter-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Z) o 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). El grupo activador (X) puede ser N-hidroxisuccinimida. El uso de dichos grupos es bien conocido en el arte. Cuando R^5 o R^9 (indicados como 'Arilo' en el Esquema 1) tiene un grupo funcional reactivo tal como una amina o un ácido carboxílico, este grupo también se protegerá. Otros métodos de acoplamiento de péptidos estándar incluyen la reacción de ácidos con aminas en la presencia de hidroxibenzotriazol y carbodiimida, tal como carbodiimida soluble en agua, o hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio o hexafluorofosfato de bromo-trispirrolidinofosfonio en la presencia de bases orgánicas, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina. En un segundo paso típico, el grupo protector se elimina usando los métodos estándar descritos previamente.

La ruta ejemplificada en el Esquema 1 avanza entonces al tercer paso

por medio de un acoplamiento de péptidos estándar adicional y en el cuarto paso por eliminación del grupo protector Boc usando las condiciones estándar descritas previamente. La amina divulgada en **7** se puede, en un quinto paso, típicamente alquilar o acilar con el grupo R1. La acilación se puede llevar a cabo mediante tratamiento con un agente acilante tal como un cloruro de acilo, por ejemplo cloruro de acetilo o cloruro de benzoílo, en la presencia de una base, típicamente una base de amina terciaria tal como trietilamina o diisopropiletilamina. La alquilación típicamente se puede efectuar por tratamiento con un haluro de alquilo o por alquilación reductora. Típicamente, en un procedimiento de alquilación reductora se deja que la amina reaccione con un aldehído o cetona en la presencia de un agente reductor adecuado tal como cianoborohidruro de sodio o acetoxiborohidruro de sodio en un solvente adecuado, tal como metanol, a temperatura ambiente. El compuesto nitrilo resultante **8** se puede reducir luego por hidrogenación. La conversión de **8** a **10** se puede efectuar en un solo paso ya sea por reducción directa del nitrilo por hidrogenación en un solvente adecuado, tal como metanol, en la presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbón, en la presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico o reducción con un borohidruro adecuado en la presencia de un metal de transición adecuado, tal como cloruro de cobalto o níquel en un solvente adecuado, tal como metanol, a temperatura ambiente. Como alternativa, la amina **9** protegida con *ter*-butoxicarbonilo (Boc) se puede aislar (usando, por ejemplo, el método descrito en S. Caddick et al., *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 3513) y posteriormente desproteger con los medios estándar descritos previamente para dar la amina **10**.

Esquema 1



Breve descripción de las figuras

En la Figura 1 se muestra el efecto inhibitor del Ejemplo 3 y CH-3457 (control positivo; inhibidor de la caliceína plasmática) luego de RVP estimulado con CA-I en ratas Sprague Dawley.

En la Figura 2 se muestra las concentraciones en el tejido ocular del Ejemplo 3 después de la administración IVT 4,2 µg/ml (210 ng/ojo).

Ejemplos

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos no limitativos en donde se usan las siguientes abreviaturas y definiciones:

Cha	3-ciclohexilalanina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et	Etilo
EtOAc	Acetato de etilo
hs	Horas
HOBt	Hidroxibenzotriazol
LCMS	Cromatografía líquida y espectrometría de masa
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
min	Minutos
MS	Espectro de masa
m/z	Relación de carga-masa (del ion parental, MH ⁺ , a menos que se indique lo contrario)
RMN	Espectro de resonancia magnética nuclear – los espectros de NMR se registraron a una frecuencia de 400 MHz a menos que se indique lo contrario
Pet. Éter:	Fracción de éter de petróleo, con ebullición a 60-80 °C
Ph	Fenilo
Phe	Fenilalanina
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -propilo
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético

Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno a menos que se especifique lo contrario.

Los espectros de ^1H NMR se registraron con un espectrómetro Brucker Avance III (400 MHz) con referencia a un solvente de deuterio y a temperatura ambiente.

Los iones moleculares se obtuvieron usando LCMS que se llevaba a cabo usando una columna Chromolith Speedrod RP-18e, 50 x 4,6 mm, con un gradiente lineal 10% a 90% 0,1% de $\text{HCO}_2\text{H}/\text{MeCN}$ en 0,1% de $\text{HCO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$ durante 11 min, velocidad de flujo 1,5 ml/min. Los datos se recolectaron usando un espectrómetro de masa con ionización por electroatomización Thermofinnigan Surveyor MSQ junto con un sistema Thermofinnigan Surveyor LC.

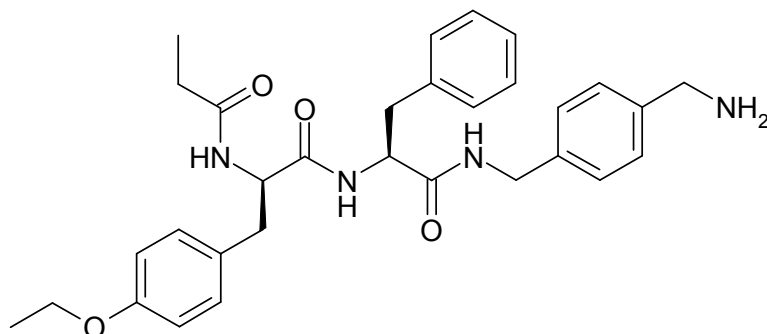
Los nombres químicos se generaron usando el software Autonom provisto como parte del paquete de dibujo ISIS de MDL Information Systems.

Cuando los productos eran purificados por cromatografía flash, 'silica' se refiere al gel de silica para la cromatografía, entre 0,035 y 0,070 mm (220 a 440 mesh) (por ejemplo gel de silica Merck 60), y elución de columna acelerada a una presión de nitrógeno aplicada de hasta 10 p.s.i. Las purificaciones por HPLC preparativa de fase reversa se llevaron a cabo usando un sistema de bombeo de gradiente binario Waters 2525, típicamente a velocidades de flujo de 20 ml/min usando un detector de arreglo de fotodiodos Waters 2996.

Todos los solventes y reactivos comerciales se usaron tal como se recibieron.

EJEMPLO 1

(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida



A. metiléster de ácido (S)-2-[(R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propiónico

Se disolvió H-Phe-OMe.HCl (2,3g, 10,7mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) y DMF (10 mL). Esta solución se enfrió a 0°C. Se agregó ácido (R)-2-butoxiloxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propiónico (3,0g, 9,7mmol) seguido por HOBt (1,57g, 11,6mmol) y trietilamina (2,9g, 29,0mmol). Luego se agregó carbodiimida soluble en agua (2,04g, 10,6mmol). Después de 18 horas a 0°C hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 mL) y se lavó con NaHCO₃ (1x30 mL), agua (1x30 mL), salmuera (1x30 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío dando un aceite color amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (sílice), eluyendo con 20% éter de petróleo (60-80°C), 80% EtOAc, se combinaron las fracciones y se evaporó al vacío para dar un aceite incoloro identificado como metiléster de ácido (S)-2-[(R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propiónico (4,25g, 9,03mmol, 93%).

[M+H]⁺ = 471,27.

B. ácido (S)-2-[(R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propiónico

Se disolvió metiléster de ácido (S)-2-[(R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propiónico (2,5g, 5,3mmol) en THF (100 mL). Se agregó hidróxido de litio monohidrato (668mg, 15,9mmol) en agua (10 mL). La

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 mL). Esta solución se lavó con KHSO₄ 0,3M (1x50 mL), agua (1x30 mL), salmuera (1x30 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío para dar un sólido blanco identificado como ácido (S)-2-[(R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propiónico (2,095g, 4,58mmol, 86%).

$[M+H]^+ = 457,25$.

C. tert-butiléster de ácido [(R)-1-[(S)-1-(4-Ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico

Se disolvió clorhidrato de 4-(aminometil)benzonitrilo (303mg, 1,80mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) y DMF (5 mL). Esta solución se enfrió a 0°C. Se agregó ácido (S)-2-[(R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propiónico (745mg, 1,63mmol) seguido por HOBt (265mg, 1,96mmol) y trietilamina (495mg, 4,9mmol). Luego se agregó carbodiimida soluble en agua (344mg, 1,8mmol). Después de 18 horas a 0°C hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 mL) y se lavó con NaHCO₃ (1x30 mL), agua (1x30 mL), salmuera (1x30 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío dando un aceite color amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (sílice), eluyendo con 20% éter de petróleo (60-80°C), 80% EtOAc, se combinaron las fracciones y se evaporó al vacío para dar un aceite incoloro identificado como tert-butiléster de ácido [(R)-1-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico (493mg, 0,86mmol, 53%).

$[M+H]^+ = 571,29$

D. clorhidrato de (R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida

Se trató tert-butiléster de ácido [(R)-1-[(S)-1-(4-Ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico (225mg, 0,39mmol) con HCl 4M/dioxano (50 mL). Después de una hora a temperatura ambiente el solvente se eliminó para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato de (R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida (200mg, 0,39mmol, 100%).

$$[M+H]^+ = 471,26$$

E. (S)-N-(4-Ciano-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida

Se disolvió clorhidrato de (R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida (200mg, 0,37mol) en diclorometano (50 mL), esta solución se enfrió a 0 °C. Se agregó trietilamina (111mg, 1,1mmol) seguida por cloruro de propionilo (39mg, 0,40mmol). Después de 18 horas a 0 °C hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃ (50 mL), esta solución se lavó con NaHCO₃ saturado (1x20 mL), agua (1x20 mL), salmuera (1x20 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (sílice), eluyendo con 2% MeOH, 98% CHCl₃, se combinaron las fracciones y se evaporó al vacío para dar un aceite incoloro identificado como (S)-N-(4-ciano-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida (189mg, 0,36mmol, 98%).

$$[M+H]^+ = 527,27$$

F. tert-butiléster de ácido [4-((S)-2-[(R)-3-(4-Etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionilamino)-metil]-bencil]-carbámico

Se disolvió (S)-N-(4-ciano-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida (100mg, 0,19mmol) en metanol (50 mL). Esta solución se enfrió a 0 °C. Se agregaron cloruro de níquel (II) hexahidrato

(4,5mg, 0,0192mmol) y dicarbonato de di-tertbutilo (83mg, 0,38mmol) seguidos por borhidruro de sodio (50mg, 1,33mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente durante 18 horas. El metanol se retiró mediante evaporación. El residuo se disolvió en CHCl_3 (70 mL), se lavó con NaHCO_3 saturado (1x30 mL), agua (1x30 mL), salmuera (1x30 mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío para dar un aceite color amarillo. Se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con 1% MeOH, 99% CHCl_3 para dar un aceite incoloro identificado como tert-butiléster de ácido [4-((S)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionilamino}-metil)-bencil]-carbámico (89mg, 0,14mmol, 74%).

$$[\text{M}+\text{H}]^+ = 631,39$$

G. trifluoroacetato de (S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida

Se disolvió tert-butiléster de ácido [4-((S)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionilamino}-metil)-bencil]-carbámico (89mg, 0,13mmol) en ácido trifluoroacético (20 mL). Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora, después de lo cual el solvente se eliminó al vacío para dar un aceite color amarillo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Sunfire preparativa C18 OBD, 19x250mm, 10 μ). 10 a 90% 0,1% TFA/MeCN en 0,1%TFA/ H_2O a lo largo de 35 min a 20 mL/min. Se combinaron las fracciones y se secó por congelamiento para dar un sólido blanco identificado como trifluoroacetato de (S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida (38mg, 0,056mmol, 42%)

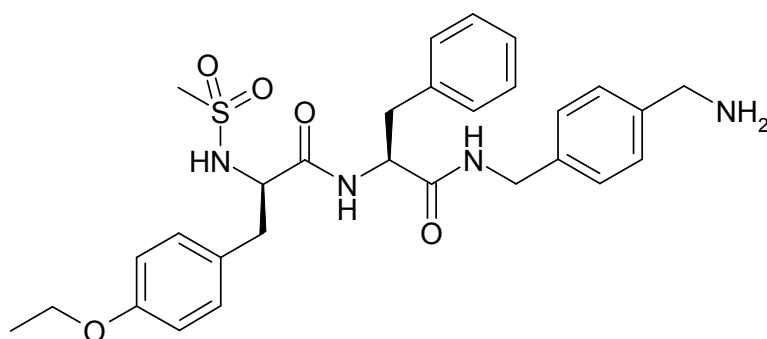
$$[\text{M}+\text{H}]^+ = 531,31$$

^1H RMN: (CD_3OD) 1,02 (3H, t, $J=7,7\text{Hz}$), 1,42 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 2,13-2,21 (2H,

m), 2,71-2,77 (1H, m), 2,81-2,92 (2H, m), 3,12-3,16 (1H, m), 4,05 (2H, q, $J=6,9\text{Hz}$), 4,13 (2H, s), 4,37-4,50 (3H, m), 4,57-4,69 (1H, m), 6,82 (2H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,05 (2H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,17-7,19 (2H, m), 7,24-7,31 (5H, m), 7,41 (2H, d, $J=8,1\text{Hz}$).

EJEMPLO 2

(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-metansulfonilamino-propionamida



A. (R)-N-[(S)-1-(4-Ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-metansulfonilamino-propionamida

Se disolvió clorhidrato de (R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida (150mg, 0,30mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL). Esta solución se enfrió a 0°C . Se agregó cloruro de metansulfonilo (37mg, 0,33mmol) seguido por trietilamina (90mg, 0,89mmol). Después de 18 horas a 0°C hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (50 mL) y se lavó con NaHCO_3 (1x20 mL), agua (1x20 mL), salmuera (1x20 mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío dando un aceite color amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (sílice), eluyendo con 2%MeOH, 98% CHCl_3 , se combinaron las fracciones y se evaporó al vacío para dar un sólido blanco identificado como (R)-N-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-metansulfonilamino-propionamida (110mg, 0,20mmol, 68%).

$$[M+H]^+ = 549,11$$

B. tert-butiléster de ácido [4-((S)-2-[(R)-3-(4-Etoxi-fenil)-2-metansulfonilamino-propionilamino]-3-fenil-propionilamino}-metil)-bencil]-carbámico

Se disolvió (R)-N-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-metansulfonilamino-propionamida (110mg, 0,20mmol) en metanol (50 mL). Esta solución se enfrió a 0°C. Se agregaron cloruro de níquel (II) hexahidrato (4,8mg, 0,02mmol) y dicarbonato de di-tertbutilo (88mg, 0,4mmol) seguidos por borhidruro de sodio (53mg, 1,4mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente durante 18horas. El MeOH se retiró mediante evaporación. El residuo se disolvió en CHCl₃ (70 mL), se lavó con NaHCO₃ saturado (1x30 mL), agua (1x30 mL), salmuera (1x30 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío para dar un aceite color amarillo. Se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con 2% MeOH, 98% CHCl₃ para dar sólido blanco identificado como tert-butiléster de ácido [4-((S)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-metansulfonilamino-propionilamino]-3-fenil-propionilamino}-metil)-bencil]-carbámico (86mg, 0,13mmol, 66%).

$$[M+H]^+ = 653,23, 675,19 (M+Na).$$

C. trifluoroacetato de (R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-metansulfonilamino-propionamida

Se trató tert-butiléster de ácido [4-((S)-2-[(R)-3-(4-Etoxi-fenil)-2-metansulfonilamino-propionilamino]-3-fenil-propionilamino}-metil)-bencil]-carbámico (86mg, 0,13mmol) con ácido trifluoroacético (20 mL). Después de una hora a temperatura ambiente el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Sunfire preparativa C18 OBD. 19x250mm, 10µ). 10 a 90% 0,1% TFA/MeCN en 0,1% TFA/H₂O a lo largo de

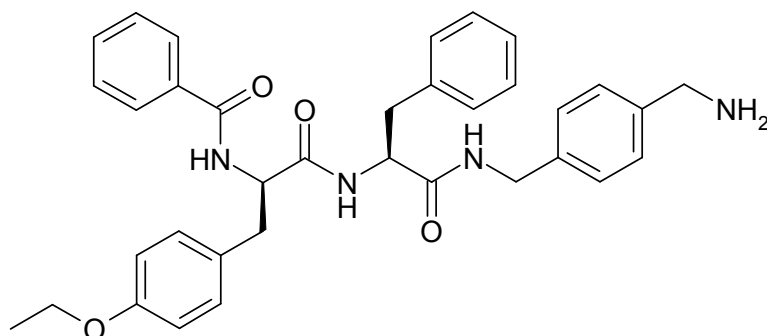
35 min a 20 mL/min. Se combinaron las fracciones y se secó por congelamiento para dar un sólido blanco identificado como trifluoroacetato de (R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-metansulfonilamino-propionamida (28mg, 0,042mmol, 32%)

$[M+H]^+ = 553,08$

^1H RMN: (CD_3OD) 1,41 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 2,60 (3H, s), 2,69-2,75 (1H, m), 2,81-2,91 (2H, m), 3,09 (1H, dd, $J=13,7, 6,5\text{Hz}$), 4,04 (2H, q, $J=7,0\text{Hz}$), 4,13 (3H, m), 4,39 (2H, s), 4,62 (1H, dd, $J=8,1, 6,6\text{Hz}$), 6,87 (2H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,13 (2H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,23 (2H, t, $J=6,6\text{Hz}$), 7,25-7,32 (5H, m), 7,41 (2H, d, $J=8,1\text{Hz}$).

EJEMPLO 3

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida



A. benciléster de {(S)-1-[4-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etil}-carbámico ácido

Se disolvió 2,5-dioxo-pirrolidin-1-iléster de ácido (S)-2-benciloxycarbonilamino-3-fenil-propiónico (4,25g, 10,72mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL). Esta solución se enfrió a 0°C . Se agregó 1-(N-Boc-aminometil)-4-(aminometil)benceno (2,79g, 11,79mmol) seguido por trietilamina (3,25g, 32,16mmol). Después de 18 horas a 0°C hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 mL) y se lavó con NaHCO_3 (1x30 mL), agua (1x30 mL), salmuera (1x30 mL), se secó (Na_2SO_4) se evaporó al vacío dando un aceite

color amarillo. El residuo se trituró con éter de petróleo (60-80°C) y EtOAc para dar un sólido blanco identificado como benciléster de ácido {(S)-1-[4-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etil}-carbámico (3,88g, 7,49mmol, 70%).

$[M+H]^+ = 518,28, 540,32 (M+Na)$.

B. tert-butiléster de ácido {4-[(S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-metil]-bencil}-carbámico

Se disolvió benciléster de ácido {(S)-1-[4-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etil}-carbámico (3,66g, 7,08mmol) en metanol (200 mL). Esta solución se hidrogenó sobre Pd/C al 10% (500mg) a presión atmosférica y temperatura ambiente durante una hora, después de lo cual el catalizador se retiró por filtración a través de celite y el residuo se lavó con metanol (30 mL), los materiales filtrados combinados se evaporaron al vacío para dar un sólido blanco identificado como tert-butiléster de ácido {4-[(S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-metil]-bencil}-carbámico (2,627g, 6,85mmol, 97%).

$[M+H]^+ = 384,37$

C. ácido (R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propiónico

Se disolvió ácido (R)-2-butoxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propiónico (4,0g, 12,93mmol) en HCl 4M en dioxano (150 mL). Después de una hora a temperatura ambiente el solvente se eliminó al vacío para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato de ácido (R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propiónico (3,18g, 12,9mmol, 100%).

$[M+H]^+ = 210,18$

D. ácido (R)-2-benciloxycarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propiónico

Se disolvió clorhidrato de ácido (R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propiónico (3,17g, 12,9mmol) en una solución de hidróxido de sodio (1,14g, 28,38mmol) en agua

(100 mL). Se agregó cloroformiato de bencilo (2,64g, 15,48mmol) en dioxano (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual el dioxano se retiró al vacío. El residuo acuoso se lavó con éter dietílico (1x 100 mL), se acidificó a pH 2 con HCl 1M y se extrajo con cloroformo (2x200 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (1x50 mL), salmuera (1x50 mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío para dar un sólido blanco identificado como ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propiónico (4,0g, 11,65mmol, 90%).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 344,20$.

E. ácido benciléster de [(R)-1-[(S)-1-[4-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico

Se disolvió tert-butiléster de ácido {4-[(S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-metil]-bencil}-carbámico (2,63g, 6,86mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) y DMF (5 mL). Esta solución se enfrió a 0 °C. Se agregó ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propiónico (2,59g, 7,54mmol) seguido por HOBt (1,11g, 8,23mmol) y trietilamina (2,08g, 20,57mmol). Luego se agregó carbodiimida soluble en agua (1,45g, 7,54mmol). Después de 18 horas a 0°C hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (200 mL) y se lavó con NaHCO_3 (1x50 mL), agua (1x50 mL), salmuera (1x50 mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío dando un aceite color amarillo. El residuo se trituró con acetato de etilo y éter de petróleo (60-80°C) para dar un sólido blanco identificado como benciléster de ácido [(R)-1-[(S)-1-[4-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico (3,55g, 5,01mmol, 73%).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 709,34$.

F. tert-butiléster de ácido [4-[(S)-2-[(R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-

propionilamino]-3-fenil-propionilamino}-metil)-bencil]-carbámico

Se disolvió benciléster de ácido [(R)-1-[(S)-1-[4-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico (3,55g, 5,00mmol) en metanol (200 mL). Esta solución se hidrogenó sobre Pd/C al 10% (500mg) a presión atmosférica y temperatura ambiente durante una hora, después de lo cual el catalizador se retiró por filtración a través de Celite y el residuo se lavó con metanol (30 mL), los materiales filtrados combinados se evaporaron al vacío para dar un sólido blanco identificado como tert-butiléster de ácido [4-[(S)-2-[(R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propionilamino}-metil)-bencil]-carbámico (2,8g, 4,87mmol, 97%).

[M+H]⁺ = 575,37.

G. tert-butiléster de ácido [4-[(S)-2-[(R)-2-benzoilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propionilamino}-metil)-bencil]-carbámico

Se disolvió tert-butiléster de ácido [4-[(S)-2-[(R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propionilamino}-metil)-bencil]-carbámico (3,45g, 5,99mmol) en diclorometano (150 mL). Se agregó cloruro de benzoilo (1,01g, 7,19mmol) seguido por trietilamina (1,82g, 17,98mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se diluyó con CHCl₃ (150 mL), esta solución se lavó con KHSO₄ 0,3M (1x50 mL), NaHCO₃ saturado (1x50 mL), agua (1x50 mL), salmuera (1x50 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El residuo se trituroó con éter de petróleo (60-80°C) y EtOAc para dar un sólido blanco identificado como tert-butiléster de ácido [4-[(S)-2-[(R)-2-benzoilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propionilamino}-metil)-bencil]-carbámico (3,06g, 4,51mmol, 75%).

[M+H]⁺ = 679,34.

H. clorhidrato de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-

etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida

Se disolvió tert-butiléster de ácido [4-({(S)-2-[(R)-2-benzoilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propionilamino}-metil)-bencil]-carbámico (2,86g, 4,21mmol) en HCl 4M en dioxano (150 mL). Después de una hora a temperatura ambiente el solvente se eliminó al vacío. El residuo se precipitó a partir de etanol para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida (2,1g, 3,41mmol, 81%).

$$[M+H]^+ = 579,34$$

¹H RMN: (CD₃OD), 1,40 (3H, t, J= 6,9 Hz), 2,91-2,99 (3H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 4,02 (2H, q, J= 6,9 Hz), 4,08 (2H, s), 4,41 (1H, d, J= 15,5 Hz), 4,51 (1H, d, J= 15,5 Hz), 4,66-4,69 (2H, m), 6,82 (2H, d, J= 8,4 Hz), 7,10 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,18-7,20 (2H, m), 7,25-7,38 (7H, m), 7,44-7,59 (3H, m), 7,72 (2H, d, J= 7,8 Hz).

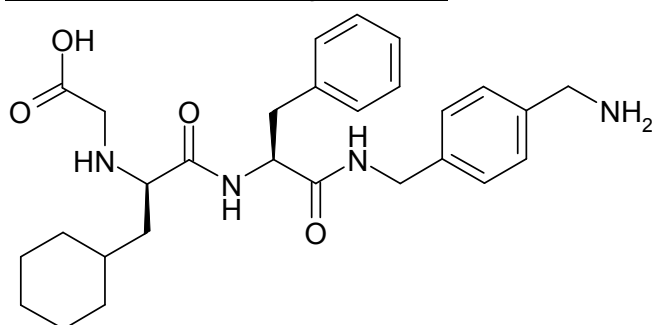
EJEMPLO 3b**Hidrocioruro de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida**

[4-({(S)-2-[(R)-2-Benzoilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propionilamino}-metil)-bencil] de ácido carbámico tert-butil ester (10,0g, 14,7mmol) se agitó en cloruro de hidrógeno/etil acetato (3,7M, 250 mL) a temperatura ambiente. Luego de dos horas, la mezcla fue filtrada, lavada con etil acetato (2 x 50 mL) y secada para lograr un sólido (7,9g). Una porción del sólido (0,106g) fue suspendida en una mezcla de acetonitrilo (2,1 mL) y agua (0,32 mL), se agitó, y calentó a 77°C. Alicuotas adicionales de agua (0,05 mL) fueron agregadas sucesivamente a la mezcla hasta que se observó dilución. La mezcla agitada fue luego enfriada a temperatura ambiente durante la noche. El

sólido resultante fue aislado por filtración y se secó al vacío a 40°C para obtener hidrocloreto de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida (0,067g, 3,41mmol, 81%). ¹H NMR (CD₃OD) fue idéntico al del Ejemplo 3, paso H.

EJEMPLO 4

ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino}-acético



A. [(S)-1-(4-Ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-carbámico tert-butiléster de ácido

Se disolvió clorhidrato de 4-aminometilbenzonitrilo (1,53g, 9,1mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL). Esta solución se enfrió a 0°C. Se agregó 2,5-dioxo-pirrolidin-1-iléster de ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-fenilpropiónico (3,00g, 8,3mmol) seguido por trietilamina (2,51g, 25mmol). Después de 18 horas a 0°C hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 mL) y se lavó con NaHCO₃ (1x30 mL), agua (1x30 mL), salmuera (1x30 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío dando un aceite color amarillo. El residuo se cristalizó desde EtOAc/éter de petróleo (60-80°C) para dar un sólido blanco identificado como tert-butiléster de ácido [(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-carbámico (2,71g, 7,1mmol, 86%).

$$[M+H]^+ = 380,13$$

B. clorhidrato de (S)-2-amino-N-(4-ciano-bencil)-3-fenil-propionamida

Se trató tert-butiléster de ácido [(S)-1-(4-Ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-carbámico (2,71g, 7,1mmol) con HCl 4M/dioxano (150 mL). Después de una hora a temperatura ambiente el solvente se eliminó para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato de (S)-2-amino-N-(4-ciano-bencil)-3-fenil-propionamida (2,24g, 7,1mmol, 99%).

$$[M+H]^+ = 280,14$$

C. tert-butiléster de ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-Ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil}-carbámico

Se disolvió clorhidrato de (S)-2-amino-N-(4-ciano-bencil)-3-fenil-propionamida (500mg, 1,58mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) y DMF (3 mL). Esta solución se enfrió a 0°C. Se agregó Boc-DCha-OH (473mg, 1,74mmol) seguido por HOBt (257mg, 1,74mmol) y trietilamina (481mg, 4,75mmol). Luego se agregó carbodiimida soluble en agua (339mg, 1,74mmol). Después de 18 horas a 0°C hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 mL) y se lavó con NaHCO₃ (1x30 mL), agua (1x30 mL), salmuera (1x30 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío dando un aceite color amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (sílice), eluyendo con 60% ciclohexano, 40% EtOAc, se combinaron las fracciones y se evaporó al vacío para dar un sólido espumoso blanco identificado como tert-butiléster de ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil}-carbámico (799mg, 1,50mmol, 95%).

$$[M+H]^+ = 533,18$$

D. clorhidrato de (R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-propionamida

Se trató tert-butiléster de ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-Ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-

etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil}-carbámico (799mg, 1,5mmol) con HCl 4M/dioxano (50 mL). Después de una hora a temperatura ambiente el solvente se eliminó para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato de (R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-propionamida (703mg, 1,5mmol, 100%).

$[M+H]^+ = 433,06$

E. tert-butiléster de ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-Ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino}-acético

Se disolvió clorhidrato de (R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-propionamida (290mg, 0,62mmol) en acetonitrilo (10 mL). Se agregó bromoacetato de tert-butilo (144mg, 0,74mmol) seguido por diisopropiletilamina (160mg, 1,24mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 días, después de lo cual se diluyó con cloroformo (100 mL), se lavó con agua (1x30 mL), salmuera (1x30 mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío dando un aceite color amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (sílice), eluyendo con 25% éter de petróleo (60-80°C), 75% EtOAc, se combinaron las fracciones y se evaporó al vacío para dar un aceite incoloro identificado como tert-butiléster de ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino}-acético (240mg, 0,44mmol, 71%).

$[M+H]^+ = 547,30$.

F. tert-butiléster de ácido ((R)-1-{(S)-1-[4-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etilcarbamoil}-2-ciclohexil-etilamino)-acético

Se disolvió tert-butiléster de ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino}-acético (240mg, 0,44mmol) en metanol (25 mL). Esta solución se enfrió a 0°C. Se agregaron cloruro de níquel

(II) hexahidrato (10,4mg, 0,44mmol) y dicarbonato de di-tertbutilo (192mg, 0,88mmol) seguidos por borhidruro de sodio (116mg, 3,1mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C hasta temperatura ambiente durante 3 días. El MeOH se retiró mediante evaporación. El residuo se disolvió en CHCl_3 (70 mL), se lavó con NaHCO_3 saturado (1x30 mL), agua (1x30 mL), salmuera (1x30 mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío para dar un aceite color amarillo. Se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con 40% éter de petróleo (60-80°C), EtOAc al 60% para dar sólido blanco identificado como tert-butiléster de ácido ((R)-1-[(S)-1-[4-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino)-acético (65mg, 0,10mmol, 23%).

$$[\text{M}+\text{H}]^+ = 651,44.$$

G. ditrifluoroacetato de ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino}-acético

Se trató tert-butiléster de ácido ((R)-1-[(S)-1-[4-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino)-acético (65mg, 0,1mmol) con ácido trifluoroacético (4 mL) y CH_2Cl_2 (2 mL). Después de una hora a temperatura ambiente el solvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Sunfire preparativa C18 OBD. 19x250mm, 10 μ). 10 a 90% 0,1% TFA/MeCN en 0,1% TFA/ H_2O a lo largo de 35 min a 20 mL/min. Se combinaron las fracciones y se secó por congelamiento para dar un sólido blanco identificado como ditrifluoroacetato de ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino}-acético (46mg, 0,064mmol, 64%).

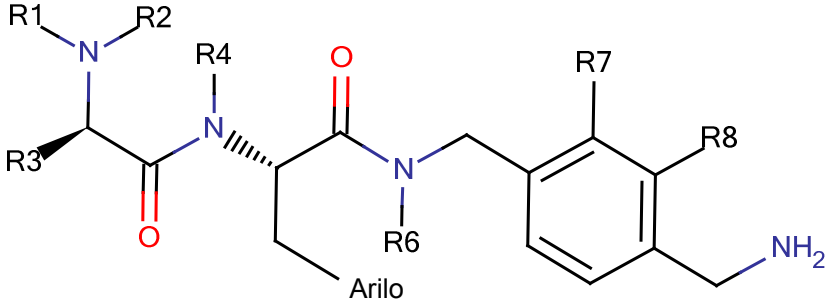
$$[\text{M}+\text{H}]^+ = 495,28$$

^1H RMN: (CD_3OD) 0,78-0,98 (2H, m), 1,10-1,25 (4H, m), 1,53-1,70 (7H, m),

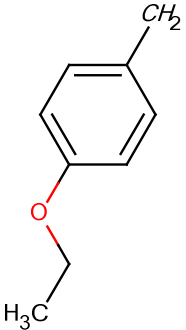
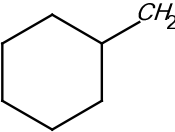
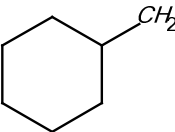
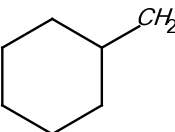
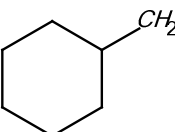
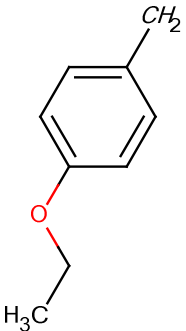
2,97 (1H, dd, J=14,0, 10,5Hz), 3,25 (1H, dd, J=14,1, 5,2Hz), 3,74 (2H, s), 4,01 (1H, dd, J=8,1, 6,1Hz), 4,15 (2H, s), 4,47 (2H, s), 4,76 (1H, dd, J=10,5, 5,2Hz), 7,28-7,38 (7H, m), 7,45 (2H, d, J= 8,2Hz), 8,83 (1H, t, J= 5,9Hz).

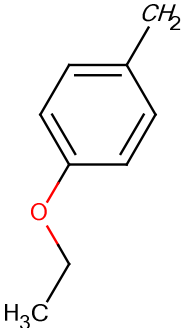
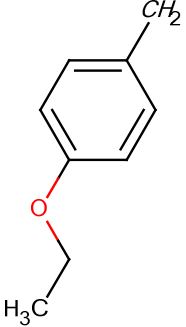
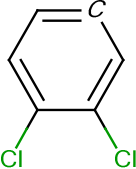
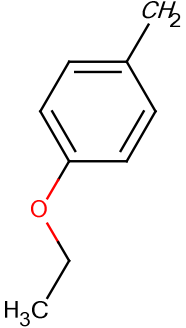
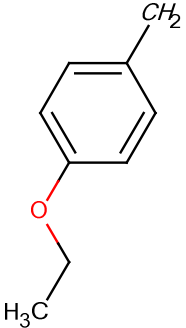
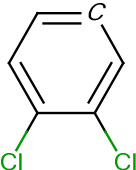
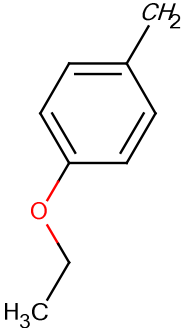
Los compuestos de las Tablas 1 a 5 se sintetizaron como se describe para los ejemplos 1 a 4 (anterior) y 199 a 201, más adelante.

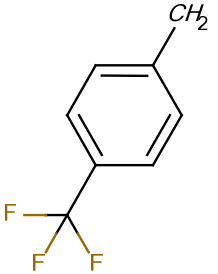
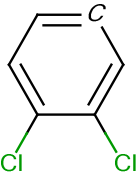
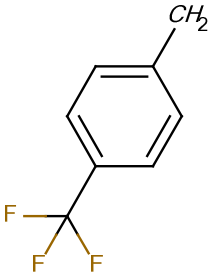
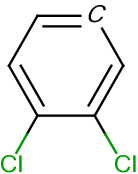
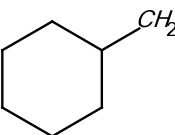
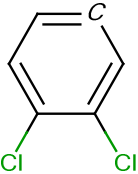
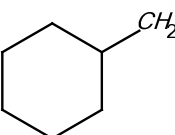
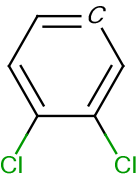
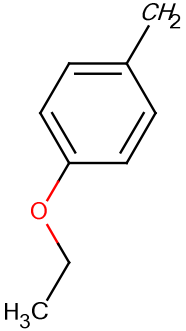
Tabla 1

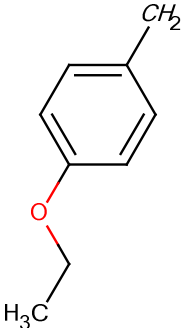
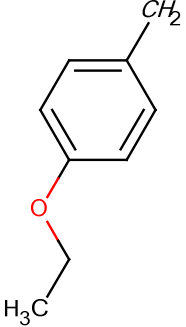
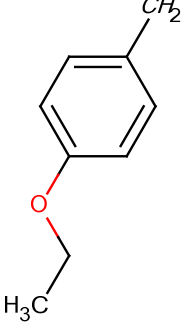
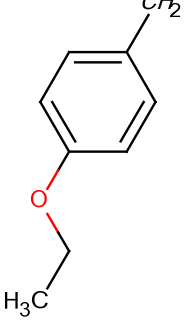
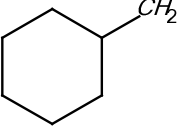


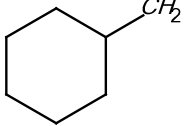
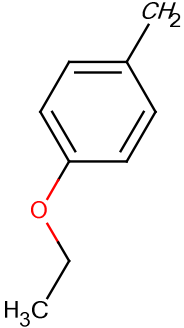
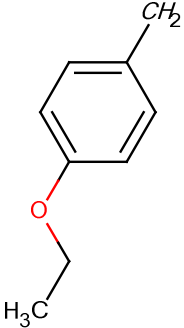
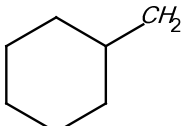
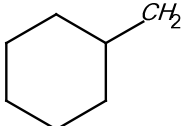
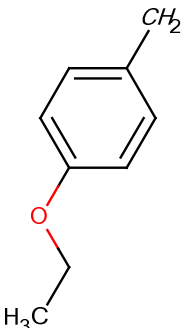
Ej. Nro.	R1	R2	R3	R4	Arilo	R6	R7	R8	m/z
5	H	H		H	fenilo	H	H	H	475,3
6	H	H		H	fenilo	H	H	F	493,3

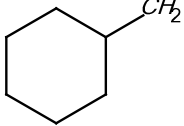
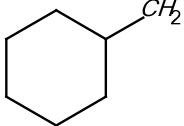
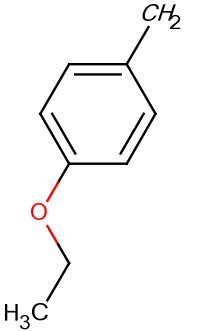
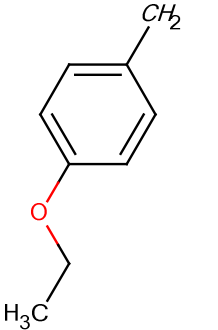
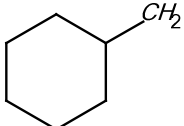
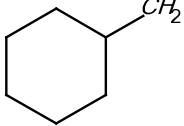
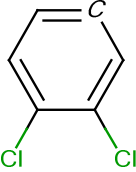
7	CH ₃ CH ₂ CO	H		H	fenilo	H	H	F	549,3
8	H	H		H	fenilo	H	H	H	315,2
9	CH ₃	CH ₃		H	fenilo	H	H	H	465,3
10	CH ₃ CH ₂ CO	H		H	fenilo	H	H	H	493,2
11	CH ₃ SO ₂	H		H	fenilo	H	H	H	515,2
12	CH ₃ CH ₂ CO	H		H	fenilo	H	Cl	H	565,1

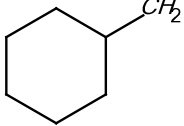
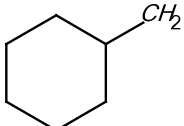
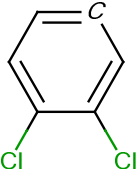
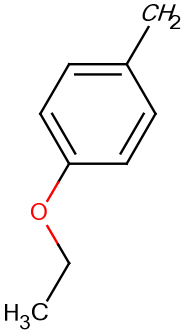
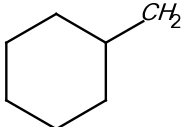
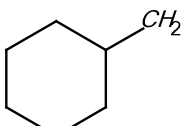
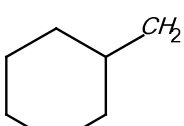
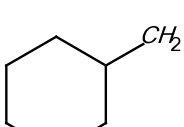
13	CH ₃	CH ₃		H	fenilo	H	H	H	503,2
14	H	H		H		H	H	H	543,2 y 545,2
15	PhSO ₂	H		H	fenilo	H	H	H	615,2
16	CH ₃ CH ₂ CO	H		H		H	H	H	599,1 y 601,2
17	HOOCCH ₂	H		H	fenilo	H	H	H	533,2

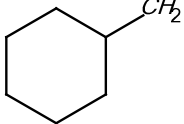
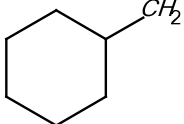
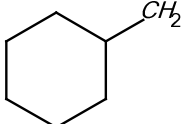
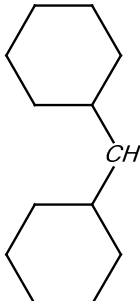
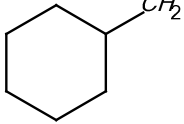
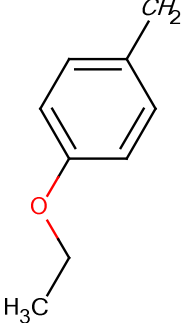
18	H	H		H		H	H	H	567,1 y 569,1
19	CH ₃ CH ₂ CO	H		H		H	H	H	623,2 y 625,2
20	H	H		H		H	H	H	505,2 y 507,2
21	CH ₃ CH ₂ CO	H		H		H	H	H	561,2 y 563,2
22	PhCO	H	CH ₃	H	fenilo	H	H	H	459,2
23	CH ₃ CH ₂ CO	H		H	fenilo	H	H	Cl	565,1

24	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$	H		H	fenilo	CH_3	H	H	545,3
25	H	H		CH_3	fenilo	H	H	H	489,2
26	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$	H		CH_3	fenilo	H	H	H	545,2
27	CH_3	H		H	fenilo	H	H	H	489,3
28	HOOCCH_2	H	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$	H	fenilo	H	H	H	455,3
29	HOOCCH_2	CH_3		H	fenilo	H	H	H	509,3

30	HOOCCH ₂	H		CH ₃	fenilo	H	H	H	509,3
31	CH ₃ CH ₂ CO	CH ₃		H	fenilo	H	H	H	545,3
32	CH ₃ CH ₂ CO	H		CH ₃	fenilo	H	H	F	563,3
33	CH ₃	H		H	fenilo	H	H	H	451,4
34	HOOCCH ₂	H		CH ₃	fenilo	H	H	F	527,3
35	n-Pr	H		CH ₃	fenilo	H	H	H	531,4

36	HOOCCH ₂	H		H	fenilo	CH ₃	H	H	509,3
37	n-Pr	H		H	fenilo	H	H	H	479,4
38	PhCO	H		CH ₃	fenilo	H	H	H	593,3
39	CH ₃ CO	H		CH ₃	fenilo	H	H	H	531,3
40	CH ₃	H		H	fenilo	H	H	F	469,3
41	CH ₃	H		H		H	H	F	537,2 y 539,2

42	HOOCCH ₂	CH ₃		H	fenilo	H	H	F	527,3
43	HOOCCH ₂	CH ₃		H		H	H	F	595,3 y 597,3
44	(CH ₃) ₂ CHCO	H		CH ₃	fenilo	H	H	H	559,3
45	n-Pr	CH ₃		H	fenilo	H	H	H	493,4
46	CH ₃ OCOCH ₂	H		H	fenilo	H	H	H	509,3
47	CH ₃ OCOCH ₂	CH ₃		H	fenilo	H	H	H	523,3
48	NH ₂ COCH ₂	CH ₃		H	fenilo	H	H	H	508,3

49	HOCH ₂ CH ₂	CH ₃		H	fenilo	H	H	H	495,4
50	NH ₂ COCH ₂	H		H	fenilo	H	H	H	494,3
51	HOCH ₂ CH ₂	H		H	fenilo	H	H	H	481,3
52	H	H		H	fenilo	H	H	H	519,3
53	n-Pr	n-Pr		H	fenilo	H	H	H	521,3
54	1-NaphCO	H		H	fenilo	H	H	H	629,3

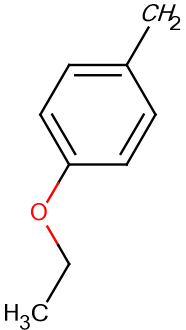
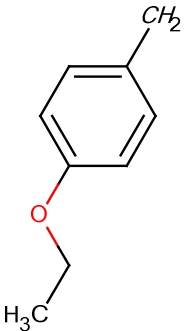
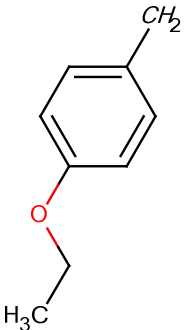
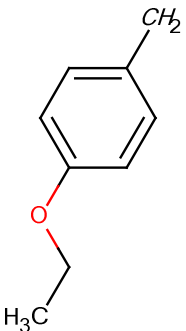
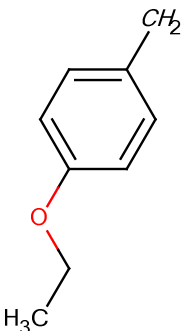
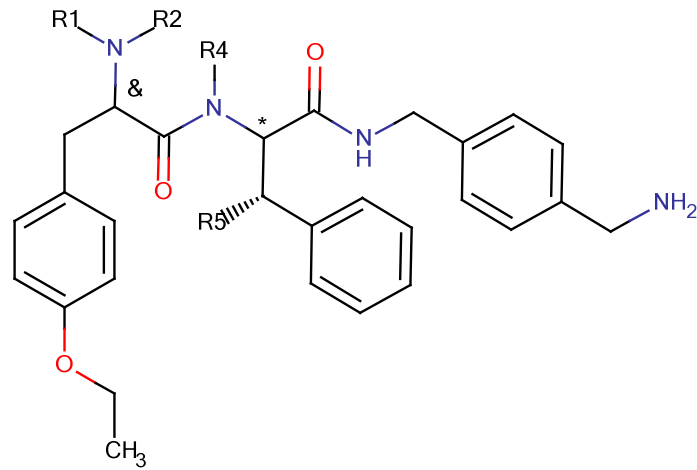
55	4-Cl-PhCO	H		H	fenilo	H	H	H	613,3
56	4-CF ₃ -PhCO	H		H	fenilo	H	H	H	647,3
57	4-Ph-PhCO	H		H	fenilo	H	H	H	655,3
58	2,4-diCl- PhCO	H		H	fenilo	H	H	H	647,3
59	3,4-diF- PhCO	H		H	fenilo	H	H	H	615,3

Tabla 2



Ejemplo Nro.	*	&	R1	R2	R4	R5	m/z
60	separado pero no confirmado	R	H	H	H	OH	491,2
61		R	H	H	H	OH	491,2
62	separado pero no confirmado	R	CH ₃ CH ₂ CO	H	H	OH	547,2
63		R	CH ₃ CH ₂ CO	H	H	OH	547,3
64	separado pero no confirmado	R	CH ₃ CH ₂ CO	H	CH ₃ CH ₂	H	559,3
65		R	CH ₃ CH ₂ CO	H	CH ₃ CH ₂	H	559,3
66	S	S	CH ₃ CH ₂ CO	CH ₃	H	H	545,3

Tabla 3

Ejemplo Nro.		m/z
--------------	--	-----

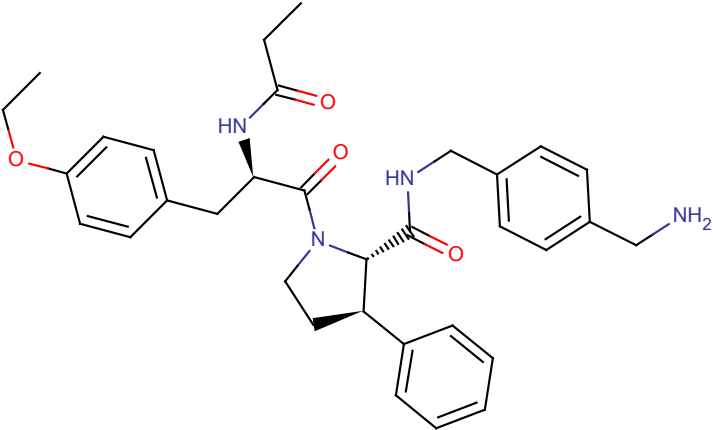
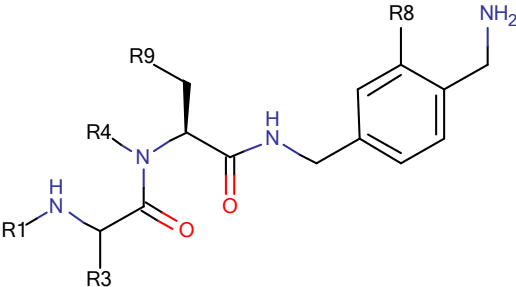
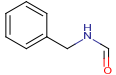
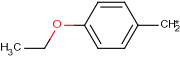
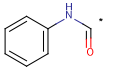
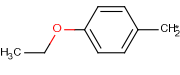
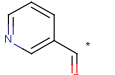
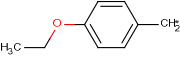
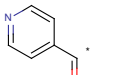
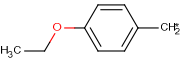
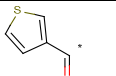
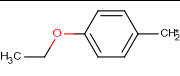
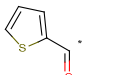
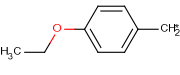
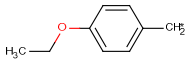
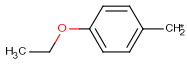
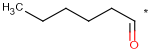
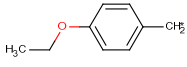
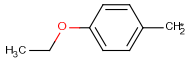
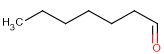
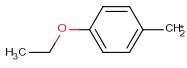
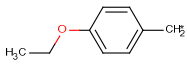
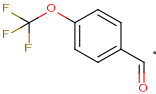
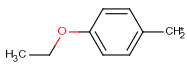
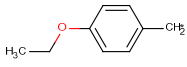
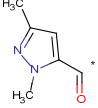
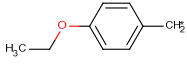
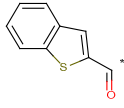
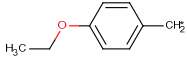
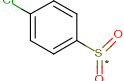
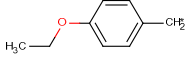
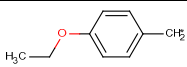
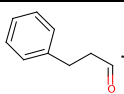
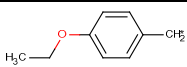
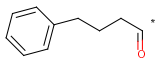
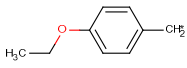
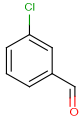
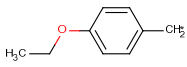
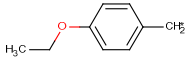
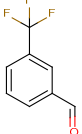
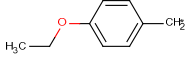
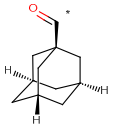
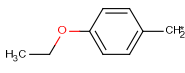
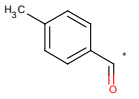
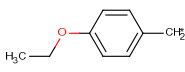
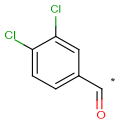
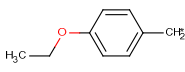
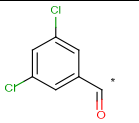
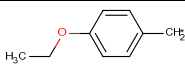
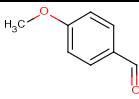
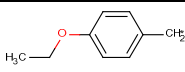
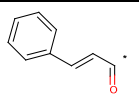
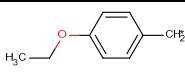
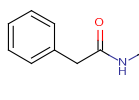
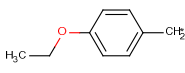
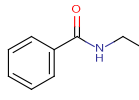
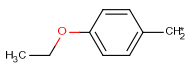
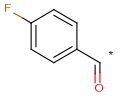
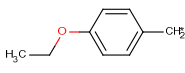
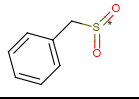
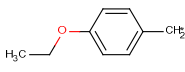
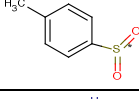
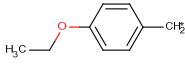
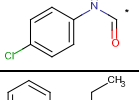
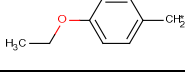
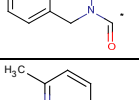
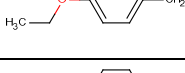
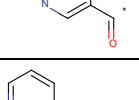
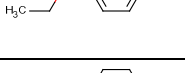
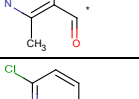
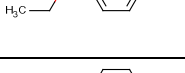
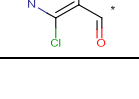
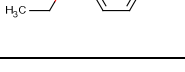
Ejemplo Nro.		m/z
67		557,17

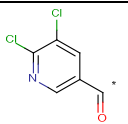
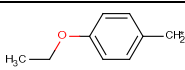
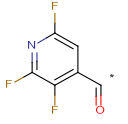
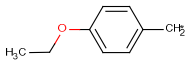
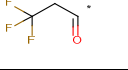
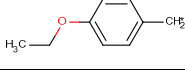
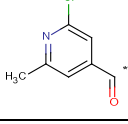
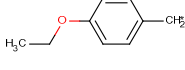
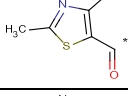
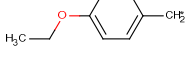
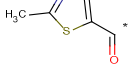
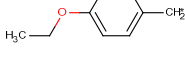
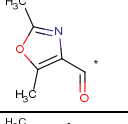
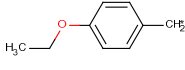
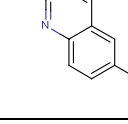
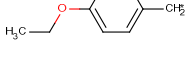
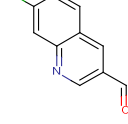
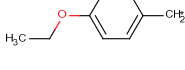
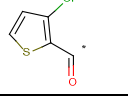
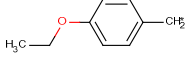
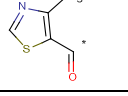
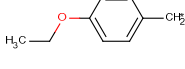
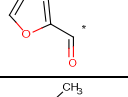
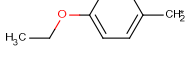
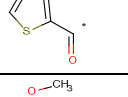
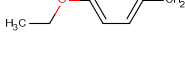
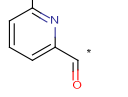
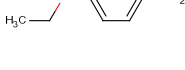
Tabla 4

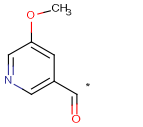
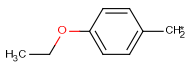
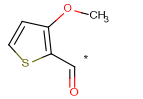
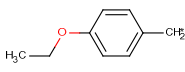
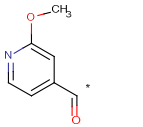
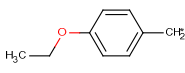
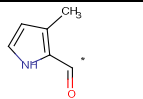
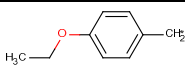
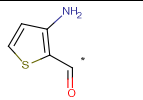
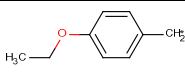
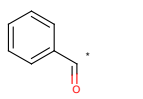
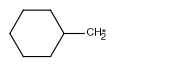
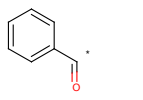
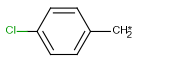
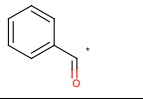
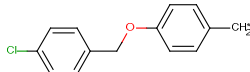
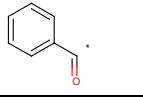
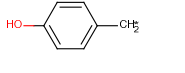
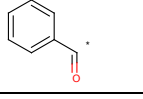
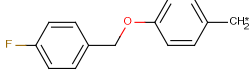
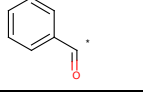
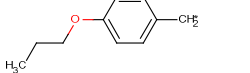
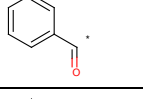
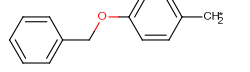
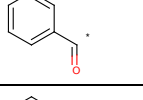
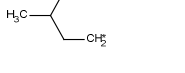
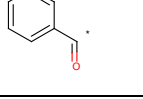
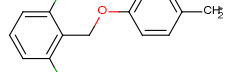
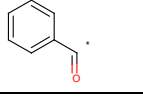
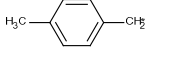
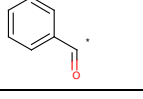
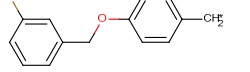


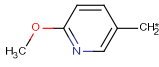
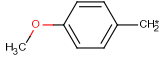
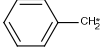
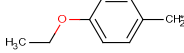
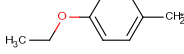
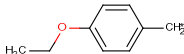
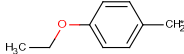
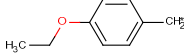
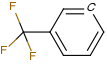
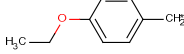
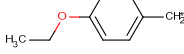
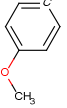
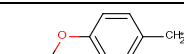
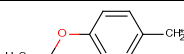
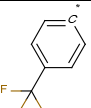
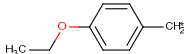
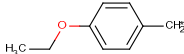
Ejemplo Nro.	R1	R3	R4	R8	R9	m/z
68			H	H		607,99
69			H	H		594,04
70			H	H		580,19
71			H	H		580,18
72			H	H		585,15
73			H	H		585,15

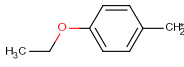
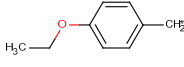
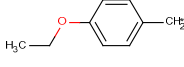
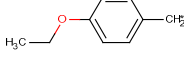
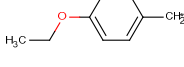
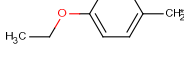
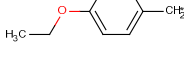
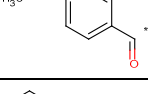
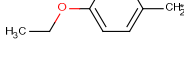
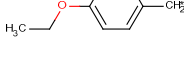
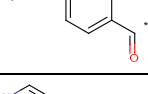
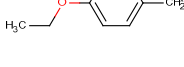
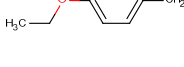
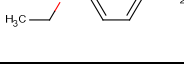
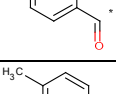
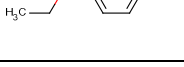
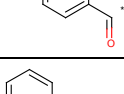
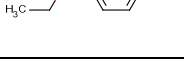
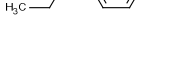
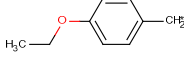
74			H	H		542,95
75			H	H		585
76			H	H		572,99
77			H	H		560,28
78			H	H		602,26
79			H	H		570,13
80			H	H		663,12
81			H	H		580,18
82			H	H		597,2
83			H	H		635,14
84			H	H		649,13
85			H	H		594,10
86			H	H		607,18
87			H	H		621,2
88			H	H		613,1
89			H	H		613,1
90			H	H		647,1

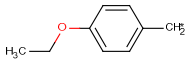
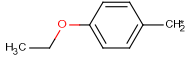
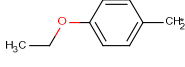
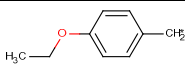
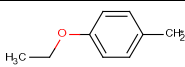
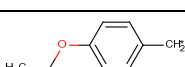
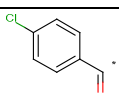
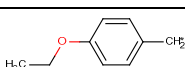
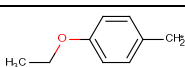
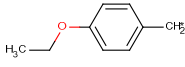
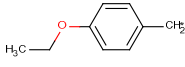
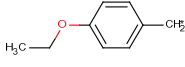
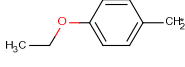
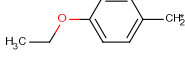
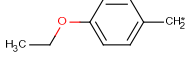
91			H	H		637,21
92			H	H		594,12
93			H	H		647,05
94			H	H		647,05
95			H	H		610,11
96			H	H		605,17
97			H	H		650,16
98			H	H		636,16
99			H	H		597,14
100			H	H		629,15
101			H	H		686,14
102			H	H		628,1
103			H	H		636,1
104			H	H		594,04
105			H	H		594,06
106			H	H		648,09

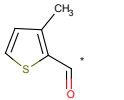
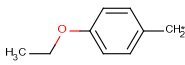
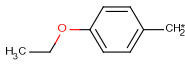
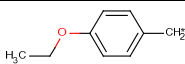
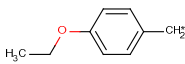
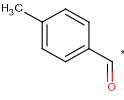
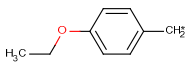
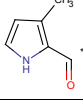
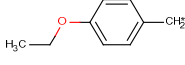
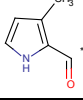
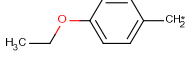
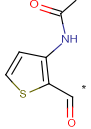
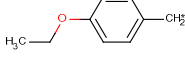
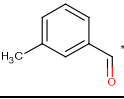
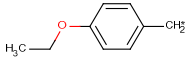
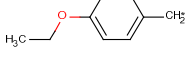
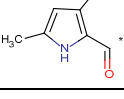
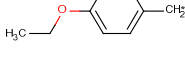
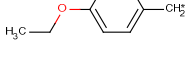
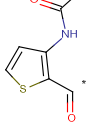
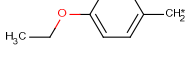
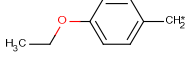
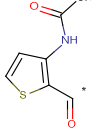
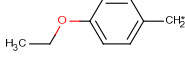
107			H	H		648,07
108			H	H		633,87
109			H	H		585,12
110			H	H		649,92 (M+Na)
111			H	H		613,95
112			H	H		599,92
113			H	H		597,75
114			H	H		644,13
115			H	H		664,06
116			H	H		618,97
117			H	H		600,06
118			H	H		569,04
119			H	H		599,04
120			H	H		610,01

121			H	H		610,06
122			H	H		615,05
123			H	H		610,07
124			H	H		582,06
125			H	H		600,57
126			H	H		541,21
127			H	H		569,11
128			H	H		675,1
129			H	H		551,15
130			H	H		659,12
131			H	H		594,05
132			H	H		642,12
133			H	H		501,21
134			H	H		709,12
135			H	H		548,94
136			H	H		659,12

137			H	H		566,09
138			H	H		565,1
139			H	H		535,11
140			H	H		580,06
141			H	H		647,04 y 649,06
142			H	H		612,94
143			H	H		596,93
144			H	H		646,96
145			H	H		580,13
146			H	H		608,97
147			H	H		579,95
148			H	H		646,97
149			H	H		618,93 (M+Na)
150			H	H		606,88 (M+Na)

151			H	H		584,98
152			H	H		586,03
153			H	H		635,05
154			H	F		596,93
155			H	Cl		612,92
156			H	CF ₃		646,9
157			H	H		586,26
158			H	H		610,02
159			H	Cl		614,29
160			H	H		610,35
161			H	H		616,03
162			H	H		585,98
163			H	H		614,05
164			H	H		616,05
165			H	H		648,04 y 650,04
166			H	H		532,04

167			H	F		598,03
168			H	F		598,04
169			H	H		653,00 y 654,99
170			H	H		532,04
171			H	H		648,02 y 650,04
172			H	H		653,02
173			H	H		614,30
174			H	H		571,02
175			H	H		620,26
176			H	H		641,37 (M+Na)
177			H	H		569,48
178			H	H		636,36
179			H	H		642,38
180			H	H		597,35

181			H	H		600,32
182			H	Me		593,29
183			H	H		607,26
184			H	H		625,22
185			H	H		600,32
186			H	H		638,19
187			H	H		588,09
188			H	H		698,15
189			H	H		594,02
190			H	H		594,07
191			H	H		596,18
192			H	Me		594,05
193			H	H		648,16
194			H	H		656,47
195			H	H		605,52

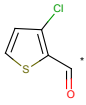
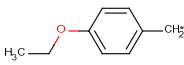
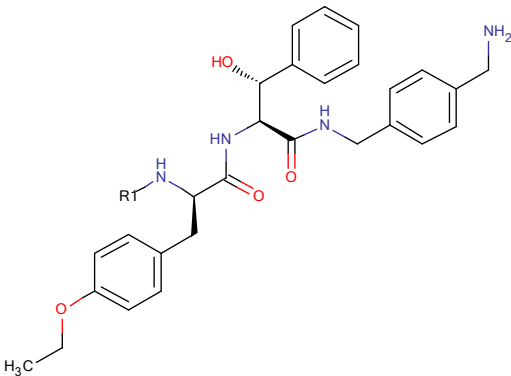
196			Me	H		633,18
-----	---	---	----	---	---	--------

Tabla 5



Ejemplo No.	R1	m/z
197		594,48
198		635,06

5

Tabla 6

Ejemplo Nro.	Nombre
5	(R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida
6	(R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida

Ejemplo Nro.	Nombre
7	(S)-N-(4-aminometil-3-fluoro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida
8	(R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-propionamida
9	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-2-dimetilamino-propionamida
10	(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-((R)-3-ciclohexil-2-propionilamino-propionilamino)-3-fenil-propionamida
11	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-2-metansulfonilamino-propionamida
12	(S)-N-(4-aminometil-2-cloro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida
13	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-dimetilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida
14	(R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida
15	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-bencenosulfonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida
16	(S)-N-(4-aminometil-bencil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-propionamida
17	ácido [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etilamino]-acético
18	(R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propionamida

Ejemplo Nro.	Nombre
19	((R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-propionilamino-3-(4-trifluorometil-fenil)-propionamida
20	(R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-3-ciclohexil-propionamida
21	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-3-ciclohexil-2-propionilamino-propionamida
22	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-etil]-benzamida
23	(S)-N-(4-aminometil-3-cloro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida
24	(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-N-metil-3-fenil-propionamida
25	(R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-N-metil-propionamida
26	(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metil-amino}-3-fenil-propionamida
27	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-metilamino-propionamida
28	ácido {((R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-3-metil-butilamino}-acético
29	ácido ((R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil)-metil-amino)-acético
30	ácido ((R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metilcarbamoil)-2-ciclohexil-etilamino)-acético

Ejemplo Nro.	Nombre
31	(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-(metil-propionil-amino)-propionilamino]-3-fenil-propionamida
32	(S)-N-(4-aminometil-3-fluoro-bencil)-2-{[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metil-amino}-3-fenil-propionamida
33	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-2-metilamino-propionamida
34	ácido ((R)-1-{[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil}-2-ciclohexil-etilamino)-acético
35	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-N-metil-2-propilamino-propionamida
36	ácido ((R)-1-{(S)-1-[(4-aminometil-bencil)-metil-carbamoil]-2-fenil-etilcarbamoil}-2-ciclohexil-etilamino)-acético
37	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-2-propilamino-propionamida
38	N-[(R)-1-{[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil}-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
39	(R)-2-acetilamino-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-N-metil-propionamida
40	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-2-metilamino-propionamida
41	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-3-ciclohexil-2-metilamino-propionamida
42	ácido ({(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil}-metil-amino)-acético

Ejemplo Nro.	Nombre
43	ácido ((R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil)-metil-amino)-acético
44	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isobutiramida
45	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-2-(metil-propil-amino)-propionamida
46	metiléster de ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino}-acético
47	metiléster de ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino}-acético
48	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(carbamoilmetil-metil-amino)-3-ciclohexil-propionamida
49	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-propionamida
50	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(carbamoilmetil-amino)-3-ciclohexil-propionamida
51	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-2-(2-hidroxi-etilamino)-propionamida
52	(R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3,3-diciclohexil-propionamida
53	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-2-dipropilamino-propionamida
54	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido naftalen-1-carboxílico

Ejemplo Nro.	Nombre
55	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida
56	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-trifluorometil-benzamida
57	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de bifenil-4-carboxílico ácido
58	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,4-dicloro-benzamida
59	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-difluoro-benzamida
60	(R)-2-amino-N-[(1R,2S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida
61	(R)-2-amino-N-[(1S,2S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida
62	(2R,3S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-hidroxi-3-fenil-propionamida
63	(2S,3S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-hidroxi-3-fenil-propionamida
64	(R)-N-(4-aminometil-bencil)-2-{[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-etil-amino}-3-fenil-propionamida
65	(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-{[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-etil-amino}-3-fenil-propionamida
66	(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(S)-3-(4-etoxi-fenil)-2-(metil-propionil-amino)-propionilamino]-3-fenil-propionamida

Ejemplo Nro.	Nombre
67	(2S,3R)-1-[(R)-3-(4-Etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-3-feny - pirrolidin-2-carboxílico ácido 4-aminometil-bencilamida
68	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(3-bencil-ureido) -3-(4-etoxi-fenil)-propionamida
69	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-(3-fenil-ureido)-propionamida
70	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-nicotinamida
71	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida
72	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)- 2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico
73	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico
74	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido ciclopropancarboxílico
75	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido ciclohexancarboxílico
76	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido hexanoico
77	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-(3-isopropil-ureido)-propionamida
78	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-(3-hexil-ureido)-propionamida

Ejemplo Nro.	Nombre
79	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido isoxazol-5-carboxílico
80	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-trifluorometoxi-benzamida
81	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2- fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico
82	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil] -2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico
83	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil] -2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico
84	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida
85	(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-fenilacetilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida
86	(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-(3-fenil-propionilamino)-propionilamino]-3-fenil-propionamida
87	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-fenil-butiramida
88	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-cloro-benzamida
89	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-cloro-benzamida
90	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-trifluorometil-benzamida

Ejemplo Nro.	Nombre
91	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido adamantan-1-carboxílico
92	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida
93	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-dicloro-benzamida
94	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,5-dicloro-benzamida
95	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida
96	(E)-N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-fenil-acrilamida
97	(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-(2-fenilacetilamino-acetilamino)-propionilamino]-3-fenil-propionamida
98	N-[[[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etilcarbamoil]-metil]-benzamida
99	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-fluoro-benzamida
100	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-fenilmetansulfonilamino-propionamida
101	(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-[2-(tolueno-4-sulfonilamino)-acetilamino]-propionilamino]-3-fenil-propionamida
102	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida

Ejemplo Nro.	Nombre
103	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(3-bencil-3-etil-ureido)-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida
104	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-6-metil-nicotinamida
105	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-metil-nicotinamida
106	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,6-dicloro-nicotinamida
107	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-5,6-dicloro-nicotinamida
108	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,3,6-trifluoro-isonicotinamida
109	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida
110	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-cloro-6-metil-isonicotinamida
111	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico
112	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico
113	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico
114	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2-metil-quinolin-6-carboxílico

Ejemplo Nro.	Nombre
115	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 7-cloro-quinolin-3-carboxílico
116	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico
117	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 4-metil-tiazol-5-carboxílico
118	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido furan-2-carboxílico
119	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico
120	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 6-metoxi-piridin-2-carboxílico
121	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-5-metoxi-nicotinamida
122	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metoxi-tiofen-2-carboxílico
123	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-metoxi-isonicotinamida
124	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
125	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico
126	N-{(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil}-benzamida

Ejemplo Nro.	Nombre
127	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-cloro-fenil)-etil]-benzamida
128	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-etil]-benzamida
129	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-benzamida
130	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-benzamida
131	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-propoxi-fenil)-etil]-benzamida
132	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-benciloxi-fenil)-etil]-benzamida
133	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-3-metil-butil]-benzamida
134	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-etil]-benzamida
135	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-p-tolil-etil]-benzamida
136	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-benzamida
137	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-benzamida
138	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-benzamida

Ejemplo Nro.	Nombre
139	N-{(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-fenil-etil}-benzamida
140	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
141	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
142	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
143	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
144	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
145	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
146	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
147	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
148	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
149	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
150	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida

Ejemplo Nro.	Nombre
151	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
152	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
153	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
154	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
155	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
156	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-trifluorometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
157	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico
158	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida
159	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico
160	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida
161	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida

Ejemplo Nro.	Nombre
162	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico
163	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida
164	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida
165	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico
166	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionamida
167	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida
168	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico
169	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico
170	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionamida
171	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida

Ejemplo Nro.	Nombre
172	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida
173	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida
174	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido isoxazol-5-carboxílico
175	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico
176	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(1H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
177	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(1H-imidazol-4-il)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
178	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida
179	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofen-2-carboxílico
180	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(2-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
181	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico
182	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-metil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida

Ejemplo Nro.	Nombre
183	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico
184	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico
185	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida
186	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
187	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico
188	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofen-2-carboxílico
189	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-metil-benzamida
190	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-metil-benzamida
191	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico
192	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-metil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
193	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofen-2-carboxílico

Ejemplo Nro.	Nombre
194	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico
195	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofen-2-carboxílico
196	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico
197	N-[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
198	[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido

Tabla 7
datos RMN de los ejemplos

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
5	CD ₃ OD	δ 1,42 (3H, t, J=7,0Hz), 2,80-2,91 (2H, m), 2,94-2,99 (1H, m), 3,08-3,13 (1H, m), 3,96-4,10 (3H, m), 4,14 (2H, s), 4,31-4,36 (1H, m), 4,47-4,52 (1H, m), 4,66-4,70 (1H, m), 6,88 (2H, d, J=8,6Hz), 7,02 (2H, d, J=8,6Hz), 7,25-7,40 (7H, m), 7,42 (2H, d, J= 8,1Hz), 8,73-8,76(1H, m)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
6	CD ₃ OD	δ 1,42 (3H, t, J=7,0Hz), 2,80-2,89 (2H, m), 2,95-3,00 (1H, m), 3,08-3,13 (1H, m), 4,03-4,13 (3H, m), 4,21 (2H, s), 4,32-4,38 (1H, m), 4,46-4,51 (1H, m), 4,65-4,69 (1H, m), 6,88 (2H, d, J=8,6Hz), 7,03 (2H, d, J=8,6Hz), 7,05-7,09 (2H, m), 7,26-7,37 (5H, m), 7,41-7,47 (1H, m), 8,78-8,80 (1H, m)
7	CD ₃ OD	δ 1,02 (3H, t, J=7,7Hz), 1,42 (3H, t, J=7,0Hz), 2,13-2,21 (2H, m), 2,71-2,77 (1H, m), 2,81-2,92 (3H, m), 3,12-3,16 (1H, m), 4,05 (2H, q, J=6,9Hz), 4,13 (2H, s), 4,37-4,50 (3H, m), 4,57-4,69 (1H, m), 6,82 (2H, d, J=8,6Hz), 7,05 (2H, d, J=8,6Hz), 7,17-7,27 (4H, m), 7,30-7,35 (3H, m), 7,46-7,49 (1H, m)
8	CD ₃ OD	δ 0,82-0,94 (2H, m), 1,19-1,28 (4H, m), 1,42-1,48 (2H, m), 1,64-1,71 (5H, m), 2,92-2,98 (1H, m), 3,23-3,28 (1H, m), 3,88 (1H, q, J=7,6Hz), 4,15 (2H, s), 4,39 (1H, d, J=15,3Hz), 4,52 (1H, d, J=15,3Hz), 4,76-4,79 (1H, m), 7,33-7,37 (7H, m), 7,44 (2H, d, J=8,1Hz)
9	CD ₃ OD	δ 0,84-1,03 (4H, m), 1,13-1,23 (2H, m), 1,52-1,77 (7H, m), 2,93 (6H, s), 2,96-3,02 (1H, m), 3,20-3,30 (1H, m), 3,81 (1H, q, J=3,9Hz), 4,15 (2H, s), 4,47 (2H, q, J=15,4Hz), 4,76 (1H, dd, J=5,3, 10,5Hz), 7,29-7,40 (7H, m), 7,45 (2H, d, J=8,2Hz)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
10	CD ₃ OD	δ 0,84-0,92 (2H, m), 1,03 (3H, t, J=7,7Hz), 1,11-1,20 (4H, m), 1,35-1,39 (2H, m), 1,64-1,67 (5H, m), 2,15-2,26 (2H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 3,39-3,42 (1H, m), 4,14 (2H, s), 4,21-4,26 (1H, m), 4,41-4,42 (1H, m), 4,44-4,57 (1H, m), 4,69-4,75 (1H, m), 7,27-7,44 (9H, m), 8,08(1H, d, J=5,8Hz), 8,49 (1H, d, J= 8,3Hz), 8,63-8,70 (1H, m)
11	CD ₃ OD	δ 0,85-0,95 (2H, m), 1,21-1,40 (6H, m), 1,70-1,79 (5H, m), 2,85 (3H, s), 2,95 (1H, dd, J=10,0, 14,0Hz), 3,29 (1H, dd, J=5,5, 14,0Hz), 3,98 (1H, dd, J= 5,6, 8,8Hz), 4,14 (2H, s), 4,43 (2H, s), 4,71 (1H, dd, J=5,4, 10,0Hz), 7,27-7,35 (7H, m), 7,42 (2H, d, J= 8,1Hz)
12	CD ₃ OD	δ 1,04 (3H, t, J=7,5Hz), 1,40 (3H, t, J=7,0Hz), 2,15-2,23 (2H, m), 2,74-2,90 (3H, m), 2,97-3,21(2H, m), 3,98-4,13 (2H, m), 4,14 (2H, s), 4,35-4,58 (3H, m), 4,61-4,68 (1H, m), 6,82 (2H, d, J=8,6Hz), 7,04-7,08 (1H, m), 7,12-7,42 (9H, m), 7,55 (1H, d, J= 1,6Hz)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
13	CD ₃ OD	δ 1,42 (3H, t, J=7,0Hz), 2,61-2,66 (1H, m), 2,83-2,88 (1H, m), 3,00 (6H, s), 3,02-3,08 (1H, m), 3,29 (1H, dd, J= 12,9, 4,9Hz), 3,98-4,06 (3H, m), 4,14 (2H, s), 4,19-4,21 (1H, m), 4,33-4,45 (2H, m), 6,87 (2H, d, J=8,6Hz), 6,89-7,05 (2H, m), 7,12 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,22-7,27 (5H, m), 7,40 (2H, d, J= 8,2Hz), 8,61-8,64 (1H, m)
14	CD ₃ OD	δ 1,42 (3H, t, J=7,0Hz), 2,82-2,92 (2H, m), 3,03-3,09 (2H, m), 4,04-4,13 (3H, m), 4,15 (2H, s), 4,30-4,35 (1H, m), 4,48-4,53 (1H, m), 4,65-4,69 (1H, m), 6,87-6,91 (2H, m), 7,02-7,06 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J=8,3, 2,0Hz), 7,29 (2H, d, J= 8,1Hz), 7,43-7,46 (4H, m), 8,74 (1H, t, J= 5,8Hz)
15	CD ₃ OD	δ 1,42 (3H, t, J=7,0Hz), 2,54-2,60 (1H, m), 2,67-2,72 (1H, m), 2,78-2,83 (1H, m), 3,06-3,11 (1H, m), 3,91-3,95 (1H, m), 3,98-4,04 (2H, m), 4,14 (2H, s), 4,36-4,49 (2H, m), 4,54-4,58 (1H, m), 6,69-6,72 (2H, m), 6,91 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,19-7,21 (2H, m), 7,24-7,32 (5H, m), 7,41-7,45 (4H, m), 7,55-7,59 (1H, m), 7,64-7,66 (2H, m).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
16	CD ₃ OD	δ 1,03 (3H, t, J=7,6Hz), 1,42 (3H, t, J=7,0Hz), 2,14-2,24 (2H, m), 2,75-2,94 (3H, m), 3,07-3,12 (1H, m), 4,04 (2H, q, J=7,0Hz), 4,14 (2H, s), 4,36-4,51 (3H, m), 4,61-4,65 (1H, m), 6,81-6,84 (2H, m), 7,03-7,09 (3H, m), 7,33 (2H, d, J= 8,1Hz), 7,38-7,43 (4H, m)
17	CD ₃ OD	δ 1,17 (3H, t, J=7,0Hz), 2,49-2,54 (1H, m), 2,74-2,83 (3H, m), 3,32 (2H, s), 3,81 (2H, q, J=7,0Hz), 3,88 (2H, s), 3,90-3,94 (1H, m), 4,08-4,21 (2H, m), 4,30-4,34 (1H, m), 6,60-6,65 (2H, m), 6,77-6,82 (2H, m), 6,94-6,96 (2H, m), 7,01-7,11 (5H, m), 7,17 (2H, d, J= 8,2Hz), 8,43 (1H, t, J= 6,0Hz)
18	CD ₃ OD	δ 2,82-2,88 (1H, m), 3,02-3,09 (2H, m), 3,20-3,26 (1H, m), 4,15 (2H, s), 4,21-4,34 (2H, m), 4,49-4,54 (1H, m), 4,68-4,72 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J=8,2, 2,0Hz), 7,29 (2H, d, J=8,1Hz), 7,34 (2H, d, J=8,0Hz), 7,43-7,48 (4H, m), 7,68 (2H, d, J=8,2Hz), 8,76 (1H, t, J=5,8Hz)
19	CD ₃ OD	δ 1,02 (3H, t, J=7,6Hz), 2,19 (2H, q, J=7,6Hz), 2,86-2,94 (2H, m), 3,06-3,16 (2H, m), 4,14 (2H, s), 4,37-4,50 (2H, m), 4,61-4,70 (2H, m), 7,13 (1H, dd, J= 8,3, 2,0Hz), 7,32-7,37 (4H, m), 7,42-7,45 (4H, m), 7,60 (2H, d, J=8,2Hz)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
20	CD ₃ OD	δ 0,82-0,99 (2H, m), 1,15-1,30 (4H, m), 1,44-1,54 (2H, m), 1,62-1,73 (5H, m), 2,91-2,97 (1H, m), 3,22-3,27 (1H, m), 3,90 (1H, t, J=7,1Hz), 4,16 (2H, s), 4,38-4,55 (2H, m), 4,77-4,81 (1H, m), 7,26 (1H, dd, J=8,2, 2,0Hz), 7,37 (2H, d, J=8,1Hz), 7,43-7,52 (4H, m)
21	CD ₃ OD	δ 0,85-0,94 (2H, m), 1,02-1,22 (7H, m), 1,34-1,42 (2H, m), 1,62-1,69 (5H, m), 2,16-2,27 (2H, m), 2,85-2,92 (1H, m), 3,39-3,44 (1H, m), 4,14 (2H, s), 4,18-4,24 (1H, m), 4,40-4,45 (1H, m), 4,53-4,58 (1H, m), 4,73-4,79 (1H, m), 7,24 (1H, dd, J=8,2, 2,0Hz), 7,38-7,51 (6H, m), 8,11 (1H, d, J=5,6Hz), 8,59 (1H, d, J=8,5Hz), 8,69 (1H, t, J=6,0Hz)
22	CD ₃ OD	δ 1,30 (3H, d, J=7,1Hz), 2,92-2,98 (1H, m), 3,40 (1H, d, J=4,9Hz), 4,09 (2H, s), 4,41-4,48 (2H, m), 4,54-4,60 (1H, m), 4,68-4,74 (1H, m), 7,24-7,34 (5H, m), 7,38 (4H, s), 7,43-7,49 (2H, m), 7,56-7,60 (1H, m), 7,80-7,82 (2H, m), 8,51 (1H, d, J=8,2Hz), 8,56 (1H, d, J=5,3Hz), 8,66 (1H, t, J=6,0Hz)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
23	CD ₃ OD	δ 1,03 (3H, t, J=7,6Hz), 1,42 (3H, t, J=7,0Hz), 2,16-2,22 (2H, m), 2,73-2,93 (3H, m), 3,11-3,16 (1H, m), 4,05 (2H, q, J=6,9Hz),), 4,28 (2H, s), 4,37-4,48 (3H, m), 4,60-4,64 (1H, m), 6,82 (2H, d, J=8,6Hz), 7,05 (2H, d, J= 8,7Hz), 7,17 (2H, t, J=6,6Hz), 7,29-7,33 (4H, m), 7,46 (2H, dd, J=9,6,1,4Hz)
24	CD ₃ OD	δ 1,08 (3H, t, J=7,7Hz), 1,38-1,42 (3H, m), 2,18-2,25 (2H, m), 2,71-3,07 (7H, m), 4,00-4,07 (2H, m), 4,14 (2H, s), 4,54-4,58 (2H, m), 4,62-4,66 (1H, m), 5,09-5,15 (1H, m), 6,83-6,88 (2H, m), 7,08-7,21 (4H, m), 7,26-7,38 (4H, m), 7,42 (2H, d, J= 8,1Hz), 8,29 (1H, d, J= 7,8Hz), 8,35 (1H, d, J= 8,3Hz)
25	CD ₃ OD	δ 1,41 (3H, t, J= 7,0Hz), 2,56-2,68 (2H, m), 2,94-2,98 (1H, m), 3,01 (3H, s), 3,39-3,41 (1H, m), 4,05 (2H, q, J= 7,0Hz), 4,14 (2H, s), 4,33-4,38 (1H, m), 4,49-4,55 (2H, m), 5,52-5,56 (1H, m), 6,86-6,89 (2H, m), 7,02 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,28-7,39 (7H, m), 7,43 (2H, d, J= 8,1Hz), 8,53 (1H, t, J= 5,8Hz)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
26	CD ₃ OD	δ 1,05 (3H, t, J= 7,6Hz), 1,39 (3H, t, J= 7,0Hz), 2,15-2,23 (2H, m), 2,51-2,63 (2H, m), 2,83-2,90 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,39-3,41 (1H, m), 4,01 (2H, q, J= 7,0Hz), 4,13 (2H, s), 4,38-4,50 (2H, m), 4,83-4,87 (1H, m), 5,47-5,51 (1H, m), 6,78-6,82 (2H, m), 7,01 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,22-7,40 (7H, m), 7,43 (2H, d, J= 8,1Hz), 8,19 (1H, d, J= 6,8Hz), 8,34 (1H, t, J= 6,0Hz)
27	CD ₃ OD	δ 1,42 (3H, t, J= 7,0Hz), 2,66 (3H, s), 2,78-2,90 (1H, m), 3,01-3,15 (3H, m), 4,02-4,10 (3H, m), 4,14 (2H, s), 4,34-4,47 (2H, m), 4,59-4,70 (1H, m), 6,83-6,88 (2H, m), 6,97-7,02 (2H, m), 7,20-7,22 (2H, m), 7,26-7,34 (5H, m), 7,42 (2H, d, J= 8,1Hz), 8,69 (1H, t, J= 5,8Hz)
28	CD ₃ OD	δ 0,81-0,83 (6H, m), 1,10-1,18 (1H, m), 1,48-1,55 (1H, m), 1,58-1,65 (1H, m), 2,92-2,98 (1H, m), 3,25-3,30 (1H, m), 3,75 (2H, s), 3,92-3,96 (1H, m), 4,15 (2H, s), 4,48-4,53 (2H, m), 4,75-4,79 (1H, m), 7,27-7,40 (7H, m), 7,46 (2H, d, J= 8,2Hz), 8,83 (1H, t, J= 5,9Hz)
29	CD ₃ OD	δ 0,70-1,03 (6H, m), 1,37-1,69 (7H, m), 2,81-2,87 (4H, m), 3,06-3,11 (1H, m), 3,72-3,96 (3H, m), 3,99 (2H, s), 4,26-4,37 (2H, m), 4,58-4,62 (1H, m), 7,13-7,24 (7H, m), 7,30 (2H, d, J= 8,1Hz), 8,72 (1H, t, J= 5,9Hz)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
30	CD ₃ OD	δ 0,75-0,93 (3H, m), 1,20-1,31 (5H, m), 1,54-1,81 (5H, m), 3,02 (3H, s), 3,08-3,17 (1H, m), 3,43-3,48 (1H, m), 3,81 (2H, s), 4,15 (2H, s), 4,45-4,53 (3H, m), 5,65-5,71 (1H, m), 7,27-7,39 (5H, m), 7,41 (2H, d, J= 8,1Hz), 7,48 (2H, d, J= 8,2Hz), 8,67 (1H, t, J= 5,9Hz)
31	CD ₃ OD	δ 0,67-0,71 y 0,77-0,80 (3H, m), 1,19-1,24 (3H, m), 1,99-2,11 (2H, m), 2,65-2,83 (5H, m), 2,91-3,09 (2H, m), 3,81-3,88 (2H, m), 3,95 (2H, s), 4,17-4,32 (2H, m), 4,43-4,54 (1H, m), 4,77-4,82 (1H, m), 6,62-6,69 (2H, m), 6,90-6,94 (2H, m), 6,98-7,20 (7H, m), 7,21-7,26 (2H, m), 7,69 (1H, d, J= 7,9Hz), 8,26-8,29 y 8,40-8,43 (1H, m)
32	CD ₃ OD	δ 1,02-1,10 (3H, m), 1,40 (3H, t, J= 7,0Hz), 2,11-2,24 (2H, m), 2,51-2,63 (2H, m), 2,82-2,90 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,36-3,41 (1H, m), 3,98-4,03 (2H, m), 4,20 (2H, s), 4,38-4,51 (2H, m), 4,85 (1H, t, J= 7,3Hz), 5,46-5,50 (1H, m), 6,77-6,85 (2H, m), 7,00-7,08 (2H, m), 7,11-7,18 (2H, m), 7,21-7,36 (5H, m), 7,42-7,48 (1H, m), 8,43 (1H, t, J= 6,1Hz)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
33	CD ₃ OD	δ 0,63-0,80 (2H, m), 0,87-1,08 (4H, m), 1,32-1,54 (7H, m), 2,50 (3H, s), 2,79-2,85 (1H, m), 3,08-3,13 (1H, m), 3,66-3,70 (1H, m), 3,99 (2H, s), 4,27-4,36 (2H, m), 4,59-4,65 (1H, m), 7,13-7,24 (7H, m), 7,30 (2H, d, J= 8,2Hz), 8,71 (1H, t, J= 5,9Hz), 8,80 (1H, d, J= 7,6Hz)
34	CD ₃ OD	δ 0,75-0,91 (3H, m), 1,20-1,33 (5H, m), 1,55 (1H, d, J= 12,3Hz), 1,62-1,71 (3H, m), 1,80 (1H, d, J= 12,5Hz), 3,02 (3H, s), 3,08-3,18 (1H, m), 3,45-3,50 (1H, m), 3,83-3,87 (2H, m), 4,23 (2H, s), 4,46-4,52 (3H, m), 5,66-5,72 (1H, m), 7,21-7,41 (7H, m), 7,52 (1H, t, J= 7,8Hz), 8,77 (1H, t, J= 6,0Hz)
35	CD ₃ OD	δ 0,83 (3H, t, J= 7,4Hz), 1,24-1,30 (3H, m), 1,51-1,62 (2H, m), 2,64 (3H, s), 2,65-2,89 (5H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 3,85-3,96 (2H, m), 3,98 (2H, s), 4,16-4,22 (1H, m), 4,28-4,37 (1H, m), 4,47-4,50 (1H, m), 5,29 (1H, t, J= 8,1Hz), 6,67-6,75 (2H, m), 6,87-6,90 (2H, m), 7,09 (2H, d, J= 8,2Hz), 7,15-7,29 (7H, m), 8,42 (1H, t, J= 6,0Hz)
36	CD ₃ OD	δ 1,15-1,30 (6H, m), 1,52-1,76 (7H, m), 2,89-3,02 (4H, m), 3,10-3,19 (1H, m), 3,73-3,80 (2H, m), 3,99-4,05 (1H, m), 4,12-4,14 (2H, m), 4,48-4,59 (1H, m), 4,71-4,80 (1H, m), 5,08-5,16 (1H, m), 7,19-7,49 (9H, m)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
37	CD ₃ OD	δ 0,62-1,08 (9H, m), 1,34-1,66 (9H, m), 2,71-2,86 (3H, m), 3,07-3,11 (1H, m), 3,69-3,73 (1H, m), 4,00 (2H, s), 4,27-4,37 (2H, m), 4,59-4,63 (1H, m), 7,13-7,27 (7H, m), 7,30 (2H, d, J= 8,1Hz), 8,68 (1H, t, J= 5,9Hz)
38	CD ₃ OD	δ 1,39 (3H, t, J= 7,0Hz), 2,66-2,71 (1H, m), 2,79-2,94 (2H, m), 3,01 (3H, s), 3,38-3,43 (1H, m), 3,97-4,03 (2H, m), 4,07-4,14 (2H, m), 4,40-4,50 (2H, m), 5,03-5,09 (1H, m), 5,52-5,56 (1H, m), 6,78-6,86 (2H, m), 7,05-7,18 (2H, m), 7,20-7,71 (12H, m), 7,73-7,81 (2H, m), 8,37 (1H, t, J= 6,0Hz), 8,58 (1H, d, J= 6,7Hz)
39	CD ₃ OD	δ 1,39 (3H, t, J= 7,0Hz), 1,93 (3H, s), 2,50-2,63 (2H, m), 2,81-2,90 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,34-3,41 (1H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 4,13 (2H, s), 4,33-4,51 (2H, m), 4,82-4,89(1H, m), 5,46-5,50 (1H, m), 6,78-6,85 (2H, m), 7,00-7,05 (2H, m), 7,09-7,36 (7H, m), 7,39-7,43 (2H, m), 8,29 (1H, t, J= 6,0Hz)
40	CD ₃ OD	δ 0,61-0,81 (2H, m), 0,88-1,05 (4H, m), 1,34-1,54 (7H, m), 2,51 (3H, s), 2,80-2,86 (1H, m), 3,08-3,13 (1H, m), 3,67-3,70 (1H, m), 4,07 (2H, s), 4,27-4,37 (2H, m), 4,59-4,63 (1H, m), 6,99-7,04 (2H, m), 7,13-7,24 (5H, m), 7,34 (1H, t, J= 7,9Hz), 8,73 (1H, t, J= 6,0Hz)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
41	CD ₃ OD	δ 0,73-1,25 (6H, m), 1,50-1,69 (7H, m), 2,67 (3H, s), 2,94-3,00 (1H, m), 3,24-3,29 (1H, m), 3,81-3,85 (1H, m), 4,23 (2H, s), 4,44-4,54 (2H, m), 4,76-4,80 (1H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J= 8,3, 2,0 Hz), 7,45-7,56 (3H, m), 8,91 (1H, t, J= 5,9Hz), 8,97 (1H, d, J= 7,7Hz)
42	CD ₃ OD	δ 0,83-1,19 (6H, m), 1,53-1,85 (7H, m), 2,94-3,08 (4H, m), 3,21-3,26 (1H, m), 3,87-4,08 (3H, m), 4,22 (2H, s), 4,38-4,55 (2H, m), 4,72-4,76 (1H, m), 7,18-7,22 (2H, m), 7,28-7,39 (5H, m), 7,47-7,51 (1H, m), 8,93 (1H, t, J= 6,0Hz), 9,05 (1H, d, J= 7,2Hz)
43	CD ₃ OD	δ 0,78-0,97 (4H, m), 1,03-1,20 (2H, m), 1,47-1,50 (1H, m), 1,54-1,63 (5H, m), 1,75-1,82 (1H, m), 2,92-2,95 (1H, m), 2,98 (3H, s), 3,19-3,24 (1H, m), 3,98-4,13 (3H, m), 4,19 (2H, s), 4,38-4,52 (2H, m), 4,70-4,74 (1H, m), 7,17-7,20 (2H, m), 7,27 (1H, dd, J= 8,3, 2,0 Hz), 7,37-7,52 (3H, m), 8,92 (1H, t, J= 5,9Hz), 9,08 (1H, d, J= 7,3Hz)
44	CD ₃ OD	δ 1,01-1,05 (6H, m), 1,40 (3H, t, J=7,0Hz), 2,36-2,62 (3H, m), 2,85-2,91 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,37-3,42 (1H, ,m), 3,98-4,04 (2H, m), 4,13 (2H, s), 4,39-4,50 (2H, m), 4,82-4,86 (1H, ,m), 5,48-5,52 (1H, m), 6,77-6,85 (2H, m), 6,99-7,04 (2H, m), 7,22-7,36 (7H, m), 7,39-7,44 (2H, m), 8,37 (1H, t, J= 6,0Hz)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
45	CD ₃ OD	δ 0,71-1,03 (9H, m), 1,36-1,63 (9H, m), 2,75 (3H, s), 2,81-3,11 (4H, m), 3,71-3,74 (1H, m), 4,00 (2H, s), 4,31-4,33 (2H, m), 4,59-4,63 (1H, m), 7,14-7,24 (7H, m), 7,30 (2H, d, J= 8,2Hz), 8,71 (1H, t, J= 5,8Hz)
46	CD ₃ OD	δ 0,78-0,97 (2H, m), 1,09-1,25 (4H, m), 1,54-1,69 (7H, m), 2,93-2,99 (1H, m), 3,24-3,29 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,94 (2H, d, J= 2,5Hz), 3,99-4,04 (1H, m), 4,15 (2H, s), 4,43-4,53 (2H, m), 4,73-4,77 (1H, m), 7,25-7,38 (7H, m), 7,46 (2H, d, J= 8,1Hz), 8,83 (1H, t, J= 5,9Hz)
47	CD ₃ OD	δ 0,72-1,14 (6H, m), 1,40-1,73 (7H, m), 2,85-2,91 (4H, m), 3,11-3,16 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,93-3,96 (1H, m), 4,04 (2H, s), 4,07-4,18 (2H, m), 4,36 (2H, s), 4,63-4,67 (1H, m), 7,17-7,27 (7H, m), 7,35 (2H, d, J= 8,1Hz), 8,73 (1H, t, J= 5,9Hz), 8,92 (1H, d, J= 7,3Hz)
48	CD ₃ OD	δ 0,87-1,17 (6H, m), 1,54-1,79 (7H, m), 2,89 (3H, s), 2,95-3,02 (1H, m), 3,21-3,27 (1H, m), 3,79-3,99 (3H, m), 4,15 (2H, s), 4,47 (2H, s), 4,74-4,78 (1H, m), 7,29-7,39 (7H, m), 7,46 (2H, d, J= 8,1Hz), 8,84 (1H, t, J= 5,8Hz)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
49	CD ₃ OD	δ 0,75-1,08 (6H, m), 1,41-1,76 (7H, m), 2,85-2,91 (4H, m), 3,11-3,36 (3H, m), 3,78-3,90 (3H, m), 4,04 (2H, s), 4,31-4,41 (2H, m), 4,63-4,67 (1H, m), 7,18-7,29 (7H, m), 7,35 (2H, d, J= 8,2Hz), 8,76(1H, t, J= 5,9Hz)
52	CD ₃ OD	δ, 0,74-0,88 (4Hδ 0,78-2,10 (23H, m), 2,92-3,08 (1H, m), 3,12-3,30 (1H, m), 4,07 (1H, d, 4,2Hz), 4,15 (2H, s), 4,42 (1H, dd, J=15,3, 5,5Hz), 4,52 (1H, dd, J=15,3, 6,0Hz), 4,66 (1H, dd, J=10,2, 5,2Hz), 7,20-7,48 (9H, m), 8,87 (1H, t, J=6,0Hz) H, mH, mH, mH, mH, mH, sH, mH, H, sq, JH, mH, m
53	CD ₃ OD	δ 0,83-1,19 (12H, m), 1,50 (1H, d, J=12,2 Hz), 1,60-1,79 (10H, m), 2,98 (1H, dd, J=10,6, 14,2 Hz), 3,14-3,28 (5H, m), 3,91 (1H, dd, J=3,4, 11,7 Hz), 4,15 (2H, s), 4,47-4,49 (2H, m), 4,77 (1H, dd, J=5,2, 10,5 Hz), H, s7,36-7,41(6H (7H, m), 7,45 (2H, d, J=8,1 Hz), 8,89-8,92 (1H, m)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
54	CD ₃ OD	δ 1,44 (3H, t, J= 7,0 Hz), 2,81-2,87 (1H, m), 2,95-3,02 (2H, m), 3,19-3,24 (1H, m), 4,03-4,09 (4H, m), 4,46 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,84-4,89 (1H, m), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,17-7,51 (13H, m), 7,85 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,93 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,90 y 8,00 (total 1H, cada uno dd, J= cada uno 7,2 Hz), 8,43 (1H, d, J= 8,1 Hz), 8,63 (1H, t, J= 5,9 Hz), 8,75 (1H, t, J= 7,0 Hz)
55	CD ₃ OD	δ 1,25 (3H, t, J= 7,0 Hz), 2,77-2,83 (H3H, m), 2,96-3,02 (1H, m), 3,85-3,97 (4H, m), 4,22-4,26 (1H, m), 4,27-4,39 (1H, m), 4,48-4,54 (2H, m), 6,66-6,68 (2H, m), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,01-7,03 (2H, m), 7,11-7,29 (9H, m), 7,31 (1H, d, J= 1,8 Hz), 7,53 (1H, d, J= 8,6 Hz), 8,22 (1H, d, J= 8,0 Hz), 8,36-8,44 (2H, m)
56	CD ₃ OD	δ 1,25 (3H, t, J= 7,0 Hz), 2,75-2,83 (4H, m), 2,87-2,99 (1H, m), 3,85-3,89 (2H, m), 3,97 (2H, s), 4,22-4,39 (2H, m), 4,53-4,57 (H1H, m), 6,67 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,02-7,04 (2H, m), 7,11-7,22 (7H, m), 7,60 (2H, d, J= 8,3 Hz), 7,71 (2H, d, J= 8,2 Hz), 8,25 (1H, d, J= 8,0 Hz), 8,42 (1H, t, J= 5,8 Hz)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
57	CD ₃ OD	δ 1,41 (3H, t, J= 7,0 Hz), 2,91-3,04 (4H, m), 3,15-3,20 (1H, m), 4,01-4,07 (4H, m), 4,40 (1H, d, J= 15,4 Hz), 4,53 (1H, d, J= 15,4 Hz), 4,67-4,71 (2H, m), 6,84 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,19-7,24 (2H, m), 7,27-7,37 (9H, m), 7,44-7,54 (2H, m), 7,70-7,73 (4H, m), 7,80-7,82 (1H, m)
58	CD ₃ OD	δ 1,42 (3H, t, J= 7,0 Hz), 2,80-2,98 (4H, m), 3,02-3,06 (1H, m), 4,05 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,12 (2H, s), 4,39-4,46 (2H, m), 4,68-4,76 (2H, m), 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20-7,22 (2H, m), 7,26-7,32 (6H, m), 7,39-7,41 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,54 (1H, t, J = 5,9 Hz)
59	CD ₃ OD	δ 1,25 (3H, t, J= 7,0 Hz), 2,77-2,81 (4H, m), 2,97-3,02 (1H, m), 3,87 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,93 (2H, s), 4,26-4,30 (1H, m), 4,35-4,40 (1H, m), 4,48-4,55 (2H, m), 6,68 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,01-7,03 (2H, m), 7,09-7,22 (8H, m), 7,42-7,45 (2H, m), 8,22 (1H, d, J= 8,1 Hz), 8,41 (1H, t, J= 5,8 Hz)
60	CD ₃ OD	δ 1,23 (3H, t, J= 7,0Hz), 2,81-2,87 (1H, m), 3,01-3,06 (1H, m), 3,85-3,91 (2H, m), 3,94 (2H, s), 3,96-4,04 (2H, m), 4,18-4,24 (1H, m), 4,53 (1H, d, J= 7,0Hz), 4,84 (1H, d, J= 7,1Hz), 6,70-6,74 (2H, m), 6,88 (2H, d, J= 8,0Hz), 7,01-7,04 (2H, m), 7,13-7,23 (5H, m), 7,27-7,31 (2H, m)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
61	CD ₃ OD	δ 1,43 (3H, t, J= 7,0Hz), 2,68-2,74 (1H, m), 2,98-3,03 (1H, m), 4,06 (2H, q, J= 7,0Hz), 4,14 (2H, s), 4,21-4,24 (1H, m), 4,42-4,50 (2H, m), 4,75 (1H, d, J= 4,4Hz), 5,28 (1H, d, J= 4,4Hz), 6,85-6,89 (2H, m), 6,97-7,00 (2H, m), 7,30-7,35 (4H, m), 7,38-7,43 (3H, m), 7,5 (2H, d, J= 7,3Hz)
62	CD ₃ OD	δ 0,93 (3H, t, J= 7,7Hz), 1,25 (3H, t, J= 7,0Hz), 2,01-2,11 (2H, m), 2,60-2,66 (1H, m), 2,79-2,84 (1H, m), 3,86 (2H, q, J= 7,0Hz), 3,99 (2H, s), 4,22-4,32 (2H, m), 4,41-4,43 (1H, m), 4,46 (1H, d, J= 4,0Hz), 5,13 (1H, d, J= 4,0Hz), 6,64-6,67 (2H, m), 6,91-6,95 (2H, m), 7,14-7,33 (9H, m)
63	CD ₃ OD	δ 1,00 (3H, t, J= 7,6Hz), 1,43 (3H, t, J= 7,0Hz), 2,13-2,19 (2H, ,m), 2,61-2,66 (1H, m), 2,78-2,83 (1H, m), 4,04 (2H, q, J= 7,0Hz), 4,14 (2H, s), 4,45-4,65 (4H, m), 5,37 (1H, d, J= 3,0Hz), 6,77-6,81 (2H, m), 7,01 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,28-7,45 (9H, ,m), 8,00 (1H, d, J= 6,9Hz), 8,23 (1H, d, J= 8,4Hz), 8,51 (1H, t, J= 6,0Hz)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
64	CD ₃ OD	δ 0,98 (3H, t, J= 7,2Hz), 1,06-1,13 (3H, m), 1,40 (3H, t, J= 7,0Hz), 2,19-2,24 (2H, m), 2,71-2,82 (2H, ,m), 2,98-3,05 (1H, m), 3,14-3,22 (1H, m), 3,29-3,35 (1H, ,m), 3,51-3,60 (1H, m), 3,98-4,04 (2H, m), 4,13 (2H, s), 4,35-4,48 (2H, m), 4,78-4,89 (1H, m), 5,12-5,21 (1H, m), 6,79-6,83 (2H, m), 7,07-7,16 (2H, m), 7,26-7,38 (7H, m), 7,41 (2H, d, J= 8,1Hz), 8,21 (1H, t, J= 6,1Hz)
65	CD ₃ OD	δ 0,96-1,10 (6H, m), 1,33-1,44 (3H, m), 2,10-2,27 y 2,41-2,46 (total 3H, m), 2,74-2,97 (2H, m), 3,12-3,23 (1H, m), 3,28-3,34 (1H, m), 3,41-3,50 (1H, m), 3,92-4,08 (2H, m), 4,12 (2H, s), 4,34-4,50 (2H, m), 4,60-4,64 y 4,78-4,82 (1H, m), 4,94-4,98 y 5,08-5,12(total 1H, m), 6,80-6,89 (2H, m), 7,09-7,42 (11H, m), 8,11 (1H, t, J=6,0 Hz), 8,20 (1H, d, J=6,5 Hz), 8,45 (1H, d, J=7,2 Hz), 8,77 (1H, t, J=5,8 Hz)
66	CD ₃ OD	δ 0,82-0,86 y 0,96-1,00 (total 3H, m), 1,38-1,43 (3H, m), 2,18-2,30 (2H, m), 2,63 (3H, s), 2,84-3,02 (2H, m), 3,11-3,28 (2H, m), 3,99-4,06 (2H, m), 4,15 (2H, s), 4,39-4,51 (2H, m), 4,64-4,79 (1H, m), 5,22-5,26 (1H, m), 6,81-6,87 (2H, m), 7,09-7,13 (2H, m), 7,22-7,37 (7H, m), 7,42-7,46 (2H, m), 7,76 (1H, d, J= 7,9Hz), 8,45-8,47 y 8,59-8,62 (total 1H, m)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
67	CD ₃ OD	δ 1,00 (3H, t, J=7,7Hz), 1,44 (3H, t, J=7,0Hz), 1,64-1,72 (1H, m), 2,08-2,31 (3H, m), 2,98-3,09 (2H, m), 3,30-3,36 (1H, m), 3,39-3,44 (1H, m), 3,91-3,97 (1H, m), 4,03-4,07 (2H, m), 4,14 (2H, s), 4,10-4,16 (1H, m), 4,31-4,34 (1H, m), 4,37 (1H, d, J=4,9Hz), 4,51-4,57 (1H, m), 4,82-4,86 (1H, m), H, s6,91-6,97 (4H, m), 7,25-7,36 (7H, m), 7,42 (2H, d, J=8,2Hz), 8,35-8,50 (1H, m)
68	d ⁶ -DMSO	δ: 1,29 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,43 (1H, dd, J = 13,7, 8,0Hz), 2,63 (1H, dd, J = 13,8, 4,7Hz), 2,77 (1H, dd, J = 13,6, 10,4Hz), 3,06 (1H, dd, J = 13,7, 4,4Hz), 3,91-3,96 (4H, m), 4,07 (1H, dd, J = 15,4, 5,8Hz), 4,15 (1H, dd, J = 15,4, 6,0Hz), 4,23-4,26 (2H, m), 4,32-4,37 (1H, m), 4,44-4,50 (1H, m), 6,09 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,58 (1H, t, J = 6,0Hz), 6,67 (2H, d, J = 8,7Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,08-7,38 (11H, m), 7,45 (2H, d, J = 7,5Hz), 8,28 (3H, br s), 8,48 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,62 (1H, t, J = 6,0Hz).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
69	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,47-2,50 (1H, m), 2,67 (1H, dd, J = 13,9, 4,6Hz), 2,79 (1H, dd, J = 13,6, 10,5Hz), 3,07 (1H, dd, J = 13,7, 4,3Hz), 3,90-3,97 (4H, m), 4,23-4,33 (2H, m), 4,43-4,53 (2H, m), 6,24 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,66 (2H, d, J = 8,7Hz), 6,72 (2H, d, J = 8,7Hz), 6,86 (1H, t, J = 7,4Hz), 7,13-7,32 (11H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,1Hz), 8,23 (2H, br s), 8,58-8,63 (2H, m), 8,77 (1H, s).
70	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,66 (1H, dd, J = 13,5, 10,6Hz), 2,73 (1H, dd, J = 13,8, 4,0Hz), 2,82 (1H, dd, J = 13,5, 10,2Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,6, 4,9Hz), 3,89-4,01 (4H, m), 4,27 (1H, dd, J = 15,4, 5,8Hz), 4,34 (1H, dd, J = 15,4, 6,1Hz), 4,55-4,68 (2H, m), 6,75 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,07-7,32 (8H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,73 (1H, dd, J = 7,9, 5,2Hz), 8,13-8,59 (4H, m), 8,63 (2H, m), 8,81 (1H, dd, J = 5,1, 1,3Hz), 8,99-9,01 (2H, m).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
71	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,64 (1H, dd, J = 13,5, 10,8Hz), 2,72 (1H, dd, J = 13,6, 3,8Hz), 2,82 (1H, dd, J = 13,5, 10,2Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,6, 4,7Hz), 3,80-4,01 (4H, m), 4,27 (1H, dd, J = 15,4, 5,8Hz), 4,34 (1H, dd, J = 15,4, 6,0Hz), 4,58-4,68 (2H, m), 6,75 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,17-7,27 (6H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,85 (2H, d, J = 5,9Hz), 8,14-8,50 (3H, m), 8,64 (1H, d, J = 6,2Hz), 8,67 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,80 (2H, d, J = 6,0Hz), 9,03 (1H, d, J = 8,3Hz).
72	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,62-2,64 (2H, m), 2,81 (1H, dd, J = 13,6, 10,0Hz), 3,03 (1H, dd, J = 13,4, 4,5Hz), 3,92 (2H, q, J = 7,0Hz), 3,96 (2H, s), 4,25-4,35 (2H, m), 4,54-4,61 (2H, m), 6,74 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,16-7,25 (7H, m), 7,35 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,43 (1H, dd, J = 5,0, 1,3Hz), 7,53 (1H, dd, J = 5,0, 3,0Hz), 8,11 (1H, dd, J = 2,8, 1,0), 8,20 (2H, br s), 8,33 (1H, d, J = 8,2Hz), 8,54 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,60 (1H, t, J = 6,0Hz).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
73	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,48-2,68 (2H, m), 2,81 (1H, dd, J = 13,6, 10,1Hz), 3,03 (1H, dd, J = 13,6, 4,7Hz), 3,89-3,96 (4H, m), 4,24-4,34 (2H, m), 4,53-4,62 (2H, m), 6,74 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,10-7,27 (9H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,71 (1H, dd, J = 4,9, 0,9Hz), 7,82 (1H, dd, J = 3,6, 2,8Hz), 8,20 (3H, br s), 8,56 (2H, dd, J = 10,5, 9,1Hz), 8,62 (1H, t, J = 6,0Hz).
74	d ⁶ -DMSO	δ: 0,48-0,57(4H,m), 1,29(3H,t,J= 7,0Hz), 1,56-1,62(1H,m), 2,43-2,49(1H,m), 2,54-2,59(1H,m), 2,73-2,79(1H,m), 3,00-3,05(1H,m), 3,92-3,97(4H,m), 4,20-4,33(2H,m), 4,38-4,43(1H,m), 4,47-4,53(1H,m), 6,73(2H,d,J= 8,6Hz), 6,98(2H,d,J= 8,6Hz), 7,16-7,26(7H,m), 7,38(2H,d,J= 8,1Hz), 8,23(1H,d,J= 7,7Hz), 8,28(2H,s), 8,48(1H,d,J= 8,6Hz), 8,54(1H,t,J =6,0Hz).
75	d ⁶ -DMSO	δ: 0,96-1,15(5H,m), 1,20(3H,t,J= 7,0Hz), 1,36-1,55(5H,m), 1,96-2,01(1H,m), 2,34-2,41(1H,m), 2,51-2,56(1H,m), 2,67-2,73(1H,m), 2,92-2,97(1H,m), 3,86(2H,q,J= 7,0Hz), 3,90(2H,s), 4,15-4,24(2H,m), 4,27-4,32(1H,m), 4,41-4,47(1H,m), 6,64(2H,d,J= 8,6Hz), 6,88(2H,d,J= 8,6Hz), 7,08-7,18(7H,m), 7,30(2H,d,J= 8,1Hz), 7,66(1H,d,J= 8,0Hz), 8,17(2H,s), 8,29(1H,d,J= 8,5Hz), 8,51(1H,t,J =6,0Hz).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
76	d ⁶ -DMSO	δ: 0,78(3H,t,J= 7,3Hz), 0,99-1,05(2H,m), 1,12-1,21(2H,m), 1,26-1,36(5H,m), 1,91-2,03(2H,m), 2,38-2,44(1H,m), 2,56-2,61(1H,m), 2,74-2,80(1H,m), 2,99-3,04(1H,m), 3,93(2H,q,J= 7,0Hz), 3,97(2H,s), 4,23-4,33(2H,m), 4,39-4,44(1H,m), 4,50-4,56(1H,m), 6,72(2H,d,J= 8,6Hz), 6,98(2H,d,J= 8,6Hz), 7,15-7,26(7H,m), 7,38(2H,d,J= 8,1Hz), 7,88(1H,d,J= 8,0Hz), 8,22(2H,s), 8,42(1H,d,J= 8,6Hz), 8,58(1H,t,J=6,0Hz).
77	d ⁶ -DMSO	δ: 0,93 (3H, d, J = 4,2Hz), 0,95 (3H, d, J = 4,1Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,41 (1H, dd, J = 13,7, 8,0Hz), 2,58 (1H, dd, J = 13,8, 4,7Hz), 2,77 (1H, dd, J = 13,6, 10,5Hz), 3,06 (1H, dd, J = 13,7, 4,2Hz), 3,50-3,58 (1H, m), 3,70-4,01 (4H, m), 4,25-4,30 (3H, m), 4,41-4,47 (1H, m), 5,82 (1H, d, J = 7,6Hz), 5,99 (1H, d, J = 7,6Hz), 6,67 (2H, d, J = 8,6Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,16-7,26 (7H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,1Hz), 8,37 (2H, br s), 8,46 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,65 (1H, t, J = 6,0Hz).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
78	d ⁶ -DMSO	δ: 0,83 (3H, t, J = 7,0Hz), 1,16-1,30 (11H, m), 2,41 (1H, dd, J = 13,8, 8,0Hz), 2,59 (1H, dd, J = 13,6, 4,6Hz), 2,77 (1H, dd, J = 13,7, 10,5Hz), 2,83-2,90 (2H, m), 3,05 (1H, dd, J = 13,7, 4,2Hz), 3,93 (2H, q, J = 7,0Hz), 3,95 (2H, m), 4,26-4,32 (3H, m), 4,42-4,46 (1H, m), 5,91 (1H, d, J = 7,6Hz), 6,09 (1H, t, J = 5,6Hz), 6,67 (2H, d, J = 8,7Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,16-7,26 (7H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,1Hz), 8,35 (2H, br s), 8,45 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,65 (1H, t, J = 6,0Hz).
79	d ⁶ -DMSO	δ: 1,34(3H,t,J= 7,0Hz), 2,65-2,79(2H,m), 2,85-2,91(1H,m), 3,09-3,13(1H,m), 3,99(2H,q,J= 7,0Hz), 4,04(2H,s), 4,32-4,42(2H,m), 4,65-4,73(2H,m), 6,80(2H,d,J= 8,6Hz), 7,15(2H,d,J= 1,9Hz), 7,16(1H,s), 7,22-7,34(7H,m), 7,44(2H,d,J= 8,1Hz), 8,29(2H,s), 8,68-8,72(2H,m), 8,77(1H,d,J= 1,8Hz), 8,96(1H,d,J = 8,6Hz).
80	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26(3H,t,J= 7,0Hz), 2,61-2,72(2H,m), 2,79-2,84(1H,m), 3,02-3,07(1H,m), 3,92(2H,q,J= 7,0Hz), 3,96(2H,s), 4,25-4,37(2H,m), 4,56-4,63(2H,m), 6,75(2H,d,J= 8,6Hz), 7,14(2H,d,J= 8,6Hz), 7,16-7,25(7H,m), 7,37(2H,d,J= 8,1Hz), 7,42(2H,d,J= 8,2Hz), 7,85-7,88(2H,m), 8,21(2H,s), 8,56-8,64(3H,m).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
81	d ⁶ -DMSO	δ: 1,25 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,68 (1H, m), 2,78-2,85 (2H, m), 3,06 (1H, dd, J = 13,6, 4,4Hz), 3,86-4,01 (4H, m), 4,28 (2H, d, J = 6,0Hz), 4,50-4,56 (1H, m), 4,74-4,79 (1H, m), 6,59 (2H, d, J = 8,7Hz), 6,65 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,17-7,38 (8H, m), 7,59-7,61 (1H, m), 7,96-7,99 (2H, m), 8,33 (3H, br s), 8,48 (1H, d, J = 8,2Hz), 8,61 (1H, dt, J = 4,7, 1,2Hz), 8,66 (1H, t, J = 6,0Hz), 8,71 (1H, d, J = 8,5Hz).
82	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,13 (3H, s), 2,57-2,69 (2H, m), 2,82 (1H, dd, J = 13,6, 10,0Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,6, 4,7Hz), 3,78 (3H, s), 3,91 (2H, q, J = 7,0Hz), 3,92-3,99 (2H, m), 4,25-4,36 (2H, m), 4,50-4,62 (2H, m), 6,63 (1H, s), 6,74 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,17-7,25 (7H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,2Hz), 8,25 (2H, br s), 8,35 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,55 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,60 (1H, t, J = 6,0Hz).
83	d ⁶ -DMSO	δ: 1,25 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,61-2,70 (2H, m), 2,82 (1H, dd, J = 13,5, 10,1Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,6, 4,7Hz), 3,91 (2H, q, J = 7,0Hz), 3,94 (2H, s), 4,25-4,35 (2H, m), 4,58-4,64 (2H, m), 6,75 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,14-7,25 (9H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,42-7,45 (2H, m), 7,93-7,99 (2H, m), 8,18 (1H, s), 8,27 (2H, br s), 8,63-8,67 (2H, m), 8,84 (1H, d, J = 8,4Hz).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
84	d ⁶ -DMSO	δ: 1,31(3H,t,J= 7,0Hz), 2,21-2,27(1H,m), 2,35-2,39(1H,m), 2,67-2,72(1H,m), 2,90-2,95(1H,m), 3,94(2H,q,J= 7,0Hz), 3,99(3H,s), 4,22-4,27(1H,m), 4,38-4,44(1H,m), 4,49-4,55(1H,m), 6,63(2H,d,J= 8,6Hz), 6,93(2H,d,J= 8,6Hz), 7,13-7,25(7H,m), 7,31-7,34(2H,m), 7,38-7,42(4H,m), 8,10(1H,s), 8,20(2H,s), 8,48(1H,d,J= 8,8Hz), 8,56(1H,t,J = 6,0Hz).
85	d ⁶ -DMSO	δ: 1,30 (3H, t, J= 6,96Hz), 2,38-2,42 (1H, m), 2,58-2,62 (1H, m), 2,73-2,79 (1H,m), 2,99-3,03 (1H,m), 3,91-3,95 (4H, m), 4,24-4,25 (2H, m), 4,41-4,46 (1H,m), 4,51-4,57 (1H,m), 6,67 (2H, d, J= 8,69Hz), 6,89 (2H, d, J= 8,64Hz), 7,07 (2H, d, J= 1,8Hz), 7,17-7,25 (10H,m), 7,37 (2H, t, J= 8,08Hz), 8,14 (1H, t, J= 8,12Hz), 8,26 (3H,s, ancho), 8,49 (1H, d, J = 8,57Hz), 8,56-8,59 (1H, m).
86	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J= 6,92Hz), 2,26-2,35 (2H, m), 2,39-2,45 (1H, m), 2,49 (2H, s), 2,56-2,65 (2H,m), 2,74-2,80 (1H, m), 3,00-3,05 (1H, m), 3,93-3,96 (3H, m), 4,25-4,32 (2H, m), 4,41-4,46 (1H,m), 4,49-4,55 (1H, m), 6,70 (2H, d, J= 8,48Hz), 6,92 (2H, d, J= 8,48Hz), 7,08 (2H, d, J= 7,16Hz), 7,18-7,24 (10H, m), 7,38 (2H, t, J= 8,0Hz), 8,00 (1H, d, J= 8,00Hz), 8,28 (3H,s, ancho), 8,46 (1H, d, J = 8,48Hz), 8,57 (1H, t, J= 5,92Hz).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
87	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J= 6,92Hz), 1,51-1,58 (2H, m), 1,73-1,86 (2H, m), 2,39-2,45 (2H, m), 2,49 (2H, s), 2,56-2,65 (2H, m), 2,95-3,03 (1H, m), 3,86-3,97 (4H, m), 4,29-4,34 (3H, m), 4,47-4,53 (1H, m), 6,66 (2H, d, J= 8,21Hz), 6,96 (2H, d, J= 8,17Hz), 7,17-7,34 (10H, m), 7,36-7,40 (2H, m), 8,02-8,11 (1H, m), 8,26 (3H,s, ancho), 8,34-8,56 (2H, m).
88	d ⁶ -DMSO	δ: 1,33 (3H,t,J= 6,93Hz), 2,71-2,75 (2H, m), 2,86-2,92 (1H, m), 3,09-3,14 (1H,m), 3,98-4,03 (4H, m), 4,32-4,43 (2H, m), 4,63-4,69 (2H,m), 6,82 (2H, d, J= 8,52Hz), 7,21 (2H, d, J= 8,68Hz), 7,27-7,31 (7H,m), 7,44 (2H, d, J = 8,07Hz), 7,51-7,54 (1H,m), 7,63-7,65 (1H,m), 7,77 (1H, d, J= 7,84Hz), 7,86 (1H, d, J= 1,68Hz), 8,35 (3H,s, ancho), 8,63-8,74 (3H, m).
89	d ⁶ -DMSO	δ: 1,29 (3H, t, J= 6,88Hz), 2,52-2,58 (1H, m), 2,71-2,79 (1H, m), 2,81-2,84 (1H, m), 3,02-3,07 (1H,m), 3,95-3,98 (4H, m), 4,24-4,36 (2H, m), 4,58-4,63 (2H,m), 6,76 (2H, d, J= 8,56Hz), 7,08 (2H, d, J= 8,56Hz), 7,14-7,25 (9H, m), 7,33-7,43 (4H,m), 8,285 (3H,s, ancho), 8,47 (2H, t, J= 7,84Hz), 8,62 (1H, t, J= 5,764Hz).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
90	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H,t,J= 6,89Hz), 2,61-2,74 (2H, m), 2,79-2,85 (1H, m), 3,02-3,07 (1H, m), 3,91-3,96 (4H, m), 4,25-4,36 (2H, m), 4,58-4,67 (2H,m), 6,74 (2H, d, J= 8,56Hz), 7,15-7,24 (9H, m), 7,37 (2H, d, J= 8,12Hz), 7,68 (1H, t, J= 7,80Hz), 7,87 (1H, d, J= 7,89Hz), 8,03 (1H, d, J= 7,89Hz), 8,09 (1H, s) 8,28 (3H,s, ancho), 8,48-8,65 (2H, m), 8,82 (1H, d, J= 8,28Hz).
91	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J= 6,88Hz), 1,55-1,61 (11H, m), 1,89 (2H, s), 2,49 (2H, s), 2,62-2,72 (2H, m), 2,79-2,84 (1H, m), 3,01-3,05 (1H,m), 3,91-3,96 (4H, m), 4,23-4,39 (3H, m), 4,49-4,54 (1H,m), 6,69 (2H, d, J= 8,36Hz), 6,88 (2H, d, J= 8,37Hz), 7,19-7,25 (8H, m), 7,39 (2H, d, J = 7,84Hz), 8,32-8,38 (3H,m), 8,65-8,68 (1H, m).
92	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 6,93Hz), 2,32 (3H, s), 2,67 (2H,d, J = 7,20Hz), 2,78-2,84 (1H,m), 3,02-3,07 (1H,m), 3,91-3,97 (4H, m), 4,27-4,36 (2H, m), 4,57-4,60 (2H,m), 6,73 (2H, d, J= 8,57Hz), 7,12 (2H, d, J= 8,57Hz), 7,21-7,24 (9H,m), 7,36 (2H, t, J= 8,08Hz), 7,65 (2H, t, J= 8,17Hz), 8,25 (3H,s, ancho), 8,37 (1H, d, J = 8,08Hz), 8,54 (1H, d, J= 8,60Hz), 8,59-8,62 (1H, m).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
93	d ⁶ -DMSO	δ: 1,33 (3H,t,J= 6,97Hz), 2,67-2,79 (2H,m), 2,86-2,91 (1H,m), 3,093-3,14 (1H, m), 3,98-4,04 (4H, m), 4,32-4,44 (2H, m), 4,63-4,70 (2H, m), 6,81 (2H, d, J= 8,57Hz), 7,21 (2H, d, J= 8,60Hz), 7,27-7,32 (8H,m), 7,44 (2H, t, J= 8,08Hz), 7,79 (2H, s), 8,06 (1H, s), 8,38 (3H,s, ancho), 8,63-8,70 (1H, m), 8,83 (1H, d, J= 8,28Hz).
94	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 6,93Hz), 2,61-2,71 (2H, m), 2,71-2,84 (1H, m), 3,02-3,06 (1H, m), 3,92-3,96 (4H, m), 4,25-4,35 (2H, m), 4,57-4,64 (2H, m), 6,75 (2H, d, J= 8,64Hz), 7,14 (2H, d, J= 8,56Hz), 7,21-7,25 (8H,m), 7,36 (2H, d, J = 8,08Hz), 7,76-7,79 (3H,m), 8,24 (3H,s, ancho), 8,59 (1H, t, J = 6,32Hz), 8,78 (1H, d, J= 8,24Hz).
95	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 6,97Hz), 2,65-2,69 (2H, m), 2,79-2,84 (1H, m), 3,03-3,07 (1H, m), 3,797 (3H, s), 3,91-3,95 (4H, m), 4,25-4,34 (2H, m), 4,53-4,59 (2H,m), 6,73 (2H, d, J= 8,57Hz), 6,95 (2H, d, J= 8,88Hz), 7,13 (2H, d, J= 8,64Hz), 7,18-7,24 (7H,m), 7,37 (2H, d, J= 8,12H), 7,74 (2H, t, J= 8,85Hz), 8,29 (3H,s, ancho), 8,34 (1H, d, J = 8,60Hz), 8,54 (1H, d, J= 8,60Hz), 8,61 (1H, t, J= 5,96Hz).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
96	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J= 6,92Hz), 2,61-2,66 (2H, m), 2,76-2,82 (1H, m), 3,01-3,06 (1H, m), 3,90-3,95 (4H, m), 4,28-4,31 (2H, m), 4,52-4,62 (2H, m), 6,67-6,73 (3H, m), 6,97 (2H, d, J= 8,53Hz), 7,18-7,27 (10H, m), 7,35-7,41 (3H, m), 7,50 (2H, d, J= 6,73Hz), 8,21 (4H, d, J= 8,00Hz), 8,59 (2H, t, J = 7,24Hz).
97	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J= 6,88Hz), 2,40-2,46 (1H, m), 2,59-2,64 (1H, m), 2,73-2,79 (1H,m), 2,98-3,03 (1H,m), 3,43 (2H, s), 3,51-3,57 (1H,m), 3,67-3,73 (1H, m), 3,92-3,97 (4H, m), 4,24-4,33 (2H, m), 4,43-4,54 (2H,m), 6,68 (2H, d, J= 8,56Hz), 6,88 (2H, d, J= 8,57Hz), 7,20-7,26 (12H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,08Hz), 7,96 (1H, d, J= 8,21Hz), 8,20-8,27 (4H, m), 8,47 (1H, d, J = 8,50Hz), 8,57 (1H, t, J= 5,97Hz).
98	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J= 6,93Hz), 2,47-2,49 (1H, m), 2,62-2,66 (1H, m), 2,76-2,82 (1H, m), 3,01-3,06 (1H, m), 3,72-3,77 (1H, m), 3,85-3,91 (3H, m), 3,94-3,98 (2H, m), 4,26-4,30 (2H, m), 4,44-4,54 (2H,m), 6,61 (2H, d, J= 8,64Hz), 6,83 (2H, d, J= 8,60Hz), 7,18 (2H, d, J= 8,05Hz), 7,26-7,27 (5H,m), 7,36 (2H, d, J= 8,12Hz), 7,46 (2H, d, J= 7,68Hz), 7,51-7,55 (1H,m), 7,84 (2H, t, J= 7,126Hz), 7,92 (1H, d, J= 8,08Hz), 8,30 (3H,s, ancho), 8,50 (1H, d, J = 8,53Hz), 8,57 (1H, t, J= 5,93Hz), 8,73 (1H, t, J = 5,84).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
99	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 6,93Hz), 2,65-2,67 (2H, m), 2,78-2,84 (1H, m), 3,03-3,07 (1H, m), 3,91-3,96 (4H, m), 4,25-4,36 (2H, m), 4,55-4,61 (2H, m), 6,74 (2H, d, J= 8,60Hz), 7,14 (2H, d, J= 8,64Hz), 7,21-7,28 (9H,m), 7,36 (2H, d, J = 8,12Hz), 7,80-7,83 (2H, m), 8,23 (3H,s, ancho), 8,53-8,583 (3H, m).
100	d ⁶ -DMSO	δ: 1,36(3H,t,J= 7,0Hz), 2,50-2,56(1H,m), 2,59-2,63(1H,m), 2,82-2,88(1H,m), 3,02-3,07(1H,m), 3,79-3,85(1H,m), 3,97(2H,s), 4,03(2H,q,J= 7,0Hz), 4,16-4,21(2H,m), 4,32(2H,d,J= 5,8Hz), 4,63-4,69(1H,m), 6,87(2H,d,J= 8,6Hz), 7,15(2H,d,J= 8,6Hz), 7,20-7,35(14H,m), 7,47-7,57(1H,m), 7,73-7,81(2H,m), 8,61-8,66(2H,m).
101	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J= 6,92Hz), 2,36 (3H, s), 2,38-2,42 (1H, m), 2,56-2,60 (1H, m), 2,73-2,78 (1H, m), 2,98-3,03 (1H, m), 3,23-3,28 (1H, m), 3,92-3,98 (4H, m), 4,27-4,32 (2H, m), 4,41-4,46 (1H, m), 4,49-4,55 (1H, m), 6,66 (2H, d, J= 8,61Hz), 6,79 (2H, d, J= 8,60Hz), 7,20 (2H, d, J= 6,21Hz), 7,26-7,29 (6H,m), 7,32-7,40 (4H,m), 7,62 (2H, d, J= 8,28Hz), 7.,80-7,88 (2H, m), 8,29 (3H,s, ancho), 8,52 (1H, d, J = 8,52Hz), 8,59-8,62 (1H, m).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
102	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27(3H,t,J= 7,0Hz), 2,42-2,47(1H,m), 2,64-2,69(1H,m), 2,75-2,81(1H,m), 3,04-3,08(1H,m), 3,92(2H,q,J= 7,0Hz), 3,96(2H,s), 4,28(2H,d,J= 5,8Hz), 4,43-4,53(2H,m), 6,23(1H,d,J= 7,7Hz), 6,65(4H,s), 7,17-7,23(5H,m), 7,26-7,36(8H,m), 8,19(2H,s), 8,63-8,65(2H,m), 8,91(1H,s).
103	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 6,93Hz), 1,31-1,43 (7H, m), 2,68 (2H, d, J= 7,47Hz), 2,79-2,84 (1H, m), 3,02-3,07 (1H, m), 3,90-3,95 (2H, m), 4,06 (2H, d, J= 6,40Hz), 4,25-4,32 (2H, m), 4,56-4,63 (2H,m), 6,75 (2H, d, J= 8,52Hz), 7,13-7,22 (12H, m), 7,32-7,35 (1H, m), 7,40-7,43 (2H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 7,74 (2H, d, J = 7,90Hz), 8,45-8,52 (3H, m).
104	d ⁶ -DMSO	δ:1,26 (3H,t,J= 6,93Hz), 2,65-2,75 (2H, m + 3H, s), 2,82-2,86 (1H, m), 3,04-3,08 (1H,m), 3,91-3,96 (4H, m), 4,24-4,36 (2H, m), 4,57-4,69 (2H,m), 6,73 (2H, d, J= 8,52Hz), 7,14 (2H, d, J= 8,68Hz), 7,17-7,24 (6H,m), 7,39 (2H, d, J = 8,07Hz), 7,79 (1H, d, J= 7,84Hz), 8,44 (3H,s, ancho), 8,49-8,52 (1H, m), 8,65-8,69 (2H, m), 9,00 (1H, d, J= 1,68Hz), 9,14 (1H, d, J= 1,68Hz).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
105	d ⁶ -DMSO	δ: 1,29 (3H,t,J= 6,93Hz), 2,42 (3H, s), 2,75-2,86 (3H, m), 3,05-3,09 (1H,m), 3,95-3,97 (4H, m), 4,25-4,37 (2H, m), 4,61-4,74 (2H,m), 6,78 (2H, d, J= 8,52Hz), 7,09 (2H, d, J= 8,68Hz), 7,21-7,27 (6H,m), 7,40 (2H, d, J = 8,07Hz), 7,76-7,80 (1H, m), 8,07-8,13 (1H, m), 8,42 (3H,s, ancho), 8,67-8,73 (3H, m), 8,94 (1H, d, J= 1,68Hz).
106	d ⁶ -DMSO	δ: 1,13 (3H,t,J= 6,93Hz), 2,70-2,84 (3H, m), 3,01-3,06 (1H,m), 3,95-3,98 (4H, m), 4,24-4,36 (2H, m), 4,59-4,69 (2H,m), 6,76 (2H, d, J= 8,52Hz), 7,04 (2H, d, J= 8,68Hz), 7,16-7,26 (6H,m), 7,38 (2H, d, J = 8,07Hz), 7,61 (2H, s), 8,33 (3H,s, ancho), 8,58-8,60 (1H, m), 8,64-8,67 (1H, m), 8,78 (1H, d, J= 1,68Hz).
107	d ⁶ -DMSO	δ: 1,24 (3H,t,J= 6,93Hz), 2,56-2,62 (1H, m), 2,69-2,73 (1H, m), 2,78-2,84 (1H, m), 3,02-3,07 (1H,m), 3,89-3,95 (4H, m), 4,24-4,37 (2H, m), 4,58-4,67 (2H,m), 6,75 (2H, d, J= 8,52Hz), 7,13 (2H, d, J= 8,68Hz), 7,16-7,25 (8H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,07Hz), 8,26 (3H,s, ancho), 8,59-8,64 (1H, m), 8,65 (1H, d, J= 1,68Hz), 8,94 (1H, d, J= 1,68Hz).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
108	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H,t,J= 6,93Hz), 2,69-2,82 (2H, m), 3,02-3,09 (2H,m), 3,92-3,98 (4H, m), 4,26-4,33 (2H, m), 4,59-4,62 (2H,m), 6,74 (2H, d, J= 8,52Hz), 6,98 (2H, d, J= 8,68Hz), 7,23-7,29 (7H, m), 7,37-7,40 (2H, m), 8,05 (1H,s, ancho), 8,23 (3H,s, ancho), 8,65-8,69 (1H, m), 8,85 (1H, d, J= 1,68Hz).
109	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H,t,J= 6,93Hz), 2,36-2,40 (1H, m), 2,59-2,63 (1H, m), 2,73-2,79 (1H, m), 3,00-3,03 (1H, m), 3,19-3,27 (1H, m), 3,91-3,97 (4H, m), 4,28-4,36 (2H, m), 4,52-4,54 (2H,m), 6,68 (2H, d, J= 8,52Hz), 6,84 (2H, d, J= 8,68Hz), 7,19-7,24 (7H,m), 7,38 (2H, d, J = 8,07Hz), 8,35 (3H,s, ancho), 8,59-8,63 (2H, m).
110	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 6,93Hz), 2,47 (3H, s), 2,49-2,50 (1H, m), 2,59-2,63 (1H, m), 2,69-2,74 (1H, m), 3,02-3,07 (1H,m), 3,91-3,95 (4H, m), 4,28-4,37 (2H, m), 4,57-4,66 (2H,m), 4,79-4,80 (2H,m), 6,74 (2H, d, J= 8,52Hz), 7,14 (2H, d, J= 8,68Hz), 7,16-7,23 (6H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,07Hz), 7,55 (2H, d, J= 7,84Hz), 8,40 (2H,s, ancho), 8,63-8,67 (1H, m), 8,91 (1H, d, J= 1,68Hz).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
111	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J= 6,93Hz), 2,30 (3H, s), 2,59 (3H, s), 2,61-2,72 (2H, m), 2,79-2,84 (1H, m), 3,04-3,09 (1H,m), 3,91-3,96 (4H, m), 4,29-4,35 (2H, m), 4,50-4,60 (2H, m), 6,73 (2H, d, J= 8,52Hz), 7,03 (2H, d, J= 8,68Hz), 7,15-7,27 (7H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,07Hz), 8,07 (1H, d, J= 7,84Hz), 8,42 (2H,s, ancho), 8,62-8,66 (2H, m).
112	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 6,93Hz), 2,66 (3H, s), 2,77-2,84 (3H, m), 3,03-3,08 (1H, m), 3,87-3,97 (4H, m), 4,28 (2H, d), 4,49-4,55 (1H, m), 4,70-4,75 (1H, m), 6,61 (2H, d, J= 8,52Hz), 6,67 (2H, d, J= 8,68Hz), 7,19-7,30 (7H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,07Hz), 7,89 (1H, d, J= 7,84Hz), 8,06 (1H, s), 8,41 (2H,s, ancho), 8,65-8,70 (2H, m).
113	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J= 6,93Hz), 2,36 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,63-2,68 (1H, m), 2,75-2,84 (2H, m), 3,04-3,08 (1H,m), 3,88-3,96 (4H, m), 4,29 (2H, d), 4,48-4,54 (1H, m), 4,64-4,69 (1H, m), 6,62 (2H, d, J= 8,52Hz), 6,65 (2H, d, J= 8,68Hz), 7,17-7,24 (6H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,07Hz), 7,54 (1H, d, J= 7,84Hz), 8,40 (3H,s, ancho), 8,64-8,66 (2H, m).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
114	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 7,07Hz), 2,09 (3H, s), 2,67-2,77 (2H, m), 2,78—2,88 (1H, m), 3,05-3,09 (1H, m), 3,92-3,97 (4H, m), 4,31-4,40 (2H, m), 4,59-4,63 (1H, m), 4,64-4,74 (1H, m), 6,77 (2H, d, J= 8,34Hz), 7,17-7,29 (10H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,36Hz), 7,87 (1H, d, J= 8,55Hz), 8,26-8,36 (4H, m), 8,62 (1H, s), 8,68-8,71 (2H, m), 8,88-8,95 (1H, m).
115	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 6,36Hz), 2,66-2,87 (3H, m), 3,05-3,10 (1H,m), 3,92-3,97 (4H, m), 4,31-4,38 (2H, m), 4,38-4,40 (2H, m), 4,59-4,63 (1H,m), 4,69-4,75 (1H,m), 6,77 (2H, d, J= 7,95Hz), 7,14 (2H, d, J= 7,95Hz), 7,16-7,23 (6H, m), 7,38 (2H, d, J = 7,82Hz), 7,55 (2H, d, J= 7,95Hz), 7,74 (1H, d, J= 11,13Hz), 8,40 (3H,s, ancho), 8,63-8,67 (1H, m), 8,91 (1H, d, J= 2,69Hz), 9,05 (1H, J = 8,68Hz), 9,20 (1H, d, J = 2,2Hz).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
116	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28(3H, t, J= 6,57Hz), 2,61-2,67 (1H, m), 2,79-2,85 (2H, m), 3,08-3,12 (1H,m), 3,92-3,98 (4H, m), 4,31 (2H, d, J = 6,57Hz), 4,53-4,58 (1H,m), 4,67-4,71 (1H, m), 6,66 (2H, d, J= 8,09Hz), 6,74 (2H, d, J= 8,23Hz), 7,14 (1H, d, J= 5,47Hz), 7,22-7,25 (2H, m), 7,30-7,35 (4H, m),7,39 (2H, d, J = 8,09Hz), 7,82 (1H, d, J= 7,66Hz), 7,86 (1H, d, J= 5,47Hz), 8,35 (3H,s, ancho), 8,69(1H, t, J = 6,57Hz), 8,76 (1H, d, J= 8,21Hz).
117	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,38 (3H, s), 2,62 (1H, d, J = 10,3 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 14,3 Hz, 4,2 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 10,1 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 13,6 Hz, 4,5 Hz), 3,95 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,98 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,26 - 4,37 (2H, m), 4,52 - 4,62 (2H, m), 6,75 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 - 7,12 (1H, m), 7,23 - 7,28 (6H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,26 (2H, s ancho), 8,62 (2H, d, J = 7,6 Hz), 9,01 (1H, s)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
118	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,64 - 2,67 (2H, m), 2,81(1H, dd, J = 13,5 Hz, 10,1 Hz), 3,04 (1H, dd, J = 13,5, 4,6 Hz), 3,93 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,97 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,30 (2H, dd, J = 5,5 Hz, 3,5 Hz), 4,54 - 4,63 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J = 3,5 Hz, 1,9 Hz), 6,7 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,16 - 7,28 (7H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,81 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,28 (2H, s ancho), 8,60 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz)
119	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,22 (3H, s), 2,65 (1H, dd, J = 13,6 Hz, 9,3 Hz), 2,72 (1H, dd, J = 13,8 Hz, 4,2 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 10,2 Hz), 3,08 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 4,5 Hz), 3,94 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,98 (2H, s ancho), 4,31 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,52 - 4,59 (2H, m), 6,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,91(1H, d, J = 5,0 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 - 7,21 (1H, m), 7,23 - 7,30 (6H, m), 7,38 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,23 (2H, s ancho), 8,62 (2H, d, J = 9,6 Hz)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
120	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27(3H,t,J= 7,0Hz), 2,70-2,75(1H,m), 2,80-2,86(2H,m), 3,07-3,11(1H,m), 3,88(3H,s), 3,92(2H,q,J= 6,9Hz), 3,97(2H,q,J= 5,7Hz), 4,31(2H,d,J= 6,1Hz), 4,52-4,58(1H,m), 4,67-4,72(1H,m), 6,65(2H,d,J= 8,6Hz), 6,76(2H,d,J= 8,4Hz), 7,02-7,04(1H,m), 7,21-7,34(7H,m), 7,37(2H,d,J= 8,1Hz), 7,53-7,55(1H,m), 7,85-7,88(1H,m), 8,23(2H,s), 8,27(1H,d,J= 8,1Hz), 8,67(1H,t,J= 5,9Hz), 8,71(1H,d,J= 8,4Hz).
121	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28(3H,t,J= 6,9Hz), 2,66-2,75(2H,m), 2,80-2,86(1H,m), 3,03-3,08(1H,m), 3,87(3H,s), 3,91-4,00(4H,m), 4,30-4,38(2H,m), 4,59-4,68(2H,m), 6,77(2H,d,J= 8,6Hz), 7,16(1H,s), 7,18-7,21(2H,m), 7,23-7,27(6H,m), 7,38(2H,d,J= 8,2Hz), 7,70(1H,t,J= 4,2Hz), 8,24(2H,s), 8,44(1H,d,J= 2,9Hz), 8,51(1H,d,J= 1,6Hz),, 8,62-8,64(2H,m), 8,79(1H,d,J= 8,4Hz).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
122	d ⁶ -DMSO	δ: 1,29(3H,t,J= 7,0Hz), 2,56-2,62(1H,m), 2,73-2,84(2H,m), 3,07-3,11(1H,m), 3,89(3H,s), 3,94(2H,q,J= 7,0Hz), 3,98(2H,s), 4,30(2H,d,J= 6,0Hz), 4.,49-4,55(1H,m), 4,65-4,70(1H,m), 6,67(4H,s), 7,11(1H,d,J= 5,4Hz), 7,20-7,25(3H,m), 7,29-7,35(4H,m), 7,37(2H,d,J= 8,1Hz), 7,47(1H,d,J= 7,4Hz), 7,72(1H,d,J= 5,5Hz), 8,18(2H,s), 8,63(1H,t,J= 6,0Hz), 8,67(1H,d,J= 8,5Hz).
123	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28(3H,t,J= 7,0Hz), 2,58-2,70(2H,m), 2,79-2,85(1H,m), 3,03-3,08(1H,m), 3,87(3H,s), 3,93(2H,q,J= 7,0Hz), 3,99(2H,q,J= 5,5Hz), 4,26-4,38(2H,m), 4,59-4,65(2H,m), 6,76(2H,d,J= 8,6Hz), 7,08(1H,s), 7,15(2H,d,J= 8,3Hz), 7,18-7,27(8H,m), 7,36(2H,d,J= 8,0Hz), 8,19(2H,s), 8,25(1H,d,J= 5,2Hz), 8,59-8,62(2H,m), 8,72(1H,d,J= 8,1Hz).
124	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28(3H, t, J= 6,84Hz), 2,13 (3H, s), 2,56-2,59 (1H, m), 2,69-2,74 (1H, m), 2,78-2,84 (1H, m), 3,05-3,10 (1H,m), 3,91-4,00 (4H, m), 4,30 (2H, d, J = 5,82Hz), 4,52-4,64 (2H,m), 5,91 (1H, s) 6,71 (2H, d, J= 8,66Hz), 6,77 (1H, t, J= 2,36Hz), 6,92 (2H, d, J= 7,78Hz), 7,18-7,28 (8H, m), 7,34 (2H, d, J = 8,49Hz), 8,09 (3H,s, ancho), 8,60-8,64(2H, m).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
125	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,67 - 2,69 (2H, m), 2,82 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 10,0 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,6 Hz, 6,4 Hz), 3,93 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,97 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,31 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,47 - 4,57 (2H, m), 6,57 (1H, d, J = 5,4 Hz), 6,71 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 - 7,27 (10H m), 7,38 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,28 (2H, s ancho), 8,51 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,61 (1H, t, J = 6,0 Hz)
126	d ⁶ -DMSO	δ: 0,80-0,85(2H,m), 1,02-1,12(4H,m), 1,22-1,32(1H,m), 1,41-1,48(1H,m), 1,53-1,62(5H,m), 2,76-2,82(1H,m), 3,09-3,13(1H,m), 3,95(2H,s), 4,28-4,35(2H,m), 4,37-4,43(1H,m), 4,46-4,52(1H,m), 7,15-7,27(7H,m), 7,34-7,37(2H,m), 7,39-7,46(2H,m), 7,48-7,54(1H,m), 7,80-7,83(2H,m), 8,21(2H,s), 8,51(2H,d,J= 7,8Hz), 8,59(1H,t,J= 6,1Hz).
127	d ⁶ -DMSO	δ: 2,62-2,69 (2H, m), 2,71-2,77 (1H, m), 2,96-3,01(1H, m), 3,87 (2H, d, J= 4,56Hz), 4,22-4,25 (2H, m), 4,49-4,61 (2H,m), 7,10-7,22 (10H, m), 7,30-7,36 (4H, m), 7,40-7,48 (1H, m), 7,67 (2H, d, J = 6,61Hz), 8,30 (3H,s, ancho), 8,47 (1H, d, J= 8,82Hz), 8,56-8,62 (2H, m).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
128	d ⁶ -DMSO	δ: 2,70 (2H, d, J = 7,21Hz), 2,78-2,85 (1H, m), 3,03-3,07 (1H, m), 3,95 (2H, d, J= 8,78Hz), 4,27-4,36 (2H, m), 4,55-4,63 (2H,m), 6,84 (2H, d, J= 8,52Hz), 7,05-7,29 (12H, m), 7,37-7,44 (6H, m), 7,74 (2H, d, J= 7,52Hz), 8,34 (3H,s, ancho), 8,50 (1H, d, J= 7,57Hz), 8,58 (1H, d, J= 8,77Hz), 8,63-8,66 (2H, m).
129	d ⁶ -DMSO	δ: 2,61-2,63 (2H, m), 2,70-2,77 (1H, m), 2,95-3,00 (1H, m), 3,88 (2H, d, J= 6,26Hz), 4,18-4,29 (2H, m), 4,47-4,54 (2H,m), 4,91 (1H, s), 6,76 (2H, d, J= 8,18Hz), 7,07-7,18 (9H, m), 7,26-7,36 (4H, m), 7,66-7,68 (2H, m), 8,24 (3H,s, ancho), 8,42 (1H, d, J= 8,17Hz), 8,50 (1H, d, J= 8,02Hz), 8,53-8,58 (1H, m).
130	d ⁶ -DMSO	δ: 2,65 (2H, d, J = 5,97Hz), 2,79-2,85 (1H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,95 (2H, s), 4,31 (2H, s), 4,55 (2H, s, ancho), 6,58 (2H, d, J= 7,55Hz), 7,01 (2H, d, J= 7,12Hz), 7,18-7,24 (10H, m), 7,37-7,50 (7H, m), 7,74 (2H, d, J= 7,10Hz), 8,32 (3H,s, ancho), 8,46 (1H, d, J= 9,60Hz), 8,53 (1H, d, J= 9,60Hz), 8,61 (1H, s).
131	d ⁶ -DMSO	δ: 1,43 (3H, t, J= 6,97Hz), 2,88 (2H, d, J= 6,67Hz), 2,95-3,06 (2H, m), 3,14-3,23 (2H, m), 4,06-4,12 (2H, m), 4,39-4,49 (2H, m), 4,75-4,78 (2H, m), 6,91 (2H, d, J= 8,95Hz), 7,31 (2H, m), 7,37-7,46 (9H, m), 7,54-7,67 (5H, m), 7,89-7,98 (2H, m), 8,46 (2H, s, ancho), 8,65-8,81 (3H, m).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
132	d ⁶ -DMSO	δ: 2,68 (2H, d, J = 7,36Hz), 2,79-2,98 (1H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,96 (2H, s), 4,21-4,32 (2H, m), 4,59-4,61 (2H,m), 5,00 (2H, s), 6,84 (2H, d, J= 8,15Hz), 7,14-7,24 (12H, m), 7,35-7,40 (5H, m), 7,67-7,76 (2H, m), 7,82-7,88 (2H, m), 8,24 (1H,s, ancho), 8,47-8,64 (4H, m).
133	d ⁶ -DMSO	δ: 0,81(3H,d,J= 6,3Hz), 0,87(3H,d,J= 6,3Hz), 1,27-1,39(2H,m), 1,45-1,52(1H,m), 2,81-2,87(1H,m), 3,20-3,24(1H,m), 4,02(2H,s), 4,35-4,44(3H,m), 4,52-4,58(1H,m), 7,22-7,35(7H,m), 7,43(2H,d,J= 8,1Hz), 7,48-7,52(2H,m), 7,58-7,64(1H,m), 7,87-7,89(2H,m), 8,30(2H,s), 8,59-8,69(3H,m).
134	d ⁶ -DMSO	δ: 2,70 (2H, d, J = 7,36Hz), 2,78-2,84 (1H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,97 (2H, s), 4,11-4,34 (2H, m), 4,59-4,63 (2H,m), 5,14 (2H, s), 6,90 (2H, d, J= 8,21Hz), 7,11-7,30 (11H, m), 7,36-7,54 (5H, m), 7,67-7,75 (2H, m), 7,80-7,88 (2H, m), 8,47-8,58 (4H, m).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
135	d ⁶ -DMSO	δ: 2,20 (3H, s), 2,71 (2H, d, J = 7,81Hz), 2,79-2,85 (1H, m), 3,03-3,07(1H,m), 3,93-3,96 (2H, m), 4,25-4,36 (2H, m), 4,55-4,65 (2H,m), 7,00 (2H, d, J= 9,01Hz), 7,12 (2H, d, J= 7,78Hz), 7,18 (2H, d, J= 7,79Hz), 7,22-7,24 (4H, m), 7,38 (2H, d, J= 6,49Hz), 7,42 (2H, d, J= 7,79Hz), 7,48-7,50 (1H, m), 7,74-7,76 (2H,m), 8,33 (3H,s, ancho), 8,51 (1H, d, J= 7,79Hz), 8,58 (1H, d, J= 7,79Hz), 8,62-8,65 (1H, m).
136	d ⁶ -DMSO	δ: 2,70 (2H, d, J = 7,28Hz), 2,74-2,85 (1H, m), 3,04-3,08 (1H, m), 3,95 (2H, s), 4,27-4,36 (2H, m), 4,58-4,62 (2H,m), 5,03 (2H, s), 6,85 (2H, d, J= 8,21Hz), 7,15-7,24 (11H, m), 7,37-7,52 (5H, m), 7,56-7,61 (1H, m), 7,75 (2H, d, J = 8,22Hz), 8,34 (3H, s, ancho), 8,50(1H, d, J= 7,02Hz), 8,58(1H, d, J= 9,38Hz), 8,62-8,65 (1H, m).
137	d ⁶ -DMSO	δ: 2,66-2,69 (2H, m), 2,81 (1H, dd, J = 13,5, 10,0Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,6, 4,7Hz), 3,69 (2H, s), 3,77 (3H, s), 4,23-4,33 (2H, m), 4,58-4,67 (2H, m), 6,68 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,07-7,25 (11H, m), 7,43 (2H, t, J = 7,3Hz), 7,49-7,55 (2H, m), 7,75 (2H, d, J = 7,2Hz), 8,00 (1H, d, J = 1,8Hz),8,49-8,57 (3H, m).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
138	d ⁶ -DMSO	δ: 2,69-2,71 (1H, m), 2,79-2,85 (1H, m), 3,03-3,07(1H,m), 3,67 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,26-4,32 (2H, m), 4,55-4,63 (2H,m), 6,76 (2H, d, J= 8,52Hz), 7,14-7,25 (9H, m), 7,36-7,44 (4H, m), 7,48-7,52 (1H,m), 7,74-7,76 (2H,m), 8,29 (3H,s, ancho), 8,56 (1H, d, J= 1,68Hz), 8,613-8,64 (2H, m).
139	d ⁶ -DMSO	δ: 2,82-2,85 (3H, m), 3,03-3,08 (1H,m), 3,93-3,98 (2H, m), 4,26-4,31 (2H, m), 4,56-4,69 (2H,m), 7,11-7,26 (12H, m), 7,37-7,43 (4H, m), 7,48-7,51 (1H,m), 7,73-7,75 (2H,m), 8,32 (3H,s, ancho), 8,53-8,65 (2H, m).
140	d ⁶ -DMSO	δ: 1,09 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,50-2,66 (2H, m), 3,05 (1H, dd, J = 13,4, 10,4Hz), 3,26-3,32 (1H, m), 3,45-3,54 (2H, m), 3,74 (2H, q, J = 7,0Hz), 4,09-4,15 (2H, m), 4,33-4,38 (1H, m), 4,65-4,71 (1H, m), 6,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,16-7,35 (5H, m), 7,53-7,58 (4H, m), 7,95-8,20 (3H, br m), 8,48-8,56 (3H, m), 8,64 (1H, d, J = 8,5Hz).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
141	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26(3H,t,J= 7,0Hz), 2,65-2,84(3H,m), 3,03-3,08(1H,m), 3,92(2H,q,J= 7,0Hz), 3,96(2H,s), 4,27-4,35(2H,m), 4,57-4,63(2H,m), 6,75(2H,d,J= 8,7Hz), 7,16(2H,d,J= 8,6Hz), 7,23(1H,dd,J= 8,3,1,7Hz), 7,27(2H,d,J= 8,1Hz), 7,37-7,51(6H,m), 7,55(1H,d,J= 1,8Hz), 7,73-7,75(2H,m), 8,24(2H,s), 8,50(1H,d,J= 8,1Hz), 8,67-8,71(2H,m).
142	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26(3H,t,J= 6,9Hz), 2,67-2,83(3H,m), 3,01-3,05(1H,m), 3,89-3,95(4H,m), 4,27-4,35(2H,m), 4,53-4,63(2H,m), 6,75(2H,d,J= 8,5Hz), 7,14(2H,d,J= 8,5Hz), 7,20-7,26(5H,m), 7,37-7,44(4H,m), 7,50(1H,t,J= 7,3Hz), 7,66-7,72(1H,m), 7,75(2H,d,J= 7,4Hz), 8,31(2H,s), 8,53(1H,d,J= 8,1Hz), 8,62(1H,d,J= 8,7Hz), 8,69(1H,t,J= 5,9Hz).
143	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 6,93Hz), 2,70 (2H, d, J= 7,52Hz), 2,89-2,95 (1H, m), 3,12-3,17 (1H, m), 3,89-3,94 (2H, m), 3,95 (2H, s), 4,31 (2H, d, , J= 5,38Hz), 4,56-4,66 (2H,m), 6,74 (2H, d, J= 8,52Hz), 7,12 (2H, d, J= 6,93Hz), 7,26 (2H, d, J= 9,72Hz), 7,38-7,44 (5H, m), 7,50-7,54 (3H, m), 7,75 (2H, d, J = 8,31Hz), 8,34 (3H, s, ancho), 8,51 (1H, d, J= 8,32Hz), 8,62 (1H, d, J= 8,32Hz), 8,68-8,71 (1H, m).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
144	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 6,93Hz), 2,65 (2H, d, J= 6,98Hz), 2,89-2,95 (1H, m), 3,16-3,21 (1H, m), 3,91-3,96 (2H, m), 4,32 (2H, J= 5,82Hz), 4,57-4,66 (2H, m), 6,73 (2H, d, J= 8,54Hz), 7,13 (2H, d, J= 9,08Hz), 7,27 (2H, d, J= 8,01Hz), 7,39-7,44 (8H, m), 7,50-7,57 (1H, m), 7,68-7,71 (1H, m), 7,73-7,75 (2H, m), 8,44-8,50 (4H, m), 8,72-8,76 (2H, m).
145	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,64 (2H, d, J = 7,2Hz), 2,82 (1H, dd, J = 13,5, 10,3Hz), 3,07 (1H, dd, J = 13,6, 4,2Hz), 3,81 (2H, s), 3,92 (2H, q, J = 7,0Hz), 4,26-4,35 (2H, m), 4,55-4,65 (2H, m), 5,70-6,60 (2H, br s), 6,75 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,14-7,34 (7H, m), 7,39-7,51 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 7,7Hz), 7,73 (2H, d, J = 7,2Hz), 8,39 (1H, dd, J = 4,8, 1,4Hz), 8,46 (1H, d, J = 1,6Hz), 8,52 (1H, d, J = 8,0Hz), 8,62 (1H, t, J = 6,0Hz), 8,68 (1H, d, J = 8,8Hz).
146	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26(3H,t,J= 7,0Hz), 2,69-2,77(3H,m), 2,94-2,99(1H,m), 3,65(3H,s), 3,92(2H,q,J= 7,0Hz), 3,96(2H,s), 4,25-4,35(2H,m), 4,49-4,54(1H,m), 4,57-4,63(1H,m), 6,75(4H,dd,J= 8,6,1,7Hz), 7,13-7,18(4H,m), 7,25(2H,d,J= 8,1Hz), 7,36(2H,d,J= 8,1Hz), 7,40-7,44(2H,m),7,48-7,52(1H,m), 7,72-7,75(2H,m), 8,19(2H,s), 8,48-8,53(2H,m), 8,62(1H,t,J= 6,0Hz).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
147	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,69 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,83 (1H, dd J = 13,6, 10,0 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 13,7, 4,5 Hz), 3,87 (2H,s), 3,92 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,26-4,31(2H, m), 4,55-4,60 (1H, m), 4,62-4,67 (1H, m), 6,51-6,79 (1H, m), 6,75 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,13-7,19 (3H, m), 7,20-7,22 (4H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,40-7,44 (3H, m), 7,45-7,52 (1H, m), 7,71-7,75 (2H, m), 8,36-8,39 (2H, m), 8,50-8,61 (3H, m).
148	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 6,93Hz), 2,70 (2H, d, J= 7,09Hz), 2,89-2,95 (1H, m), 3,12-3,17 (1H, m), 3,89-3,94 (2H, m), 3,95 (2H, s), 4,31-4,32 (2H, m), 4,56-4,66 (2H,m), 6,74 (2H, d, J= 7,19Hz), 7,12 (2H, d, J= 8,40Hz), 7,26 (2H, d, J= 8,40Hz), 7,38-7,44 (5H, m), 7,50-7,54 (3H, m), 7,74-7,76 (2H, m), 8,35 (3H, s, ancho), 8,51 (1H, d, J= 7,2Hz), 8,62 (1H, d, J= 8,40Hz), 8,68-8,71 (1H, m).
149	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 6,93Hz), 2,67-2,69 (2H, m), 2,81-2,87 (1H, m), 3,06-3,10 (1H,m), 3,59 (2H, s, ancho), 3,89-3,98 (4H, m), 4,22-4,33 (2H, m), 4,57-4,62 (2H,m), 6,74 (2H, d, J= 8,52Hz), 7,13-7,16 (7H, m), 7,22-7,27 (2H,m), 7,35-7,41 (3H,m), 7,43-7,51 (1H, m), 7,72-7,81 (2H,m), 8,29-8,32 (1H,m), 8,48-8,53 (1H, m), 8,54-8,64 (1H, m).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
150	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,80 - 2,87 (2H, m), 3,07 (1H, dd, J = 14,7, 9,4 Hz), 3,27 (2H, dd, J = 14,8, 4,3 Hz), 3,32 (2H, s ancho), 3,69 (1H, s), 3,94 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,27 - 4,30 (2H, m), 4,53 - 4,58 (1H, m), 4,60 - 4,66 (1H, m), 6,78 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,86 - 6,90 (2H, m), 7,12 - 7,24 (6H, m), 7,31 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,42 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,50 (1H, q, J = 7,3 Hz), 7,73 (2H, d, J = 7,1 Hz), 8,51 (1H, t, J = 5,5 Hz), 8,57 (2H, m)
151	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,77 (2H, s ancho), 2,89 (1H, dd, J = 14,1, 9,8 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 14,1, 4,4 Hz), 3,33 (3H, s ancho), 3,65 (1H, s ancho), 3,94 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,28 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,52 - 4,58 (1H, m), 4,60 - 4,65 (1H, m), 6,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,98 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,15 (3H, s ancho), 7,18 - 7,23 (4H, m), 7,38 - 7,41 (1H, m), 7,44 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,51 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,75 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,50 (1H, s ancho), 8,57 (2H, d, J = 6,2 Hz)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
152	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,67 (1H, t, J = 1,6 Hz), 2,77 (1H, d, J = 7,3 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 14,5 Hz, 9,7 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 14,6 Hz, 4,7 Hz), 3,94 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,96 - 3,99 (2H, m), 4,31(2H, t, J = 5,7 Hz), 4,58 (1H, q, J = 7,5 Hz), 4,70 (1H, td, J = 9,1 Hz, 4,6 Hz), 6,77 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,26 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,52 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,42 (2H, d, J = 7,1 Hz), 8,05 (2H, s ancho), 8,55 (2H, d, J = 7,6 Hz), 8,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,95 (1H, d, J = 1,8 Hz)
153	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,66 - 2,72 (3H, m), 3,10 (1H, dd, J = 14,4 Hz, 9,8 Hz), 3,91 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,98 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,33 (2H, qd, J = 14,5 Hz, 6,0 Hz), 4,61 (1H, td, J = 8,7 Hz, 4,9 Hz), 4,72 (1H, td, J = 9,1 Hz, 4,7 Hz), 6,71 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,35 (3H, d, J = 7,7 Hz), 7,38 - 7,40 (2H, m), 7,42 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,49 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,73 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,06 (2H, s ancho), 8,45 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,66 - 8,72 (2H, m)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
154	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26(3H,t,J= 7,0Hz), 2,70(2H,d,J= 7,3Hz), 2,79-2,85(1H,m), 3,03-3,08(1H,m), 3,94(2H,q,J= 7,0Hz), 4,00(2H,s), 4,27-4,39(2H,m), 4,54-4,62(2H,m), 6,75(2H,d,J= 8,6Hz), 7,07-7,25(9H,m), 7,41-7,52(4H,m), 7,70-7,74(2H,m), 8,26(2H,s), 8,49(1H,d,J= 8,1Hz), 8,58(1H,d,J= 8,6Hz), 8,66(1H,t,J= 6,0Hz).
155	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26(3H,t,J= 6,9Hz), 2,72(2H,d,J= 7,2Hz), 2,80-2,86(1H,m), 3,03-3,08(1H,m), 3,92(2H,q,J= 6,9Hz), 4,06(2H,s), 4,26-4,37(2H,m), 4,53-4,62(2H,m), 6,74(2H,d,J= 8,5Hz), 7,13(2H,d,J= 8,5Hz), 7,15-7,23(6H,m), 7,38-7,43(3H,m), 7,48-7,53(2H,m), 7,75(2H,d,J= 7,3Hz), 8,49(2H,s), 8,52(1H,d,J= 8,2Hz), 8,59(1H,d,J= 8,5Hz), 8,71(1H,t,J= 5,9Hz).
156	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26(3H,t,J= 7,0Hz), 2,70(2H,d,J= 7,2Hz), 2,79-2,85(1H,m), 3,03-3,07(1H,m), 3,92(2H,q,J= 7,0Hz), 4,11(2H,s), 4,33-4,46(2H,m), 4,54-4,62(2H,m), 6,74(2H,d,J= 8,6Hz), 7,12(2H,d,J= 8,6Hz), 7,16-7,25(7H,m), 7,39-7,43(2H,m), 7,47-7,56(2H,m), 7,67-7,74(4H,m), 8,48(1H,d,J= 8,0Hz), 8,59(1H,d,J= 8,5Hz), 8,75(1H,t,J= 6,0Hz).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
157	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27(3H,t,J= 7,0Hz), 2,81-2,86(1H,m), 2,93-2,97(1H,m), 3,06-3,12(1H,m), 3,24-3,29(1H,m), 3,90-3,99(4H,m), 4,30(2H,d,J= 5,8Hz), 4,50-4,56(2H,m), 4,78-4,83(2H,m), 6,69(2H,d,J= 8,6Hz), 6,86(2H,d,J= 8,6Hz), 6,91-6,94(2H,m), 7,23(2H,d,J= 8,1Hz), 7,35-7,38(3H,m), 7,60-7,63(1H,m), 7,96-8,00(2H,m), 8,20(2H,s), 8,56(1H,d,J= 8,3Hz), 8,63(1H,d,J= 4,8Hz), 8,67(1H,d,J= 6,0Hz), 8,74(1H,d,J= 8,3Hz).
158	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,74 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,02 (2H, dd, J = 13,9 Hz, 9,4 Hz), 3,18 (1H, d, J = 13,9 Hz, 4,6 Hz), 3,66 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,93 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,27 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,52 (1H, q, J = 7,4 Hz), 4,73 - 4,79 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,13 (2H, d, J =8,6 Hz), 7,17 - 7,21 (3H, m), 7,34 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,63 (1H, td, J = 7,6 Hz, 1,7 Hz), 7,7 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,41 (2H, d, J = 6,6 Hz), 8,60 (1H, d, J = 8,4 Hz)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
159	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27(3H,t,J= 7,0Hz), 2,68-2,74(1H,m), 2,82-2,88(2H,m), 3,05-3,10(1H,m), 3,90(2H,q,J= 7,0Hz), 4,06(2H,q,J= 5,7Hz), 4,31(2H,d,J= 5,9Hz), 4,50-4,55(1H,m), 4,76-4,81(1H,m), 6,59-6,65(4H,m), 7,19-7,23(2H,m), 7,28(2H,t,J= 7,4Hz), 7,33(2H,d,J= 7,2Hz), 7,37(1H,d,J= 1,0Hz), 7,50(1H,d,J= 8,0Hz), 7,59-7,63(1H,m), 7,98-8,02(2H,m), 8,38(2H,s), 8,51(1H,d,J= 8,2Hz), 8,61(1H,d,J= 4,7Hz), 8,71-8,74(2H,m).
160	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,66Hz), 2,70 (2H, d, J = 7,60Hz), 2,94-3,00 (1H, m), 3,21-3,24 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,92-4,00 (4H, m), 4,33 (2H, d, J= 6,69Hz), 4,52 (1H, q, J = 7,45Hz), 4,66-4,69 (2H, m), 6,75 (2H, d, J = 7,79Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,68Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,45Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,82Hz), 7,38 (2H, d, J = 7,82Hz), 7,67 (1H, s, ancho), 7,74 (1H, d, J = 9,03Hz), 8,11 (1H, s, ancho), 8,22 (2H, s, ancho), 8,45 (1H, d, J = 8,34Hz), 8,68-8,69 (4H, m).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
161	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J= 6,94Hz), 2,62-2,84 (3H, m), 2,96-3,07 (1H, m), 3,90-4,02 (4H, m), 4,32 (2H, d, J= 5,8Hz), 4,60-4,67 (2H, m), 6,77(2H, d, J = 8,88Hz), 7,16 – 7,22 (1H, m), 7,26 (2H, d, J= 8,32Hz), 7,29-7,35(5H, m), 7,36 (2H, d, J= 8,32Hz), 7,64 (1H, d, J= 6,53Hz), 8,08 (3H,s, br), 8,58-8,71(3H, m), 8,82 (1H, d, J= 7,71Hz).
162	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,61 (2H, dd, J = 14,0 Hz, 4,3 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 13,7 Hz, 10,3 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 13,7 Hz, 4,5 Hz), 3,93 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,98 - 4,00 (2H, m), 4,3 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,56 (1H, td, J = 9,0 Hz, 5,0 Hz), 4,66 (1H, td, J = 9,0 Hz, 4,8 Hz), 6,75 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 (1H, dd J = 4,9, 3,7 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,36 (3H, d, J = 8,1 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 5,0 Hz, 0,7 Hz), 7,76 (1H, s ancho), 7,81 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,07 (2H, s ancho), 8,47 - 8,55 (3H, m), 8,64 (2H, t, J = 9,0 Hz)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
163	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,67 - 2,75 (2H, m), 3,03 (2H, dd, J = 13,8 Hz, 9,5 Hz), 3,21 (2H, dd, J = 14,0 Hz, 4,7 Hz), 3,93 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,99 (2H, q, J = 5,8 Hz), 4,20 - 4,40 (3H, m), 4,53 - 4,58 (1H, m), 4,77 - 4,83 (1H, m), 6,75 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,52 (2H, d, J =8,6 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,07 (2H, s ancho), 8,44 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,53 (1H, s ancho), 8,66 (2H, d, J = 7,6 Hz)
164	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,34 (3H, s), 2,74 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,9, 9,5 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 14,0, 4,7 Hz), 3,93 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,99 (2H, q, J = 5,8 Hz), 4,26 - 4,36 (2H, m), 4,54 (1H, dd, J = 14,5, 7,7 Hz), 4,79 (1H, td, J = 8,9 Hz, 4,8 Hz), 6,75 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (4H, d, J = 8,0 Hz), 7,30 (1H, s ancho), 7,34 (3H, d, J = 8,0 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,76 (1H, s ancho), 8,09 (2H, s ancho), 8,45 (2H, t, J = 6,0 Hz), 8,54 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,64 (1H, d, J = 8,3 Hz)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
165	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28(3H,t,J= 6,9Hz), 2,71-2,92(3H,m), 3,06-3,10(1H,m), 3,92(2H,q,J= 6,9Hz), 3,96-4,01(2H,m), 4,31(2H,d,J= 5,8Hz), 4,53-4,59(1H,m), 4,75-4,80(1H,m), 6,57-6,72(4H,m), 7,27(2H,d,J= 8,0Hz), 7,30-7,33(1H,m), 7,37(2H,d,J= 8,0Hz), 7,55(1H,d,J= 8,2Hz), 7,59-7,63(1H,m), 7,64(1H,s), 7,98-8,01(2H,m), 8,13(2H,s), 8,47(1H,d,J= 8,2Hz), 8,62(1H,d,J= 4,7Hz), 8,65-8,67(1H,m), 8,77(1H,d,J= 8,2Hz).
166	d ⁶ -DMSO	δ: 0,85 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,02 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,63 - 2,68 (1H, m), 2,99 (2H, dd, J = 14,0 Hz, 9,6 Hz), 3,20 (1H, dd, J = 13,9, 4,8 Hz), 3,95 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,00 (2H, q, J = 6,0 Hz), 4,28 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,32 - 4,35 (1H, m), 4,74 (1H, td, J = 8,9 Hz, 4,8 Hz), 6,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 7,24 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,12 Hz), 7,74 (1H, s ancho), 7,97 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,08 (2H, s ancho), 8,51 (3H, d, J = 4,2 Hz)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
167	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27(3H,t,J= 6,9Hz), 2,65-2,89(3H,m), 3,05-3,10(1H,m), 3,93(2H,q,J= 6,9Hz), 4,00(2H,q,J= 5,4Hz), 4,27-4,40(2H,m), 4,58-4,70(2H,m), 6,76(2H,d,J= 8,5Hz), 7,08(1H,s), 7,11(1H,d,J= 2,8Hz), 7,16-7,29(7H,m), 7,51(1H,t,J= 8,0Hz), 7,95(2H,s), 8,47(2H,s), 8,72-8,78(2H,m), 8,87(2H,s), 9,19(1H,d,J= 7,7Hz).
168	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27(3H,t,J= 7,0Hz), 2,69-2,74(1H,m), 2,82-2,93(2H,m), 3,05-3,10(1H,m), 3,90(2H,q,J= 7,0Hz), 4,01(2H,q,J= 5,7Hz), 4,32(2H,d,J= 6,0Hz), 4,51-4,56(1H,m), 4,76-4,79(1H,m), 6,60-6,67(3H,m), 7,06-7,09(2H,m), 7,18-7,22(2H,m), 7,28(2H,t,J= 7,4Hz), 7,33(2H,d,J= 3,8Hz), 7,46(1H,t,J= 7,8Hz), 7,59-7,63(1H,m), 7,96-7,99(2H,m), 8,31(2H,s), 8,50(1H,d,J= 8,2Hz), 8,60-8,62(1H,m), 8,71-8,74(2H,m).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
169	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26-1,30(3H,m), 2,60-2,84(3H,m), 3,03-3,07(1H,m), 3,93(2H,q,J= 7,0Hz), 4,00(2H,q,J= 5,4Hz), 4,32(2H,d,J= 5,8Hz), 4,56-4,66(2H,m), 6,76(2H,d,J= 8,6Hz), 7,11-7,13(1H,m), 7,16(2H,d,J= 8,5Hz), 7,23(1H,dd,J= 8,3,1,8Hz), 7,28(2H,d,J= 8,0Hz), 7,38(2H,d,J= 8,0Hz), 7,48(1H,d,J= 8,2Hz) 7,55(1H,d,J= 1,7Hz), 7,73(1H,dd,J= 5,0,0,7Hz), 7,81(1H,d,J= 3,2Hz), 8,17(2H,s), 8,53(1H,d,J= 8,3Hz), 8,63-8,66(2H,m).
170	d ⁶ -DMSO	δ: 0,84 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,00 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,43 - 2,47 (1H, m), 2,61 (1H, dd, J = 13,7 Hz, 4,8 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 13,6 Hz, 10,2 Hz), 3,20 (1H, dd, J = 13,8 Hz, 4,4 Hz), 3,97 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,99 (2H, q, J = 5,5 Hz), 4,30 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,35 (1H, td, J = 8,4, 5,2 Hz), 4,62 (1H, td, J = 9,3, 4,6 Hz), 6,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,71 (1H, s ancho), 8,00 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,12 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,27 (2H, s ancho), 8,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,65 (1H, s ancho), 8,66 (2H, s ancho)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
171	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28(3H,t,J= 7,0Hz), 2,62-2,68(1H,m), 2,75-2,85(2H,m), 3,03-3,08(1H,m), 3,94(2H,q,J= 7,0Hz), 3,97-4,02(2H,m), 4,28-4,38(2H,m), 4,63-4,67(2H,m), 6,77(2H,d,J= 8,6Hz), 7,17(2H,d,J= 8,5Hz), 7,22-7,25(1H,m), 7,28(2H,d,J= 8,1Hz), 7,38(2H,d,J= 8,0Hz), 7,50(1H,d,J= 8,2Hz), 7,55(1H,d,J= 1,4Hz), 7,65(2H,d,J= 5,8Hz), 7,71-7,78(1H,m), 8,12(2H,s), 8,62-8,73(3H,m), 8,81(1H,d,J= 8,4Hz).
173	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 6,82Hz), 2,61-2,71 (2H, m), 2,85-2,91 (1H, m), 3,02-3,14 (1H, m), 3,93-4,01 (4H, m), 4,32-4,34 (2H, m), 4,56-4,69 (2H, m), 6,76 (2H, d, J = 8,67Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,67Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,67Hz), 7,36 (2H, d, J = 7,51Hz), 7,40-7,47 (1H, m), 7,51 (2H, d, J = 8,48Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,51Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,09Hz), 8,12 (2H, s, br), 8,48-8,58 (2H, m), 8,62-8,68(3H, m).
174	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28(3H, t, J= 7,05Hz), 2,65-2,71 (1H, m), 2,79-2,82 (1H, m), 3,04-3,07 (1H, m), 3,28-3,31 (1H,m), 3,91-3,99 (4H, m), 4,31 (2H, s), 4,58-4,60 (1H,m), 4,74-4,75 (1H,m), 6,75 (2H, d, J= 8,13Hz), 7,14 (2H, d, J= 9,73Hz), 7,27 (2H, d, J= 8,41Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,41Hz), 7,85-7,88 (1H, m),8,34-8,42 (4H, m), 8,72-8,83 (5H, m), 9,08 (1H, d, J= 8,41Hz).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
175	d ⁶ -DMSO	δ: 1,29 (3H, t, J = 6,75 Hz), 2,61-2,64 (1H, m), 2,78-2,83 (1H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 3,92-4,00 (4H, m), 4,32 (2H, d, J = 5,78Hz), 4,60-4,65 (2H, m), 6,71 (2H, d, J = 8,18 Hz), 6,87 (2H, d J = 8,56 Hz), 7,14 (1H, d, J = 5,45 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,56 Hz), 7,37 (2H, d, J = 7,78 Hz), 7,49-7,52 (1H, m), 7,83-7,90 (2H, m), 8,10 (3H, s, br), 8,54 (1H, d, J = 4,69Hz), 8,60 - 8,66 (2H, m), 8,77 (1H, d, J = 8,63 Hz).
176	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,66 - 2,77 (2H, m), 2,98 (1H, dd, J = 14,5 Hz, 9,6 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 14,5 Hz, 4,6 Hz), 3,91 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,98 (2H, q, J = 5,7 Hz), 4,32 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,62 (2H, qd, J = 9,3 Hz, 4,6 Hz), 6,69 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,99 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,08 (3H, d, J = 8,7 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,33 (3H, dd, J = 8,0 Hz, 6,1 Hz), 7,42 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,51 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,73 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,06 (2H, s ancho), 8,39 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,52 (1H, d, J = 6,5 Hz), 8,61 (1H, t, J = 4,9 Hz), 10,82 (1H, s ancho)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
177	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,32 - 2,34 (1H, m), 2,66 (2H, t, J = 1,7 Hz), 2,85 (1H, d, J = 7,44 Hz), 2,91 - 3,03 (1H, m), 3,17 (1H, dd, J = 15,2 Hz, 5,0 Hz), 3,94 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,98 - 4,00 (1H, br.m), 4,20 (1H, d, J = 6,2 Hz), 4,55 (1H, q, J = 7,4 Hz), 4,62 - 4,68 (1H, m), 6,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,34 - 7,38 (2H, m), 7,44 (2H, q, J = 8,0 Hz), 7,51 - 7,56 (1H, m), 7,72 - 7,78 (2H, m), 8,08 (2H, s ancho), 8,52 (1H, t, J = 6,6 Hz), 8,59 - 8,66 (2H, m), 8,97 (1H, s ancho), 14,02 (1H, s ancho), 14,18 (1H, s ancho)
178	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,66 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 13,5, 3,6 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 14,4, 9,8 Hz), 3,29 (1H, d, J = 4,9 Hz), 3,66 (2H, s), 3,92 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,30 (2H, qd, J = 15,2, 5,7 Hz), 4,66 (1H, td, J = 9,1, 4,4 Hz), 4,75 (1H, td, J = 9,0, 5,0 Hz), 6,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (5H, dd, J = 8,3, 5,1 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,35 - 7,44 (4H, m), 7,61 (2H, dd, J = 4,5, 1,5 Hz), 7,97 (2H, t, J = 9,4 Hz), 8,62 (1H, s ancho), 8,67 (2H, dd, J = 4,5, 1,5 Hz), 8,71 (1H, s ancho), 8,80 (1H, s ancho)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
179	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,02 (3H, s), 2,68 - 2,74 (2H, m), 2,83 (1H, dd, J = 13,6, 10,0 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,5, 4,6 Hz), 3,93 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,98 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,32 (2H, qd, J = 15,3, 6,0 Hz), 4,55 - 4,64 (2H, m), 6,73 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 - 7,27 (7H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,69 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,22 (2H, s ancho), 8,58 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,65 (1H, t, J = 5,7 Hz), 10,70 (1H, s)
180	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J= 7,09Hz), 2,72-2,74 (2H, m), 2,84-2,90 (1H, m), 3,09-3,16 (1H,m), 3,59 (2H, s, br), 3,91-3,98 (4H, m), 4,29-4,33 (2H, m), 4,57-4,67 (2H,m), 6,76 (2H, d, J= 8,79Hz), 7,01-7,16 (7H, m), 7,22-7,27 (2H,m), 7,35-7,41 (3H,m), 7,43-7,51 (1H, m), 7,76 (2H, d, J = 7,19Hz), 8,37 (3H, s, br), 8,57 (1H, d, J = 7,97Hz), 8,64-8,69 (1H, m).
181	d ⁶ -DMSO	δ: 1,30 (3H, t, J = 7,21 Hz), 2,22 (3H, s), 2,56-2,78 (2H, m), 2,96-3,08 (1H, m), 3,23-3,28 (1H, m), 3,95-4,00 (4H, m), 4,32 (2H, d, J = 5,60Hz), 4,49-4,54 (1H, m), 4,66-4,72 (1H, m), 6,76 (2H, d, J = 8,32 Hz), 6,91 (1H, d J = 5,14 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,69Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,90 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,30 Hz), 7,56 (1H, d, J = 5,14Hz), 7,72 (1H, s, br), 7,88 (1H, d, J = 7,61?Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,61Hz), 8,27 (3H, s, br), 8,67 - 8,74 (3H, m).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
182	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28(3H,t,J= 7,0Hz), 2,29(3H,s), 2,69(2H,d,J= 7,2Hz), 2,80-2,86(1H,m), 3,04-3,09(1H,m), 3,91-3,97(4H,m), 4,24-4,34(2H,m), 4,56-4,63(2H,m), 6,76(2H,d,J= 8,7Hz), 7,08-7,31(10H,m), 7,41-7,45(2H,m), 7,50-7,53(1H,m), 7,74-7,76(2H,m), 8,15(2H,s), 8,48(1H,d,J= 8,0Hz), 8,57-8,61(2H,m.
183	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,76 (2H, d, J = 5,8 Hz), 3,06 (2H, dd, J = 14,5, 9,5 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 14,5, 4,5 Hz), 3,94 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,98 (1H, d, J = 5,7 Hz), 4,29 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,44 - 4,50 (1H, m), 4,65 (1H, td, J = 8,8, 4,9 Hz), 6,33 (2H, br,s), 6,55 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,29 (1H, s), 7,34 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,07 (2H, br,s), 8,52 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,97 (1H, d, J = 1,8 Hz.
184	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,35 (1H, s), 1,89 (3H, s), 2,72 (1H, dd, J = 14,7, 7,9 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 13,7, 4,7 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 14,4, 9,8 Hz), 3,24 (1H, dd, J = 14,7, 4,6 Hz), 3,67 (2H, s), 3,94 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,25 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,65-4,70 (2H, m), 6,72 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,11 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,14 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,22 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,85 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,51 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,04 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
185	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28(3H,t,J= 6,9Hz), 2,34(3H,s), 2,77(2H,d,J= 7,3Hz), 3,05(1H,dd,J=14,6,9,6Hz), 3,22(1H,dd,J=14,6,4,7Hz), 3,93(2H,q,J=7,0Hz), 3,97(2H,m), 4,3(2H,dd,J=5,0,4,9Hz), 4,56(1H,dd,J=14,8,7,6), 4,66-4,71(1H,m), 6,76(2H,d,J= 8,7Hz), 7,15(2H,d,J=8,6Hz), 7,22-7,26(4H,m), 7,34(2H,d,J=8,2Hz), 7,66(2H,d,J=8,2Hz), 8,08(3H,br s), 8,47(1H,d,J=7,8Hz), 8,54(1H,d,J=6,0), 8,58(1H,d,J= 8,3Hz), 8,95(1H,d,J=2,0Hz).
186	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,12 (3H, s), 2,26-2,67 (1H, m), 2,74 (1H, dd, J = 13,7, 4,7 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 14,5, 10,1 Hz), 3,35 (1H, d, J = 5,6 Hz), 3,65 (2H, s), 3,89 (2H, q, J =7,0 Hz), 4,27 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,64 (2H, dd, J = 7,5, 4,7 Hz), 5,90 (1H, br,s), 6,59 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,76 (1H, t, J = 2,5 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,24 (1H, br,s), 7,36-7,45 (3H, m), 7,97 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,64 (1H, br,s), 8,68 (1H, d, J = 7,2 Hz), 11,12 (1H, br,s)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
187	d ⁶ -DMSO	δ: 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,14 (3H, s), 2,66 (1H, dd, J = 13,1, 9,0 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 13,7, 4,5 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 14,2, 10,0 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 14,2, 4,4 Hz), 3,66 (2H, s), 3,95 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,26 (2H, d, J = 4,6 Hz), 4,51 (1H, td, J = 9,0, 4,8 Hz), 4,61-4,67 (1H, m), 5,91 (1H, s), 6,75 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,77 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,02 (3H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,15 (2H, br,s), 7,21 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 4,8, 2,9 Hz), 8,32 (1H, s), 8,49 (1H, br,s), 8,57 (1H, d, J = 7,0 Hz), 11,11 (1H, s)
188	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,01 (3H, s), 2,08 (1H, s), 2,66-2,72 (1H, m), 2,76-2,80 (1H, m), 3,12 (1H, dd, J = 14,4, 9,6), 3,67 (1H, s), 3,90 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 17,3, 6,1 Hz), 4,28-4,31 (2H, m), 4,35 (1H, dd, J = 13,5, 6,8 Hz), 4,59 (1H, br,s), 4,71-4,76 (1H, m), 6,66 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (3H, d, J = 7,6 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,31-7,42 (4H, m), 7,67 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,97 (2H, dd, J = 12,2, 8,0 Hz), 8,05 (br,s, 1H), 8,60 (2H, br,d, J = 7,1 Hz), 10,66 (1H, br,s)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
189	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 6,70Hz), 2,33 (3H, s), 2,69 (2H, d, J = 7,51Hz), 2,91-2,99 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 3,92-4,00 (4H, m), 4,33 (2H, d, J = 5,94Hz), 4,52-4,61 (1H, m), 4,63-4,69 (1H, m), 6,76 (2H, d, J = 8,67Hz), 7,15 (2H, d, J = 7,86Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,096Hz), 7,31 (2H, d, J= 6,36Hz), 7,36 (2H, d, J = 7,51Hz), 7,47-7,53 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,51Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,341Hz), 8,11 (3H, s, br), 8,45 (1H, d, J = 7,86Hz), 8,53 (2H, d, J = 4,72Hz), 8,57-8,65(2H, m).
190	d ⁶ -DMSO	δ: 1,31 (3H, t, J = 6,88Hz), 2,08 (3H, s), 2,70-2,71 (1H, m), 2,74-2,75 (1H, m), 2,88-2,94 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 3,90-4,01 (4H, m), 4,33 (2H, d, J = 6,21Hz), 4,57-4,62 (1H, m), 4,66-4,71 (1H, m), 6,80 (2H, d, J = 8,06Hz), 7,09-7,11 (5H, m), 7,14-7,31 (2H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,056Hz), 7,45-7,48 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 7,051Hz), 8,11 (3H, s, br), 8,34 (1H, d, J = 8,06Hz), 8,52-8,53(1H, m), 8,56 (1H, d, J = 5,021Hz), 8,63-8,65(2H, m),
191	d ⁶ -DMSO	δ: 1,29 (3H, t, J= 6,84Hz), 2,07 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,53-2,59 (1H, m), 2,69-2,74 (1H, m), 2,77-2,83 (1H, m), 3,05-3,09 (1H,m), 3,91-4,01 (4H, m), 4,30 (2H, d, J = 5,98Hz), 4,51-4,65 (2H, m), 5,63 (1H, d, J = 1,50Hz) 6,71 (2H, d, J= 8,88Hz), 6,90 (2H, t, J= 8,88Hz), 7,04 (1H, d, J= 8,17Hz), 7,18-7,28 (8H, m), 7,34 (2H, d, J = 7,35Hz), 8,10 (2H, s, br), 8,57-8,64(2H, m).

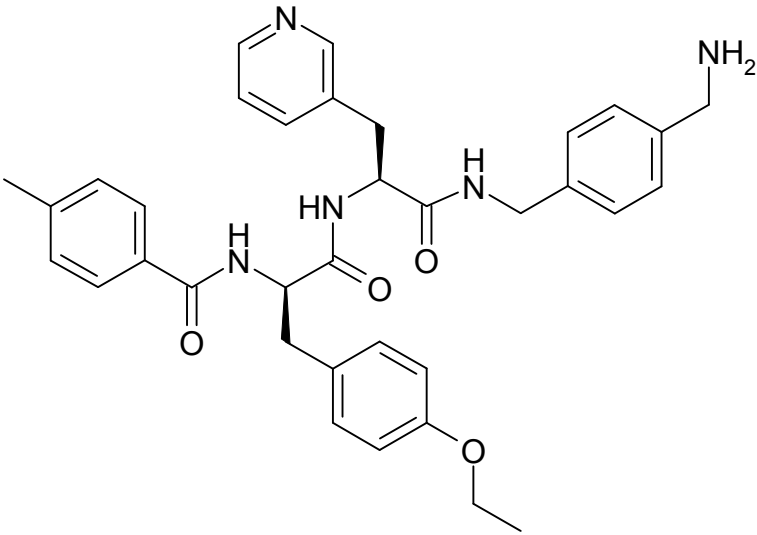
Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
192	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J= 6,82Hz), 2,30 (3H,s), 2,71-2,74 (2H, m), 2,80-2,86(1H,m), 3,04-3,09(1H,m), 3,91-3,95 (4H,m), 4,25-4,30 (2H,m), 4,54-4,59(1H,m), 4,69-4,74 (1H,m), 6,76 (2H, d, J= 7,887Hz), 7,08-7,31(10H, m), 7,41-7,45(2H,m), 7,50-7,53(1H,m), 7,74-7,76(2H,m), 8,31-8,39 (3H, m), 8,63(1H, d, J= 7,88Hz), 8,75-8,78(3H,m).
193	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,01 (3H, s), 2,32-2,34 (1H, m), 2,67 (1H, t, J = 1,7 Hz), 2,76-2,78 (2H, m), 2,88 (2H, dd, J = 14,1, 9,6 Hz), 3,04 (2H, dd, J = 14,2, 4,6 Hz), 3,67 (1H, s), 3,93 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,28 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,56-4,62 (2H, m), 6,75 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,12 (3H, t, J = 8,3Hz), 7,15 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 4,8, 3,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,50 (2H, t, J = 8,0 Hz), 10,69 (1H, br,s)
194	d ⁶ -DMSO	(DMSO) δ: 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 7,00 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,10 (2H, dd, J = 14,5, 10,0 Hz), 3,90 (2H, q, J= 7,0 Hz), 4,00 (2H, q, J = 5,5 Hz), 4,33 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,52 (1H, q, J = 6,6 Hz), 4,67 (1H, td, J = 9,6 Hz, 4,1 Hz), 6,35 (1H, br,s), 6,56 (1H, d, J = 5,4 Hz), 6,61 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,26 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 5,3 Hz), 7,46-7,41 (3H, m), 7,98 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,06 (2H, br,s), 8,60 (1H, d, J = 8,12 Hz), 8,70 (1H, br,s)

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
195	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,76 (2H, d, J = 5,8 Hz), 3,06 (2H, dd, J = 14,5, 9,5 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 14,5, 4,5 Hz), 3,94 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,98 (1H, d, J = 5,7 Hz), 4,29 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,44 - 4,50 (1H, m), 4,65 (1H, td, J = 8,8, 4,9 Hz), 6,33 (2H, br,s), 6,55 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,29 (1H, s), 7,34 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,07 (2H, br,s), 8,52 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,97 (1H, d, J = 1,8 Hz)
196	d ⁶ -DMSO	δ: 1,29(3H, t, J= 6,91Hz), 2,42-2,46 (1H, m), 2,76-3,00 (3H, m), 3,05 (3H, s), 3,27-3,31 (1H,m), 3,93-4,00 (4H, m), 4,29 (2H, d, J = 6,28Hz), 4,89-4,99 (1H, m), 5,34-5,38 (1H, m), 6,67 (2H, d, J= 8,78Hz), 6,74 (2H, d, J= 8,21Hz), 6,98-7,01 (1H, m), 7,14 (1H, d, J= 5,67Hz), 7,19-7,38 (7H, m), 7,86 (1H, d, J= 5,67Hz), 7,88 (1H, d, J= 7,09Hz), 8,09 (3H,s, br), 8,41-8,48 (1H, m).
197	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J= 7,15Hz), 2,72-2,74 (2H, m), 3,92-3,99 (4H, m), 4,36 (2H, d, J = 6,40Hz), 4,47-4,50 (1H, m), 4,67-4,73 (1H, m), 5,22 (1H, s, br), 5,83 (1H, s, br), 6,76 (2H, d, J= 8,51Hz), 7,17-7,30 (6H, m), 7,37-7,45 (5H, m), 7,52-7,53 (1H, m), 8,30 (4H,s, br), 8,38-8,44 (2H, m), 8,60 (1H, d, J = 7,64Hz).

Ejemplo No	Solvente	RMN (ppm)
198	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28(3H, t, J= 6,70Hz), 2,61-2,64 (1H, m), 2,79-2,83 (1H, m), , 3,91-4,00 (4H, m), 4,34-4,36 (2H, m), 4,45-4,48 (1H, m), 4,82-4,85 (1H, m), 5,26-5,28 (1H, m), 5,85-5,86 (1H, m), 6,54 (1H,s, br), 6,65 (2H, d, J= 8,21Hz), 6,71 (2H, d, J= 8,213Hz), 7,13 (1H, d, J= 5,47Hz), 7,23-7,36 (4H, m), 7,49 (2H, d, J = 7,11Hz), 7,82-7,86 (3H, m), 8,07 (3H,s, br), 8,36(1H, t, J = 5,81Hz), 8,53 (1H, d, J= 8,92Hz).

EJEMPLO 199

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida



A. ácido benciléster de [4-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-bencil]-carbámico

Se disolvió 4-(aminometil)bencilcarbamato de tert-butilo (7,5g, 31,74mmol) en diclorometano (250mL). Esta solución se enfrió a 0°C y se agregó trietilamina (9,63g, 93,2mmol) seguida por 2,5-dioxo-pirrolidin-1-iléster de benciléster de

ácido carbónico (9,5g, 38,09mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente durante 18 horas y se diluyó con CHCl_3 (200mL) el material filtrado se lavó con KHSO_4 0,3M (1x50mL), NaHCO_3 saturado (1x50mL), agua (1x50mL), salmuera (1x50mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío para dar un sólido blanco. El sólido se trituyó con EtOAc/éter de petróleo 60-80°C para dar un sólido blanco identificado como benciléster de ácido [4-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-bencil]-carbámico (11,3g, 30,5mmol, 96%).

$$[\text{M}+\text{H}]^+ = 392,98 (\text{M} + \text{Na})$$

B. clorhidrato de benciléster de ácido (4-aminometil-bencil)-carbámico

Se disolvió benciléster de ácido [4-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-bencil]-carbámico (10,8g, 29,15mmol) en HCl 4M en dioxano (400mL). Después de una hora a temperatura ambiente el solvente se eliminó al vacío. El residuo se suspendió con acetona y el sólido se retiró por filtración para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato de benciléster de ácido (4-aminometil-bencil)-carbámico (11,9g, 30,135mmol, 99%).

$$[\text{M}+\text{H}]^+ = 359,15$$

C. tert-butiléster de ácido {(S)-1-[4-(Benciloxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-piridin-3-il-etil}-carbámico

Se disolvió ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-piridin-3-il-propiónico (2,12g, 7,96mmol) en CH_2Cl_2 (100mL), se agregaron HBTU (3,29g, 8,68mmol) y trietilamina (2,20g, 21,71mmol). Luego de 20 mins a temperatura ambiente la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó clorhidrato de benciléster de ácido (4-aminometil-bencil)-carbámico (1,96g, 7,24mmol). Luego de 2 horas a 0°C la mezcla de reacción se diluyó con CHCl_3 (200mL), esta solución se lavó con KHSO_4 0,3M (1x50mL), NaHCO_3 saturado (1x50mL), agua (1x50mL),

salmuera (1x50mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío para dar un sólido blanco. El sólido se trituró con EtOAc/éter de petróleo 60-80°C para dar un sólido blanco identificado como tert-butiléster de ácido {(S)-1-[4-(benciloxycarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-piridin-3-il-etil}-carbámico (2,53g, 4,88mmol, 67%).

$$[\text{M}+\text{H}]^+ = 519,16$$

D. diclorhidrato de benciléster de ácido {4-[(S)-2-amino-3-piridin-3-il-propionilamino)-metil]-bencil}-carbámico

Se trató tert-butiléster de ácido {(S)-1-[4-(Benciloxycarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-piridin-3-il-etil}-carbámico (2,52g, 4,89mmol) con HCl 4M/dioxano (50 mL). Después de una hora a temperatura ambiente el solvente se eliminó para dar un sólido blanco identificado como diclorhidrato de benciléster de ácido {4-[(S)-2-amino-3-piridin-3-il-propionilamino)-metil]-bencil}-carbámico (2,31g, 4,71mmol, 97%).

$$[\text{M}+\text{H}]^+ = 419,18$$

^1H RMN: (d^6 -DMSO) δ : 9,38 (1H, t, J = 5,7Hz), 8,87 (1H, s), 8,81 (1H, d, J = 5,4Hz), 8,42-8,49 (2H, br s), 8,41 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,93 (1H, dd, J = 7,9, 5,8Hz), 7,87 (1H, t, J = 6,2Hz), 7,28-7,38 (4H, m), 7,16-7,25 (4H, m), 5,03 (2H, s), 4,22-4,43 (4H, m), 4,18 (2H, d, J = 6,1Hz), 3,39 (1H, dd, J = 14, 5,6Hz), 3,26 (1H, dd, J = 14,0, 8,2Hz).

E. tert-butiléster de ácido [(R)-1-{(S)-1-[4-(Benciloxycarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-piridin-3-il-etilcarbamoil}-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico

Se disolvió ácido (R)-2-benciloxycarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propiónico (870mg, 2,80mmol) en CH_2Cl_2 (100mL), se agregaron HBTU (1,21g, 3,20mmol) y trietilamina (1,35g, 13,33mmol). Luego de 20 mins a temperatura ambiente la

mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó diclorhidrato de benciléster de ácido {4-[(S)-2-amino-3-piridin-3-il-propionilamino]-metil}-bencil}-carbámico (1,31g, 2,67mmol). Luego de 2 horas a 0°C la mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃ (200mL), esta solución se lavó con KHSO₄ 0,3M (1x50mL), NaHCO₃ saturado (1x50mL), agua (1x50mL), salmuera (1x50mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío para dar un sólido blanco. El sólido se trituró con EtOAc/éter de petróleo 60-80°C para dar un sólido blanco identificado como tert-butiléster de ácido [(R)-1-[(S)-1-[4-(benciloxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico (2,40g, 1,70mmol, 90%).

$$[M+H]^+ = 710,18$$

F. diclorhidrato de benciléster de ácido [4-[(S)-2-[(R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-piridin-3-il-propionilamino]-metil]-bencil]-carbámico

Se trató tert-butiléster de ácido [(R)-1-[(S)-1-[4-(Benciloxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico (1,70, 2,42mmol) con HCl 4M/dioxano (100 mL). Después de una hora a temperatura ambiente el solvente se eliminó para dar un sólido blanco identificado como diclorhidrato de benciléster de ácido [4-[(S)-2-[(R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-piridin-3-il-propionilamino]-metil]-bencil]-carbámico (1,50g, 2,32mmol, 97%).

$$[M+H]^+ = 609,99$$

¹H RMN: (d⁶-DMSO) δ: 9,29 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,96 (1H, t, J = 5,8Hz), 8,83 (1H, s), 8,77 (1H, d, J = 5,4Hz), 8,39 (1H, d, J = 8,2Hz), 8,28-7,98 (2H, br s), 7,92 (1H, dd, J = 8,0, 5,7Hz), 7,86 (1H, t, J = 6,2Hz), 7,28-7,38 (4H, m), 7,11-7,20 (4H, m), 6,95 (2H, d, J = 8,6Hz), 6,79 (2H, d, J = 8,6Hz), 5,02 (2H, s),

4,68-4,75 (1H, m), 4,23-4,25 (2H, m), 4,16 (2H, d, J = 6,1Hz), 3,83-4,13 (4H, m), 3,22 (1H, dd, J = 14,0, 4,4Hz), 3,03 (1H, dd, J = 13,7, 9,7Hz), 2,84 (1H, dd, J = 14,0, 5,9Hz), 2,63 (1H, dd, J = 13,8, 6,1Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,0Hz).

G. benciléster de ácido [4-({(S)-2-[(R)-3-(4-Etoxi-fenil)-2-(4-metil-benzoilamino)-propionilamino]-3-piridin-3-il-propionilamino}-metil)-bencil]-carbámico

Se disolvió diclorhidrato de benciléster de ácido [4-({(S)-2-[(R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-piridin-3-il-propionilamino}-metil)-bencil]-carbámico (150mg, 0,23mmol) en diclorometano (50 mL), esta solución se enfrió a 0°C. Se agregó trietilamina (70mg, 0,70mmol) seguida por cloruro de p-toluoilo (39mg, 0,26mmol). Después de 18 horas a 0°C hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃ (50 mL), esta solución se lavó con NaHCO₃ saturado (1x20 mL), agua (1x20 mL), salmuera (1x20 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (sílice), eluyendo con 2% MeOH, 98% CHCl₃, se combinaron las fracciones y se evaporó al vacío para dar un aceite incoloro identificado como benciléster de ácido [4-({(S)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-(4-metil-benzoilamino)-propionilamino]-3-piridin-3-il-propionilamino}-metil)-bencil]-carbámico (130mg, 0,18mmol, 77%).

[M+H]⁺ = 728,14

H. diclorhidrato de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida

Se disolvió benciléster de ácido [4-({(S)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-(4-metil-benzoilamino)-propionilamino]-3-piridin-3-il-propionilamino}-metil)-bencil]-carbámico (98mg, 0,13mmol) en metanol (100mL), se agregó ácido clorhídrico 1M (0,263mL, 0,263mmol) y la mezcla de reacción se hidrogenó sobre Pd/C al 10% (50mg) a presión atmosférica durante 2 horas, después de lo cual el

catalizador se retiró por filtración y se lavó con metanol (100mL), los materiales filtrados combinados se evaporaron al vacío para dar un sólido blanco que se recrystalizó desde etanol para dar un sólido blanco identificado como diclorhidrato de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida.

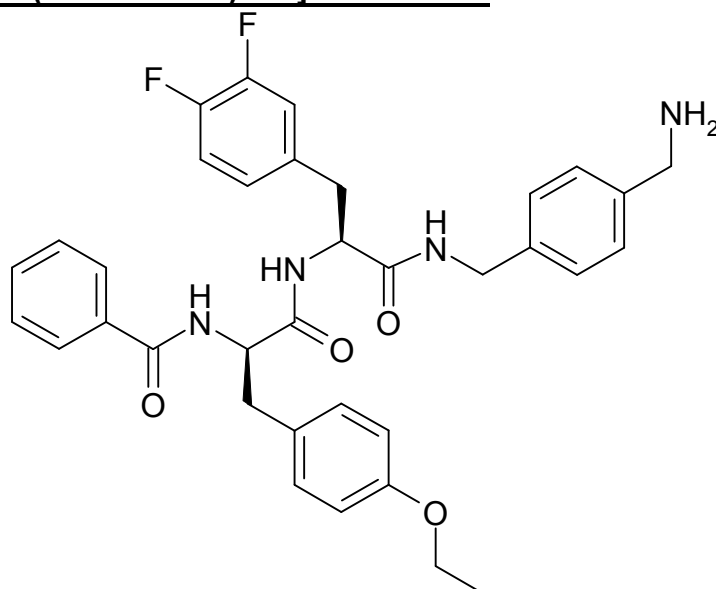
Rendimiento = 340mg, 0,498mmol, 57%

$[M+H]^+ = 593,99$

^1H RMN: (d^6 -DMSO) δ : 1,28 (3H, t, $J = 7,05\text{Hz}$), 2,34 (3H, s), 2,72 (2H, d, $J = 8,16\text{Hz}$), 3,01-3,06 (1H, m), 3,25-3,28 (1H, m), 3,91-3,98 (4H, m), 4,32-4,38 (2H, m), 4,54-4,57 (1H, m), 4,70-4,73 (1H, m), 6,75 (2H, d, $J = 6,83\text{Hz}$), 7,18 (2H, d, $J = 8,56\text{Hz}$), 7,24 (2H, d, $J = 7,56\text{Hz}$), 7,25-7,27 (1H, m), 7,28 (2H, d, $J = 6,78\text{Hz}$), 7,39 (2H, d, $J = 7,51\text{Hz}$), 7,67 (1H, d, $J = 7,51\text{Hz}$), 7,76 (1H, s, ancho), 8,22 (1H, d, $J = 7,56\text{Hz}$), 8,33 (3H, s, ancho), 8,71-8,77(4H, m).

EJEMPLO 200

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida



A. 9H-fluoren-9-ilmetiléster de ácido [4-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-

bencil]-carbámico

Se disolvió 4-(aminometil)bencilcarbamato de tert-butilo (7,5g, 31,74mmol) en diclorometano (250mL). Esta solución se enfrió a 0°C y se agregó trietilamina (9,63g, 93,2mmol) seguida por 9H-fluoren-9-ilmetiléster de 2,5-dioxo-pirrolidin-1-iléster de ácido carbónico (12,85g, 38,09mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente durante 3 horas y se diluyó con CHCl_3 (200mL) el material filtrado se lavó con KHSO_4 0,3M (1x50mL), NaHCO_3 saturado (1x50mL), agua (1x50mL), salmuera (1x50mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío para dar un sólido blanco. El sólido se trituró con EtOAc/éter de petróleo 60-80°C para dar un sólido blanco identificado como 9H-fluoren-9-ilmetiléster de ácido [4-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-bencil]-carbámico (13,96g, 30,44mmol, 96%).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 359,14$ (M-Boc)

B. clorhidrato de 9H-fluoren-9-ilmetiléster de ácido (4-aminometil-bencil)-carbámico

Se disolvió 9H-fluoren-9-ilmetiléster de ácido [4-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-bencil]-carbámico (13,9g, 31,41mmol) en HCl 4M en dioxano (400mL). Después de una hora a temperatura ambiente el solvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con acetona, el sólido se retiró por filtración para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato de ácido 9H-fluoren-9-ilmetiléster de (4-aminometil-bencil)-carbámico (11,9g, 30,135mmol, 99%)

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 359,15$

C. tert-butiléster de ácido ((S)-2-(3,4-Difluoro-fenil)-1-{4-[(9H-fluoren-9-ilmetoxycarbonilamino)-metil]-bencilcarbamoil}-etil)-carbámico

Se disolvió ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(3,4-difluoro-fenil)-propiónico (2,1g, 6,96mmol) en CH_2Cl_2 (250mL) y DMF(25mL). Esta solución se enfrió a

0°C. Se agregó 9H-fluoren-9-ilmetiléster de clorhidrato de ácido (4-aminometil-bencil)-carbámico (2,5g, 6,33mmol) seguido por HOBt (940mg, 6,96mmol) y trietilamina (1,92g, 18,99mmol). Luego se agregó carbodiimida soluble en agua (1,45g, 7,6mmol). Después de 18 horas a 0°C hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (400mL) se lavó con KHSO₄ 0,3M (1x30mL), NaHCO₃ (1x30mL), agua (1x30mL), salmuera (1x30mL) y se evaporó al vacío dando un sólido blanco. El residuo se trituró con acetato de etilo/éter de petróleo 60-80°C para dar un sólido blanco identificado como tert-butiléster de ácido ((S)-2-(3,4-difluoro-fenil)-1-{4-[(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-bencilcarbamoil}-etil)-carbámico (2,60g, 4,05mmol, 64%).

$[M+H]^+ = 641,9, 664,07$ (M+Na)

D. clorhidrato de 9H-fluoren-9-ilmetiléster de ácido (4-[[[(S)-2-amino-3-(3,4-difluoro-fenil)-propionilamino]-metil]-bencil)-carbámico

Se disolvió tert-butiléster de ácido ((S)-2-(3,4-Difluoro-fenil)-1-{4-[(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-bencilcarbamoil}-etil)-carbámico (2,5g, 3,90mmol) en HCl 4M en dioxano (150mL). Después de una hora a temperatura ambiente el solvente se eliminó al vacío para dar un sólido blanco identificado como 9H-fluoren-9-ilmetiléster de clorhidrato de ácido (4-[[[(S)-2-amino-3-(3,4-difluoro-fenil)-propionilamino]-metil]-bencil)-carbámico (2,25g, 3,89mmol, 100%).

$[M+H]^+ = 542,12$

E. tert-butiléster de ácido [(R)-1-((S)-2-(3,4-Difluoro-fenil)-1-{4-[(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-bencilcarbamoil}-etilcarbamoil)-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico

Se disolvió ácido (R)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propiónico (895mg, 2,90mmol) en CH₂Cl₂(250mL) y DMF(25mL). Esta solución se enfrió a

0°C. Se agregó clorhidrato de 9H-fluoren-9-ilmetiléster de ácido (4-{[(S)-2-amino-3-(3,4-difluoro-fenil)-propionilamino]-metil}-bencil)-carbámico (1,5g, 2,63mmol) seguido por HOBt (391mg, 2,90mmol) y trietilamina (800mg, 7,89mmol). Luego se agregó carbodiimida soluble en agua (605mg, 3,16mmol). Después de 18 horas a 0°C hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (200mL) se lavó con KHSO₄ 0,3M (1x30mL), NaHCO₃ (1x30mL), agua (1x30mL), salmuera (1x30mL) y se evaporó al vacío dando un sólido blanco. El residuo se trituroó con acetato de etilo/éter de petróleo 60-80°C para dar un sólido blanco indentificado como tert-butiléster de ácido [(R)-1-((S)-2-(3,4-difluoro-fenil)-1-{4-[(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-bencilcarbamoil}-etilcarbamoil)-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico (2,1g, 2,52mmol, 96%).

$[M+H]^+ = 733,15$ (M-Boc)

F. clorhidrato de 9H-fluoren-9-ilmetiléster de ácido (4-{[(S)-2-[(R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-(3,4-difluoro-fenil)-propionilamino]-metil}-bencil)-carbámico

Se disolvió tert-butiléster de ácido [(R)-1-((S)-2-(3,4-Difluoro-fenil)-1-{4-[(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-bencilcarbamoil}-etilcarbamoil)-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico (2,1g, 2,52mmol) en HCl 4M en dioxano (150mL). Después de una hora a temperatura ambiente el solvente se eliminó al vacío y el residuo se trituroó con acetona para dar un sólido blanco indentificado como clorhidrato de 9H-fluoren-9-ilmetiléster de ácido (4-{[(S)-2-[(R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-(3,4-difluoro-fenil)-propionilamino]-metil}-bencil)-carbámico (1,9g, 2,47mmol, 98%).

$[M+H]^+ = 73,12$

G. 9H-fluoren-9-ilmetiléster de ácido (4-{[(S)-2-[(R)-2-benzoilamino-3-(4-

etoxi-fenil)-propionilamino]-3-(3,4-difluoro-fenil)-propionilamino]-metil}-bencil)-carbámico

Se disolvió clorhidrato de 9H-fluoren-9-ilmetiléster de ácido (4-{[(S)-2-[(R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-(3,4-difluoro-fenil)-propionilamino]-metil}-bencil)-carbámico (410mg, 0,53mmol) en diclorometano (50mL). Esta solución se enfrió a 0°C y se agregó trietilamina (162mg, 1,60mmol) seguida por cloruro de benzoilo (82mg, 0,59mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente durante 3 horas y se diluyó con CHCl₃ (100mL) el material filtrado se lavó con KHSO₄ 0,3M (1x30mL), NaHCO₃ saturado (1x30mL), agua (1x30mL), salmuera (1x30mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío para dar un sólido blanco. El sólido se trituyó con etanol caliente, la suspensión enfriada se filtró para dar un sólido blanco identificado como 9H-fluoren-9-ilmetiléster de ácido (4-{[(S)-2-[(R)-2-benzoilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-(3,4-difluoro-fenil)-propionilamino]-metil}-bencil)-carbámico (240mg, 0,34mmol, 99%).

$$[M+H]^+ = 697,18$$

H. clorhidrato de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida

Se disolvió 9H-fluoren-9-ilmetiléster de ácido (4-{[(S)-2-[(R)-2-benzoilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-(3,4-difluoro-fenil)-propionilamino]-metil}-bencil)-carbámico (180mg, 0,215mmol) en dietilamina/THF (1:1, 100mL) la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual el solvente se eliminó al vacío y el residuo se trituyó con acetato de etilo/éter de petróleo 60-80°C para dar un sólido blanco que se trató con HCl 4M en dioxano (20mL), el solvente se eliminó al vacío y el residuo se recristalizó desde EtOH para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato

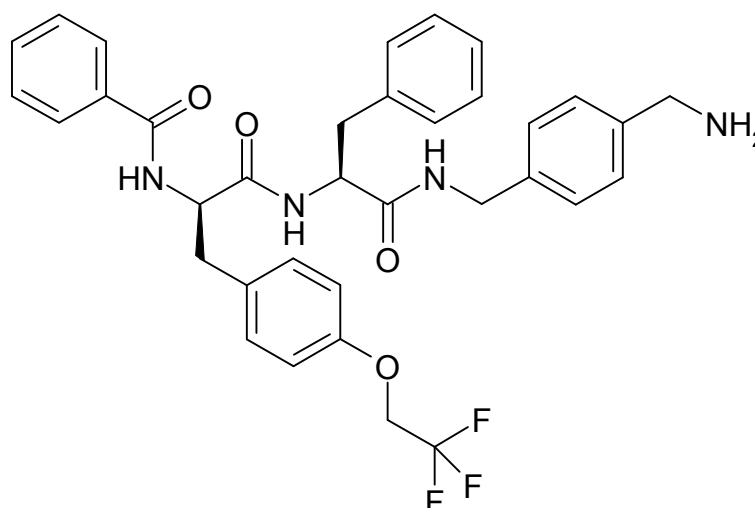
de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida (62mg, 0,095mmol, 44%).

$[M+H]^+ = 614,68$

^1H RMN: (d^6 -DMSO) δ : 1,26(3H, t, $J = 6,79\text{Hz}$), 2,65-2,84(3H, m), 3,03-3,08(1H, m), 3,92(2H, q, $J = 6,11\text{Hz}$), 3,96(2H, s), 4,27-4,35(2H, m), 4,57-4,63(2H, m), 6,75(2H, d, $J = 8,03\text{Hz}$), 7,16(2H, d, $J = 8,76\text{Hz}$), 7,23-7,25(1H, m), 7,26-7,27(2H, m), 7,37-7,51(6H, m), 7,43(1H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 7,73-7,75(2H, m), 8,24(2H, s), 8,50(1H, d, $J = 7,40\text{Hz}$), 8,67-8,71(2H, m).

EJEMPLO 201

N-[(R,S)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-etil]-benzamida



A. ácido (R,S)-2-benciloxicarbonilamino-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-propiónico

Se disolvió ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico (1,0g, 3,17mmol) en THF (70mL), se agregaron trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (883mg, 3,81mmol) y carbonato de cesio (3,1g, 9,51mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 18 horas, después de lo cual el solvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en EtOAc (100ml), esta

solución se lavó con HCl 1M (1x30mL), agua (1x30mL), salmuera (1x30mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (sílice), eluyendo con 1% AcOH, 5%MeOH, 94% CHCl_3 , se combinaron las fracciones y se evaporó al vacío para dar un aceite incoloro identificado como ácido (R,S)-2-benciloxicarbonilamino-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-propiónico (380mg, 0,96mmol, 30%).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 395,11$

B. benciléster de ácido {(R,S)-1-{(S)-1-[4-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etilcarbamoil}-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-etil}-carbámico

Se disolvió ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-propiónico (200mg, 0,50mmol) en CH_2Cl_2 (50mL) y DMF(2,5mL). Esta solución se enfrió a 0°C. Se agregó tert-butiléster de ácido {4-[(S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-metil]-bencil}-carbámico (231mg, 0,60mmol) seguido por HOBt (75mg, 0,55mmol) y trietilamina (153mg, 1,51mmol). Luego se agregó carbodiimida soluble en agua (116mg, 0,60mmol). Después de 18 horas a 0°C hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (400mL) se lavó con KHSO_4 0,3M (1x30mL), NaHCO_3 (1x30mL), agua (1x30mL), salmuera (1x30mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío dando un aceite color amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (sílice), eluyendo con 3%MeOH, 97% CHCl_3 , se combinaron las fracciones y se evaporó al vacío para dar un sólido blanco identificado como benciléster de ácido {(R,S)-1-{(S)-1-[4-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etilcarbamoil}-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-etil}-carbámico (350mg, 0,46mmol, 92%).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 663,43$ (M-Boc), 785,44 (M+Na)

C. tert-butiléster de ácido {4-[(S)-2-[(R,S)-2-amino-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-propionilamino]-3-fenil-propionilamino)-metil]-bencil}-carbámico

Se disolvió benciléster de ácido {(R,S)-1-[(S)-1-[4-(tert-butoxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-etil}-carbámico (350mg, 0,46mmol) en metanol (100mL) Esta solución se hidrogenó sobre Pd/C al 10% (50mg) bajo condiciones atmosféricas durante 2 horas, después de lo cual el catalizador se retiró por filtración y se lavó con metanol (100ml), los materiales filtrados combinados se evaporaron al vacío para dar un sólido blanco identificado como tert-butiléster de ácido {4-[(S)-2-[(R,S)-2-amino-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-propionilamino]-3-fenil-propionilamino)-metil]-bencil}-carbámico (270mg, 0,43mmol, 94%).

$[M+H]^+ = 629,40$

D. tert-butiléster de ácido {4-[(S)-2-[(R,S)-2-benzoilamino-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-propionilamino]-3-fenil-propionilamino)-metil]-bencil}-carbámico

Se disolvió tert-butiléster de ácido {4-[(S)-2-[(R,S)-2-amino-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-propionilamino]-3-fenil-propionilamino)-metil]-bencil}-carbámico (250mg, 0,40mmol) en diclorometano (50mL). Esta solución se enfrió a 0°C y se agregó trietilamina (121mg, 1,19mmol) seguida por cloruro de benzoilo (61mg, 0,44mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente durante 18 horas y se diluyó con CHCl₃ (100ml) el material filtrado se lavó con KHSO₄ 0,3M (1x30mL), NaHCO₃ saturado (1x30mL), agua (1x30mL), salmuera (1x30mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío para dar un sólido blanco. El sólido se trituroó con acetato de etilo/éter de petróleo 60-80°C para dar un sólido blanco identificado como tert-butiléster de ácido {4-[(S)-2-[(R,S)-

2-benzoilamino-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-propionilamino}-3-fenil-propionilamino)-metil]-bencil]-carbámico (190mg, 0,26mmol, 65%).

$[M+H]^+ = 733,357, 755,49$ (M+Na)

E. ditrifluoroacetato de N-{(R,S)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-etil]-benzamida

Se trató tert-butiléster de ácido {4-[(S)-2-{(R,S)-2-benzoilamino-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-propionilamino}-3-fenil-propionilamino)-metil]-bencil]-carbámico (190mg, 0,26mmol) con HCl 4M/dioxano (50 mL). Después de una hora a temperatura ambiente el solvente se eliminó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Sunfire preparativa C18 OBD. 19x250mm, 10 μ). 10 a 90% 0,1% TFA/MeCN en 0,1%TFA/H₂O a lo largo de 35 min a 20ml/min. Las fracciones se combinaron y se secó por congelamiento para dar un sólido blanco indentificado como ditrifluoroacetato de N-{(R,S)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-etil]-benzamida (56g, 0,075mmol, 29%).

$[M+H]^+ = 632,51$

¹H NMR (d6-DMSO) δ : 2,68 (1H, d, J = 7,44Hz), 2,82-3,08 (5H, m), 3,98 (2H, d, J= 5,92Hz), 4,31-4,34 (2H, m), 4,60-4,70 (4H, m), 6,90-6,94 (2H, m), 7,16-7,28 (6H, m), 7,34-7,37 (2H, m), 7,43-7,52 (3H, m), 7,74-7,79 (2H, m), 8,09
5 (3H, s, br), 8,47 (1H, d, J= 8,45Hz), 8,58-8,62 (2H, m).

Determinación de la solubilidad cinética en solución amortiguadora de fosfato

La solubilidad se determinó por turbidimetría usando métodos estándar publicados (Lipinski *et al.*, *Advanced Drug Delivery Reviews* 23 (1997) 3-25). Se prepare una solución madre de compuesto 10 mM en DMSO, que se agregó a una solución amortiguadora de fosfato de sodio 25 mM pH 7,0 para

producir concentraciones que variaban en un rango de entre 12 y 235 μM . Después de agitar por aproximadamente 30 segundos, se midió la reducción en luz de transmisión de estas muestras, a 650 nm, (espectrofotómetro UV/visible Spectromax de Molecular Devices). Se tomó una segunda medición aproximadamente 30 segundos más tarde. Se considera que una absorbancia mayor que 0,005 indica que se produjo una cierta precipitación de compuesto y por ello el compuesto no es soluble a dicha concentración.

Los datos obtenidos a partir de estas determinaciones se muestran en la siguiente Tabla 8:

Tabla 8

Nº Ejemplo	Solubilidad en solución amortiguadora de PO ₄ (μM)	Nº Ejemplo	Solubilidad en solución amortiguadora de PO ₄ (μM)	Nº Ejemplo	Solubilidad en solución amortiguadora de PO ₄ (μM)
1	235	26	235	51	235
2	235	27	235	52	235
3	12	29	235	53	235
4	235	30	235	54	12
5	235	31	235	55	36
6	235	32	235	56	36
8	235	33	235	57	36
9	235	34	235	58	36
10	235	35	235	59	36
11	235	36	235	61	235
12	235	37	235	63	235
14	235	38	235	64	235

15	235	39	235	67	235
17	235	40	235		
18	235	41	235		
20	235	42	235		
21	12	43	235		
24	235	44	235		
25	235	45	235		

Determinación de la solubilidad termodinámica en solución amortiguadora de fosfato

La solubilidad termodinámica del compuesto se determinó en solución amortiguadora de fosfato de amonio (pH 7,4, 290 mOsm). Los compuestos se llevaron a una concentración nominal de 1 mg/ml, se agita por vortexeo y luego se colocó sobre un agitador por 1 hs, 37°C a aproximadamente 950 rpm. Después de la incubación, las muestras fueron transferidas a tubos Eppendorf y se centrifugaron a 15.000 g (r.c.f.) por 10 minutos a 37°C. La concentración del compuesto en el sobrenadante se determinó mediante análisis por LC-MS/MS usando una línea de calibración preparada a partir de una solución madre de DMSO.

Los datos obtenidos a partir de estas determinaciones se muestran en la siguiente Tabla 9:

Tabla 9

Nº Ejemplo	Solubilidad en solución amortiguadora de PO ₄ (µg/ml)
3	10
38	14,55

54	0,8
55	1,5
56	0,9
58	4,1
59	7,7
70	11,53
71	22,1
72	6,9
73	5,1
75	1,06
79	2,4
81	1,3
84	0,5
88	0,2
92	0,2
93	0,01
95	2,05
99	2,88
116	1,39
119	1,61
124	64,45
125	43,60
131	0,56
140	79,63
141	0,15
143	2,86

145	68,91
150	0,12
151	4,31
152	122,19
153	0,19
154	3,14
155	0,44
157	4,77
158	70,56
159	1,15
160	20,4
162	69,69
173	2,38
174	232,69
175	23,4
176	2,28
178	1,54
179	17,72
181	61,65
199	15,88
200	0,22

Métodos biológicos

Se puede terminar la capacidad de los compuestos de la fórmula (I) para inhibir la calicreína plasmática usando el siguiente ensayo biológico:

Determinación de la IC₅₀ para la calicreína plasmática

La actividad inhibidora de calicreína plasmática *in vitro* se determinó

usando los métodos publicados estándar (véase, por ejemplo, Johansen *et al.*, *Int. J. Tiss. Reac.*, 1986, **8**, 185; Shori *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 1992, **43**, 1209; Stürzebecher *et al.*, *Biol. Chem. Hoppe-Seiler*, 1992, **373**, 1025). La calicreína plasmática humana (Protogen) se incubó a 37°C con el sustrato fluorogénico H-DPro-Phe-Arg-AFC y diversas concentraciones del compuesto de prueba. La actividad enzimática residual (velocidad de reacción inicial) se determinó midiendo el cambio en la absorbancia óptica a 410 nm y se determine el valor de la IC₅₀ para el compuesto de prueba.

Los datos obtenidos a partir de este ensayo se muestran en las siguientes Tablas 10 y 11:

Tabla 10

Nº Ejemplo	IC50 (Pkal humana) µM	Nº Ejemplo	IC50 (Pkal humana) µM	Nº Ejemplo	IC50 (Pkal humana) µM
1	0,089	24	0,45	47	2,1
2	0,82	25	0,34	48	4,7
3	0,022	26	0,081	49	2,2
4	0,23	27	1,3	50	4,3
5	0,46	28	8,9	51	1,0
6	1,0	29	0,30	52	0,86
7	0,074	30	0,58	53	0,65
8	0,74	31	4,3	54	0,083
9	2,0	32	0,20	55	0,031
10	7,2	33	1,1	56	0,50

Nº Ejemplo	IC50 (Pkal humana) µM	Nº Ejemplo	IC50 (Pkal humana) µM	Nº Ejemplo	IC50 (Pkal humana) µM
11	1,7	34	1,4	57	10
12	0,29	35	2,0	58	0,17
13	10	36	8,2	59	0,078
14	0,40	37	0,91	60	10
15	0,47	38	0,047	61	0,22
16	0,053	39	0,31	62	10
17	5,8	40	1,8	63	0,052
18	8,8	41	1,3	64	3,4
19	10	42	0,53	65	10
20	0,73	43	1,3	66	10
21	5,1	44	0,18	67	1,6
22	10	45	0,79		
23	0,031	46	1,2		

Tabla 11

Nº Ejemplo	IC ₅₀ (Pkal humana) (µM)
68	0,861
69	0,621
70	0,126
71	0,077
72	0,046
73	0,025
74	0,545
75	0,270

76	0,452
77	1,959
78	10,000
79	0,038
80	0,398
81	0,040
82	0,539
83	0,254
84	0,219
85	0,485
86	0,423
87	0,755
88	0,090
89	0,099
90	0,276
91	2,083
92	0,032
93	0,175
94	1,080
95	0,046
96	0,764
97	0,241
98	0,576
99	0,095
100	0,474
101	1,113

102	10,000
103	10,000
104	0,159
105	0,185
106	0,256
107	0,133
108	0,232
109	0,155
110	0,598
111	0,058
112	0,298
113	0,455
114	0,427
115	0,417
116	0,018
117	0,048
118	0,061
119	0,015
120	0,540
121	0,310
122	0,519
123	0,214
124	0,020
125	0,010
126	4,013
127	0,521

128	2,009
129	10,000
130	2,491
131	0,040
132	1,209
133	10,000
134	10,000
135	0,424
136	1,017
137	7,540
138	0,310
139	1,141
140	0,045
141	0,055
142	0,096
143	0,083
144	0,340
145	0,025
146	0,232
147	0,284
148	0,934
149	0,091
150	0,051
151	0,009
152	0,023
153	0,010

154	0,021
155	0,022
156	1,083
157	0,036
158	0,047
159	0,015
160	0,010
161	0,049
162	0,010
163	0,064
164	0,050
165	0,070
166	0,262
167	0,080
168	0,076
169	0,044
170	0,051
171	0,123
172	0,881
173	0,213
174	0,045
175	0,003
176	0,028
177	0,457
178	0,042
179	0,022

180	0,073
181	0,010
182	0,015
183	0,016
184	0,010
185	0,049
186	0,014
187	0,007
188	0,036
189	0,023
190	0,028
191	0,020
192	0,012
193	0,025
194	0,013
195	0,014
196	0,032
197	0,012
198	0,007
199	0,010
200	0,045
201	0,012

Los compuestos seleccionados fueron examinados además por su actividad inhibidora contra la enzima relacionada KLK1. Se puede terminar la capacidad de los compuestos de la fórmula (I) para inhibir la KLK1 usando el siguiente ensayo biológico:

Determinación de la IC₅₀ para KLK1

La actividad inhibidora de KLK1 *in vitro* se determinó usando los métodos publicados estándar (véase, por ejemplo, Johansen *et al.*, *Int. J. Tiss. Reac.*, 1986, **8**, 185; Shori *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 1992, **43**, 1209; Stürzebecher *et al.*, *Biol. Chem. Hoppe-Seiler*, 1992, **373**, 1025). La KLK1 humana (Calbiochem) se incubó a 37°C con el sustrato fluorogénico H-DVal-Leu-Arg-AFC y diversas concentraciones del compuesto de prueba. La actividad enzimática residual (velocidad de reacción inicial) se determinó midiendo el cambio en la absorbancia óptica a 410 nm y se determine el valor de la IC₅₀ para el compuesto de prueba.

Los datos obtenidos a partir de este ensayo se muestran en las siguientes Tablas 12 y 13:

Tabla 12

Nº Ejemplo	IC50 (KLK1 humana) µM	Nº Ejemplo	IC50 (KLK1 humana) µM	Nº Ejemplo	IC50 (KLK1 humana) µM
1	>1	24	>10	42	>10
3	>10	25	6,3	43	>10
4	>10	26	>10	44	>10
5	0,16	27	4,0	45	>10
6	>1	28	>10	46	>10
7	>1	29	>10	47	>10
8	>1	30	>10	48	>10
9	>1	31	9,6	49	>10
14	3,7	32	>10	50	5
15	2,2	33	>10	51	>10
16	4,9	34	7,7	52	9,5

17	>10	35	>10	53	>10
18	1,6	36	>10	66	8,4
19	>10	37	>10	67	>10
20	3,7	38	>10		
21	10	39	>10		
22	9,6	40	>10		
23	5,6	41	2,5		

Tabla 13

Nº Ejemplo	IC ₅₀ (µM)
68	>10
69	>10
70	7,5
71	>10
72	9,1
73	9,3
74	>10
75	>10
76	3,6
77	>10
78	>10
79	8,6
80	>10
81	>10
82	>10
83	>10
84	1,2

85	2,9
86	>10
87	3,4
88	>10
89	3,7
90	>10
91	>10
92	>10
93	>10
94	>10
95	>10
96	>10
97	4,7
98	5,1
99	>10
100	2,9
101	>10
102	9,0
103	>10
104	>10
105	>10
106	8,4
107	7,5
108	>10
109	>10
110	>10

111	>10
112	>10
113	>10
114	>10
115	9,0
116	6,3
117	6,1
118	>10
119	6,1
120	>10
121	>10
122	4,8
123	>10
124	8,4
125	7,0
126	>10
127	>10
128	>10
129	>10
130	>10
131	9,5
132	>10
133	>10
134	>10
135	>10
136	>10

137	>10
138	>10
139	>10
140	>10
141	>10
142	>10
143	>10
144	>10
145	>10
146	>10
147	>10
148	>10
149	>10
150	>10
151	>10
152	>10
153	>10
154	>10
155	>10
156	>10
157	>10
158	>10
159	>10
160	>10
161	6,9
162	>10

163	>10
164	>10
165	>10
166	>10
167	>10
168	>10
169	9,9
170	>10
171	9,4
172	>10
173	>10
174	>10
175	>10
176	>10
177	>10
178	>10
179	7,2
180	>10
181	>10
182	>10
183	>10
184	>10
185	>10
186	3,8
187	>10
188	>10

189	>10
190	>10
191	>10
192	>10
193	>10
194	7,1
195	>10
196	9,9
197	>10
198	9,1
199	>10
200	7,6
201	>10

Los compuestos seleccionados fueron examinados además por su actividad inhibidora contra las enzimas relacionadas plasmina, trombina, tripsina, Factor Xa y Factor XIIa. Se puede determinar la capacidad de los compuestos de la fórmula (I) con estas enzimas usando los siguientes ensayos biológicos:

Determinación de la selectividad de la enzima

Las enzimas serina proteasa humanas plasmina, trombina, tripsina, Factor Xa y Factor XIIa fueron evaluadas por su actividad enzimática usando un sustrato fluorogénico apropiado. La actividad proteasa se midió monitoreando la acumulación de fluorescencia liberada del sustrato sobre un período de 5 minutos. El aumento del índice de fluorescencia lineal por minuto se expresó como el porcentaje (%) de actividad. Se determinó el valor de Km para el clivaje de cada sustrato por transformación estándar de la ecuación de

Michaelis-Menten. Los ensayos inhibidores del compuesto se efectuaron como concentración de Km del sustrato y las actividades se calcularon como la concentración de inhibidor que permite un 50% de inhibición (IC₅₀) de la actividad enzimática no inhibida (100%).

Los datos obtenidos a partir de estos ensayos se muestran en la siguiente Tabla 14:

Tabla 14. (datos de selectividad)

Nº Ejemplo	IC ₅₀ (µM)			
	Trombina	Tripsina	Plasmina	Factor Xa
3	>40	10,8	3,5	>10

Tabla 15. (datos de selectividad: Factor XIIa)

Example No	IC ₅₀ (Factor XIIa) (µM)
3	>10
85	>10
91	>10
92	>10
93	>10
94	>10
95	>10
96	>10
157	>10
182	>10
183	>10
184	>10
185	>10
186	>10

187	>10
188	>10
189	>10
190	>10
191	>10
192	>10
193	>10
194	>10
195	>10
196	>10
197	>10
198	>10
199	>10
201	>10

Modelo de permeabilidad vascular retiniana inducida por anhidrasa carbónica I

La actividad del Ejemplo 3 se había establecido usando este modelo *in vivo* en la rata. Las ratas recibieron una inyección intravítrea (5 µl) de solución amortiguadora salina de fosfato (PBS), CH-3457 (un inhibidor de la calicreína plasmática, control positivo) (10 µM) o del Ejemplo 3 (1 µM) en el tiempo 0. Después de 30 min, se administró una segunda inyección intravítrea (5 µl) de PBS o CA-I (200 ng/ojo). Después de 15 minutos, se infundió fluoresceína de sodio 10% y se midió la permeabilidad vascular retiniana (RVP) por fluorofotometría vítrea 75 minutos después de las inyecciones iniciales IVT. Los datos para el ejemplo 3 se muestran en la Figura 1, en donde la línea de guiones inferior indica el valor basal de RVP después de PBS/PBS y la línea de

guiones superior indica la estimulación máxima. La inyección intravítrea del Ejemplo 3 1 μ M solo no tuvo efecto sobre la RVP basal en comparación con PBS solamente ($3,29 \pm 0,21$ versus $3,64 \pm 0,48$). La inyección intravítrea del Ejemplo 3 redujo la RVP (estimulada por la inyección de CA-I) en un $53 \pm 21\%$.

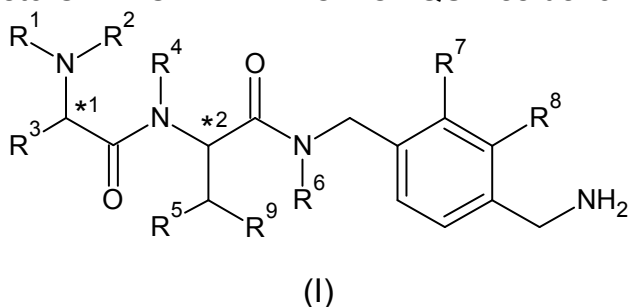
Farmacocinética

Se condujo un estudio farmacocinético del Ejemplo 3 para evaluar la farmacocinética ocular y sistémica después de una sola dosis IVT en conejos pigmentados (*Dutch-belted*). A seis conejos por nivel de dosis se les administró una sola inyección IVT bilateral, de 50 μ l del Ejemplo 3 a 4,2 μ g/ml (210 ng por ojo) formulado en solución amortiguadora salina fosfato. Se sacrificó un conejo en cada punto de tiempo (4, 8, 24, 48, 96 y 168 horas después de la administración IVT) y se midieron las concentraciones en tejido ocular del Ejemplo 3 en la vítreo, retina/corrioída y humor acuoso. Se recolectaron muestras de sangre en serie en los conejos sobrevivientes.

Los datos de la concentración en tejido ocular se muestran en la Figura 2, en donde la línea sólida para cada concentración en tejido ocular es el promedio del ojo izquierdo y derecho de cada conejo. La disminución de las concentraciones del Ejemplo 3 en tejido ocular era mínima durante 7 días. Las concentraciones plasmáticas del Ejemplo 3 después de la administración IVT se encontraban por debajo de 1 ng/ml en todos los puntos de tiempo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula I



donde:

R¹ se selecciona entre H, alquilo, -COalquilo, -COarilo, -COheteroarilo, -CO₂alquilo, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_bCOOR¹⁰, -(CH₂)_cCONH₂, -SO₂alquilo, -SO₂arilo, -SO₂(CH₂)_hR¹³, -CO(CH₂)_iR¹⁴, -COcicloalquilo, -COCH=CHR¹⁵, -CO(CH₂)_jNHCO(CH₂)_kR¹⁶ y -CONR¹⁷R¹⁸;

R² se selecciona entre H y alquilo;

R³ se selecciona entre H, alquilo, -(CH₂)_darilo, -(CH₂)_eheteroarilo, -(CH₂)_fcicloalquilo, -(CH₂)_gheterocicloalquilo, -CH(cicloalquil)₂, -CH(heterocicloalquil)₂ y -(CH₂)_laril-O-(CH₂)_m-arilo;

R⁴ y R⁶ se seleccionan en forma independiente entre H y alquilo;

R⁵ se selecciona entre H, alquilo, alcoxi y OH;

o R⁴ y R⁵, junto con los átomos a los cuales están unidos, pueden unirse para formar una estructura azacicloalquilo de 5 o 6 miembros;

R⁷ y R⁸ se seleccionan en forma independiente entre H, alquilo, alcoxi, CN, halo y CF₃;

R⁹ es arilo o heteroarilo;

R¹⁰ es H o alquilo;

a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, l y m son en forma independiente 1, 2 o 3;

k es 0, 1, 2 o 3;

*1 y *2 denotan centros quirales;

alquilo es un hidrocarburo saturado lineal con hasta 10 átomos de carbono (C_1 - C_{10}) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C_3 - C_{10}); alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre (C_3 - C_{10})cicloalquilo, (C_1 - C_6)alcoxi, OH, CN, CF_3 , $COOR^{11}$, fluoro y $NR^{11}R^{12}$;

cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico o bicíclico de entre 3 y 10 átomos de carbono; cicloalquilo puede estar opcionalmente fusionado a un grupo arilo; o cicloalquilo es adamantilo;

heterocicloalquilo es un anillo saturado monocíclico o bicíclico de entre 3 y 10 miembros unido por C o unido por N, donde dicho anillo heterocicloalquilo contiene, donde sea posible, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados en forma independiente entre N, NR^{11} y O;

alcoxi es un hidrocarburo lineal unido por O de entre 1 y 6 átomos de carbono (C_1 - C_6) o un hidrocarburo ramificado unido por O de entre 3 y 6 átomos de carbono (C_3 - C_6); alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre (C_3 - C_{10})cicloalquilo, OH, CN, CF_3 , $COOR^{11}$, fluoro y $NR^{11}R^{12}$;

arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; arilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, $COOR^{11}$, CF_3 y $NR^{11}R^{12}$;

heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, donde sea posible, 1, 2 o 3 miembros del anillo seleccionados en forma independiente entre N, NR^{11} , S y O; heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, $COOR^{11}$, CF_3 , $NR^{11}R^{12}$ y NHR^{19} ;

R^{11} y R^{12} se seleccionan en forma independiente entre H y alquilo;

R^{13} es arilo o heteroarilo;

R^{14} es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^{15} es H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^{16} es H, arilo o heteroarilo;

R^{17} es H, alquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^{18} es $-(CH_2)_mR^{21}$, donde m es 0, 1, 2 o 3 y R^{21} es H, arilo o heteroarilo;

R^{19} -COalquilo, -COarilo o -COheteroarilo;

y tautómeros, isómeros, estereoisómeros (incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas de los mismos), sales aceptables farmacéuticamente y solvatos de los mismos.

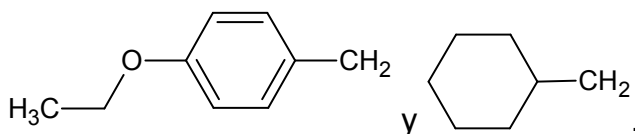
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R^9 se selecciona entre fenilo y naftilo, donde fenilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ y NR¹¹R¹².

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE R^9 se selecciona entre fenilo, 1-naftaleno, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo y 4-etoxifenilo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADO PORQUE R^1 se selecciona entre H, -COarilo, -COalquilo, -CH₂COOH, -SO₂Ph y -SO₂CH₃.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADO PORQUE R^1 se selecciona entre -COalquilo y -COarilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADO PORQUE R^3 se selecciona entre:



7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADO PORQUE R^4 y R^6 se seleccionan entre H y CH_3 .

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO PORQUE la configuración estereoquímica alrededor del centro quiral *1 es *R*.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADO PORQUE la configuración estereoquímica alrededor del centro quiral *2 es *S*.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADO PORQUE a es 2 y b, c, d, e, f, g, h, j, l y m son 1.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE se selecciona entre

(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino}-acético;

(S)-N-(4-aminometil-3-fluoro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;

(S)-N-(4-aminometil-2-cloro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;

(S)-N-(4-aminometil-bencil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-propionamida;

(S)-N-(4-aminometil-3-cloro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;

(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metil-amino}-3-fenil-propionamida;

ácido ((R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil)-metil-amino)-acético;

(S)-N-(4-aminometil-3-fluoro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metil-amino}-3-fenil-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isobutiramida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido naftalen-1-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,4-dicloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-difluoro-benzamida;

(R)-2-amino-N-[(1S,2S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-nicotinamida;

(2S,3S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-hidroxi-3-fenil-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido ciclohexancarboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido isoxazol-5-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico;

(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-cloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-cloro-benzamida

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-trifluorometil-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-dicloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;

(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-(2-fenilacetilamino-acetilamino)-propionilamino]-3-fenil-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-fluoro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-6-metil-nicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-metil-nicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,6-dicloro-nicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-5,6-dicloro-nicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,3,6-trifluoro-isonicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 4-metil-tiazol-5-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido furan-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-metoxi-isonicotinamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-propoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico;

(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido isoxazol-5-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(1H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofen-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(2-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-metil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-

etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-metil-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-metil-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-metil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R,S)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-etil]-benzamida;

y sales aceptables farmacéuticamente y solvatos de los mismos.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE se selecciona entre

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido naftalen-1-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,4-dicloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-nicotinamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-difluoro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-3-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido ciclohexancarboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido isoxazol-5-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-dicloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-cloro-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-fluoro-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-propoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido piridin-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(1H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-acetilamino-tiofen-2-carboxílico;

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico;

y sales aceptables farmacéuticamente y solvatos de los mismos.

13. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto reivindicado en cualquiera las reivindicaciones 1 a 12 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO PORQUE es para usar en medicina.

15. El uso de un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO PORQUE es para la elaboración de

un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en la cual está implicada la actividad de la calicreína plasmática.

16. Un método de tratamiento de una enfermedad o condición en la cual está implicada la actividad de la calicreína plasmática, CARACTERIZADO PORQUE comprende la administración a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

17. Un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADO PORQUE es para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición en la cual está implicada la actividad de la calicreína plasmática.

18. El uso de la reivindicación 15, el método de la reivindicación 16 o un compuesto reivindicado en la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad o condición en la cual está implicada la actividad de la calicreína plasmática se selecciona entre agudeza visual deteriorada, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral, nefropatía, cardiomiopatía, neuropatía, enfermedad de intestino inflamatorio, artritis, inflamación, shock séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria de adultos, coagulación intravascular diseminada, cirugía de bypass [derivación] cardiopulmonar y sangrado post-operatorio después de una cirugía.

19. El uso de la reivindicación 15, el método de la reivindicación 16 o un compuesto reivindicado en la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad o condición en la cual está implicada la actividad de la calicreína plasmática es permeabilidad vascular retiniana asociada con retinopatía diabética y edema macular diabético.

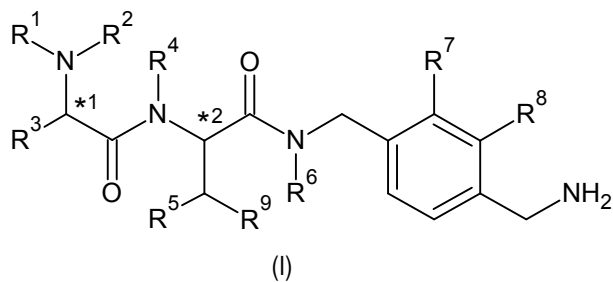
VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED is entitled as employer of the inventor, EVANS, David Michael
VIII-2-1(i)		KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED is entitled as employer of the inventor, DAVIE, Rebecca Louise
VIII-2-1(i)		KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED is entitled as employer of the inventor, EDWARDS, Hannah Joy
VIII-2-1(i)		KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED is entitled as employer of the inventor, ROOKER, David Philip

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 07-02-14 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 1111682.9 07-07-11 GB 61/505,305 07-07-11 US		(51) Int Cl: C07C 237/22 (71) Solicitante(s): KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED (72) Inventor(es): EVANS, David Michael; DAVIE, Rebecca Louise; EDWARDS, Hannah Joy y ROOKER, David Philip. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-02-14 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 06-07-12 No. de solicitud: PCT/GB2012/051588		(87) Publicación internacional Fecha: 10-01-13 No. publicación: WO 2013/005045 A1	
(54) Título:		“DERIVADOS DE BENCILAMINA COMO INHIBIDORES DE CALICREINA DEL PLASMA”	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Compuestos de la fórmula (I):



Composiciones que comprenden dichos compuestos; el uso de estos compuestos en una terapia (por ejemplo en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en la cual está implicada la actividad de la calicreína plasmática); y métodos de tratamiento de pacientes con dichos compuestos; en donde R¹ a R⁹ son como se definen en la presente.

Sector: Química farmacéutica. Compuestos químicos con actividad biológica para tratar enfermedades oculares generadas por la diabetes.

Figura 1

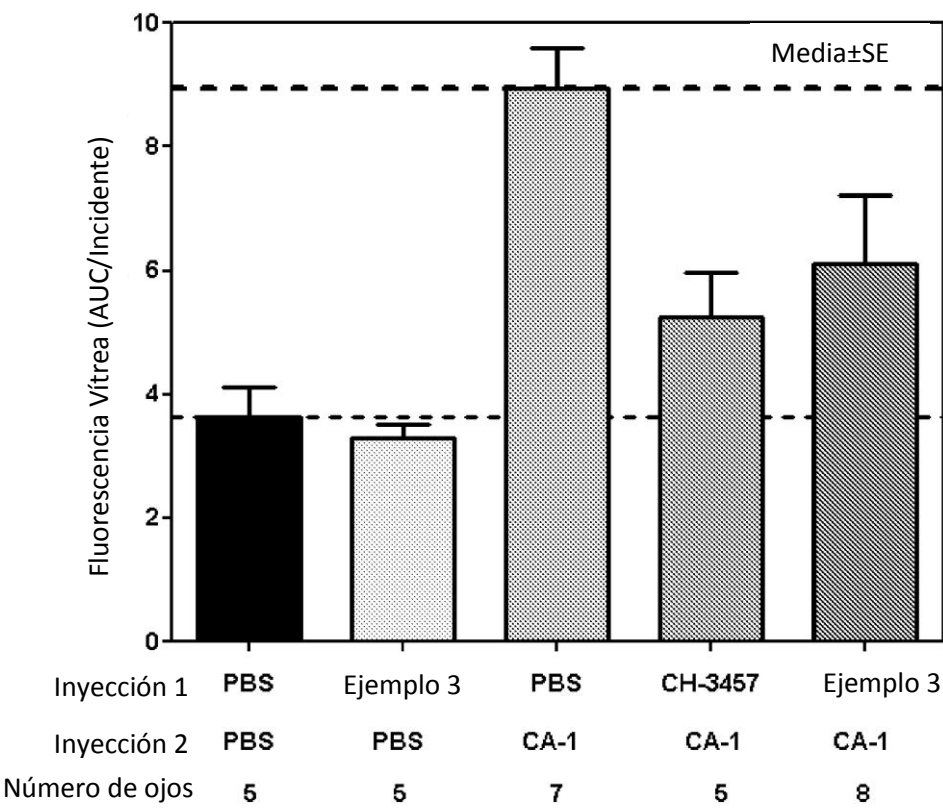
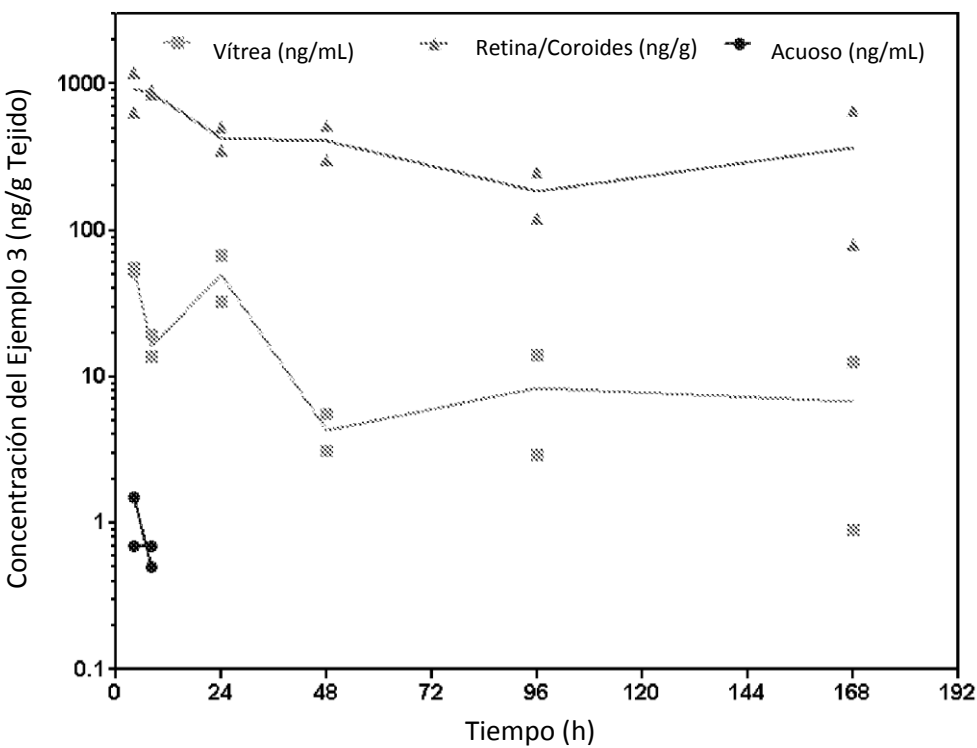


Figura 2



PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/GB2012/051588

International filing date (day/month/year)
06.07.2012

Priority date (day/month/year)
07.07.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07C237/22 C07C311/06 C07K5/06 C07C311/19 C07D207/16

Applicant
KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Scheid, Günther

Telephone No. +31 70 340-2397



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-19</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-19</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-19</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following document:

- D1 WO 2004/062657 A1 (CURACYTE CHEMISTRY GMBH [DE];
STUERZEBECHER JOERG [DE]; STEINMETZER TO) 29 July 2004
(2004-07-29)

1 Novelty and inventive step

The present application meets the requirements of Article 33 (1) PCT because the subject-matter of claims 1-19 is new within the meaning of Article 33 (2) PCT and also does involve an inventive step according to Article 33 (3) PCT.

D1 is considered being the closest prior art with respect to subject-matter of the present application and discloses inhibitors of plasma kallikrein (claims 1 and abstract), of which inhibitor 87 on page 46 is a particular example.

Subject-matter of present claim 1 differs from this disclosure in that the guanidyl residue has been replaced by a benzylamine group and in that R9 is a phenyl group (rather than a benzyl group).

Therefore, subject-matter of present claim 1 is novel (Art. 33(2) PCT).

Since there is no comparable experimental data available, there is no technical effect of the present compounds over the compounds of D1 detectable.

The objective technical problem to be solved by the present application can therefore be regarded as to provide alternative inhibitors of plasma kallikrein.

The solution to this problem proposed in claim 1 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons: D1 is silent about the replacement of the guanidyl group and in fact, it appears that according to D1 the presence of a guanidyl group might be essential for the desired activity. Furthermore, there is neither any general

teaching nor prior art in the field of plasma kallikrein inhibitors that would have suggested the exchange of phenyl-guanidine with a benzylamine group. It is without any doubt that the skilled person could only arrive at this solution by inventive skills.

Since the compounds of claim 1 are novel and inventive, also the compounds of dependent claims 2-12, compositions comprising them according to claim 13 and uses of the compounds according to claims 14-19 are also novel and inventive.

2 Industrial applicability

Subject-matter of claims 1-19 is considered being industrially applicable.

Re Item VII

Certain defects in the international application

Claim 16 relates to subject-matter considered by this authority to be covered by the provisions of Rule 39.1 (iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The term "isomers" employed in claim 1 also includes all chemical compounds having a common molecular formula and it is unclear which compounds are covered by such a definition in structural terms.

Support within the meaning of Article 6 PCT is to be found, however, only for the compounds of structural formula I. Other constitutional isomers are not supported by the description. Consequently the subject - matter of claim 1 (and the dependent claims which are dependent on claim 1) does not fulfil the requirements of Article 6 PCT.



(51) International Patent Classification:

C07C 237/22 (2006.01) C07C 311/19 (2006.01)

C07C 311/06 (2006.01) C07D 207/16 (2006.01)

C07K 5/06 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2012/051588

(22) International Filing Date:

6 July 2012 (06.07.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

1111682.9 7 July 2011 (07.07.2011) GB

61/505,305 7 July 2011 (07.07.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED** [GB/GB]; Building 227, Tetricus Science park, Salisbury, Wiltshire SP4 0JQ (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **EVANS, David Michael** [GB/GB]; c/o KalVista Pharmaceuticals, Building 227, Tetricus Science Park, Salisbury SP4 0JQ (GB). **DAVIE, Rebecca Louise** [GB/GB]; c/o KalVista Pharmaceuticals, Building 227, Tetricus Science Park, Salisbury SP4 0JQ (GB). **EDWARDS, Hannah Joy** [GB/GB]; c/o KalVista Pharmaceuticals, Building 227, Tetricus Science Park, Salisbury SP4 0JQ (GB). **ROOKER, David Philip** [GB/GB]; c/o KalVista Pharmaceuticals, Building 227, Tetricus Science Park, Salisbury SP4 0JQ (GB).

(74) Agents: **HALLYBONE, Huw George** et al.; Carpmaels & Ransford, One Southampton Row, Holborn, London WC1B 5HA (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (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).

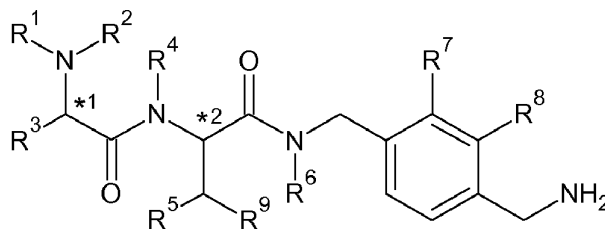
Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

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

(54) Title: BENZYLAMINE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF PLASMA KALLIKREIN



(I)

(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I): compositions comprising such compounds; the use of such compounds in therapy (for example in the treatment or prevention of a disease or condition in which plasma kallikrein activity is implicated); and methods of treating patients with such compounds; wherein R¹ to R⁹ are as defined herein.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P056057WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB2012/051588	International filing date (<i>day/month/year</i>) 06/07/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 07/07/2011
Applicant KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED		

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

This international search report consists of a total of 3 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

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

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

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
- ☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

BENZYLAMINE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF PLASMA KALLIKREIN

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2012/051588

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C237/22 C07C311/06 C07K5/06 C07C311/19 C07D207/16
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C C07K C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/062657 A1 (CURACYTE CHEMISTRY GMBH [DE]; STUERZEBECHER JOERG [DE]; STEINMETZER TO) 29 July 2004 (2004-07-29) claim 1; example 87 -----	1-19
A	WO 2008/049595 A1 (CURACYTE DISCOVERY GMBH [DE]; STEINMETZER TORSTEN [DE]; SCHWEINITZ AND) 2 May 2008 (2008-05-02) cited in the application claim 1 -----	1-19
A,P	WO 2011/094496 A2 (HEROLD PETER [CH]; DAGHISH MOHAMMED [DE]; JELAKOVIC STJEPAN [DE]; LUDW) 4 August 2011 (2011-08-04) claims 1-35 -----	1-19



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 September 2012

Date of mailing of the international search report

09/10/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scheid, Günther

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2012/051588

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004062657	A1	29-07-2004	
		AU 2004204358 A1	29-07-2004
		CA 2513280 A1	29-07-2004
		DE 10301300 A1	29-07-2004
		EP 1583526 A1	12-10-2005
		EP 2340822 A1	06-07-2011
		JP 2006516277 A	29-06-2006
		US 2006148901 A1	06-07-2006
		WO 2004062657 A1	29-07-2004

WO 2008049595	A1	02-05-2008	
		AU 2007308421 A1	02-05-2008
		CA 2667507 A1	02-05-2008
		CN 101541742 A	23-09-2009
		DE 102006050672 A1	30-04-2008
		EA 200970397 A1	30-10-2009
		EP 2054380 A1	06-05-2009
		EP 2502906 A2	26-09-2012
		JP 2010507610 A	11-03-2010
		NZ 577008 A	24-02-2012
		US 2010022781 A1	28-01-2010
		US 2012225913 A1	06-09-2012
		WO 2008049595 A1	02-05-2008

WO 2011094496	A2	04-08-2011	
		AU 2011210802 A1	23-08-2012
		CA 2788417 A1	04-08-2011
		US 2011301196 A1	08-12-2011
		WO 2011094496 A2	04-08-2011

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____			
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 07-02-14		R¹ R² R³ *1 R⁴ R⁵ R⁶ *2 R⁷ R⁸ R⁹ (I)	
(51) Clasificación Internacional: C07C 237/22			
(71) Solicitante(s): KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED			
(72) Inventor(es): EVANS, David Michael; DAVIE, Rebecca Louise; EDWARDS, Hannah Joy y ROOKER, David Philip.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País			
1111682.9 07-07-11 GB			
61/505,305 07-07-11 US			
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-02-14		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 10-01-13	
Fecha de presentación de la solicitud: 06-07-12		No. Publicación: WO 2013/005045 A1	
No. de solicitud: PCT/GB2012/051588			
(54) Título: DERIVADOS DE BENCILAMINA COMO INHIBIDORES DE CALICREINA DEL PLASMA.			
(57) Resumen - Reivindicación(es):			
Resumen.-			
Compuestos de la fórmula (I):			
R¹ R² R³ *1 R⁴ R⁵ R⁶ *2 R⁷ R⁸ R⁹ (I)			
Composiciones que comprenden dichos compuestos; el uso de estos compuestos en una terapia (por ejemplo en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en la cual está implicada la actividad de la calicreína plasmática); y métodos de tratamiento de pacientes con dichos compuestos; en donde R ¹ a R ⁹ son como se definen en la presente.			
Sector: Química farmacéutica. Compuestos químicos con actividad biológica para tratar enfermedades oculares generadas por la diabetes.			

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____			
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 07-02-14			
(51) Clasificación Internacional: C07C 237/22			
(71) Solicitante(s): KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED			
(72) Inventor(es): EVANS, David Michael; DAVIE, Rebecca Louise; EDWARDS, Hannah Joy y ROOKER, David Philip.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País			
1111682.9 07-07-11 GB			
61/505,305 07-07-11 US			
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-02-14		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 10-01-13	
Fecha de presentación de la solicitud: 06-07-12		No. publicación: WO 2013/005045 A1	
No. de solicitud: PCT/GB2012/051588			
(54)Título: DERIVADOS DE BENCILAMINA COMO INHIBIDORES DE CALICREINA DEL PLASMA.			