

COMPUESTOS DEPSIPEPTÍDICOS COMO ANTHELMÍNTICOS

Referencia a solicitudes relacionadas

Esta solicitud invoca el beneficio de la Solicitud Provisional de los EE.UU. N° 62/163.997 presentada el 20 de mayo de 2015, que se incorpora a la presente como referencia.

Campo de la invención

La presente invención está dirigida a nuevos compuestos antihelmínticos depsipeptídicos con actividad mejorada contra endoparásitos y ectoparásitos. La invención también está dirigida a composiciones que comprenden los compuestos, métodos y usos de los compuestos para erradicar, controlar, y prevenir una infestación y/o infección por parásitos en animales. Los compuestos de la invención se pueden administrar a animales, en particular mamíferos, peces y aves, para prevenir o tratar infecciones por parásitos.

Antecedentes de la invención

Los animales, tales como mamíferos y aves, con frecuencia son susceptibles a infestaciones por parásitos. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como pulgas y garrapatas. Los animales y humanos también sufren de infecciones por endoparásitos que incluyen, por ejemplo, helmintiasis que está más frecuentemente causada por un grupo de gusanos parasíticos que se describen como nematodos o áscaris. Estos parásitos causan pérdidas económicas severas en cerdos, ovejas, caballos, y ganado bovino así como también afectan a los animales de compañía (por ejemplo gatos y perros) y aves de corral. Otros parásitos que incluyen a los que existen en el tracto gastrointestinal de los animales y humanos incluyen a *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius* y parásitos que se hallan en la sangre u otros tejidos y órganos tales como filarias y las etapas extraintestinales de *Strongyloides*, *Toxocara* y *Trichinella*.

Un tipo de endoparásito que daña seriamente a los mamíferos es *Dirofilaria immitis*, también conocido como gusano del corazón. Otros endoparásitos de filarias incluyen *Dirofilaria repens* y *Dirofilaria honkongensis*, que también pueden infectar a humanos. Los hospedadores más comunes son perros y gatos, pero también pueden infectarse otros mamíferos tales como hurones y mapaches. Los gusanos del corazón pasan a través de varias etapas de vida antes de

convertirse en adultos que infectan la arteria pulmonar del animal hospedador. Los gusanos requieren del mosquito como hospedador intermediario para completar su ciclo de vida. El periodo entre la infección inicial, cuando el perro es mordido por un mosquito, y la maduración de los gusanos a adultos que viven en las arterias del corazón y pulmones es de entre seis y siete meses en los perros, y se conoce como el "periodo prepatente". Las larvas L3 migran durante la alimentación sanguínea del mosquito a la punta de las partes bucales del mosquito (labios), dejan el mosquito y se depositan sobre la piel del perro en donde luego migran a través de la herida de la mordida hacia el hospedador. La mayoría de las larvas L3 mudan a larvas de cuarta etapa (L4s) en los tejidos subcutáneos caninos dentro de los 1 y 3 días después de la infección. Luego, migran a los músculos del pecho y del abdomen, y entre 45 y 60 días después de la infección, mudan a la quinta etapa (L5, adulto inmaduro). Entre los 75 y los 120 días después de la infección, estos gusanos del corazón inmaduros entran al torrente sanguíneo y son transportados hacia el corazón para residir en la arteria pulmonar. Alrededor de los siete meses después de la infección, los adultos de *Dirofilaria immitis* alcanzan la madurez y se reproducen sexualmente en las arterias pulmonares y el ventrículo derecho. Los machos adultos miden alrededor de 15 cm de longitud, y las hembras miden alrededor de 25 cm de longitud, y su periodo de vida normal como adultos se calcula en alrededor de 5 años.

La infección por gusanos del corazón es una enfermedad severa y que pone en riesgo la vida. La infección por gusanos del corazón caninos es prevenible y el tratamiento profiláctico es una prioridad en las áreas endémicas para gusano del corazón. El tratamiento de la infección por gusano del corazón maduro con un adulticida (por ejemplo diclorhidrato de melarsomina) es costoso y puede causar efectos secundarios adversos serios, por lo que se usa ampliamente la prevención mediante la administración mensual de fármacos que interrumpen el desarrollo de las larvas. El objetivo de las terapias de prevención comerciales contra el gusano del corazón en perros es prevenir el desarrollo del parásito a gusanos del corazón adultos mediante la interrupción del ciclo de vida postinfección de *Dirofilaria immitis*.

Las lactonas macrocíclicas (ML, por ejemplo ivermectina, eprinomectina, milbemicina oxima, moxidectina, y selamectina) son los agentes quimioprofilácticos más comúnmente usados y se administran en forma mensual o en intervalos de seis meses. Estos fármacos han sido eficaces contra la larva infectiva de tercera etapa (L3) de *Dirofilaria immitis* depositada por el mosquito, así como también contra la larva de cuarta etapa en maduración (L4). Cuando se

administran en forma mensual, las ML matan las etapas L3 y L4 alcanzadas dentro de los 30 días previos, y por lo tanto previenen la enfermedad causada por los gusanos adultos. Las ML también se pueden usar en forma mensual en perros infectados para suprimir la reproducción en los gusanos adultos y para eliminar las microfilarias, reduciendo de ese modo la transmisión y causando gradualmente el agotamiento de los gusanos adultos (*Vet. Parasitol.* **2005** Oct 24 133(2-3) 197-206).

En años recientes, se ha informado un número creciente de casos de falta de eficacia (LOE), en donde los perros desarrollan infecciones por gusano del corazón maduro a pesar de recibir en forma mensual dosis profilácticas de fármacos de lactonas macrocíclicas. Por ejemplo, Atkins y col., (*Vet. Parasitol.* 206 (**2014**) 106–113) informaron recientemente un número creciente de casos de perros que dieron positivo para el antígeno de gusano del corazón mientras recibían medicación preventiva contra el gusano del corazón, lo que sugiere que una parte de la población de *Dirofilaria immitis* ha desarrollado una resistencia selectiva a las terapias de prevención contra el gusano del corazón (American Heartworm Society, 2010. Heartworm Preventive Resistance. Is it Possible, vol. 37. Bulletin of the American Heartworm Society, pp. 5.). Por lo tanto, existe actualmente una necesidad de un desarrollo de nuevos agentes antihelmínticos con actividad mejorada contra *Dirofilaria immitis* y otros endoparásitos.

Existen en el arte diversos parasiticidas para tratar infecciones por endoparásitos en animales. Además de las lactonas macrocíclicas, se conocen depsipéptidos cíclicos con actividad antiparasitaria. Se ha hallado que el PF1022A, un ciclooctadepsipéptido aislado del hongo *Mycelia sterilia* por Sasaki y col. (véase *J. Antibiotics* 45: 692-697 (**1992**)), exhibe una amplia actividad antihelmíntica contra una variedad de endoparásitos *in vivo* con baja toxicidad. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. Nos. 5.514.773; 5.747.448; 5.646.244; 5.874.530; entre otras, que se incorporan a la presente documentación como referencia. El emodépsido es un análogo sintético del PF1022A que contiene un grupo morfolina en la posición *para* del anillo arilo en los grupos fenil lactato. El emodépsido es un potente antihelmíntico que se usa en combinación con praziquantel en el producto Profender® para el tratamiento de gusanos parásitos en gatos y perros. Sin embargo, la actividad antiparasitaria del PF1022A y del emodépsido no es satisfactoria para el tratamiento de ciertos parásitos, en especial para el control de *Dirofilaria immitis* en mamíferos para prevenir el establecimiento de la enfermedad por el gusano del corazón. Por consiguiente, existe una necesidad en el arte por

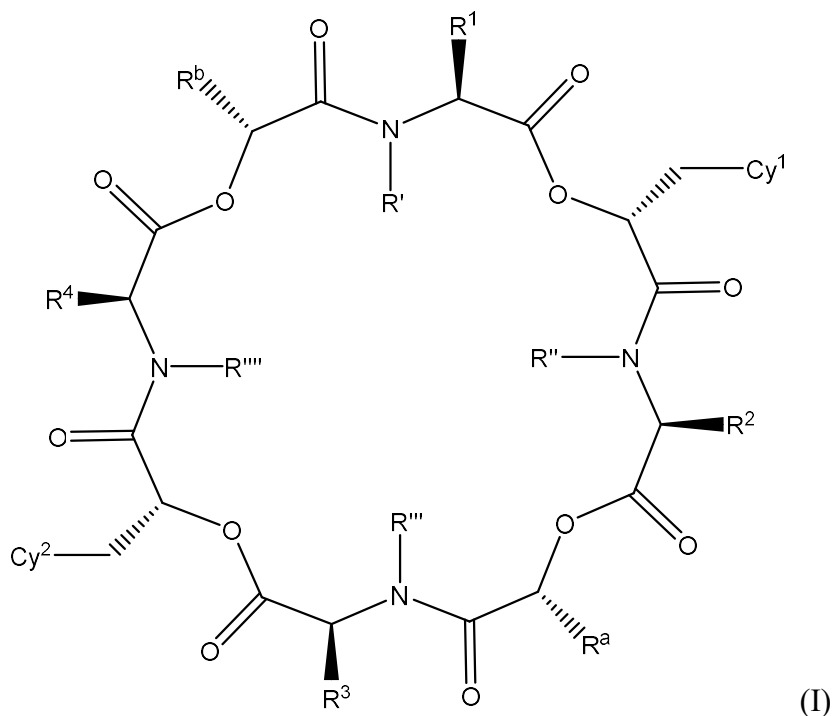
agentes antiparasitarios más eficaces para el tratamiento y protección de animales, por ejemplo mamíferos, peces y aves contra parásitos, en particular parásitos internos que incluyen a nematodos y filarias tales como el gusano del corazón.

Ha de notarse expresamente que la citación o identificación de cualquier documento en esta solicitud no es una admisión de que dicho documento esté disponible como arte previo a la presente invención. Cualquiera de las solicitudes anteriores y todos los documentos citados en las mismas o durante su tramitación (“documentos citados en la solicitud”) y todos los documentos citados o a los cuales se hace referencia en los documentos citados en la solicitud, y todos los documentos citados o a los cuales se hace referencia en la presente (“documentos citados en la presente”) y todos los documentos citados o a los cuales se hace referencia en los documentos citados en la presente, junto con cualquier instrucción del proveedor, descripciones, especificaciones de producto y prospectos de producto para cualquiera de los productos mencionados en la presente o en cualquier documento incorporado a modo de referencia en la presente, se incorporan en la presente a modo de referencia, y se pueden emplear en la práctica de la invención.

Resumen de la invención

La invención provee nuevos e inventivos compuestos depsipeptídicos cíclicos con actividad antihelmíntica superior y también una actividad superior contra ectoparásitos. Además, la invención provee composiciones que comprenden los nuevos compuestos depsipeptídicos y métodos y usos para el tratamiento y prevención de infección por parásitos y posiblemente infestación de animales usando los compuestos.

En una forma de realización, la presente invención provee compuestos depsipeptídicos cíclicos de fórmula (I) mostrada a continuación:



o una sal veterinariamente aceptable de los mismos, en donde los significados de las variables R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R' , R'' , R''' y R'''' son como se describe más adelante. La invención también provee composiciones veterinarias que comprenden los compuestos de la invención, o sales de los mismos, en combinación con un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención pretenden abarcar a las mezclas racémicas, formas estereoisoméricas y tautoméricas específicas del compuesto. Otro aspecto de la invención es una forma de sal del compuesto de la invención.

Los compuestos y las composiciones de la invención que comprenden los compuestos son altamente eficaces para el tratamiento y profilaxis de parásitos internos en mamíferos, peces y aves, y en particular, gatos, perros, caballos, pollos, cerdos, ovejas y ganado bovino con el objetivo de despojar a estos hospedadores de todos los endoparásitos que comúnmente se encuentran en mamíferos, peces y aves.

En una forma de realización, los compuestos y composiciones de la invención son altamente eficaces contra endoparásitos, tales como filarias (por ejemplo gusano del corazón), anquilostomas, gusanos látigo y áscaris del tracto digestivo de animales y humanos. En ciertas formas de realización, los compuestos y composiciones de la invención son eficaces contra aislados de *Dirofilaria immitis* (gusano del corazón) que son menos sensibles al tratamiento con

lactonas macrocíclicas. En otra forma de realización, los nuevos e inventivos depsipéptidos de la invención son eficaces para tratar y prevenir infecciones de animales con nematodos que son menos sensibles al tratamiento con agentes activos de lactonas macrocíclicas comercialmente disponibles o conocidas.

En ciertas formas de realización, la invención provee composiciones que comprenden una combinación de un nuevo depsipéptido de la invención en combinación con por lo menos un segundo agente activo, que amplía el alcance de protección dado a los animales contra endoparásitos y posiblemente también contra ectoparásitos.

La presente invención también se dirige a métodos para el tratamiento y prevención de una infección o infestación por parásitos en un animal que comprenden administrar por lo menos uno de los compuestos de fórmula (I) de la invención al animal. También se incluyen en la presente invención los usos de los compuestos para el tratamiento y/o prevención de una infección e infestación por parásitos en animales y el uso de los compuestos en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una infección por parásitos en un animal.

Es un objeto de la invención no abarcar dentro de la invención a ningún producto, proceso para elaborar el producto, o método para usar el producto que sea previamente conocido de forma que los Solicitantes se reservan el derecho de la invención y divulgan a través de la misma una denegación de cualquier producto, proceso o método previamente conocido.

Ha de notarse que en esta divulgación y en particular en las reivindicaciones y/o párrafos, los términos tales como “comprende”, “comprendido”, “que comprende” y similares pueden tener el significado que se le atribuye en la ley de Patentes de los EE.UU.; por ejemplo, los mismos pueden significar “incluye”, “incluido”, “que incluye”, y similares; y esos términos tales como “que consiste esencialmente en” y “consiste esencialmente en” tienen el significado que se les da en la ley de Patentes de los EE.UU.; por ejemplo, los mismos permiten elementos que no están explícitamente mencionados, pero excluyen elementos que se hallan en el arte previo o que afectan una característica básica o nueva de la invención.

Estas y otras formas de realización se divulgan o son obvias a partir de, y están abarcadas por, la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada

La presente invención provee nuevos e inventivos compuestos depsipeptídicos cíclicos de fórmula (I) que tienen actividad parasitocida contra endoparásitos y también contra ectoparásitos

en ciertas formas de realización, o sales veterinariamente aceptables de los mismos, y composiciones que comprenden los compuestos o sales para el tratamiento o prevención de infecciones y/o infestaciones por parásitos en un animal. También se proveen métodos para el tratamiento o prevención de infestaciones y/o infecciones por parásitos en animales, que comprenden administrar una cantidad eficaz del compuesto depsipeptídico de la invención, o una sal del mismo, al animal.

El nuevo e inventivo depsipéptido cíclico de fórmula (I) que se describe en la presente y sus sales veterinariamente aceptables en particular son eficaces para controlar endoparásitos. Los endoparásitos incluyen, a título enunciativo no taxativo, nematodos (tales como áscaris, anquilostomas, y gusanos látigo) y filarias tales como *Dirofilaria immitis* (gusano del corazón). En ciertas formas de realización, se ha hallado que los nuevos depsipéptidos cíclicos de la invención tienen una eficacia significativamente mayor contra endoparásitos en comparación con los depsipéptidos cíclicos conocidos incluyendo a PF1022A y emodépsido. Más aún, se ha descubierto que los nuevos depsipéptidos cíclicos de la invención son significativamente más resistentes a la modificación metabólica en el cuerpo de los animales de forma que se mantienen en una concentración alta en el cuerpo del animal hospedador y con un mayor nivel de actividad contra los parásitos internos durante un periodo de tiempo más largo.

En una forma de realización, se ha hallado que los depsipéptidos cíclicos de la invención son altamente eficaces contra filarias tales como *Dirofilaria immitis* (etapas de microfilaria y larva), incluyendo aislados del parásito que son resistentes a las lactonas macrocíclicas. En otras formas de realización, los compuestos de la invención son eficaces contra endoparásitos que no son controlados eficazmente por los depsipéptidos cíclicos conocidos tales como PF1022A y emodépsido.

En otra forma de realización, se ha hallado que los depsipéptidos cíclicos de la invención tienen actividad contra ectoparásitos tales como pulgas y garrapatas. Por consiguiente, en ciertas formas de realización los depsipéptidos cíclicos pueden tener actividad endectocida tanto contra parásitos internos como externos.

La invención incluye por lo menos las siguientes características:

(a) En una forma de realización, la invención provee nuevos compuestos depsipeptídicos cíclicos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente o veterinariamente aceptables de los mismos, que son activos contra endoparásitos y en algunos casos también activos contra ectoparásitos;

(b) composiciones veterinarias que comprenden una cantidad parasiticidamente eficaz de los compuestos depsipeptídicos cíclicos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de los mismos, en combinación con un transportador o diluyente farmacéuticamente o veterinariamente aceptable;

(c) composiciones veterinarias que comprenden una cantidad parasiticidamente eficaz de los compuestos depsipeptídicos cíclicos de la invención, o sales farmacéuticamente o veterinariamente aceptables de los mismos, en combinación con uno o más de otros agentes activos y un transportador o diluyente farmacéuticamente o veterinariamente aceptable;

(d) se proveen métodos para tratar una infestación/infección por parásitos internos o externos de un animal que comprenden administrar una cantidad parasiticidamente eficaz de un compuesto de depsipéptido cíclico de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente o veterinariamente del mismo, opcionalmente con uno o más agentes activos adicionales, al animal que lo necesita;

(e) métodos para la prevención de una infestación/infección por parásitos de un animal, que comprenden administrar una cantidad parasiticidamente eficaz de un compuesto de depsipéptido cíclico de fórmula (I), o sales farmacéuticamente o veterinariamente aceptables del mismo, opcionalmente con uno o más agentes activos adicionales, al animal que lo necesita;

(f) usos de los compuestos depsipeptídicos cíclicos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente o veterinariamente aceptables de los mismos, para el tratamiento o prevención de una infección por parásitos y posiblemente también una infestación por parásitos en un animal;

(g) usos de los compuestos depsipeptídicos cíclicos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente o veterinariamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento veterinario para el tratamiento o prevención de una infección por parásitos en un animal; y

(h) procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

Definiciones

Los términos que se usan en la presente tendrán sus significados convencionales en el arte, a menos que se especifique de otra forma. Las porciones orgánicas que se mencionan en las definiciones de las variables de la fórmula (I) de depsipéptido cíclico son como el término halógeno – o sea, términos colectivos para listados individuales de los miembros de grupo

individual – flúor, cloro, bromo e iodo con respecto a halógeno. El prefijo C_n-C_m indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

El término “alquilo” se refiere a hidrocarburos saturados de cadena recta o ramificada, o cíclicos; primarios, secundarios o terciarios, incluyendo a aquellos que tienen entre 1 y 12 átomos. En algunas formas de realización, los grupos alquilo incluirán grupos C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_4 o C_1-C_3 alquilo. Algunos ejemplos de C_1-C_{10} alquilo incluyen, de manera no taxativa, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo y decilo y sus isómeros. C_1-C_4 -alquilo significa por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

Los grupos alquilo cíclicos se pueden denominar “cicloalquilos”, e incluyen a aquellos con entre 3 y 10 átomos de carbono con anillos únicos o múltiples. Los ejemplos no taxativos de grupos cicloalquilo incluyen adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etcétera.

Los grupos carbocíclicos son grupos cíclicos compuestos exclusivamente por carbono. Los grupos carbocíclicos incluyen tanto anillos aromáticos tales como fenilo como anillos no aromáticos tales como ciclohexilo e incluyen a aquellos de entre 3 y 14 átomos de carbono que tienen anillos individuales o fusionados múltiples.

Los grupos alquilo, cicloalquilo y carbocíclicos que se describen aquí pueden ser no sustituidos o sustituidos con una o más unidades que se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, alquil- o dialquilamino, amido, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfamoilo, éster, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter, halogenuro de acilo, anhídruo, oxima, hidrazina, carbamato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato, o cualquier otro grupo funcional viable que no inhiba la actividad biológica de los compuestos de la invención, ya sea no protegido, o protegido según sea necesario, como saben aquellos con experiencia en el arte, por ejemplo, como se dice en Greene, y Wuts, Protective

Groups in Organic Synthesis, John Wiley y Sons, Tercera Edición, 1999, que se incorpora aquí como referencia.

El término “alquenilo” se refiere a cadenas de carbono tanto rectas como ramificadas que tienen por lo menos una doble unión carbono-carbono. En algunas formas de realización, los grupos alquenilo pueden incluir grupos C_2 - C_{12} alquenilo. En otras formas de realización, alquenilo incluye a los grupos C_2 - C_{10} , C_2 - C_8 , C_2 - C_6 o C_2 - C_4 alquenilo. En una forma de realización del alquenilo, el número de uniones dobles es 1-3; en otra forma de realización de alquenilo, el número de uniones dobles es uno. También se contemplan otros rangos de uniones dobles carbono-carbono y números de átomos de carbono dependiendo del lugar de la unidad alquenilo sobre las moléculas. Los grupos “ C_2 - C_{10} -alquenilo” pueden incluir más de una doble unión en la cadena. Algunos ejemplos incluyen, de manera no taxativa, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-etenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo; 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo.

“Cicloalquenilo” se refiere a grupos alquenilo cíclicos monovalentes de entre 4 y 10 átomos de carbono, preferiblemente entre 5 y 8 átomos de carbono, que tienen anillos fusionados individuales o múltiples, en donde los anillos fusionados pueden o no ser cicloalquenilo, con la condición de que el punto de unión es con un átomo de anillo de cicloalquenilo. Los ejemplos de

grupos cicloalquenilo incluyen, a modo de ejemplo, ciclopenten-4-ilo, cicloocten-5-il y similares. Los grupos alquenilo y cicloalquenilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes como se describió previamente para alquilo.

“Alquinilo” se refiere a cadenas de carbono tanto rectas como ramificadas que tienen por lo menos una unión triple carbono-carbono. En una forma de realización de alquinilo, el número de uniones triples es 1-3; en otra forma de realización de alquinilo, el número de uniones triples es uno. En algunas formas de realización, los grupos alquinilo incluyen entre 2 y 12 átomos de carbono. En otras formas de realización, los grupos alquinilo pueden incluir a los grupos C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ o C₂-C₄ alquinilo. También se contemplan otros rangos de números de uniones triples carbono-carbono y átomos de carbono dependiendo del lugar de la unidad alquenilo en las moléculas. Por ejemplo, el término “C₂-C₁₀-alquinilo” según se usa aquí se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado de cadena recta o ramificada que tiene entre 2 y 10 átomos de carbono y que contiene por lo menos una unión triple, por ejemplo etinilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, n-but-1-in-1-ilo, n-but-1-in-3-ilo, n-but-1-in-4-ilo, n-but-2-in-1-ilo, n-pent-1-in-1-ilo, n-pent-1-in-3-ilo, n-pent-1-in-4-ilo, n-pent-1-in-5-ilo, n-pent-2-in-1-ilo, n-pent-2-in-4-ilo, n-pent-2-in-5-ilo, 3-metilbut-1-in-3-ilo, 3-metilbut-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-1-ilo, n-hex-1-in-3-ilo, n-hex-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-5-ilo, n-hex-1-in-6-ilo, n-hex-2-in-1-ilo, n-hex-2-in-4-ilo, n-hex-2-in-5-ilo, n-hex-2-in-6-ilo, n-hex-3-in-1-ilo, n-hex-3-in-2-ilo, 3-metilpent-1-in-1-ilo, 3-metilpent-1-in-3-ilo, 3-metilpent-1-in-4-ilo, 3-metilpent-1-in-5-ilo, 4-metilpent-1-in-1-ilo, 4-metilpent-2-in-4-ilo o 4-metilpent-2-in-5-ilo, etcétera.

El término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo, como se define aquí, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo C₁-C₄-haloalquilo incluye, pero de manera no taxativa, clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo etcétera.

El término “fluoroalquilo” tal como se usa en la presente documentación se refiere a un alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza por átomos de flúor, por ejemplo difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo o pentafluoroetilo.

“Arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de entre 6 y 14 átomos de carbono con un único anillo o múltiples anillos fusionados. Los grupos arilo incluyen, de manera no taxativa, fenilo, bifenilo, y naftilo. En algunas formas de realización arilo incluye tetrahidronaftilo, fenilciclopropilo e indanilo. Los grupos arilo pueden no estar sustituidos o pueden estar sustituidos con una o más unidades que se seleccionan entre halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquinioloxi, haloalcoxi, haloalquenioloxi, haloalquinioloxi, cicloalcoxi, cicloalquenioloxi, halocicloalcoxi, halocicloalquenioloxi, alquiltio, haloalquiltio, cicloalquiltio, halocicloalquiltio, alquilsulfonilo, alqueniolsulfonilo, alquiniol-sulfonilo, haloalquilsulfonilo, haloalqueniolsulfonilo, haloalquiniolsulfonilo, alquilsulfonilo, alqueniolsulfonilo, alquiniolsulfonilo, haloalquil-sulfonilo, haloalqueniolsulfonilo, haloalquiniolsulfonilo, -SF₅, alquilamino, alqueniolamino, alquiniolamino, di(alquil)amino, di(alqueniol)amino, di(alquiniol)amino, o trialkilsililo.

El término “aralkilo” se refiere a un grupo arilo que está unido al compuesto parental a través de un puente diradical de alquileo, $(-\text{CH}_2-)_{\text{n}}$, en donde n es 1-12 y en donde “arilo” es como se definió previamente.

“Heteroarilo” se refiere a un grupo aromático monovalente de entre 1 a 15 átomos de carbono, preferiblemente entre 1 y 10 átomos de carbono, que tiene uno más heteroátomos de oxígeno, nitrógeno, y azufre dentro del anillo, preferiblemente entre 1 y 4 heteroátomos, o entre 1 y 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre opcionalmente pueden estar oxidados. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un anillo individual (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos fusionados con la condición de que el punto de unión sea a través de un átomo del anillo de heteroarilo. Los ejemplos de heteroarilos incluyen a piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, furanilo, tiofenilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo benzofuranilo, benzotiofenilo, imidazopiridilo, imidazopirimidilo, o pirrolopirimidilo. Los anillos de heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con una o más porciones como se describieron previamente para arilo.

“Heterociclilo”, “heterocíclico” o “heterociclo” se refiere un grupos completamente saturados o insaturados, cíclicos, por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de entre 3 y 7 miembros; bicíclicos de entre 7 y 11 miembros, o tricíclicos de entre 10 y 15 miembros, que tienen uno o más heteroátomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, preferentemente entre 1 y 4 o entre 1 y 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre opcionalmente pueden estar oxidados y los heteroátomos de nitrógeno opcionalmente pueden estar cuaternizados. El grupo heterocíclico se puede unir por cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo y puede no estar sustituido o puede estar sustituido con una o más unidades como se describió anteriormente para los grupos arilo.

Algunos grupos heterocíclicos monocíclicos indicativos incluyen, de manera no taxativa, aziridinilo, azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfóxido, tiamorfolinil sulfona,

1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo, etcétera.

Algunos grupos heterocíclicos bicíclicos indicativos incluyen, de manera no taxativa, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurilo, cromo, cumarino, benzopirano, cinnolino, quinoxalino, indazolo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahydroquinolinilo etcétera.

El término "alquiltio" se refiere a alquil-S-, en donde "alquilo" es como se definió previamente. En algunas formas de realización, el componente alquilo del grupo alquiltio incluirá a los grupos C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ C₁-C₄ o C₁-C₃ alquilo. Por ejemplo, C₁-C₄-alquiltio incluye, a título enunciativo no taxativo, metiltio, etiltio, propiltio, 1-metiletiltio, butiltio, 1-metilpropiltio, 2-metilpropiltio o 1,1-dimetiletiltio.

De forma similar, los términos "haloalquiltio," "cicloalquiltio," "halocicloalquiltio" se refieren a los grupos -S-haloalquilo, -S-cicloalquilo, y -S-halocicloalquilo, respectivamente, en donde los términos "haloalquilo," "cicloalquilo," y "halocicloalquilo" son como se definió previamente.

El término "alquilsulfinilo" se refiere al grupo alquil-S(=O)-, en donde "alquilo" es como se definió previamente. En algunas formas de realización, el componente alquilo en los grupos alquilsulfinilo incluirá a grupos C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄ o C₁-C₃ alquilo. Los ejemplos incluyen, a título enunciativo no taxativo, -SO-CH₃, -SO-C₂H₅, n-propilsulfinilo, 1-metiletilsulfinilo, n-butilsulfinilo, 1-metilpropilsulfinilo, 2-metilpropilsulfinilo, 1,1-dimetiletilsulfinilo, n-pentilsulfinilo, 1-metilbutilsulfinilo, 2-metilbutilsulfinilo, 3-metilbutilsulfinilo, 1,1-dimetilpropilsulfinilo, 1,2-dimetilpropilsulfinilo, 2,2-dimetilpropilsulfinilo, 1-etilpropilsulfinilo, n-hexilsulfinilo, 1-metilpentilsulfinilo, 2-metilpentilsulfinilo, 3-metilpentilsulfinilo, 4-metilpentilsulfinilo, 1,1-dimetilbutilsulfinilo, 1,2-dimetilbutilsulfinilo, 1,3-dimetilbutilsulfinilo, 2,2-dimetilbutilsulfinilo, 2,3-dimetilbutilsulfinilo, 3,3-dimetilbutilsulfinilo, 1-etilbutilsulfinilo, 2-etilbutilsulfinilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfinilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfinilo, 1-etil-1-metilpropilsulfinilo o 1-etil-2-metilpropilsulfinilo.

De forma similar, los términos "alquenilsulfinilo," "alquinilsulfinilo," "haloalquilsulfinilo," "haloalquenilsulfinilo," y "haloalquinilsulfinilo" se refieren a los grupos

alquenil-S(=O)-, alquinil-S(=O)-, y haloalquil-S(=O)-, haloalquenil-S(=O)-, y haloalquinil-S(=O)-, en donde los términos “alquenilo,” “alquinilo,” “haloalquilo,” “haloalquenilo,” y “haloalquinilo” son como se definió previamente.

El término "alquilsulfonilo" se refiere al grupo alquil-S(=O)₂-, en donde el término “alquilo” es como se definió previamente. En algunas formas de realización, el componente alquilo en los grupos alquilsulfonilo incluirá grupos C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ o C₁-C₄ alquilo. Los ejemplos incluyen, a título enunciativo no taxativo, -SO₂-CH₃, -SO₂-C₂H₅, *n*-propilsulfonilo, -SO₂-CH(CH₃)₂, *n*-butilsulfonilo, 1-metilpropilsulfonilo, 2-metilpropilsulfonilo, -SO₂-C(CH₃)₃, *n*-pentilsulfonilo, 1-metilbutilsulfonilo, 2-metilbutilsulfonilo, 3-metilbutilsulfonilo, 1,1-dimetilpropilsulfonilo, 1,2-dimetilpropilsulfonilo, 2,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-etilpropilsulfonilo, *n*-hexilsulfonilo, 1-metilpentilsulfonilo, 2-metilpentilsulfonilo, 3-metilpentilsulfonilo, 4-metilpentilsulfonilo, 1,1-dimetilbutilsulfonilo, 1,2-dimetilbutilsulfonilo, 1,3-dimetilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilbutilsulfonilo, 2,3-dimetilbutilsulfonilo, 3,3-dimetilbutilsulfonilo, 1-etilbutilsulfonilo, 2-etilbutilsulfonilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfonilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfonilo, 1-etil-1-metilpropilsulfonil o 1-etil-2-metilpropilsulfonilo y similares.

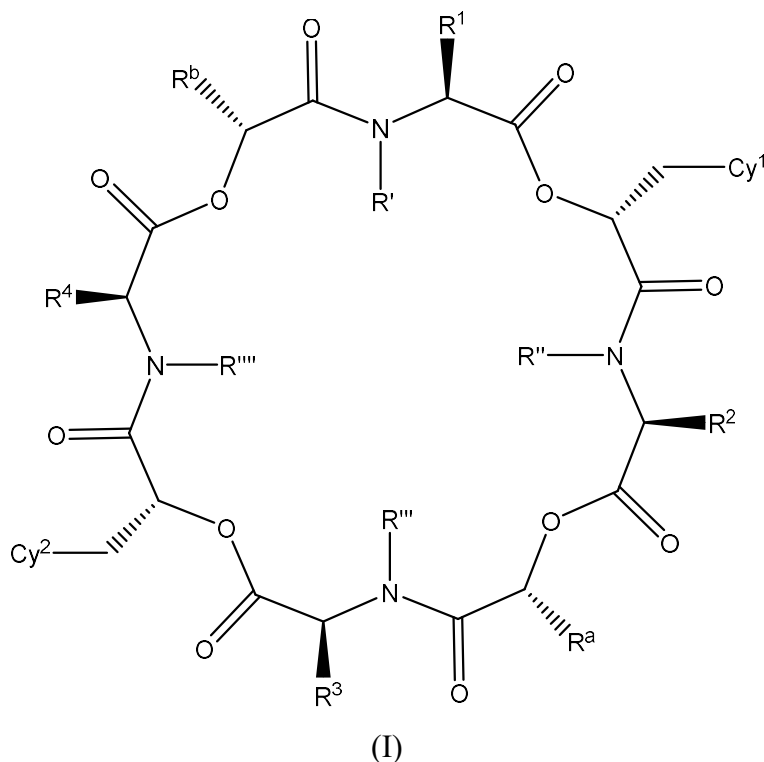
Los términos “alquenilfulfonilo,” “alquinilsulfonilo,” “haloalquilsulfonilo,” “haloalquenilsulfonilo,” y “haloalquinilsulfonilo” se refieren a los grupos alquenil-S(=O)₂-, alquinil-S(=O)₂-, y haloalquil-S(=O)₂-, haloalquenil-S(=O)₂-, and haloalquinil-S(=O)₂-, en donde los términos “alquenilo,” “alquinilo,” “haloalquilo,” “haloalquenilo,” y “haloalquinilo” son como se definió previamente.

Los términos “alquilamino,” “dialquilamino,” “alquenilamino,” “alquinilamino,” “di(alquenil)amino,” y “di(alquinil)amino” se refieren a los grupos -NH(alquil), -N(alquil)₂, -NH(alquenil), -NH(alquinil), -N(alquenil)₂ y -N(alquinil)₂, en donde los términos “alquilo,” “alquenilo,” y “alquinilo” son como se definió previamente. En algunas formas de realización, el componente alquilo en los grupos alquilamino o dialquilamino incluirá a los grupos C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ o C₁-C₄ alquilo.

Compuestos de la invención:

Los compuestos de la invención son compuestos de 24 miembros de depsipéptidos cíclicos que tienen una potente actividad contra endoparásitos tales como nematodos y filarias (etapas de microfilaria y larva) y también en algunos casos contra ectoparásitos tales como

pulgas y garrapatas. En una forma de realización la invención provee compuestos depsipéptido cíclico de fórmula (I), o una sal aceptable para uso farmacéutico o veterinario de los mismos:



donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente arilo, carbociclo, heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, SF₅, R⁵S(O)-, R⁵S(O)₂-, R⁵C(O)-, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -O-heteroarilo, -S-heteroarilo, -O-heterociclilo o -S-heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, SF₅, R⁵S(O)-, R⁵S(O)₂-, R⁵C(O)-, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN y -NO₂;

R⁵ y R⁶ son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, o

el grupo $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CF}_3$; o R^5 y R^6 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo $\text{C}_3\text{-C}_6$ cíclico;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo;

R^a y R^b son en forma independiente hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo o $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalquilo; y

(a) R^1 es $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxialcoxi, oxo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino; y

R^2 , R^3 y R^4 son en forma independiente entre sí $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo; o

(b) R^2 es $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxialcoxi, oxo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino; y

R^1 , R^3 y R^4 son en forma independiente entre sí $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo; o

(c) R^3 es $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxialcoxi, oxo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino; y

R^1 , R^2 y R^4 son en forma independiente entre sí $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo; o

(d) R^4 es $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxialcoxi, oxo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino; y

R^1 , R^2 y R^3 son en forma independiente entre sí $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo; o

(e) R^1 y R^2 son en forma independiente entre sí $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxialcoxi, oxo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino; y

R^3 y R^4 son en forma independiente entre sí $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo; o

(f) R^1 y R^3 son en forma independiente entre sí $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxialcoxi, oxo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino; y

R^2 y R^4 son en forma independiente entre sí C_1-C_8 alquilo; o

(g) R^1 y R^4 son en forma independiente entre sí C_1-C_8 alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxialcoxi, oxo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino; y

R^2 y R^3 son en forma independiente entre sí C_1-C_8 alquilo; o

(h) R^2 y R^4 son en forma independiente entre sí C_1-C_8 alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxialcoxi, oxo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino; y

R^1 y R^3 son en forma independiente entre sí C_1-C_8 alquilo; o

(i) R^2 y R^3 son en forma independiente entre sí C_1-C_8 alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxialcoxi, oxo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino; y

R^1 y R^4 son en forma independiente entre sí C_1-C_8 alquilo; o

(j) R^3 y R^4 son en forma independiente entre sí C_1-C_8 alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxialcoxi, oxo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino; y

R^1 y R^2 son en forma independiente entre sí C_1-C_8 alquilo; o

(k) R^1 , R^2 y R^3 son en forma independiente entre sí C_1-C_8 alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo,

halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxialcoxi, oxo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino; y

R^4 es C_1 - C_8 alquilo; o

(l) R^2 , R^3 y R^4 son en forma independiente entre sí C_1 - C_8 alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxialcoxi, oxo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino; y

R^1 es C_1 - C_8 alquilo; o

(m) R^1 , R^3 y R^4 son en forma independiente entre sí C_1 - C_8 alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxialcoxi, oxo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino; y

R^2 es C_1 - C_8 alquilo; o

(n) R^1 , R^2 y R^4 son en forma independiente entre sí C_1 - C_8 alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxialcoxi, oxo, ciano, amino y alquilamino, dialquilamino; y

R^3 es C_1 - C_8 alquilo; o

(o) R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son en forma independiente entre sí C_1 - C_8 alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxialcoxi, oxo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino.

Grupos Cy^1 y Cy^2

En una forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino,

alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, SF_5 , $\text{R}^5\text{S}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(\text{O})\text{NR}^5-$, $\text{R}^5\text{OC}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{O}$ -heteroarilo, $-\text{S}$ -heteroarilo, $-\text{O}$ -heterociclilo o $-\text{S}$ -heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, SF_5 , $\text{R}^5\text{S}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(\text{O})\text{NR}^5-$, $\text{R}^5\text{OC}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$, donde R^5 y R^6 son como se definen precedentemente para la fórmula (I).

En otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, SF_5 , $\text{R}^5\text{S}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(\text{O})\text{NR}^5-$, $\text{R}^5\text{OC}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{O}$ -heteroarilo, $-\text{S}$ -heteroarilo, $-\text{O}$ -heterociclilo o $-\text{S}$ -heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, SF_5 , $\text{R}^5\text{S}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(\text{O})\text{NR}^5-$, $\text{R}^5\text{OC}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$, donde R^5 y R^6 son como se definen precedentemente para la fórmula (I).

En otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente grupos arilo o heteroarilo bicíclico de 6-12 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, SF_5 , $\text{R}^5\text{S}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(\text{O})\text{NR}^5-$, $\text{R}^5\text{OC}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{O}$ -heteroarilo, $-\text{S}$ -heteroarilo, $-\text{O}$ -heterociclilo o $-\text{S}$ -heterociclilo,

donde cada cicloalquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, SF_5 , $\text{R}^5\text{S(O)-}$, $\text{R}^5\text{S(O)}_2\text{-}$, $\text{R}^5\text{C(O)-}$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC(O)-}$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC(O)NR}^5\text{-}$, $\text{R}^5\text{OC(O)-}$, $\text{R}^5\text{C(O)O-}$, $\text{R}^5\text{C(O)NR}^6\text{-}$, -CN y -NO_2 , donde R^5 y R^6 son como se definen precedentemente para la fórmula (I).

En otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente grupos heterociclo bicíclico opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, SF_5 , $\text{R}^5\text{S(O)-}$, $\text{R}^5\text{S(O)}_2\text{-}$, $\text{R}^5\text{C(O)-}$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC(O)-}$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC(O)NR}^5\text{-}$, $\text{R}^5\text{OC(O)-}$, $\text{R}^5\text{C(O)O-}$, $\text{R}^5\text{C(O)NR}^6\text{-}$, -CN , -NO_2 , cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -O-heteroarilo , -S-heteroarilo , -O-heterociclilo o -S-heterociclilo , donde cada cicloalquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, SF_5 , $\text{R}^5\text{S(O)-}$, $\text{R}^5\text{S(O)}_2\text{-}$, $\text{R}^5\text{C(O)-}$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC(O)-}$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC(O)NR}^5\text{-}$, $\text{R}^5\text{OC(O)-}$, $\text{R}^5\text{C(O)O-}$, $\text{R}^5\text{C(O)NR}^6\text{-}$, -CN y -NO_2 , donde R^5 y R^6 son como se definen precedentemente para la fórmula (I).

En otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fenilciclopropilo, bifenileno, fluoreno, antraceno, acenafteno, fenantreno o indanilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, SF_5 , $\text{R}^5\text{S(O)-}$, $\text{R}^5\text{S(O)}_2\text{-}$, $\text{R}^5\text{C(O)-}$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC(O)-}$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC(O)NR}^5\text{-}$, $\text{R}^5\text{OC(O)-}$, $\text{R}^5\text{C(O)O-}$, $\text{R}^5\text{C(O)NR}^6\text{-}$, -CN , -NO_2 , cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -O-heteroarilo , -S-heteroarilo , -O-heterociclilo o -S-heterociclilo , donde cada cicloalquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo,

haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, SF_5 , $\text{R}^5\text{S}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(\text{O})\text{NR}^5-$, $\text{R}^5\text{OC}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$, donde R^5 y R^6 son como se definen precedentemente para la fórmula (I).

En aun otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiofenilo, imidazopiridilo, imidazopirimidilo o pirrolopirimidilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, SF_5 , $\text{R}^5\text{S}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(\text{O})\text{NR}^5-$, $\text{R}^5\text{OC}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-\text{O}$ -heteroarilo, $-\text{S}$ -heteroarilo, $-\text{O}$ -heterociclilo o $-\text{S}$ -heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, SF_5 , $\text{R}^5\text{S}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(\text{O})\text{NR}^5-$, $\text{R}^5\text{OC}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$, donde R^5 y R^6 son como se definen precedentemente para la fórmula (I).

En otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo o triazinilo opcionalmente sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, SF_5 , $\text{R}^5\text{S}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(\text{O})-$

, $R^5R^6NC(O)NR^5-$, $R^5OC(O)-$, $R^5C(O)O-$, $R^5C(O)NR^6-$, $-CN$, $-NO_2$, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-O$ -heteroarilo, $-S$ -heteroarilo, $-O$ -heterociclilo o $-S$ -heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, SF_5 , $R^5S(O)-$, $R^5S(O)_2-$, $R^5C(O)-$, $R^5R^6NC(O)-$, $R^5R^6NC(O)NR^5-$, $R^5OC(O)-$, $R^5C(O)O-$, $R^5C(O)NR^6-$, $-CN$ y $-NO_2$, donde R^5 y R^6 son como se definen precedentemente para la fórmula (I).

En otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente indolilo, isoindolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benz[d]isoxazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurano, dihidrobenzofurano, cromonilo, cumarino, cinolino, indazolo, pirrolopiridilo, ftalazino, 1,2,3-benzotriazinilo, 1,2,4-benzotriazinilo, furopiridinilo (como por ejemplo furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (como por ejemplo 3,4-dihidro-4-oxoquinazolinilo), tetrahydroquinolinilo o tetrahydroisoquinolinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, SF_5 , $R^5S(O)-$, $R^5S(O)_2-$, $R^5C(O)-$, $R^5R^6NC(O)-$, $R^5R^6NC(O)NR^5-$, $R^5OC(O)-$, $R^5C(O)O-$, $R^5C(O)NR^6-$, $-CN$, $-NO_2$, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-O$ -heteroarilo, $-S$ -heteroarilo, $-O$ -heterociclilo o $-S$ -heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, SF_5 , $R^5S(O)-$, $R^5S(O)_2-$, $R^5C(O)-$, $R^5R^6NC(O)-$, $R^5R^6NC(O)NR^5-$, $R^5OC(O)-$, $R^5C(O)O-$, $R^5C(O)NR^6-$, $-CN$ y $-NO_2$, donde R^5 y R^6 son como se definen precedentemente para la fórmula (I).

En una forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo sustituido con heterociclilo. En aun otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente un grupo

heteroarilo de 6 miembros sustituido con heterociclilo. En aun otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente heterociclilo sustituido con un grupo heterociclilo. En aun otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o tetrazinilo sustituido con heterociclilo.

En una forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o tetrazinilo sustituido con morfolino, tetrahidropirano, tetrahydrofurano, pirrolidino o piperidino.

En una forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo, un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, $-SF_5$, amino, alquilamino o dialquilamino.

En otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo, un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo.

En otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo, un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 haloalquilo, C_2 - C_4 alquenilo, C_2 - C_4 haloalquenilo, C_2 - C_4 alquinilo, C_2 - C_4 haloalquinilo, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi, C_1 - C_3 alquiltio, C_1 - C_3 haloalquiltio, C_1 - C_3 alquilamino o C_1 - C_3 dialquilamino.

En otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo, un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, CF_3 , $-CH_2CF_3$, $-CHFCH_2CF_3$ o $-CF_2CF_3$.

En otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo, un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, bromo o yodo.

En otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo, un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, $-OCH_2CF_3$, $-OCHFCH_2CF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-SCH_3$, $-SCF_3$, $-SCH_2CF_3$, $-SCHFCH_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(O)CH_3$, $-S(O)CF_3$, $-S(O)CH_2CF_3$, $-S(O)CHFCH_2CF_3$, $-S(O)CF_2CF_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)_2CH_2CF_3$, $-S(O)_2CHFCH_2CF_3$, $-S(O)_2CF_2CF_3$ o SF_5 .

En aun otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo, tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o tetrazinilo opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino o dialquilamino.

En aun otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo, tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3-4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o tetrazinilo opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo o haloalquinilo.

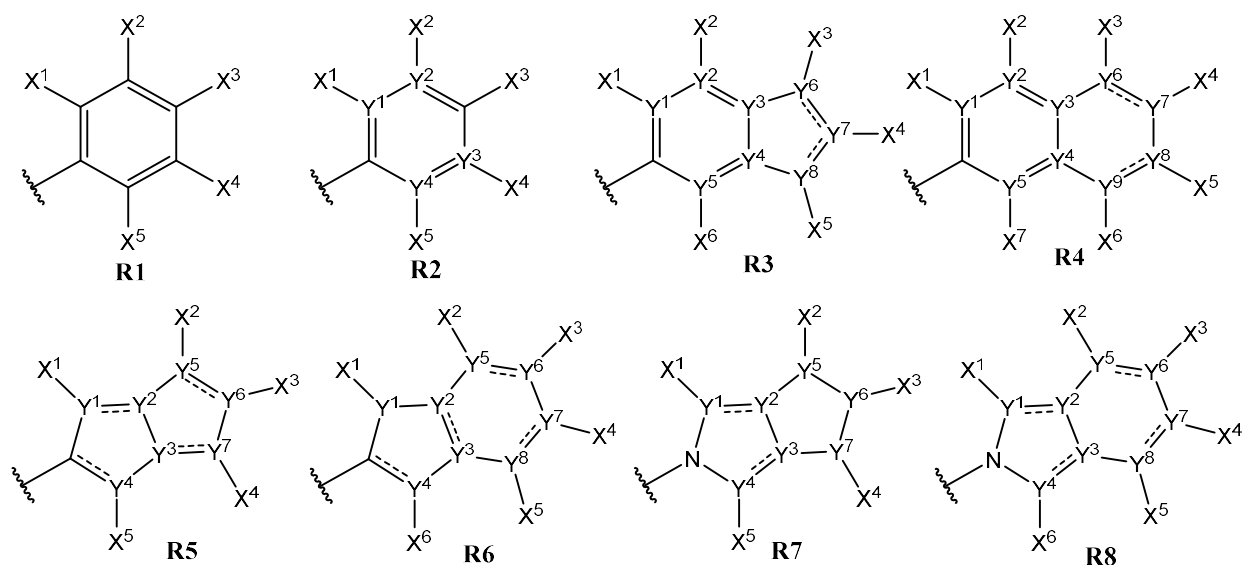
En aun otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo, tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3-4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o tetrazinilo opcionalmente sustituido con C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 haloalquilo, C_2 - C_4 alquenilo, C_2 - C_4 haloalquenilo, C_2 - C_4 alquinilo, C_2 - C_4 haloalquinilo, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi, C_1 - C_3 alquiltio, C_1 - C_3 haloalquiltio, C_1 - C_3 alquilamino o C_1 - C_3 dialquilamino.

En otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo, un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, CF_3 , $-CH_2CF_3$, $-CHF CF_3$ o $-CF_2CF_3$.

En aun otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo, tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3-4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o tetrazinilo opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, bromo o iodo.

En aun otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo, tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3-4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o tetrazinilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, $-OCH_2CF_3$, $-OCHF CF_3$, $-OCF_2CF_3$, $-SCH_3$, $-SCF_3$, $-SCH_2CF_3$, $-SCHF CF_3$ o $-SCF_2CF_3$, $-S(O)CH_3$, $-S(O)CF_3$, $-S(O)CH_2CF_3$, $-S(O)CHF CF_3$, $-S(O)CF_2CF_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CF_3$, $-S(O)_2CH_2CF_3$, $-S(O)_2CHF CF_3$, $-S(O)_2CF_2CF_3$ o SF_5 .

En otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente uno de R1 a R8 mostrados a continuación:



donde Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷, Y⁸ y Y⁹ son en forma independiente entre sí C, CH o N; y X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ son en forma independiente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, SF₅, R⁵S(O)-, R⁵S(O)₂-, R⁵C(O)-, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, -O-heteroarilo, -S-heteroarilo, -O-heterociclilo o -S-heterociclilo, heteroarilo, donde cada cicloalquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, SF₅, R⁵S(O)-, R⁵S(O)₂-, R⁵C(O)-, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN y -NO₂, donde R⁵ y R⁶ son como se definen precedentemente para la fórmula (I).

En una forma de realización, Cy¹ y Cy² son en forma independiente R1 a R8 donde Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷, Y⁸ y Y⁹ son en forma independiente entre sí C, CH o N; y X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ son en forma independiente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, tioamido, amino, alquilamino o dialquilamino.

En otra forma de realización, Cy¹ y Cy² son en forma independiente R1 a R8 donde Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷, Y⁸ y Y⁹ son en forma independiente entre sí C, CH o N; y X¹, X², X³, X⁴,

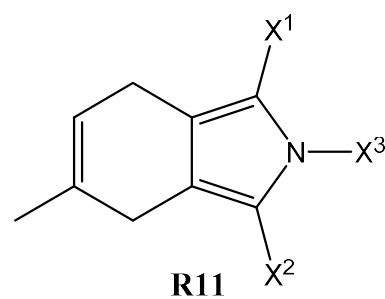
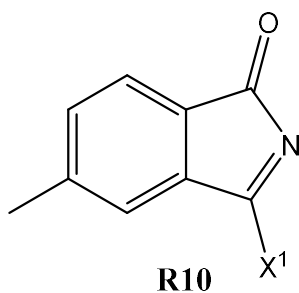
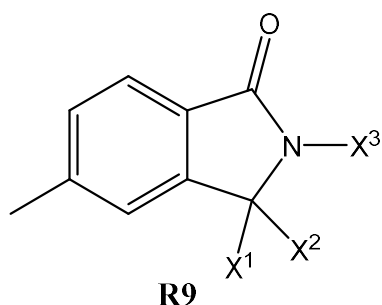
X^5 , X^6 y X^7 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo.

En otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente R1 a R8 donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 y Y^9 son en forma independiente entre sí C, CH o N; y X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 y X^7 son en forma independiente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, CF_3 , $-CH_2CF_3$, $-CHF CF_3$ o CF_2CF_3 .

En otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente R1 a R8 donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 y Y^9 son en forma independiente entre sí C, CH o N; y X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 y X^7 son en forma independiente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o iodo.

En otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente R1 a R8, donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 , Y^8 y Y^9 son en forma independiente entre sí C, CH o N; y X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 y X^7 son en forma independiente hidrógeno, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CF_3$, metiltio, trifluorometiltio, $-SCH_2CF_3$, $-SCH_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$ o SF_5 .

En otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente R9 a R11 mostrados a continuación:



donde X^1 , X^2 y X^3 son en forma independiente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, SF_5 , $R^5S(O)-$, $R^5S(O)_2-$, $R^5C(O)-$, $R^5R^6NC(O)-$, $R^5R^6NC(O)NR^5-$, $R^5OC(O)-$, $R^5C(O)O-$, $R^5C(O)NR^6-$, $-CN$, $-NO_2$, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, $-O$ -heteroarilo, $-S$ -heteroarilo, $-O$ -heterociclilo o $-S$ -heterociclilo, heteroarilo, donde cada cicloalquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, SF_5 , $R^5S(O)-$, $R^5S(O)_2-$, $R^5C(O)-$, $R^5R^6NC(O)-$, $R^5R^6NC(O)NR^5-$, $R^5OC(O)-$,

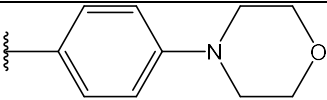
$R^5C(O)O-$, $R^5C(O)NR^6-$, $-CN$ y $-NO_2$, donde R^5 y R^6 son como se definen precedentemente para la fórmula (I).

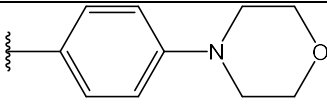
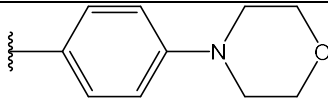
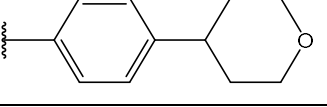
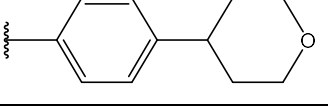
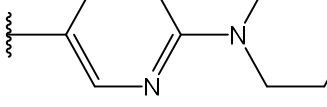
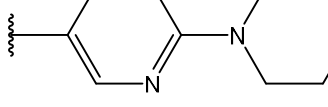
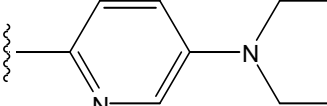
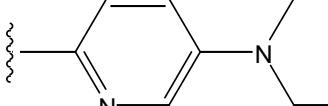
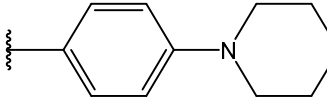
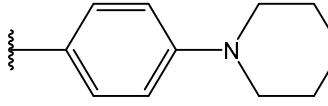
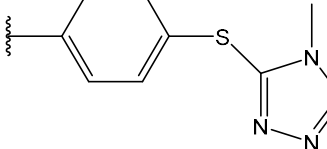
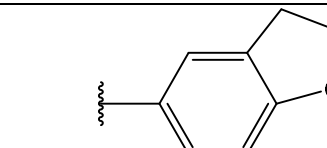
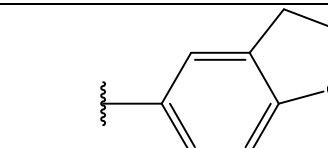
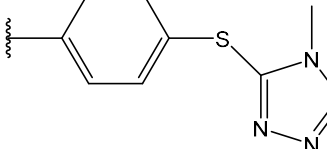
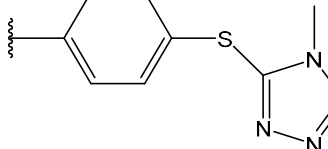
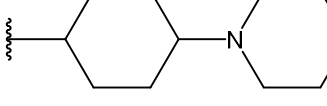
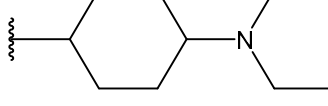
En una forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente R9 a R11, donde X^1 , X^2 y X^3 son en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo. En otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente R9 a R11, donde X^1 , X^2 y X^3 son en forma independiente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o yodo. En otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente R9 a R11, donde X^1 , X^2 y X^3 son en forma independiente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, CF_3 , $-CH_2CF_3$, $-CHFCH_2CF_3$ o CF_2CF_3 . En aun otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente R9 a R11, donde X^1 , X^2 y X^3 son en forma independiente hidrógeno, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, $-OCH_2CF_3$, $-OCHFCH_2CF_3$, $-OCF_2CF_3$, metiltio, trifluorometiltio, $-SCH_2CF_3$, $-SCHFCH_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$ o SF_5 .

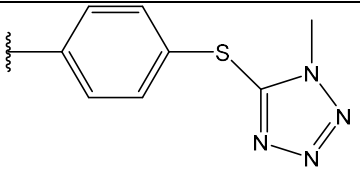
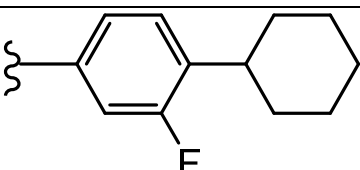
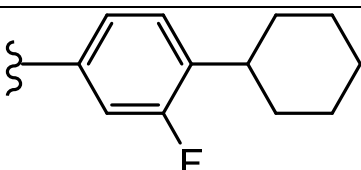
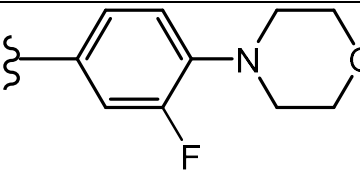
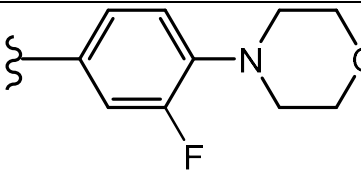
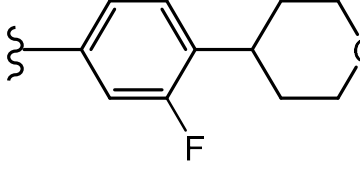
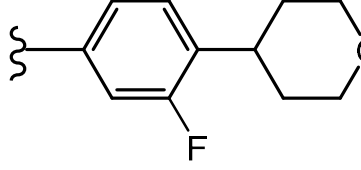
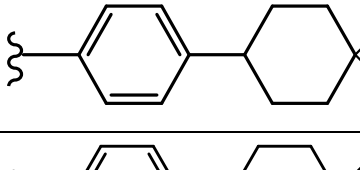
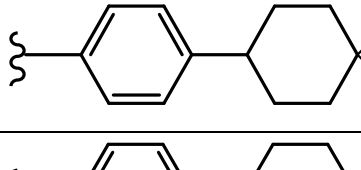
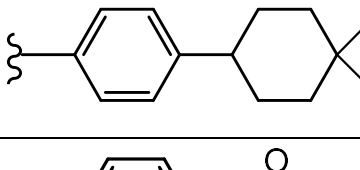
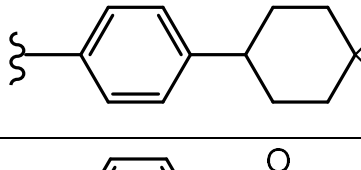
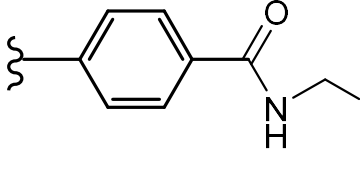
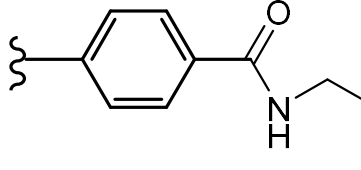
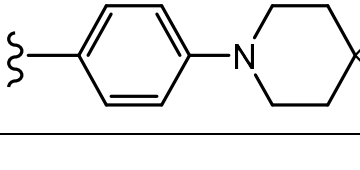
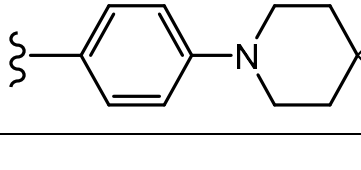
En otra forma de realización, Cy^1 y/o Cy^2 son en forma independiente fenilo, *p*-morfolinofenilo, *p*-fluorofenilo, *p*- OCF_3 -fenilo, *p*- CF_3 -fenilo, 3,4,5-trifluoro-fenilo, *p*-tetrahidropiranyl-4-il-fenilo, 2-(morfolin-4-il)piridin-5-ilo, 5-(morfolin-4-il)piridin-2-ilo, *p*-tiosulfonilmorfolin-4-il-fenilo, *p*- NH_2 -fenilo, *p*-(1-Me-1*H*-tetrazol-5-tiolil)fenilo, *p*- NH_2 - fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 4-(morfolin-4-il)ciclohexanilo, *p*-iodofenilo, *p*-bromofenilo, *p*-nitrofenilo y *p*-*tert*-butilfenilo.

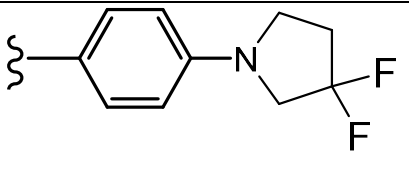
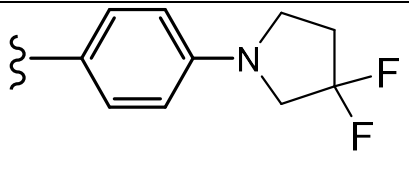
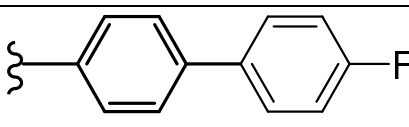
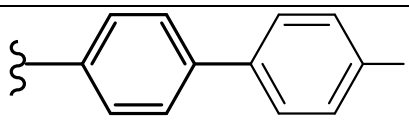
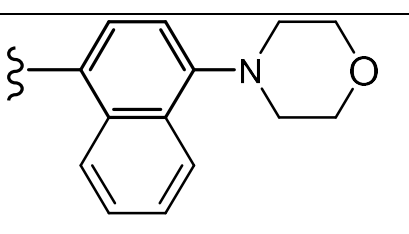
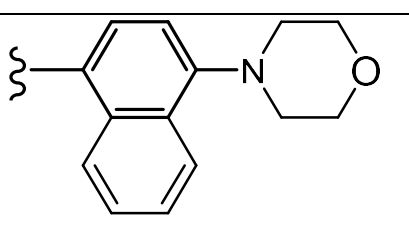
En otra forma de realización, Cy^1 y Cy^2 son los grupos mostrados en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1:

Cy^1	Cy^2
	Ph
<i>p</i> -F-Ph	<i>p</i> -F-Ph
<i>p</i> - OCF_3 -Ph	<i>p</i> - OCF_3 -Ph
Ph	Ph
<i>p</i> - CF_3 -Ph	<i>p</i> - CF_3 -Ph
3,4,5-tri-F-Ph	3,4,5-tri-F-Ph

Cy ¹	Cy ²
	
	
	
	
	
<i>p</i> -NH ₂ -Ph	<i>p</i> -NH ₂ -Ph
	<i>p</i> -I-Ph
	
	
	
<i>p</i> -I-Ph	<i>p</i> -I-Ph
<i>p</i> -Br-Ph	<i>p</i> -Br-Ph
<i>p</i> -NO ₂ -Ph	<i>p</i> -NO ₂ -Ph

Cy ¹	Cy ²
	Ph
<i>p</i> - <i>t</i> Bu-Ph	<i>p</i> - <i>t</i> Bu-Ph
<i>p</i> -SF ₅ -Ph	<i>p</i> -SF ₅ -Ph
	
	
	
	
	
	
	

Cy^1	Cy^2
	
	
	

 R^a y R^b

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo. En una forma de realización, R^a y R^b son en forma independiente hidrógeno o metilo. En otra forma de realización, R^a y R^b son en forma independiente hidrógeno, metilo, etilo o propilo. En otra forma de realización, R^a y R^b son en forma independiente hidrógeno, metilo o CF_3 . En aun otra forma de realización, R^a y R^b son ambos metilo. En aun otra forma de realización, R^a y R^b son ambos hidrógeno.

 R' , R'' , R''' y R''''

En una forma de realización, cada uno de R' , R'' , R''' y R'''' es en forma independiente hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo. En otra forma de realización, cada uno de R' , R'' , R''' y R'''' es en forma independiente hidrógeno o metilo. En otra forma de realización, cada uno de R' , R'' , R''' y R'''' es en forma independiente hidrógeno, metilo o etilo.

 R^1 , R^2 , R^3 y R^4

Debe comprenderse que la invención incluye compuestos donde los diversos grupos Cy^1 y Cy^2 descritos en las formas de realización precedentes se combinan con cualquier combinación de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 descrita precedentemente para la fórmula (I) y en las formas de realización descritas más adelante.

En una forma de realización de la invención, uno de R^1 a R^4 es un grupo C_1-C_8 alquilo sustituido con uno o más de los sustituyentes descritos precedentemente para estas variables para la fórmula (I) mientras que los otros de R^1 a R^4 son C_1-C_8 alquilo no sustituido.

En otra forma de realización, dos de R^1 a R^4 son C_1-C_8 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más de los sustituyentes descritos precedentemente para estas variables para la fórmula (I) mientras que los otros dos de R^1 a R^4 son C_1-C_8 alquilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, tres de R^1 a R^4 son C_1-C_8 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más de los sustituyentes descritos precedentemente para estas variables para la fórmula (I) mientras que el otro de R^1 a R^4 es C_1-C_8 alquilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, los cuatro R^1 a R^4 son C_1-C_8 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más de los sustituyentes descritos precedentemente para estas variables para la fórmula (I).

En otra forma de realización de la invención, uno de R^1 a R^4 es un grupo C_1-C_6 alquilo sustituido con uno o más de los sustituyentes descritos precedentemente para estas variables para la fórmula (I) mientras que los otros de R^1 a R^4 son C_1-C_6 alquilo no sustituido.

En otra forma de realización, dos de R^1 a R^4 son C_1-C_6 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más de los sustituyentes descritos precedentemente para estas variables para la fórmula (I) mientras que los otros dos de R^1 a R^4 son C_1-C_6 alquilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, tres de R^1 a R^4 son C_1-C_6 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más de los sustituyentes descritos precedentemente para estas variables para la fórmula (I) mientras que el otro de R^1 a R^4 es C_1-C_6 alquilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, los cuatro R^1 a R^4 son en forma independiente C_1-C_6 alquilo sustituido con uno o más de los sustituyentes descritos precedentemente para estas variables para la fórmula (I).

En otra forma de realización de la invención, uno de R^1 a R^4 es un grupo C_1-C_6 alquilo sustituido con uno o más de los sustituyentes descritos precedentemente para estas variables para la fórmula (I) mientras que los otros de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En otra forma de realización, dos de R^1 a R^4 son C_1-C_6 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más de los sustituyentes descritos precedentemente para estas variables para la fórmula (I) mientras que los otros dos de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo

no sustituido.

En aun otra forma de realización, tres de R^1 a R^4 son C_1-C_6 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más de los sustituyentes descritos precedentemente para estas variables para la fórmula (I) mientras que el otro de R^1 a R^4 es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En otra forma de realización de la invención, uno de R^1 a R^4 es un grupo C_1-C_8 alquilo sustituido con uno o más halógeno mientras que los otros de R^1 a R^4 son C_1-C_8 alquilo no sustituido.

En otra forma de realización, dos de R^1 a R^4 son C_1-C_8 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más halógeno mientras que los otros dos de R^1 a R^4 son C_1-C_8 alquilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, tres de R^1 a R^4 son C_1-C_8 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más halógeno mientras que el otro de R^1 a R^4 es C_1-C_8 alquilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, los cuatro R^1 a R^4 son C_1-C_8 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más halógeno.

En otra forma de realización de la invención, uno de R^1 a R^4 es un grupo C_1-C_6 alquilo sustituido con uno o más halógeno mientras que los otros de R^1 a R^4 son C_1-C_6 alquilo no sustituido.

En otra forma de realización, dos de R^1 a R^4 son C_1-C_6 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más halógeno mientras que los otros dos de R^1 a R^4 son C_1-C_6 alquilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, tres de R^1 a R^4 son C_1-C_6 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más halógeno mientras que el otro de R^1 a R^4 es C_1-C_6 alquilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, los cuatro R^1 a R^4 son C_1-C_6 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más halógeno.

En otra forma de realización de la invención, uno de R^1 a R^4 es un grupo C_1-C_6 alquilo sustituido con uno o más halógeno mientras que los otros de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En otra forma de realización, dos de R^1 a R^4 son C_1-C_6 alquilo sustituido en forma

independiente con uno o más halógeno mientras que los otros dos de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, tres de R^1 a R^4 son C_1 - C_6 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más halógeno mientras que el otro de R^1 a R^4 es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En otra forma de realización de la invención, uno de R^1 a R^4 es un grupo C_1 - C_8 alquilo sustituido con uno o más fluoro mientras que los otros de R^1 a R^4 son C_1 - C_8 alquilo no sustituido.

En otra forma de realización, dos de R^1 a R^4 son C_1 - C_8 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más fluoro mientras que los otros dos de R^1 a R^4 son C_1 - C_8 alquilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, tres de R^1 a R^4 son C_1 - C_8 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más fluoro mientras que el otro de R^1 a R^4 es C_1 - C_8 alquilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, los cuatro R^1 a R^4 son C_1 - C_8 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más fluoro.

En otra forma de realización de la invención, uno de R^1 a R^4 es un grupo C_1 - C_6 alquilo sustituido con uno o más fluoro mientras que los otros de R^1 a R^4 son C_1 - C_6 alquilo no sustituido.

En otra forma de realización, dos de R^1 a R^4 son C_1 - C_6 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más fluoro mientras que los otros dos de R^1 a R^4 son C_1 - C_6 alquilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, tres de R^1 a R^4 son C_1 - C_6 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más fluoro mientras que el otro de R^1 a R^4 es C_1 - C_6 alquilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, los cuatro R^1 a R^4 son C_1 - C_6 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más fluoro.

En otra forma de realización de la invención, uno de R^1 a R^4 es un grupo C_1 - C_6 alquilo sustituido con uno o más fluoro mientras que los otros de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En otra forma de realización, dos de R^1 a R^4 son C_1 - C_6 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más fluoro mientras que los otros dos de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, tres de R^1 a R^4 son C_1 - C_6 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más fluoro mientras que el otro de R^1 a R^4 es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En una forma de realización de la invención, uno de R^1 a R^4 es CH_2F , CHF_2 o CF_3 ; y los otros de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En otra forma de realización, dos de R^1 a R^4 son CH_2F , CHF_2 o CF_3 ; y los otros dos de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, tres de R^1 a R^4 son CH_2F , CHF_2 o CF_3 ; y el otro de R^1 a R^4 es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, los cuatro R^1 a R^4 son CH_2F , CHF_2 o CF_3 .

En una forma de realización de la invención, uno de R^1 a R^4 es $-CH_2CX(CH_3)_2$ donde X es halógeno; y los otros de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En otra forma de realización, dos de R^1 a R^4 son $-CH_2CX(CH_3)_2$ donde X es halógeno; y los otros dos de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, tres de R^1 a R^4 son $-CH_2CX(CH_3)_2$ donde X es halógeno; y el otro de R^1 a R^4 es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, los cuatro R^1 a R^4 son $-CH_2CX(CH_3)_2$ donde X es halógeno.

En una forma de realización de la invención, uno de R^1 a R^4 es $-CH_2CF(CH_3)_2$; y los otros de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En otra forma de realización, dos de R^1 a R^4 son $-CH_2CF(CH_3)_2$; y los otros dos de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, tres de R^1 a R^4 son $-CH_2CF(CH_3)_2$; y el otro de R^1 a R^4 es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, los cuatro R^1 a R^4 son $-CH_2CF(CH_3)_2$.

En otra forma de realización de la invención, uno de R^1 a R^4 es $-CH_2CX(CH_3)_2$ donde X es CH_2F , CHF_2 o CF_3 ; y los otros de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En otra forma de realización, dos de R^1 a R^4 son $-CH_2CX(CH_3)_2$ donde X es CH_2F , CHF_2 o CF_3 ; y los otros dos de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, tres de R^1 a R^4 son $-CH_2CX(CH_3)_2$ donde X es CH_2F ,

CHF_2 o CF_3 ; y el otro de R^1 a R^4 es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, los cuatro R^1 a R^4 son $-\text{CH}_2\text{CX}(\text{CH}_3)_2$ donde X es CH_2F , CHF_2 o CF_3 .

En una forma de realización de la invención, uno de R^1 a R^4 es un grupo $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo sustituido con uno o más grupos arilo o heteroarilo mientras que los otros de R^1 a R^4 son $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo no sustituido.

En otra forma de realización, dos de R^1 a R^4 son $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo sustituido en forma independiente con uno o más grupos arilo o heteroarilo mientras que los otros dos de R^1 a R^4 son $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, tres de R^1 a R^4 son $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo sustituido en forma independiente con uno o más grupos arilo o heteroarilo mientras que el otro de R^1 a R^4 es $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, los cuatro R^1 a R^4 son $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilo sustituido en forma independiente con uno o más grupos arilo o heteroarilo.

En otra forma de realización de la invención, uno de R^1 a R^4 es un grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo sustituido con uno o más grupos arilo o heteroarilo mientras que los otros de R^1 a R^4 son $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo no sustituido.

En otra forma de realización, dos de R^1 a R^4 son $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo sustituido en forma independiente con uno o más grupos arilo o heteroarilo mientras que los otros dos de R^1 a R^4 son $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, tres de R^1 a R^4 son $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo sustituido en forma independiente con uno o más grupos arilo o heteroarilo mientras que el otro de R^1 a R^4 es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, los cuatro R^1 a R^4 son $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo sustituido en forma independiente con uno o más grupos arilo o heteroarilo.

En otra forma de realización de la invención, uno de R^1 a R^4 es un grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo sustituido con uno o más grupos arilo o heteroarilo mientras que los otros de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En otra forma de realización, dos de R^1 a R^4 son $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo sustituido en forma independiente con uno o más grupos arilo o heteroarilo mientras que los otros dos de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, tres de R^1 a R^4 son C_1 - C_6 alquilo sustituido en forma independiente con uno o más grupos arilo o heteroarilo mientras que el otro de R^1 a R^4 es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En otra forma de realización de la invención, uno de R^1 a R^4 es un grupo C_1 - C_6 alquilo sustituido con un fenilo opcionalmente sustituido mientras que los otros de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En otra forma de realización, dos de R^1 a R^4 son en forma independiente C_1 - C_6 alquilo sustituido con un fenilo opcionalmente sustituido mientras que los otros dos de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, tres de R^1 a R^4 son en forma independiente C_1 - C_6 alquilo sustituido con un fenilo opcionalmente sustituido mientras que el otro de R^1 a R^4 es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, los cuatro R^1 a R^4 son en forma independiente C_1 - C_6 alquilo sustituido con un fenilo opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización de la invención, uno de R^1 a R^4 es un grupo C_1 - C_6 alquilo sustituido con un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3-4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazinilo mientras que los otros de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

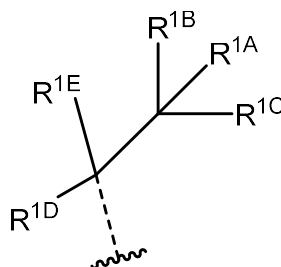
En otra forma de realización, dos de R^1 a R^4 son en forma independiente C_1 - C_6 alquilo sustituido con un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3-4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazinilo mientras que los otros dos de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, tres de R^1 a R^4 son en forma independiente C_1 - C_6 alquilo sustituido con un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3-4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazinilo mientras que el otro de R^1 a R^4 es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, los cuatro R^1 a R^4 son en forma independiente C_1 - C_6 alquilo sustituido con un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que

consiste en tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3-4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazinilo.

En otra forma de realización de la invención, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son el grupo G-1:



G-1;

donde R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} y R^{1E} son en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo; y los otros de R^1 a R^4 , en los casos pertinentes, son C_1 - C_8 alquilo no sustituido.

En una forma de realización de la invención, uno de R^1 a R^4 es G-1; y los otros de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En otra forma de realización, dos de R^1 a R^4 son G-1; y los otros dos de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, tres de R^1 a R^4 son G-1; y el otro de R^1 a R^4 es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En aun otra forma de realización, los cuatro R^1 a R^4 son G-1.

En una forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} y R^{1E} son en forma independiente hidrógeno, fluoro, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo y los otros de R^1 a R^4 son C_1 - C_6 alquilo no sustituido. En otra forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1A} , R^{1B} , R^{1C} , R^{1D} y R^{1E} son en forma independiente hidrógeno, fluoro, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo y los otros de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo no sustituido.

En una forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1D} y R^{1E} son en forma independiente H o halógeno. En otra forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1D} y R^{1E} son en forma independiente C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo. En otra forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1A} es H o halógeno. En otra forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1A} es C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo. En otra forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro

R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1A} es halógeno, y R^{1B} y R^{1C} son en forma independiente C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo. En aun otra forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1D} y R^{1E} son H, R^{1A} es halógeno, y R^{1B} y R^{1C} son en forma independiente C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo.

En una forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1D} y R^{1E} son en forma independiente H o F. En otra forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1D} y R^{1E} son en forma independiente metilo o trifluorometilo. En otra forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1A} es H o F. En otra forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1A} es metilo o trifluorometilo. En otra forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1A} es F, y R^{1B} y R^{1C} son metilo o trifluorometilo. En aun otra forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1D} y R^{1E} son H, R^{1A} es F, R^{1B} y R^{1C} son metilo o trifluorometilo.

En otra forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1A} es C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo; y el otro de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En otra forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1A} es halógeno, y R^{1B} y R^{1C} son en forma independiente C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo; y el otro de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En aun otra forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1D} y R^{1E} son H, R^{1A} es halógeno, y R^{1B} y R^{1C} son en forma independiente C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo; y el otro de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En una forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde uno de R^{1D} y R^{1E} es F; y los otros de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En otra forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde uno de R^{1D} y R^{1E} es metilo o trifluorometilo; y los otros de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En otra forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1A} es F; y los otros de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En otra forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1A} es metilo o trifluorometilo; y los otros de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En otra forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1A} es F, y R^{1B} y R^{1C} son metilo o trifluorometilo; y los otros de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En aun otra forma de realización, uno, dos, tres o los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1D} y R^{1E} son H, R^{1A} es F, R^{1B} y R^{1C} son metilo o trifluorometilo; y los

otros de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En otra forma de realización, uno de R^1 a R^4 es G-1, donde R^{1A} es F, y R^{1B} y R^{1C} son metilo o trifluorometilo; y los otros de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En otra forma de realización, dos de R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1A} es F, y R^{1B} y R^{1C} son metilo o trifluorometilo; y los otros de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En otra forma de realización, tres de R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1A} es F, y R^{1B} y R^{1C} son metilo o trifluorometilo; y los otros de R^1 a R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En otra forma de realización, los cuatro R^1 a R^4 son G-1, donde R^{1A} es F, y R^{1B} y R^{1C} son metilo o trifluorometilo. En una forma de realización, R^1 es G-1, donde R^{1A} es F, y R^{1B} y R^{1C} son metilo o trifluorometilo; y R^2 , R^3 y R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En otra forma de realización, R^2 es G-1, donde R^{1A} es F, y R^{1B} y R^{1C} son metilo o trifluorometilo; y R^2 , R^3 y R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En aun otra forma de realización, R^3 es G-1, donde R^{1A} es F, y R^{1B} y R^{1C} son metilo o trifluorometilo; y R^1 , R^2 y R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En otra forma de realización, R^4 es G-1, donde R^{1A} es F, y R^{1B} y R^{1C} son metilo o trifluorometilo; y R^1 , R^2 y R^3 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En otra forma de realización, R^1 y R^3 son G-1, donde R^{1A} es F, y R^{1B} y R^{1C} son metilo o trifluorometilo; y R^2 y R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En otra forma de realización, R^2 y R^4 son G-1, donde R^{1A} es F, y R^{1B} y R^{1C} son metilo o trifluorometilo; y R^1 y R^3 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En otra forma de realización, R^1 y R^2 son G-1, donde R^{1A} es F, y R^{1B} y R^{1C} son metilo o trifluorometilo; y R^3 y R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En aun otra forma de realización, R^2 y R^3 son G-1, donde R^{1A} es F, y R^{1B} y R^{1C} son metilo o trifluorometilo; y R^1 y R^4 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En otra forma de realización, R^1 y R^4 son G-1, donde R^{1A} es F, y R^{1B} y R^{1C} son metilo o trifluorometilo; y R^2 y R^3 son 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En otra forma de realización, R^1 , R^2 y R^3 son G-1, donde R^{1A} es F, y R^{1B} y R^{1C} son metilo o trifluorometilo; y R^4 es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En otra forma de realización, R^1 , R^2 y R^4 son G-1, donde R^{1A} es F, y R^{1B} y R^{1C} son metilo o trifluorometilo; y R^3 es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En otra forma de realización, R^1 , R^3 y R^4 son G-1, donde R^{1A} es F, y R^{1B} y R^{1C} son metilo o trifluorometilo; y R^2 es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo. En otra forma de realización, R^2 , R^3 y R^4 son G-1, donde R^{1A} es F, y R^{1B} y R^{1C} son metilo o trifluorometilo; y R^1 es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En una forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo o naftilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, SF_5 , $R^5S(O)-$, $R^5S(O)_2-$, $R^5C(O)-$, $R^5R^6NC(O)-$, $R^5R^6NC(O)NR^5-$, $R^5OC(O)-$, $R^5C(O)O-$, $R^5C(O)NR^6-$, $-CN$, $-NO_2$, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-O$ -heteroarilo, $-S$ -heteroarilo, $-O$ -heterociclilo o $-S$ -heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, SF_5 , $R^5S(O)-$, $R^5S(O)_2-$, $R^5C(O)-$, $R^5R^6NC(O)-$, $R^5R^6NC(O)NR^5-$, $R^5OC(O)-$, $R^5C(O)O-$, $R^5C(O)NR^6-$, $-CN$ y $-NO_2$;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;

R^1 y R^3 son en forma independiente C_1 - C_6 alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxialcoxi, oxo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino;

R^2 y R^4 son en forma independiente C_1 - C_6 alquilo no sustituido; y

R^5 y R^6 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, o el grupo $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$; o R^5 y R^6 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo C_3 - C_6 cíclico.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo o naftilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, SF_5 , $R^5S(O)-$, $R^5S(O)_2-$, $R^5C(O)-$, $R^5R^6NC(O)-$, $R^5R^6NC(O)NR^5-$, $R^5OC(O)-$, $R^5C(O)O-$, $R^5C(O)NR^6-$, $-CN$, $-NO_2$, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, $-O$ -heteroarilo, $-S$ -heteroarilo, $-O$ -heterociclilo o $-S$ -heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente también

está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o C₁-C₃alquilo; y

R¹ y R³ son en forma independiente C₁-C₆ alquilo sustituido con uno o más halógeno, fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3-4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazinilo;

R² y R⁴ son en forma independiente C₁-C₆ alquilo no sustituido; y

R⁵ y R⁶ son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o el grupo -CH₂C(O)NHCH₂CF₃.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃haloalquilo, SF₅, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, fenilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₄-C₇heterociclilo, C₅-C₆heteroarilo, -O-C₅-C₆heteroarilo, -S-C₅-C₆heteroarilo, -O- C₄-C₇heterociclilo o -S-C₄-C₇heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo; y

R¹ y R³ son en forma independiente C₁-C₆alquilo sustituido con uno o más halógeno, fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3-4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazinilo;

R² y R⁴ son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R⁵ y R⁶ son en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 haloalquilo, $R^5R^6NC(O)-$, fenilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_4 - C_6 heterociclilo, C_5 - C_6 heteroarilo, $-O$ - C_5 - C_6 heteroarilo, $-S$ - C_5 - C_6 heteroarilo, $-O$ - C_4 - C_6 heterociclilo o $-S$ - C_4 - C_6 heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, NO_2 , SF_5 , alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF_3 ;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo; y

R^1 y R^3 son en forma independiente $-CH_2CX(CH_3)_2$ donde X es halógeno;

R^2 y R^4 son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R^5 y R^6 son en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, NO_2 , SF_5 , C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 haloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, morfolino, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, piperidino o pirrolidino, donde cada C_3 - C_6 cicloalquilo, morfolino, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, piperidino o pirrolidino opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilamino, dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF_3 ;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo; y

R^1 y R^3 son en forma independiente $-CH_2CX(CH_3)_2$ donde X es halógeno; y

R^2 y R^4 son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO_2 , SF_5 , metilo, CF_3 , OCF_3 , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo, $-S$ -tetrazolilo o pirrolidinilo, donde cada ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentilo, ciclohexilo, morfolino, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, piperidino o pirrolidino opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF₃;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo; y

R¹ y R³ son en forma independiente -CH₂CX(CH₃)₂ donde X es halógeno; y

R² y R⁴ son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO₂, SF₅, metilo, CF₃, OCF₃, ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF₃;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo; y

R¹ y R³ son en forma independiente -CH₂CF(CH₃)₂; y

R² y R⁴ son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En una forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente fenilo o naftilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, SF₅, R⁵S(O)-, R⁵S(O)₂-, R⁵C(O)-, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -O-heteroarilo, -S-heteroarilo, -O-heterociclilo o -S-heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, SF₅, R⁵S(O)-, R⁵S(O)₂-, R⁵C(O)-, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN y -NO₂;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o C₁-C₃alquilo;

R² y R⁴ son en forma independiente C₁-C₆ alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxialcoxi, oxo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino;

R¹ y R³ son en forma independiente C₁-C₆ alquilo no sustituido; y

R⁵ y R⁶ son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, o el grupo -CH₂C(O)NHCH₂CF₃; o R⁵ y R⁶ junto con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo C₃-C₆ cíclico.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente fenilo o naftilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, SF₅, R⁵S(O)-, R⁵S(O)₂-, R⁵C(O)-, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, -O-heteroarilo, -S-heteroarilo, -O-heterociclilo o -S-heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o C₁-C₃alquilo;

R² y R⁴ son en forma independiente C₁-C₆ alquilo sustituido con uno o más halógeno, fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazinilo;

R^1 y R^3 son en forma independiente C_1 - C_6 alquilo no sustituido; y

R^5 y R^6 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o el grupo $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi, C_1 - C_3 alquiltio, C_1 - C_3 haloalquiltio, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_3 dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 haloalquilo, SF_5 , $R^5R^6NC(O)-$, $R^5R^6NC(O)NR^5-$, $R^5OC(O)-$, $R^5C(O)O-$, $R^5C(O)NR^6-$, $-CN$, $-NO_2$, fenilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_4 - C_7 heterociclilo, C_5 - C_6 heteroarilo, $-O$ - C_5 - C_6 heteroarilo, $-S$ - C_5 - C_6 heteroarilo, $-O$ - C_4 - C_7 heterociclilo o $-S$ - C_4 - C_7 heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo; y

R^2 y R^4 son en forma independiente C_1 - C_6 alquilo sustituido con uno o más halógeno, fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3-4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazinilo;

R^1 y R^3 son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R^5 y R^6 son en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 haloalquilo, $R^5R^6NC(O)-$, fenilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_4 - C_6 heterociclilo, C_5 - C_6 heteroarilo, $-O$ - C_5 - C_6 heteroarilo, $-S$ - C_5 - C_6 heteroarilo, $-O$ - C_4 - C_6 heterociclilo o $-S$ - C_4 - C_6 heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN , NO_2 , SF_5 , alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF_3 ;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo; y

R^2 y R^4 son en forma independiente $-CH_2CX(CH_3)_2$ donde X es halógeno;

R^1 y R^3 son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R^5 y R^6 son en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, NO_2 , SF_5 , C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 haloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, morfolino, tetrahidropirano, tetrahydrofurano, piperidino o pirrolidino, donde cada C_3 - C_6 cicloalquilo, morfolino, tetrahidropirano, tetrahydrofurano, piperidino o pirrolidino opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilamino, dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF_3 ;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo; y

R^2 y R^4 son en forma independiente $-CH_2CX(CH_3)_2$ donde X es halógeno;

R^1 y R^3 son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO_2 , SF_5 , metilo, CF_3 , OCF_3 , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropirano, tetrahydrofurilo, piperidinilo, -S-tetrazolilo o pirrolidinilo, donde cada ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolino, tetrahidropirano, tetrahydrofurano, piperidino o pirrolidino opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi, C_1 - C_3 alquiltio, C_1 - C_3 haloalquiltio, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_3 dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF_3 ;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R^2 y R^4 son en forma independiente $-CH_2CX(CH_3)_2$ donde X es halógeno; y

R^1 y R^3 son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO₂, SF₅, metilo, CF₃, OCF₃, ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF₃;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo; y

R² y R⁴ son en forma independiente -CH₂CF(CH₃)₂; y

R¹ y R³ son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En una forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, SF₅, R⁵S(O)-, R⁵S(O)₂-, R⁵C(O)-, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -O-heteroarilo, -S-heteroarilo, -O-heterociclilo o -S-heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, SF₅, R⁵S(O)-, R⁵S(O)₂-, R⁵C(O)-, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN y -NO₂;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o C₁-C₃alquilo; y

R¹ y R³ son en forma independiente C₁-C₆ alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo,

haloalquilsulfonilo, alcoxialcoxi, oxo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino;

R^2 y R^4 son en forma independiente C_1 - C_6 alquilo no sustituido; y

R^5 y R^6 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, o el grupo $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$; o R^5 y R^6 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo C_3 - C_6 cíclico.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, SF_5 , $R^5S(O)-$, $R^5S(O)_2-$, $R^5C(O)-$, $R^5R^6NC(O)-$, $R^5R^6NC(O)NR^5-$, $R^5OC(O)-$, $R^5C(O)O-$, $R^5C(O)NR^6-$, $-CN$, $-NO_2$, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, $-O$ -heteroarilo, $-S$ -heteroarilo, $-O$ -heterociclilo o $-S$ -heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;

R^1 y R^3 son en forma independiente C_1 - C_6 alquilo sustituido con uno o más arilo, heteroarilo, heterociclilo o halógeno;

R^2 y R^4 son en forma independiente C_1 - C_6 alquilo no sustituido; y

R^5 y R^6 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o el grupo $-CH_2C(O)NHCH_2CF_3$.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3-4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo o tetrazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi, C_1 - C_3 alquiltio, C_1 - C_3 haloalquiltio, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_3 dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 haloalquilo, SF_5 , $R^5R^6NC(O)-$, $R^5R^6NC(O)NR^5-$, $R^5OC(O)-$, $R^5C(O)O-$, $R^5C(O)NR^6-$, $-CN$, $-NO_2$, fenilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_4 - C_7 heterociclilo, C_5 - C_6 heteroarilo, $-O$ - C_5 - C_6 heteroarilo, $-S$ - C_5 - C_6 heteroarilo, $-O$ - C_4 -

C₇heterociclilo o -S-C₄-C₇heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R¹ y R³ son en forma independiente C₁-C₆alquilo sustituido con uno o más halógeno, fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazinilo;

R² y R⁴ son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R⁵ y R⁶ son en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo o tetrazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃haloalquilo, R⁵R⁶NC(O)-, fenilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₄-C₆heterociclilo, C₅-C₆heteroarilo, -O-C₅-C₆heteroarilo, -S-C₅-C₆heteroarilo, -O-C₄-C₆heterociclilo o -S-C₄-C₆heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, NO₂, SF₅, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF₃;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R¹ y R³ son en forma independiente -CH₂CX(CH₃)₂ donde X es halógeno;

R² y R⁴ son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R⁵ y R⁶ son en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, o pirazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, NO₂, SF₅, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃haloalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, morfolino, tetrahidropirano,

tetrahidrofurano, piperidino o pirrolidino, donde cada C₃-C₆cicloalquilo, morfolino, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, piperidino o pirrolidino opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilamino, dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF₃;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo; y

R¹ y R³ son en forma independiente -CH₂CX(CH₃)₂ donde X es halógeno; y

R² y R⁴ son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO₂, SF₅, metilo, CF₃, OCF₃, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo, -S-tetrazolilo o pirrolidinilo, donde cada ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolino, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, piperidino o pirrolidino opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF₃;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R¹ y R³ son en forma independiente -CH₂CX(CH₃)₂ donde X es halógeno; y

R² y R⁴ son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO₂, SF₅, metilo, CF₃, OCF₃, ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo o

C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF₃;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo; y

R¹ y R³ son en forma independiente -CH₂CF(CH₃)₂; y

R² y R⁴ son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En una forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, SF₅, R⁵S(O)-, R⁵S(O)₂-, R⁵C(O)-, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -O-heteroarilo, -S-heteroarilo, -O-heterociclilo o -S-heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, tioamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, SF₅, R⁵S(O)-, R⁵S(O)₂-, R⁵C(O)-, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN y -NO₂;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o C₁-C₃alquilo;

R² y R⁴ son en forma independiente C₁-C₆ alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alcoxialcoxi, oxo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino;

R¹ y R³ son en forma independiente C₁-C₆ alquilo no sustituido; y

R⁵ y R⁶ son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, tioalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, haloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, o el grupo -CH₂C(O)NHCH₂CF₃; o R⁵ y R⁶ junto con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo C₃-C₆ cíclico.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, SF_5 , $\text{R}^5\text{S}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(\text{O})\text{NR}^5-$, $\text{R}^5\text{OC}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{O}$ -heteroarilo, $-\text{S}$ -heteroarilo, $-\text{O}$ -heterociclilo o $-\text{S}$ -heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo;

R^2 y R^4 son en forma independiente C_1 - C_6 alquilo sustituido con uno o más arilo, heteroarilo, heterociclilo, halógeno;

R^1 y R^3 son en forma independiente C_1 - C_6 alquilo no sustituido; y

R^5 y R^6 son en forma independiente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o el grupo $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CF}_3$.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3-4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo o tetrazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi, C_1 - C_3 alquiltio, C_1 - C_3 haloalquiltio, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_3 dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 haloalquilo, SF_5 , $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NC}(\text{O})\text{NR}^5-$, $\text{R}^5\text{OC}(\text{O})-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{R}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, fenilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_4 - C_7 heterociclilo, C_5 - C_6 heteroarilo, $-\text{O}$ - C_5 - C_6 heteroarilo, $-\text{S}$ - C_5 - C_6 heteroarilo, $-\text{O}$ - C_4 - C_7 heterociclilo o $-\text{S}$ - C_4 - C_7 heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo; y

R^2 y R^4 son en forma independiente C_1 - C_6 alquilo sustituido con uno o más halógeno, fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el

grupo que consiste en tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3-4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazinilo;

R^1 y R^3 son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R^5 y R^6 son en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo o tetrazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 haloalquilo, $R^5R^6NC(O)-$, fenilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_4 - C_6 heterociclilo, C_5 - C_6 heteroarilo, $-O$ - C_5 - C_6 heteroarilo, $-S$ - C_5 - C_6 heteroarilo, $-O$ - C_4 - C_6 heterociclilo o $-S$ - C_4 - C_6 heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, NO_2 , SF_5 , alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF_3 ;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R^2 y R^4 son en forma independiente $-CH_2CX(CH_3)_2$ donde X es halógeno;

R^1 y R^3 son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R^5 y R^6 son en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, o pirazinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, NO_2 , SF_5 , C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 haloalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, morfolino, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, piperidino o pirrolidino, donde cada C_3 - C_6 cicloalquilo, morfolino, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, piperidino o pirrolidino opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, alquilamino, dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF_3 ;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R^2 y R^4 son en forma independiente $-CH_2CX(CH_3)_2$ donde X es halógeno; y

R^1 y R^3 son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO_2 , SF_5 , metilo, CF_3 , OCF_3 , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo, -S-tetrazolilo o pirrolidinilo, donde cada ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolino, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, piperidino o pirrolidino opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi, C_1 - C_3 alquiltio, C_1 - C_3 haloalquiltio, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_3 dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF_3 ;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo; y

R^2 y R^4 son en forma independiente $-CH_2CX(CH_3)_2$ donde X es halógeno; y

R^1 y R^3 son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO_2 , SF_5 , metilo, CF_3 , OCF_3 , ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi, C_1 - C_3 alquiltio, C_1 - C_3 haloalquiltio, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_3 dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF_3 ;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R^2 y R^4 son en forma independiente $-CH_2CF(CH_3)_2$; y

R^1 y R^3 son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi, C_1 -

C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃haloalquilo, SF₅, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, fenilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₄-C₇heterociclilo, C₅-C₆heteroarilo, -O-C₅-C₆heteroarilo, -S-C₅-C₆heteroarilo, -O- C₄-C₇heterociclilo o -S-C₄-C₇heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R¹ y R² son en forma independiente C₁-C₆alquilo sustituido con uno o más halógeno, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R³ y R⁴ son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R⁵ y R⁶ son en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃haloalquilo, SF₅, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, fenilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₄-C₇heterociclilo, C₅-C₆heteroarilo, -O-C₅-C₆heteroarilo, -S-C₅-C₆heteroarilo, -O- C₄-C₇heterociclilo o -S-C₄-C₇heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo; y

R³ y R⁴ son en forma independiente C₁-C₆alquilo sustituido con uno o más halógeno, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R¹ y R² son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R⁵ y R⁶ son en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃haloalquilo, SF₅, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, fenilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₄-C₇heterociclilo, C₅-C₆heteroarilo, -O-C₅-C₆heteroarilo, -S-C₅-C₆heteroarilo, -O- C₄-C₇heterociclilo o -S-C₄-C₇heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R² y R³ son en forma independiente C₁-C₆alquilo sustituido con uno o más halógeno, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R¹ y R⁴ son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R⁵ y R⁶ son en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃haloalquilo, SF₅, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, fenilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₄-C₇heterociclilo, C₅-C₆heteroarilo, -O-C₅-C₆heteroarilo, -S-C₅-C₆heteroarilo, -O- C₄-C₇heterociclilo o -S-C₄-C₇heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R¹ y R⁴ son en forma independiente C₁-C₆alquilo sustituido con uno o más halógeno,

arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^2 y R^3 son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R^5 y R^6 son en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO_2 , SF_5 , metilo, CF_3 , OCF_3 , ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi, C_1 - C_3 alquiltio, C_1 - C_3 haloalquiltio, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_3 dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF_3 ;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R^1 y R^2 son $-CH_2CF(CH_3)_2$; y

R^3 y R^4 son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO_2 , SF_5 , metilo, CF_3 , OCF_3 , ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi, C_1 - C_3 alquiltio, C_1 - C_3 haloalquiltio, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_3 dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF_3 ;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R^3 y R^4 son $-CH_2CF(CH_3)_2$; y

R^1 y R^2 son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO₂, SF₅, metilo, CF₃, OCF₃, ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF₃;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo; y

R² y R³ -CH₂CF(CH₃)₂; y

R¹ y R⁴ son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO₂, SF₅, metilo, CF₃, OCF₃, ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF₃;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo; y

R¹ y R⁴ -CH₂CF(CH₃)₂; y

R² y R³ son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃haloalquilo, SF₅, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, fenilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₄-C₇heterociclilo, C₅-C₆heteroarilo, -O-C₅-C₆heteroarilo, -S-C₅-C₆heteroarilo, -O-C₄-C₇heterociclilo o -S-C₄-C₇heterociclilo, donde cada cicloalquilo,

heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo; y

R¹, R² y R³ son en forma independiente C₁-C₆alquilo sustituido con uno o más halógeno, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R⁴ es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R⁵ y R⁶ son en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃haloalquilo, SF₅, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, fenilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₄-C₇heterociclilo, C₅-C₆heteroarilo, -O-C₅-C₆heteroarilo, -S-C₅-C₆heteroarilo, -O-C₄-C₇heterociclilo o -S-C₄-C₇heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R¹, R² y R⁴ son en forma independiente C₁-C₆alquilo sustituido con uno o más halógeno, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R³ es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R⁵ y R⁶ son en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo, C₁-

C₃haloalquilo, SF₅, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, fenilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₄-C₇heterociclilo, C₅-C₆heteroarilo, -O-C₅-C₆heteroarilo, -S-C₅-C₆heteroarilo, -O- C₄-C₇heterociclilo o -S-C₄-C₇heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R¹, R³ y R⁴ son en forma independiente C₁-C₆alquilo sustituido con uno o más halógeno, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R² es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R⁵ y R⁶ son en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃haloalquilo, SF₅, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, fenilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₄-C₇heterociclilo, C₅-C₆heteroarilo, -O-C₅-C₆heteroarilo, -S-C₅-C₆heteroarilo, -O- C₄-C₇heterociclilo o -S-C₄-C₇heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R², R³ y R⁴ son en forma independiente C₁-C₆alquilo sustituido con uno o más halógeno, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R¹ es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R⁵ y R⁶ son en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO₂, SF₅, metilo, CF₃, OCF₃, ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF₃;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R¹, R² y R³ son -CH₂CF(CH₃)₂; y

R⁴ es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO₂, SF₅, metilo, CF₃, OCF₃, ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF₃;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R¹, R² y R⁴ son -CH₂CF(CH₃)₂; y

R³ es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO₂, SF₅, metilo, CF₃, OCF₃, ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes

seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF₃;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R¹, R³ y R⁴ son -CH₂CF(CH₃)₂; y

R² es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO₂, SF₅, metilo, CF₃, OCF₃, ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF₃;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R², R³ y R⁴ son -CH₂CF(CH₃)₂; y

R¹ es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃haloalquilo, SF₅, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, fenilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₄-C₇heterociclilo, C₅-C₆heteroarilo, -O-C₅-C₆heteroarilo, -S-C₅-C₆heteroarilo, -O-C₄-C₇heterociclilo o -S-C₄-C₇heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;
 R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo; y
 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son en forma independiente C_1 - C_6 alquilo sustituido con uno o más halógeno, arilo, heteroarilo o heterociclilo; y

R^5 y R^6 son en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO_2 , SF_5 , metilo, CF_3 , OCF_3 , ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi, C_1 - C_3 alquiltio, C_1 - C_3 haloalquiltio, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_3 dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF_3 ;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo; y

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son en cada caso $-CH_2CF(CH_3)_2$.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi, C_1 - C_3 alquiltio, C_1 - C_3 haloalquiltio, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_3 dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 haloalquilo, SF_5 , $R^5R^6NC(O)-$, $R^5R^6NC(O)NR^5-$, $R^5OC(O)-$, $R^5C(O)O-$, $R^5C(O)NR^6-$, $-CN$, $-NO_2$, fenilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_4 - C_7 heterociclilo, C_5 - C_6 heteroarilo, $-O$ - C_5 - C_6 heteroarilo, $-S$ - C_5 - C_6 heteroarilo, $-O$ - C_4 - C_7 heterociclilo o $-S$ - C_4 - C_7 heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R^1 y R^2 son en forma independiente C_1 - C_6 alquilo sustituido con uno o más halógeno,

fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3-4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazinilo;

R^3 y R^4 son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R^5 y R^6 son en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi, C_1 - C_3 alquiltio, C_1 - C_3 haloalquiltio, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_3 dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 haloalquilo, SF_5 , $R^5R^6NC(O)-$, $R^5R^6NC(O)NR^5-$, $R^5OC(O)-$, $R^5C(O)O-$, $R^5C(O)NR^6-$, $-CN$, $-NO_2$, fenilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_4 - C_7 heterociclilo, C_5 - C_6 heteroarilo, $-O$ - C_5 - C_6 heteroarilo, $-S$ - C_5 - C_6 heteroarilo, $-O$ - C_4 - C_7 heterociclilo o $-S$ - C_4 - C_7 heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R^3 y R^4 son en forma independiente C_1 - C_6 alquilo sustituido con uno o más halógeno, fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3-4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazinilo;

R^1 y R^2 son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R^5 y R^6 son en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi, C_1 - C_3 alquiltio, C_1 - C_3 haloalquiltio, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_3 dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 haloalquilo, SF_5 , $R^5R^6NC(O)-$, $R^5R^6NC(O)NR^5-$, $R^5OC(O)-$, $R^5C(O)O-$, $R^5C(O)NR^6-$, $-CN$, $-NO_2$, fenilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_4 - C_7 heterociclilo, C_5 - C_6 heteroarilo, $-O$ - C_5 - C_6 heteroarilo, $-S$ - C_5 - C_6 heteroarilo, $-O$ - C_4 - C_7 heterociclilo o $-S$ - C_4 - C_7 heterociclilo, donde cada

cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R² y R³ son en forma independiente C₁-C₆alquilo sustituido con uno o más halógeno, fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazinilo;

R¹ y R⁴ son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R⁵ y R⁶ son en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃haloalquilo, SF₅, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, fenilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₄-C₇heterociclilo, C₅-C₆heteroarilo, -O-C₅-C₆heteroarilo, -S-C₅-C₆heteroarilo, -O-C₄-C₇heterociclilo o -S-C₄-C₇heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R¹ y R⁴ son en forma independiente C₁-C₆alquilo sustituido con uno o más halógeno, fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazinilo;

R² y R³ son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R⁵ y R⁶ son en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO₂, SF₅, metilo, CF₃, OCF₃, ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF₃;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R¹ y R² son -CH₂CF(CH₃)₂; y

R³ y R⁴ son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO₂, SF₅, metilo, CF₃, OCF₃, ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF₃;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R³ y R⁴ son -CH₂CF(CH₃)₂; y

R¹ y R² son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO₂, SF₅, metilo, CF₃, OCF₃, ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o

pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF₃;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R² y R³ -CH₂CF(CH₃)₂; y

R¹ y R⁴ son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO₂, SF₅, metilo, CF₃, OCF₃, ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF₃;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R¹ y R⁴ -CH₂CF(CH₃)₂; y

R² y R³ son en forma independiente 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃haloalquilo, SF₅, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, fenilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₄-C₇heterociclilo, C₅-C₆heteroarilo, -O-C₅-C₆heteroarilo, -S-C₅-C₆heteroarilo, -O-C₄-C₇heterociclilo o -S-C₄-C₇heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C₁-

C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R¹, R² y R³ son en forma independiente C₁-C₆alquilo sustituido con uno o más halógeno, fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3-4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazinilo;

R⁴ es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R⁵ y R⁶ son en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃haloalquilo, SF₅, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, fenilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₄-C₇heterociclilo, C₅-C₆heteroarilo, -O-C₅-C₆heteroarilo, -S-C₅-C₆heteroarilo, -O-C₄-C₇heterociclilo o -S-C₄-C₇heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R¹, R² y R⁴ son en forma independiente C₁-C₆alquilo sustituido con halógeno, fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3-4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazinilo;

R³ es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R⁵ y R⁶ son en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-

C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃haloalquilo, SF₅, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, fenilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₄-C₇heterociclilo, C₅-C₆heteroarilo, -O-C₅-C₆heteroarilo, -S-C₅-C₆heteroarilo, -O- C₄-C₇heterociclilo o -S-C₄-C₇heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R¹, R³ y R⁴ son en forma independiente C₁-C₆alquilo sustituido con halógeno, fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3-4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazinilo;

R² es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R⁵ y R⁶ son en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃haloalquilo, SF₅, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, fenilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₄-C₇heterociclilo, C₅-C₆heteroarilo, -O-C₅-C₆heteroarilo, -S-C₅-C₆heteroarilo, -O- C₄-C₇heterociclilo o -S-C₄-C₇heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R², R³ y R⁴ son en forma independiente C₁-C₆alquilo sustituido con halógeno, fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo

que consiste en tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazinilo;

R^1 es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R^5 y R^6 son en forma independiente hidrógeno, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO_2 , SF_5 , metilo, CF_3 , OCF_3 , ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi, C_1 - C_3 alquiltio, C_1 - C_3 haloalquiltio, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_3 dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF_3 ;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R^1 , R^2 y R^3 son $-CH_2CF(CH_3)_2$; y

R^4 es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy^1 y Cy^2 son en forma independiente fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO_2 , SF_5 , metilo, CF_3 , OCF_3 , ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuraniilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuraniilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C_1 - C_3 alcoxi, C_1 - C_3 haloalcoxi, C_1 - C_3 alquiltio, C_1 - C_3 haloalquiltio, amino, C_1 - C_3 alquilamino, C_1 - C_3 dialquilamino, C_1 - C_3 alquilo o C_1 - C_3 haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF_3 ;

R' , R'' , R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R^1 , R^2 y R^4 son $-CH_2CF(CH_3)_2$; y

R^3 es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO₂, SF₅, metilo, CF₃, OCF₃, ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF₃;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R¹, R³ y R⁴ son -CH₂CF(CH₃)₂; y

R² es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO₂, SF₅, metilo, CF₃, OCF₃, ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF₃;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R², R³ y R⁴ son -CH₂CF(CH₃)₂; y

R¹ es 2-metilpropilo o 2,2-dimetilpropilo.

En otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo, C₁-C₃haloalquilo, SF₅, R⁵R⁶NC(O)-, R⁵R⁶NC(O)NR⁵-, R⁵OC(O)-, R⁵C(O)O-, R⁵C(O)NR⁶-, -CN, -NO₂, fenilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₄-C₇heterociclilo, C₅-C₆heteroarilo, -O-C₅-

C₆heteroarilo, -S-C₅-C₆heteroarilo, -O- C₄-C₇heterociclilo o -S-C₄-C₇heterociclilo, donde cada cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo;

R¹, R², R³ y R⁴ son en forma independiente C₁-C₆alquilo sustituido con halógeno, fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en tienilo, oxazolilo, isotiazolilo, 1,3-4-tiadazolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazinilo; y

R⁵ y R⁶ son en forma independiente hidrógeno, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo.

En aun otra forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) donde:

Cy¹ y Cy² son en forma independiente fenilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, NO₂, SF₅, metilo, CF₃, OCF₃, ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo o pirrolidinilo, donde cada ciclohexilo, morfolinilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo o pirrolidinilo opcionalmente también está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁-C₃alcoxi, C₁-C₃haloalcoxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃haloalquiltio, amino, C₁-C₃alquilamino, C₁-C₃dialquilamino, C₁-C₃alquilo o C₁-C₃haloalquilo;

R^a y R^b pueden ser en forma independiente hidrógeno, metilo o CF₃;

R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o metilo; y

R¹, R², R³ y R⁴ son en cada caso -CH₂CF(CH₃)₂.

En una forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (I) mostrados en las Tablas 2 a 38 a continuación, donde R', R'', R''' y R'''' son en forma independiente entre sí hidrógeno o C₁-C₃alquilo; y Cy¹, Cy², R^a, R^b, R¹, R², R³ y R⁴ son como se muestra en las Tablas 2 a 38 a continuación. En las tablas, Me indica metilo.

Tabla 2: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son fenilo no sustituido y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
-----------	--------------------------------	----------------	----------------	----------------	----------------

Nro.					
2-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
2-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
2-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
2-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
2-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
2-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
2-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
2-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
2-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
2-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
2-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
2-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
2-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
2-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
2-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu

2-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
2-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
2-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
2-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
2-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
2-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
2-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
2-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
2-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
2-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
2-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
2-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
2-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
2-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 3: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son *p*-fluorofenilo y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
-----------	--------------------------------	----------------	----------------	----------------	----------------

Nro.					
3-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
3-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
3-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
3-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
3-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
3-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
3-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
3-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
3-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
3-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
3-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
3-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
3-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
3-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
3-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu

3-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
3-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
3-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
3-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
3-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
3-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
3-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
3-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - bifenilo
3-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
3-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
3-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
3-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
3-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
3-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 4: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son *p*-trifluorometilfenilo y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se muestra en la Tabla 2.

Compuesto	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
-----------	--------------------------------	----------------	----------------	----------------	----------------

Nro.					
4-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
4-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
4-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
4-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
4-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
4-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
4-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
4-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
4-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
4-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
4-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
4-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
4-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
4-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
4-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu

4-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
4-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
4-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
4-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
4-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
4-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
4-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
4-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
4-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
4-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
4-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
4-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
4-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
4-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

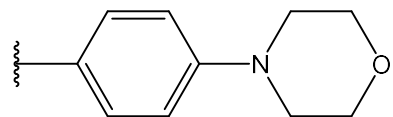
Tabla 5: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son *p*-trifluorometoxifenilo y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
-----------	--------------------------------	----------------	----------------	----------------	----------------

Nro.					
5-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
5-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
5-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
5-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
5-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
5-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
5-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
5-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
5-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
5-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
5-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
5-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
5-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
5-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
5-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu

5-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
5-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
5-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
5-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
5-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
5-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
5-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
5-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
5-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
5-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
5-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
5-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
5-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
5-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 6: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son



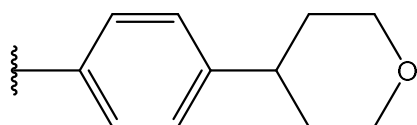
y

R^a , R^b , R^1 a R^4 son como se indica.

Nro.	R^a/R^b	R^1	R^2	R^3	R^4
6-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
6-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
6-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
6-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
6-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
6-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
6-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
6-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
6-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
6-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
6-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
6-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
6-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
6-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
6-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr

6-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
6-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
6-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
6-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
6-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
6-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
6-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
6-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
6-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
6-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
6-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
6-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
6-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
6-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
6-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 7: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son

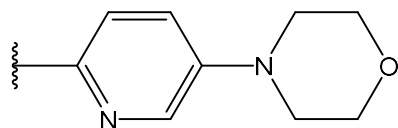


; y R^a , R^b , R^1 a R^4 son como se indica.

Compuesto Nro.	R^a/R^b	R^1	R^2	R^3	R^4
7-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
7-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
7-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
7-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
7-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
7-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
7-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
7-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-14	CH ₃	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CM ₂ F
7-18	CH ₃	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CM ₂ F
7-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-21	CH ₃	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CM ₂ F
7-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ CM ₂ F
7-23	CH ₃	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ CM ₂ F
7-24	CH ₃	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CM ₂ F
7-25	CH ₃	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr

7-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
7-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
7-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
7-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
7-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
7-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
7-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
7-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
7-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
7-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
7-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
7-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
7-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
7-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
7-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
7-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 8: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son



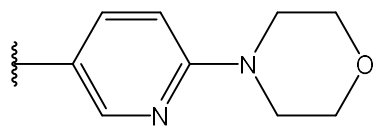
; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
8-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
8-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
8-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
8-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
8-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
8-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
8-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
8-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
8-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
8-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
8-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
8-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F

8-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
8-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
8-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
8-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
8-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
8-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
8-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
8-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
8-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
8-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
8-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - bifenilo
8-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
8-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
8-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
8-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
8-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr

8-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
8-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 9: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son



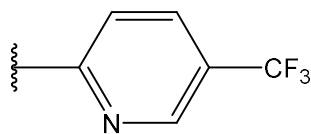
; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
9-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
9-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
9-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
9-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
9-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
9-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
9-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
9-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
9-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
9-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
9-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F

9-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
9-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
9-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
9-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
9-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
9-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
9-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
9-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
9-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
9-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
9-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
9-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - bifenilo
9-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
9-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
9-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
9-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃

9-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
9-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 10: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son



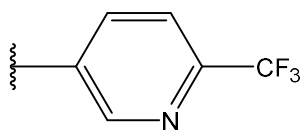
; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
10-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
10-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
10-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
10-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
10-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
10-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
10-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
10-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
10-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
10-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr

10-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
10-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
10-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
10-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
10-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
10-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
10-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
10-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
10-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
10-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
10-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
10-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
10-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
10-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - bifenilo
10-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
10-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃

10-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
10-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
10-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
10-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 11: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son



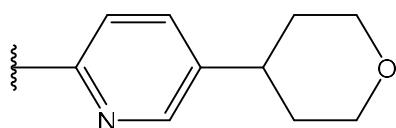
; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
11-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
11-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
11-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
11-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
11-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
11-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
11-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
11-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
11-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr

11-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
11-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
11-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
11-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
11-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
11-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
11-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
11-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
11-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
11-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
11-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
11-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
11-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
11-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
11-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - bifenilo

11-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
11-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
11-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
11-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
11-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
11-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 12: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son



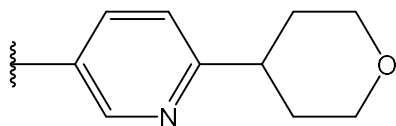
; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
12-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
12-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
12-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
12-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
12-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
12-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
12-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
12-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr

12-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
12-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
12-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
12-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
12-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
12-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
12-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
12-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
12-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
12-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
12-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
12-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
12-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
12-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
12-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu

12-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
12-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
12-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
12-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
12-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
12-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
12-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 13: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son



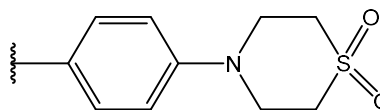
; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
13-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
13-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
13-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
13-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
13-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
13-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
13-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
13-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr

13-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
13-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
13-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
13-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
13-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
13-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
13-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
13-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
13-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
13-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
13-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
13-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
13-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr

13-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
13-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
13-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
13-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
13-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
13-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
13-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
13-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
13-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 14: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son



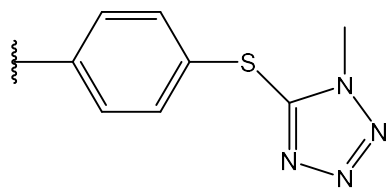
; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
14-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
14-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
14-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
14-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
14-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
14-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
14-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
14-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr

14-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
14-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
14-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
14-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
14-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
14-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
14-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
14-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
14-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
14-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
14-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
14-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr

14-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
14-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
14-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
14-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
14-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p-t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p-t</i> BuPh
14-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
14-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
14-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
14-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
14-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 15: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son



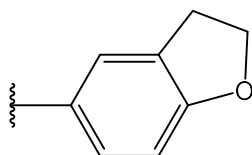
; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
15-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
15-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
15-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
15-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
15-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu

15-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
15-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
15-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
15-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
15-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
15-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
15-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
15-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
15-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
15-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
15-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
15-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
15-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr

15-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
15-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
15-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
15-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
15-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
15-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
15-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
15-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
15-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
15-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
15-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
15-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 16: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son



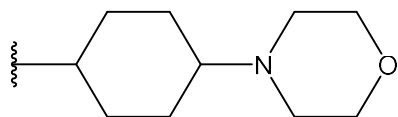
; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
16-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
16-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
16-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
16-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr

16-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
16-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
16-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
16-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
16-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
16-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
16-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
16-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
16-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
16-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
16-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
16-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
16-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
16-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
16-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr

16-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
16-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
16-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
16-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
16-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
16-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
16-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p-t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p-t</i> BuPh
16-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
16-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
16-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
16-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
16-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 17: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son



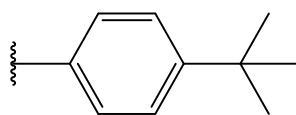
; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
17-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
17-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
17-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
17-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr

17-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
17-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
17-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
17-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
17-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
17-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
17-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
17-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
17-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
17-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
17-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
17-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
17-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
17-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
17-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr

17-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
17-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
17-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
17-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
17-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
17-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
17-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
17-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
17-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
17-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
17-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
17-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 18: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son



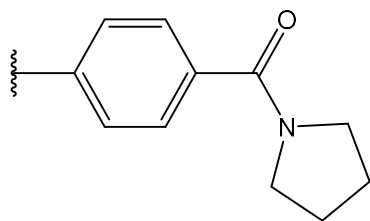
; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
18-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
18-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
18-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu

18-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
18-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
18-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
18-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
18-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
18-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
18-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
18-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
18-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
18-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
18-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
18-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
18-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
18-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
18-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr

18-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
18-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
18-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
18-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
18-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
18-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
18-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
18-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
18-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
18-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
18-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
18-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 19: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son



; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
19-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
19-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr

19-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
19-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
19-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
19-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
19-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
19-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
19-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
19-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
19-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
19-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
19-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
19-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
19-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
19-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
19-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
19-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
19-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr

19-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
19-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
19-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
19-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
19-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
19-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
19-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
19-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
19-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
19-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
19-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
19-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 20: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son 3,4,5-trifluorofenilo; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto					
Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
20-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
20-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr

20-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
20-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
20-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
20-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
20-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
20-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
20-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
20-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
20-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
20-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
20-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
20-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
20-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
20-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
20-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
20-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
20-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr

20-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
20-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
20-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
20-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
20-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
20-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
20-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
20-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
20-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
20-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
20-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
20-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 21: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son *p*-aminofenilo; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto					
Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
21-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
21-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr

21-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
21-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
21-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
21-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
21-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
21-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
21-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
21-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
21-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
21-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
21-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
21-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
21-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
21-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
21-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
21-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
21-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr

21-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
21-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
21-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
21-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
21-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
21-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
21-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p-t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p-t</i> BuPh
21-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
21-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
21-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
21-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
21-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 22: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son *p*-iodofenilo; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto					
Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
22-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
22-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr

22-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
22-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
22-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
22-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
22-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
22-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
22-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
22-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
22-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
22-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
22-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
22-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
22-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
22-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
22-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
22-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
22-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr

22-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
22-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
22-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
22-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
22-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
22-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
22-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
22-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
22-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
22-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
22-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
22-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 23: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son *p*-bromofenilo; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto					
Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
23-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
23-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr

23-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
23-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
23-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
23-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
23-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
23-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
23-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
23-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
23-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
23-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
23-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
23-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
23-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
23-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
23-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
23-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
23-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr

23-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
23-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
23-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
23-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
23-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
23-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
23-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
23-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
23-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
23-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
23-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
23-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

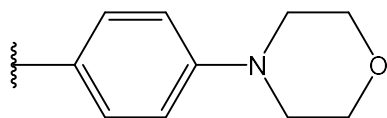
Tabla 24: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son *p*-cianofenilo; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto					
Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
24-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
24-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr

24-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
24-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
24-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
24-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
24-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
24-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
24-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
24-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
24-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
24-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
24-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
24-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
24-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
24-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
24-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
24-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
24-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr

24-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
24-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
24-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
24-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
24-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
24-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
24-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
24-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
24-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
24-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
24-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
24-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 25: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son



y fenilo no sustituido, respectivamente; y R^a, R^b, R¹ a R⁴

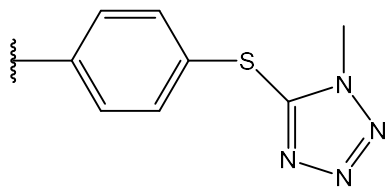
son como se indica.

R ^a , R ^b , Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
25-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
25-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr

25-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
25-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
25-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
25-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
25-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
25-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
25-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
25-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
25-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
25-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
25-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
25-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
25-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
25-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
25-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
25-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu

25-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
25-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
25-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
25-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
25-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
25-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
25-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p-t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p-t</i> BuPh
25-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
25-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
25-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
25-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
25-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 26: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son

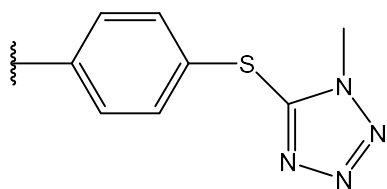


y *p*-iodofenilo, respectivamente; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
26-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
26-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
26-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
26-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
26-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
26-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
26-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
26-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
26-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
26-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
26-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
26-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
26-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
26-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
26-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr

26-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
26-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
26-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
26-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
26-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
26-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
26-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
26-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
26-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
26-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
26-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
26-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
26-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
26-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
26-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 27: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son



y fenilo no sustituido, respectivamente; y R^a , R^b , R^1 a R^4

son como se indica.

Compuesto Nro.	R^a/R^b	R^1	R^2	R^3	R^4
27-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
27-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
27-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
27-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
27-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
27-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
27-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
27-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-14	CH ₃	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CM ₂ F
27-18	CH ₃	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CM ₂ F
27-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-21	CH ₃	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CM ₂ F
27-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ CM ₂ F
27-23	CH ₃	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CM ₂ F	CH ₂ CM ₂ F

27-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
27-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
27-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
27-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
27-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
27-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
27-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
27-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
27-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
27-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
27-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - bifenilo
27-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
27-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
27-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
27-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
27-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr

27-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
27-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 28: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son *p*-nitrofenilo; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
28-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
28-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
28-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
28-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
28-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
28-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
28-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
28-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
28-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
28-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
28-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
28-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F

28-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
28-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
28-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
28-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
28-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
28-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
28-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
28-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
28-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
28-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
28-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - bifenilo
28-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
28-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
28-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
28-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
28-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr

28-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
28-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

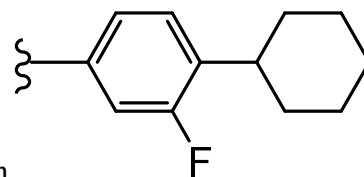


Tabla 29: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son
y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
29-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
29-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
29-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
29-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
29-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
29-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
29-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
29-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
29-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
29-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F

29-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
29-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
29-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
29-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
29-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
29-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
29-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
29-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
29-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
29-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
29-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
29-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
29-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - bifenilo
29-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
29-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
29-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr

29-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
29-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
29-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

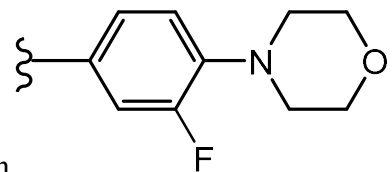


Tabla 30: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son
y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
30-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
30-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
30-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
30-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
30-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
30-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
30-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
30-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
30-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F

30-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
30-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
30-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
30-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
30-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
30-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
30-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
30-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
30-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
30-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
30-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
30-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
30-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
30-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - bifenilo
30-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh

30-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
30-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
30-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
30-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
30-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

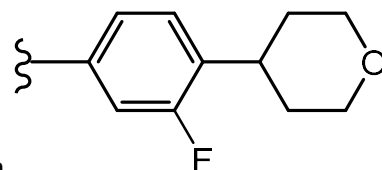


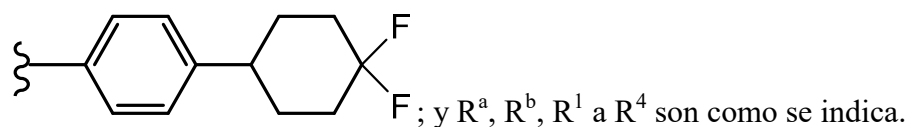
Tabla 31: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son ; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
31-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
31-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
31-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
31-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
31-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
31-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
31-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
31-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F

31-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
31-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
31-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
31-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
31-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
31-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
31-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
31-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
31-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
31-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
31-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
31-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
31-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
31-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
31-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -

			bifenilo		bifenilo
31-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
31-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
31-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
31-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
31-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
31-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 32: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son

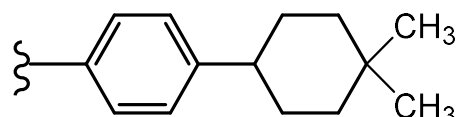


Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
32-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
32-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
32-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
32-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
32-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
32-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
32-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
32-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr

32-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
32-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
32-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
32-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
32-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
32-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
32-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
32-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
32-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
32-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
32-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
32-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
32-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
32-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
32-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu

32-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
32-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
32-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
32-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
32-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
32-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
32-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 33: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son



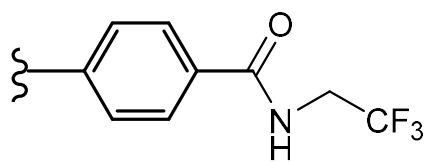
; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
33-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
33-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
33-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
33-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
33-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
33-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
33-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
33-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr

33-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
33-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
33-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
33-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
33-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
33-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
33-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
33-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
33-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
33-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
33-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
33-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
33-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr

33-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
33-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
33-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
33-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
33-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
33-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
33-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
33-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
33-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 34: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son



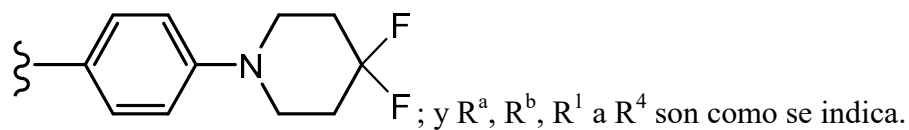
; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
34-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
34-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
34-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
34-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
34-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
34-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
34-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu

34-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
34-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
34-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
34-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
34-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
34-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
34-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
34-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
34-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
34-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
34-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu

34-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
34-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
34-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
34-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
34-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
34-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
34-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
34-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
34-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
34-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
34-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 35: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son

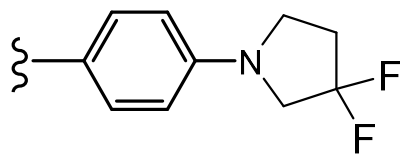


Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
35-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
35-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
35-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
35-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
35-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
35-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu

35-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
35-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
35-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
35-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
35-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
35-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
35-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
35-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
35-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
35-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
35-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
35-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr

35-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
35-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
35-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
35-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
35-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
35-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
35-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
35-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
35-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
35-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
35-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
35-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 36: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son



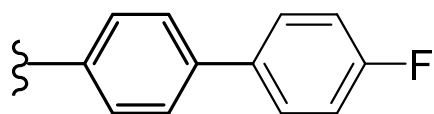
; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
36-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
36-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
36-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
36-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu

36-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
36-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
36-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
36-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
36-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
36-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
36-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
36-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
36-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
36-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
36-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
36-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
36-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
36-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr

36-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
36-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
36-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
36-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
36-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
36-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
36-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
36-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
36-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
36-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
36-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
36-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Tabla 37: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son



; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
37-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
37-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
37-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
37-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr

37-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
37-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
37-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
37-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
37-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
37-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
37-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
37-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
37-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
37-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
37-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
37-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
37-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
37-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
37-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr

37-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
37-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
37-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
37-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
37-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
37-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> -bifenilo
37-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - <i>t</i> BuPh
37-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
37-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
37-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
37-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
37-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

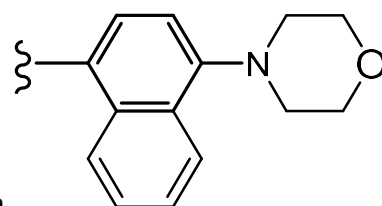


Tabla 38: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹ y Cy² son ; y R^a, R^b, R¹ a R⁴ son como se indica.

Compuesto Nro.	R ^a /R ^b	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
38-1	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
38-2	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-3	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-4	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-5	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu

38-6	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
38-7	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-8	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-9	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
38-10	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
38-11	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
38-12	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu
38-13	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-14	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-15	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-16	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-17	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
38-18	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-19	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
38-20	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-21	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
38-22	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
38-23	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
38-24	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F
38-25	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-26	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
38-27	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-28	CH ₃	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-29	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>t</i> Bu
38-30	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-31	CH ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F
38-32	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
38-33	CH ₃	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₂ Me	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-34	CH ₃	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CF ₃	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-35	CH ₃	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CH(CF ₃) ₂	CH ₂ - <i>i</i> Pr

38-36	CH ₂ F	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-37	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-38	Et	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-39	CH ₂ F	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-40	H	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-41	Et	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-42	H	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>t</i> Bu
38-43	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
38-44	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>n</i> Pr
38-45	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>s</i> Bu
38-46	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu	CH ₂ CMe ₂ F	<i>t</i> Bu
38-47	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - bifenilo	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p</i> - bifenilo
38-48	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p-t</i> BuPh	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ - <i>p-t</i> BuPh
38-49	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₃
38-50	H	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	<i>i</i> Pr
38-51	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ CMe ₃
38-52	CH ₃	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ CMe ₂ F	CH ₂ CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-53	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>i</i> Pr
38-54	CH ₃	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu	CH ₂ - <i>p</i> -piridilo	CH ₂ - <i>t</i> Bu

Las formas de realización particulares de los compuestos de la invención se describen adicionalmente en las Tablas 39-112 donde los significados de las variables Cy¹, Cy², R^a, R^b, R¹, R², R³ y R⁴ son como se describe para las Tablas 2-38, respectivamente, con la excepción de que R', R'', R''' y R'''' se definen específicamente en cada caso a continuación.

Tabla 39: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹, Cy², R^a, R^b, R¹, R², R³ y R⁴ son como se muestra en la Tabla 2, y R', R'', R''' y R'''' son en cada caso metilo.

Tabla 40: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹, Cy², R^a, R^b, R¹, R², R³ y R⁴ son como se muestra en la Tabla 3, y R', R'', R''' y R'''' son en cada caso metilo.

Tabla 41: Compuestos de fórmula (I), donde Cy¹, Cy², R^a, R^b, R¹, R², R³ y R⁴ son como se muestra en la Tabla 4, y R', R'', R''' y R'''' son en cada caso metilo.

Tabla 42: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 5, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso metilo.

Tabla 43: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 6, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso metilo.

Tabla 44: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 7, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso metilo.

Tabla 45: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 8, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso metilo.

Tabla 46: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 9, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso metilo.

Tabla 47: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 10, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso metilo.

Tabla 48: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 11, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso metilo.

Tabla 49: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 12, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso metilo.

Tabla 50: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 13, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso metilo.

Tabla 51: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 14, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso metilo.

Tabla 52: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 15, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso metilo.

Tabla 53: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 16, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso metilo.

Tabla 54: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 17, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso metilo.

Tabla 55: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 18, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso metilo.

Tabla 56: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 19, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso metilo.

Tabla 57: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como

Tabla 73: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 36, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso metilo.

Tabla 74: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 37, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso metilo.

Tabla 75: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 38, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso metilo.

Tabla 76: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 2, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 77: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 3, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 78: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 4, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 79: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 5, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 80: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 6, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 81: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 7, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 82: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 8, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 83: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 9, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 84: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 10, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 85: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 11, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 86: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 12, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 87: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 13, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 88: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como

se muestra en la Tabla 14, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 89: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 15, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 90: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 16, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 91: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 17, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 92: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 18, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 93: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 19, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 94: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 20, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 95: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 21, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 96: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 22, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 97: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 23, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 98: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 24, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 99: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 25, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 100: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 26, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 101: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 27, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 102: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 28, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 103: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 29, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 104: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 30, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 105: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 31, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 106: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 32, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 107: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 33, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 108: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 34, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 109: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 35, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 110: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 36, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 111: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 37, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Tabla 112: Compuestos de fórmula (I), donde Cy^1 , Cy^2 , R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se muestra en la Tabla 38, y R' , R'' , R''' y R'''' son en cada caso hidrógeno.

Sorprendentemente, se ha hallado que la sustitución de los grupos alquilo R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , que son grupos 2-metilpropilo en el depsipéptido cíclico parental PF1022 y también en emodépsido, en donde ciertos grupos mejoran la estabilidad metabólica *in vitro* de los compuestos y también pueden proveer la actividad de los compuestos contra endoparásitos y ectoparásitos. Más aún, sorprendentemente se ha hallado que la sustitución de los compuestos de fórmula (I) con ciertos grupos Cy^1 y/o Cy^2 también mejora significativamente la estabilidad metabólica *in vitro* de los compuestos de la invención en comparación con PF1022 y emodépsido. Por consiguiente, se ha hallado que los compuestos de la invención, en donde los grupos Cy^1 y/o Cy^2 y por lo menos uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se sustituyen por ciertos sustituyentes, tienen una estabilidad metabólica significativamente mejorada y una eficacia igual o significativamente mejor contra endoparásitos que incluyen a microfilarias y/o larvas L3 y L4 de *Dirofilaria immitis* y/o larvas de *Haemonchus contortus*. En formas de realización, los compuestos de fórmula (I) con ciertos sustituyentes también exhibirán una actividad mejorada

contra ectoparásitos.

Sorprendentemente también se ha hallado que el orden espacial de la sustitución de R^1 a R^4 también tiene un impacto significativo sobre la actividad de los compuestos. Por ejemplo se ha hallado que cuando se modifican los grupos 2-metilpropilo de origen natural de PF1022A y de emodépsido representados por las posiciones identificadas como R^1 y R^3 en el compuesto de fórmula (I), la actividad de los compuestos aumenta en forma significativa por sobre los compuestos en donde los grupos 2-metilpropilo de las posiciones R^2 y R^4 están sustituidos.

La influencia de ciertos sustituyentes sobre uno o más de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es también sorprendente. Por consiguiente, se ha hallado que la sustitución de uno o más de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 con flúor, mejora significativamente la actividad *in vitro* de los compuestos de fórmula (I) sobre la motilidad de las larvas de *Haemonchus contortus* y las microfilarias de *Dirofilaria immitis*, en comparación con los compuestos no sustituidos (por ejemplo PF1022 o análogos en donde Cy^1 y/o Cy^2 son fenilo sustituido pero R^1 a R^4 son 2-metilpropilo) o compuestos en donde los grupos 2-metilpropilo de origen natural de PF-1022A y emodépsido, representados por las posiciones que se identifican como R^1 y R^3 en el compuesto de fórmula (I), se sustituyen con un grupo metilo. Además, se ha hallado que la sustitución de los grupos R^1 y R^3 con flúor resulta en una actividad *in vitro* significativamente mejorada contra larvas de *H. contortus* y microfilarias de *D. immitis* en comparación con los compuestos sustituidos con flúor en R^2 u otras combinaciones. Es evidente que tanto el tipo de sustitución en los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 así como también cuáles de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se sustituyen, tiene una influencia significativa sobre la actividad de los compuestos.

Scherkenbeck y col. (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8 (1998), 1035-1040) describieron que el reemplazo de los residuos de *N*-metil leucina por una serie de aminoácidos *N*-metilados relacionados tales como isoleucina, valina, norvalina, alanina y fenilalanina resultó en una pérdida casi completa de la eficacia contra los helmintos después de administración oral en ovejas. Más aún, la publicación informó que la modificación de la mitad de los residuos de *N*-metil leucina con cadenas laterales de metilo o bien *n*-propilo sorprendentemente también resultó en una actividad significativamente reducida. Se ha concluido que los residuos de (L)-*N*-metil leucina en el depsipéptido cíclico PF1022A fueron una parte crítica del farmacóforo y esencial para la actividad *in vivo*.

Por consiguiente, es sorprendente e inesperado que la modificación de los grupos R^1 a R^4

en el compuesto de fórmula (I), que corresponden a los residuos de *N*-metil leucina de PF1022A o emodépsido, resulten en una actividad metabólica *in vitro* mejorada y/o una actividad mejorada en comparación con los compuestos que contienen los residuos de *N*-metil leucina sin modificar. También es muy sorprendente e inesperado que los compuestos de fórmula (I) en los que los grupos alquilo representados por R^1 y R^3 se sustituyen con ciertos grupos, exhiban una eficacia significativamente mejorada contra los endoparásitos en comparación con los compuestos que se sustituyen con los mismos grupos en R^2 y R^4 o en otras combinaciones. Además, la inclusión de ciertos sustituyentes en los grupos R^1 a R^4 y Cy^1 y Cy^2 resulta en una mejor actividad metabólica *in vitro* en comparación con los compuestos no sustituidos. Por lo tanto, una combinación apropiada de la sustitución en Cy^1 y Cy^2 y R^1 a R^4 en los compuestos de fórmula (I) resulta en una actividad significativamente mejorada contra endoparásitos y una estabilidad metabólica mejorada en los animales.

Más aún, se ha hallado que la sustitución de los grupos 2-metilpropilo de origen natural de PF-1022A y de emodépsido, representados por las posiciones identificadas como R^1 y R^3 en el compuesto de fórmula (I), con ciertos sustituyentes, incluyendo flúor y metilo, mejora la permeabilidad *in vitro* de los compuestos. Por ejemplo, se halló que los compuestos de fórmula (I) en donde Cy^1 y Cy^2 son grupos fenilos o bien *p*-fluorofenilos no sustituidos y R^2 y R^4 , respectivamente, son 2-metilpropilo sustituidos con flúor, tienen una permeabilidad significativamente mejorada en comparación con los compuestos en donde R^2 y R^4 son 2-metilpropilos no sustituidos. Más aún, se halló que los compuestos en donde Cy^1 y Cy^2 son *p*-morfolinfenilo y R^2 y R^4 son 2-metilpropilo sustituidos con metilo, tienen una permeabilidad *in vitro* significativamente mejorada en comparación con el emodépsido (R^2 y R^4 = 2-metilpropilo).

Las características que se describieron previamente para los compuestos de fórmula (I) se espera que resulten en compuestos con una eficacia antiparasitaria superior contra endoparásitos y ectoparásitos dentro o sobre los animales.

Estereoisómeros y formas polimórficas

Las personas con experiencia en el arte han de apreciar que los compuestos de la invención pueden existir, y pueden aislarse como formas ópticamente activas y racémicas. Los compuestos que tienen uno o más centros quirales, incluyendo el del átomo de azufre, pueden estar presentes como enantiómeros o diastereoisómeros individuales o como mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros. Por ejemplo, es bien sabido en el arte que los compuestos de

sulfóxido pueden ser ópticamente activos y que pueden existir como enantiómeros individuales o como mezclas racémicas. Además, los compuestos de la invención pueden incluir uno o más centros quirales, que resultan en un número teórico de isómeros ópticamente activos. Cuando los compuestos de la invención incluyen n centros quirales, los compuestos pueden comprender hasta 2^n isómeros ópticos. La presente invención abarca los enantiómeros o diastereoisómeros específicos de cada compuesto así como también las mezclas de diferentes enantiómeros y/o diastereoisómeros de los compuestos de la invención que posean las propiedades útiles que se describen en la presente. Las formas ópticamente activas se pueden preparar, por ejemplo, por resolución de las formas racémicas por técnicas de cristalización selectiva, por síntesis a partir de precursores ópticamente activos, por síntesis quiral, por separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral o por resolución enzimática.

Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en diferentes formas sólidas tales como diferentes formas cristalinas o en la forma de un sólido amorfo. La presente invención abarca las diferentes formas cristalinas así como también las formas amorfas de los compuestos de la invención.

Además, los compuestos de la invención pueden existir como hidratos o solvatos, en donde una cierta cantidad estequiométrica de agua o de un solvente se asocia con la molécula en la forma cristalina. Los hidratos y solvatos de los compuestos de fórmula (I) también son un objeto de la invención.

Sales

Además de los compuestos neutros de fórmula (I), las formas de sal de los compuestos también son activas contra los endoparásitos. El término "sal veterinariamente aceptable" se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir a cualquier sal de los compuestos que sea aceptable para su administración en aplicaciones veterinarias, y que provea el compuesto activo ante su administración.

En los casos en donde los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales estables no tóxicas ácidas o básicas, los compuestos pueden estar en la forma de una sal veterinariamente o agrícolamente aceptable. Las sales veterinariamente aceptables incluyen a aquellas que derivan de bases y ácidos inorgánicos y orgánicos veterinariamente o agrícolamente aceptables. Las sales adecuadas incluyen a las que comprenden metales alcalinos tales como litio, sodio o potasio, metales alcalino térreos tales como calcio, magnesio y bario. Las sales que

comprenden metales de transición que incluyen, a título enunciativo no taxativo, manganeso, cobre, zinc y hierro también son adecuadas. Además, las sales que comprenden cationes de amonio (NH_4^+) así como también cationes de amino sustituidos, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza por grupos alquilo o arilo, están abarcadas por la invención.

Las sales que derivan en ácidos inorgánicos incluyendo, a título enunciativo no taxativo, ácido halogenhídricos (HCl, HBr, HF, HI), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, son particularmente adecuadas. Las sales inorgánicas adecuadas también incluyen a, a título enunciativo no taxativo, bicarbonato, y sales de carbonato. En algunas formas de realización, los ejemplos de sales veterinariamente y agrícolaemente aceptables son sales de adición con ácidos orgánicos formadas con ácidos orgánicos que incluyen a, a título enunciativo no taxativo, maleato, dimaleato, fumarato, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato, y α -glicerofosfato. Por supuesto, se pueden usar otros ácidos orgánicos aceptables.

Las sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metales alcalino térreos (por ejemplo calcio) de los compuestos también se pueden elaborar por reacción de un residuo suficientemente ácido de los compuestos con un hidróxido del metal alcalino o metal alcalino térreo.

Las sales veterinariamente aceptables se pueden obtener usando procedimientos estándares bien conocidos en el arte, por ejemplo por reacción de un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un grupo funcional adecuadamente ácido presente en el compuesto, o por reacción de un ácido adecuado con un grupo funcional adecuadamente básico del compuesto de la invención.

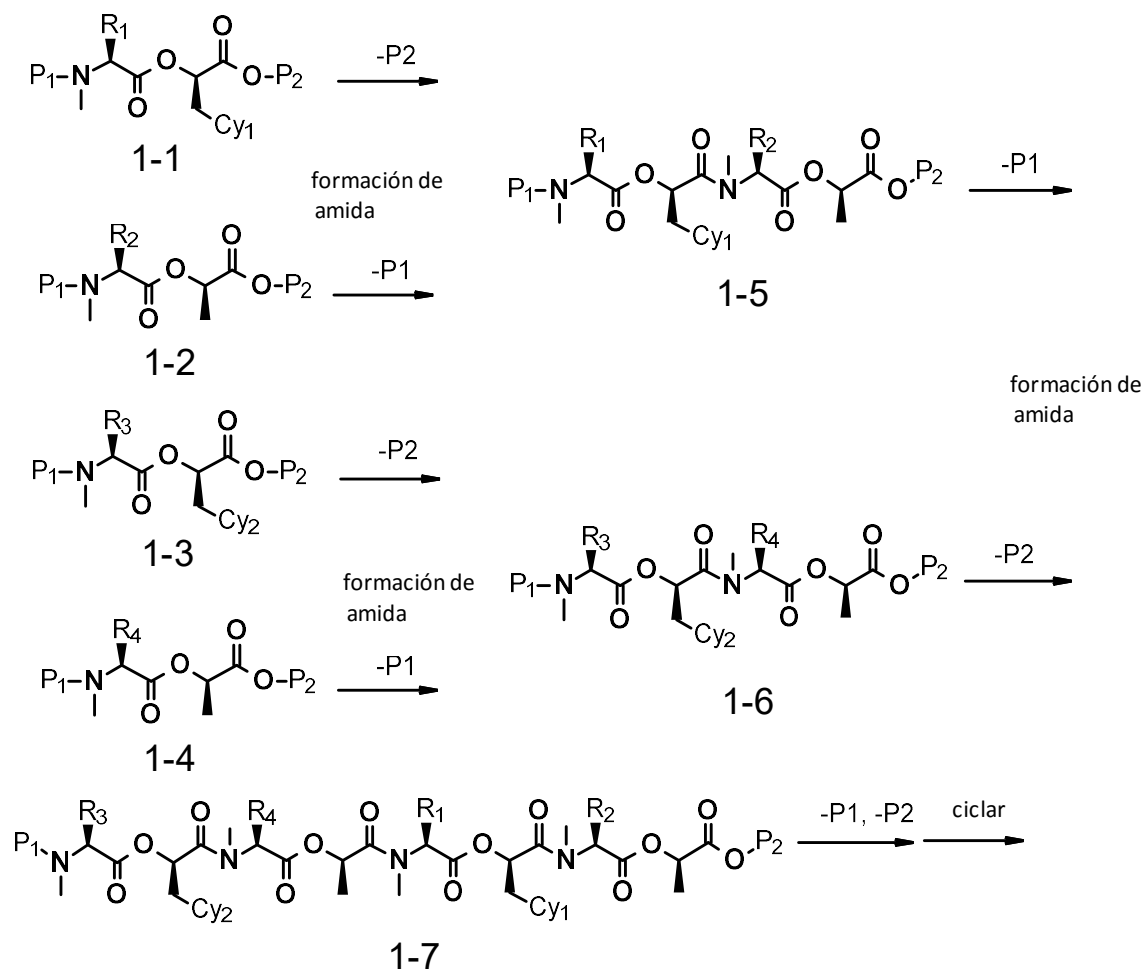
Procesos para la preparación de los compuestos de Fórmula (I):

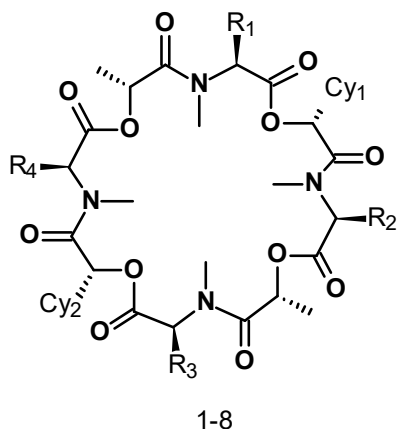
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por procesos adaptados a partir de los que se describe en las Patentes de los EE.UU. Nos. 5.514.773; 5.747.448; 5.874.530; 5.856.436; 6.033.879; 5.763.221; 6.329.338; 5.116.815; 6.468.966; 6.369.028; 5.777.075; y 5.646.244, todas las cuales se incorporan a la presente documentación como referencia en su totalidad. Además, se han informado varios métodos sintéticos para depsipéptidos cíclicos en la literatura química (véase Luttenberg y col., *Tetrahedron* 68 (2012), 2068-2073; Byung H. Lee, *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38 (5), 757-760; Scherkenbeck y col., *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 1546-1553; *Biosci. Biotech. Biochem.*, **1994**, 58(6), 1193-1194; y Scherkenbeck y col.,

Tetrahedron, **1995**, 51(31), 8459-8470). Las personas con experiencia en el arte han de comprender que ciertos grupos funcionales en los compuestos e intermediarios pueden estar desprotegidos o protegidos por grupos protectores adecuados, tal como se menciona en Greene y Wuts *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley y Sons, Inc., 4^o edición 2006. Además, ha de ser evidente para las personas con experiencia en el arte que los compuestos e intermediarios se pueden aislar mediante condiciones de obtención acuosas estándares, y opcionalmente purificarse. Por ejemplo, los compuestos o intermediarios se pueden purificar por métodos cromatográficos o se pueden cristalizar para dar el producto deseado con una pureza adecuada.

En una forma de realización, los compuestos de fórmula (I) en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Cy^1 y Cy^2 son como se definió previamente y R' , R'' , R''' y R'''' son metilo se preparan de acuerdo al proceso general que se describe en el Esquema 1 siguiente:

Esquema 1





P_1 y P_2 son grupos protectores de amina y ácido carboxílico, respectivamente, usados comúnmente en el arte (véase, por ejemplo, Greene y Wuts *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley y Sons, Inc., 4° edición 2006) y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Cy^1 y Cy^2 son como se definió previamente.

Más aún, el acoplamiento de las aminas con ácidos carboxílicos para formar amidas es bien conocido en el arte y se pueden usar reactivos estándares en el acoplamiento de un fragmento con una amina desprotegida con un segundo fragmentos que tiene un grupo ácido carboxílico libre (véase, por ejemplo, *Peptide Synthesis* de Miklos Bodanszky y Miguel Ondetti, Interscience Publishers, 1966; *Amino Acid and Peptide Synthesis*, 2° Ed. By John Jones, Oxford University Press, 2002). Los compuestos se pueden preparar por síntesis en fase de solución o usando síntesis en fase sólida con soportes poliméricos. Por ejemplo, la formación de enlaces amida puede estar mediada por reactivos activantes tales como carbodiimida (por ejemplo dicitclohexidiiimida, diisopropildiimida y (*N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida · HCl) en combinación con aditivos tales como *N*-hidroxibenzotriazol (HOBt) y similares. Además, la formación de enlaces de amida en la síntesis se puede llevar a cabo mediante el uso de reactivos de fosfonio tales como BOP (Benzotriazol-1-iloxi-tris (dimetilamino)- fosfonio hexafluorofosfato), PyBOP (Benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato), PyBrOP (Bromo-tripirrolidino-fosfonio hexa- fluorofosfato) y similares. Otros reactivos útiles para formar los enlaces de amida de los compuestos de la invención son los llamados reactivos de aminio/uronio-imonio tales como TBTU/HBTU (2-(1H-Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilaminio tetrafluoroborato/ hexafluorofosfato), HATU (2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*- tetrametilaminio hexafluorofosfato) y similares. Estos reactivos y los métodos que emplean estos reactivos para la preparación de enlaces de amida son bien conocidos en el arte.

Composiciones veterinarias:

Los compuestos de fórmula (I) y las composiciones que comprenden los compuestos son útiles para la prevención y tratamiento de infestaciones/infecciones por parásitos en animales. Las composiciones de la invención comprenden una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de depsipéptido cíclico de fórmula (I), o una sal veterinariamente aceptable del mismo, en combinación con un transportador o diluyente veterinariamente aceptable o y opcionalmente otros excipientes no activos. Las composiciones pueden estar en una variedad de formas sólidas y líquidas que son adecuadas para las distintas formas de aplicación o administración a un animal. Por ejemplo, las composiciones veterinarias que comprenden los compuestos de la invención pueden estar en formulaciones adecuadas para administración oral, administración por inyección, incluyendo administración subcutánea y parenteral, y administración tópica (por ejemplo por colocación o vertido), administración dérmica o subdérmica. Las formulaciones están pensadas para administrarse a un animal incluyendo, a título enunciativo no taxativo, mamíferos, aves y peces. Los ejemplos de mamíferos incluyen a título enunciativo no taxativo humanos, ganado bovino, ovejas, cabras, llamas, alpacas, cerdos, caballos, burros, perros, gatos y otros animales de ganado o mamíferos domésticos. Los ejemplos de aves incluyen pavos, pollos, avestruces y otras aves de cría o domésticas. El uso de los compuestos de fórmula (I) para proteger animales de compañía tales como perros y gatos de endoparásitos es particularmente útil.

Como se expuso previamente, las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. No. 4.564.631, que se incorpora a la presente documentación como referencia en su totalidad), suplementos dietarios, tablillas, grageas, masticables, comprimidos, cápsulas de gelatina blanda y dura, bolo, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones acuosas u oleosas, formulaciones de enjuague oral, polvos o gránulos dispersables, premezclas, jarabes o elixires, formulaciones o pastas entéricas. Las composiciones pensadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo a cualquier método conocido en el arte para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes edulcorantes, agentes de amargor, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el objetivo de proveer preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas.

Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes no

tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes o desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proveer una acción sostenida durante un periodo de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir mediante la técnica que se describe en las Patentes de los EE.UU. Nos. 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 (todas las cuales se incorporan a la presente documentación como referencia en su totalidad) para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para una liberación controlada.

Las formulaciones orales incluyen cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina. Las cápsulas también pueden ser de cápsulas de gelatina blanda, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o solventes miscibles tales como propilenglicol, PEG y etanol, o un medio oleoso, por ejemplo aceite de maní, parafina líquida, o aceite de oliva.

En una forma de realización, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en composiciones de comprimidos masticables o composiciones masticables blandas tales como las que se describe en US 2013/0203692 A1, US 2010/0087492, US 2006/0222684, US 2004/0151759, US 7955632, todas las cuales se incorporan a la presente documentación como referencia. Las composiciones veterinarias pueden estar en la forma de una formulación masticable blanda (“masticable blanda”) que es agradable y aceptable para el animal. Además del o de los ingredientes activos, los masticables blandos de la invención pueden incluir uno o más de los siguientes componentes: un solvente o mezcla de solventes, uno o más rellenos, uno o más aglutinantes, uno o más tensioactivos, uno o más humectantes, uno o más lubricantes, uno o más desintegrantes, uno o más colorantes, uno o más agentes antimicrobianos, uno o más antioxidantes, uno o más modificadores de pH y uno o más agentes saborizantes.

Los solventes que se pueden usar en las composiciones de la invención incluyen, a título enunciativo no taxativo, polietilenglicol (PEG) líquido de grados diversos incluyendo PEG 200,

PEG 300, PEG 400 y PEG 540; carbonato de propileno; propilenglicol; triglicéridos incluyendo, a título enunciativo no taxativo triglicérido caprílico/cáprico, triglicérido caprílico/cáprico/linoleico (por ejemplo MIGLYOL[®] 810 y 812, triglicérido caprílico/cáprico/succínico, propilenglicol dicaprilato/dicaprato, y similares; agua, solución de sorbitol, glicerol caprilato/caprato y glicéridos poliglicolizados (GELUCIRE[®]), o una combinación de los mismos.

Se pueden usar diversos rellenos conocidos en el arte en las composiciones de masticables blandos de la invención. Los rellenos incluyen, a título enunciativo no taxativo, almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, proteínas finas de soja, mazorca de maíz, y harina de gluten de maíz, y similares. En algunas formas de realización, se puede usar una combinación de dos o más rellenos en las composiciones.

Los aglutinantes que se pueden usar en las composiciones de la invención incluyen, a título enunciativo no taxativo, polivinilpirrolidona (por ejemplo Povidone), polivinilpirrolidona entrecruzada (Crosopovidona), polietilenglicoles de diversos grados incluyendo a PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 e incluso PEG 20,000, y similares; copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo (por ejemplo Copovidona) tal como el producto vendido por BASF bajo la marca Kollidon[®] VA 64 y similares; almidón tal como almidón de papa, almidón de tapioca o almidón de maíz; molasas, jarabe de maíz, miel, jarabe de arce y azúcares de diversos tipos; o una combinación de dos o más aglutinantes.

Los humectantes que se pueden usar en las composiciones incluyen, a título enunciativo no taxativo, glicerol (también llamado en la presente glicerina), propilenglicol, cetil alcohol y monoestearato de glicerol, y similares. Los polietilenglicoles de diversos grados también se pueden usar como humectantes.

Los tensioactivos pueden estar presentes en la composición para mejorar su solubilidad y absorción después de la ingestión. Los tensioactivos típicamente están presentes en una concentración de entre aproximadamente 1 y 10% (peso en peso), más típicamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5% (peso en peso). Los ejemplos de tensioactivos que se pueden usar en las composiciones incluyen, a título enunciativo no taxativo, monooleato de glicerilo, ésteres de polioxietilen sorbitano y ácido graso, ésteres de sorbitano incluyendo a monooleato de sorbitano (Span[®] 20), alcohol polivinílico, polisorbatos incluyendo a polisorbato 20 y polisorbato 80, *d*- α -tocoferil polietilenglicol 1000 succinato (TPGS), lauril sulfato de sodio,

copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo poloxámeros tales como LUTROL[®] F87 y similares), derivados de polietilenglicol y aceite de ricino incluyendo aceite de ricino polioxil 35 (Cremophor[®] EL), aceite de ricino hidroxilado polioxil 40 (Cremophor[®] RH 40), polioxil 60 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor[®] RH60); propilenglicol monolaurato (LAUROGLYCOL[®]); ésteres de glicérido incluyendo a glicerol caprilato/caprato (CAPMUL[®] MCM), glicéridos poliglicolizados (GELUCIRE[®]), PEG 300 glicéridos caprílicos/cápricos (Softigen[®] 767), PEG 400 glicéridos caprílicos/cápricos (Labrasol[®]), PEG 300 glicéridos oleicos (Labrafil[®] M-1944CS), PEG 300 glicéridos linoleicos (Labrafil[®] M-2125CS); polietilenglicol estearatos y polietilenglicol hidroxiestearatos incluyendo a polioxil 8 estearato (PEG 400 monoestearato), polioxil 40 estearato (PEG 1750 monoestearato, y similares.

Las formulaciones de la invención pueden contener otros ingredientes inertes tales como antioxidantes, conservante, o estabilizadores de pH. Estos compuestos son bien conocidos en el arte de la formulación. Los antioxidantes se pueden agregar a las composiciones de la invención para inhibir la degradación de los agentes activos. Los antioxidantes adecuados incluyen, a título enunciativo no taxativo, alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sodio, metabisulfato de sodio, n-propil galato, BHA (hidroxianisol butilado), BHT (hidroxitolueno butilado) monotioglicerol y similares.

Las composiciones de la invención también pueden incluir uno o más lubricantes y/o auxiliares de proceso. En algunos casos, el lubricante/auxiliar de proceso también puede comportarse como solvente, y por consiguiente, algunos de los componentes de las composiciones de la invención pueden tener funciones duales. Los lubricantes/auxiliares de proceso incluyen, a título enunciativo no taxativo polietilenglicoles de diversos rangos de pesos moleculares incluyendo PEG 3350 (Dow Chemical) y PEG 4000, aceite de maíz, aceite mineral, aceites vegetales hidrogenados (STEROTEX o LUBRITAB), aceite de maní y/o aceite de ricino.

Muchos agentes saborizantes se pueden usar en las composiciones de la invención para mejorar la palatabilidad de las formulaciones veterinarias orales. Los agentes saborizantes preferidos son aquellos que no derivan de fuentes animales. En diversas formas de realización, se pueden usar componentes saborizantes derivados de fruta, carne (incluyendo, a título enunciativo no taxativo cerdo, carne de vaca, pollo, pescado, aves de corral, y similares), vegetales, queso, panceta, queso-panceta y/o saborizantes artificiales. Un componente saborizante típicamente se elige en base a una consideración relacionada con el organismo que ingerirá el masticable

blando. Por ejemplo, un caballo puede preferir un componente saborizante de manzana, mientras que un perro puede preferir un componente saborizante de carne. A pesar de que los componentes saborizantes derivados de fuentes no animales son los preferidos, en algunas formas de realización, se pueden usar saborizantes naturales que contienen extractos de carne o hígado, etc., tales como sabor artificial de carne braseada, sabor de carne en polvo, sabor de carne asada y sabor de carne salada, entre otros.

En otra forma de realización de la invención, la composición activa se puede administrar a través de bañado, y se puede administrar por vía tópica o bien por vía oral. Las formulaciones de bañado son aquellas en las que las composiciones de la invención que contienen líquidos se administran a la boca o garganta del animal, o se agregan sobre la piel o recubrimiento del animal.

Las composiciones de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua o agua en aceite. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de *Arachis*, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen a fosfátidos de origen natural, por ejemplo, poroto de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, sorbitano monooleato, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, polioxietileno sorbitano monooleato. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, agentes de amargor, agentes saborizantes, y/o conservantes.

En una forma de realización, la composición de la invención puede estar en la forma de una microemulsión. Las microemulsiones son bien adecuadas como vehículo transportador líquido. Las microemulsiones son sistemas cuaternarios que comprenden una fase acuosa, una fase oleosa, un tensioactivo y un cotensioactivo. Existen líquidos translúcidos e isotrópicos.

Las microemulsiones están compuestas de dispersiones estables de microgotas de la fase acuosa en la fase oleosa o contrariamente de microgotas de la fase oleosa en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotas puede ser de menos de 200 nm (entre 1000 y 100.000 nm para las emulsiones). La película interfacial puede estar compuesta de una alternación de moléculas de superficie activa (SA) y cosuperficie activa (Co-SA) que, mediante la disminución de la tensión interfacial, permiten que la microemulsión se forme en forma espontánea.

En una forma de realización de la oleosa, la fase oleosa se puede formar con aceites

minerales o vegetales, a partir de glicéridos poliglicosilados insaturados o a partir de triglicéridos, o alternativamente a partir de mezclas de dichos compuestos. En una forma de realización de una fase oleosa, la fase oleosa puede estar compuesta de triglicéridos; en otra forma de realización de la fase oleosa, los triglicéridos son triglicéridos de cadena media, por ejemplo triglicérido C₈-C₁₀ caprílico/cáprico. En otra forma de realización de la fase oleosa puede representar un rango de % volumen en volumen de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 15%; entre aproximadamente 7 y aproximadamente 10%; y entre aproximadamente 8 y aproximadamente 9% volumen en volumen de la microemulsión.

La fase acuosa puede incluir, por ejemplo agua o derivados de glicol, tales como propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o glicerol. En una forma de realización, el glicol puede ser propilenglicol, éter de dietilenglicol monoetilo, éter de dipropilenglicol monoetilo o mezclas de los mismos. En general, la fase acuosa representará una proporción de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4% volumen en volumen en a microemulsión.

Los tensioactivos para la microemulsión pueden incluir dietilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol monometil éter, glicéridos C₈-C₁₀ poliglicolizados o poligliceril-6 dioleato. Además de estos tensioactivos, los cotensioactivos pueden incluir alcoholes de cadena corta, tales como etanol y propanol.

Algunos compuestos son comunes a los tres componentes que se describieron previamente, o sea, fase acuosa, tensioactivo y cotensioactivo. Sin embargo, está bien dentro del nivel de capacidad del practicante el usar compuestos diferentes para cada componente de la misma formulación. En una forma de realización para la cantidad de tensioactivo/cotensioactivo, la proporción de cotensioactivo a tensioactivo será de entre aproximadamente 1/7 y aproximadamente 1/2. En otra forma de realización para la cantidad de cotensioactivo, la misma será de entre aproximadamente 25 y aproximadamente 75% volumen en volumen de tensioactivo y entre aproximadamente 10 y aproximadamente 55% volumen en volumen de cotensioactivo en la microemulsión.

Las suspensiones oleosas se pueden formular mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de Arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como sacaros, sacarina o aspartame, agentes de amargor, y agentes

saborizantes se pueden agregar para proveer una preparación oral agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante el agregado de un antioxidante tal como ácido ascórbico, u otro conservante conocido.

Las suspensiones acuosas pueden contener el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polvinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes incluyen a fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un ácido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo polioxietileno estearato, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetileneoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como polioxietilensorbitol monooleato, o productos de condensación de óxido de etileno, con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo polietilensorbitano monooleato. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes y/o agentes de amargor, tales como los que se establecieron previamente.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante agregado de agua, pueden proveer el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión se ejemplifican por los que ya se mencionaron previamente. También puede haber presentes otros excipientes, por ejemplo, agentes edulcorantes, de amargor, saborizantes y colorantes.

Los jarabes y elixires y se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, agente o agentes saborizantes y/o agente o agentes colorantes.

En otra forma de realización de la invención, la composición puede estar en la forma de pasta. Los ejemplos de formas de realización en forma de pasta incluyen, a título enunciativo no taxativo, las que se describe en las Patentes de los EE.UU. Nos. 6.787.342 y 7.001.889 (cada una de las cuales se incorpora a la presente documentación como referencia). Además de los

compuestos de la invención, la pasta además puede contener sílice fumado; un modificador de la viscosidad; un transportador; opcionalmente, un absorbente; y opcionalmente, un colorante, estabilizante, tensioactivo, o conservante.

En una forma de realización de la formulación, la formulación puede ser una pasta que contiene los compuestos de la invención, sílice fumada, u modificador de la viscosidad, un absorbente, un colorante; y un transportador hidrofílico que es triacetina, un monoglicérido, un diglicérido, o un triglicérido.

La pasta también puede incluir un modificador de la viscosidad. Los modificadores de viscosidad adecuados incluyen, a título enunciativo no taxativo, polietilenglicoles (PEG) incluyendo, a título enunciativo no taxativo, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600; monoetanolamina, trietanolamina, glicerol, propilenglicol, polioxietilen (20) sorbitano monooleato (polisorbato 80 o Tween 80), o poloxámeros (por ejemplo, Pluronic L 81); un absorbente tal como carbonato de magnesio, carbonato de calcio, almidón, y celulosa y sus derivados; y un colorante incluyendo, a título enunciativo no taxativo, dióxido de titanio óxido de hierro, o FD&C Blue #1 Aluminum Lake.

En algunas formas de realización, las composiciones pueden estar en la forma de una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo al arte conocido usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados, y agentes de suspensión que se han mencionado previamente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. También se pueden usar cosolventes tales como etanol, propilenglicol, glicerol formal o polietilenglicoles. Se pueden usar conservantes tales como fenol o alcohol bencílico.

Además, se pueden emplear aceites fijos estériles convencionalmente empleados como solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo a mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones tópicas, dérmicas y subdérmicas pueden incluir, a modo de ejemplo no limitante, emulsiones, cremas, ungüentos, geles, pastas, polvos, champú, formulaciones de

derrame, formulaciones listas para usar, soluciones de aplicación en puntos y suspensiones, inmersores y atomizadores. La aplicación tópica de un compuesto de la invención o de una composición que incluye por lo menos un compuesto de la invención entre agente o agentes activo, en la forma de una composición de aplicación en puntos, de aspersión o de derrame, puede permitir que la composición de la invención se absorba a través de la piel para conseguir niveles sistémicos, distribuirse a través de las glándulas sebáceas o en la superficie de la piel consiguiendo niveles a través del pelaje. Cuando el compuesto se distribuye a través de las glándulas sebáceas, estas pueden actuar como reservorio, por lo que puede haber un efecto a largo plazo (de hasta varios meses). Las formulaciones de aplicación en puntos típicamente se aplican en una región localizada que se refiere a un área distinta a un animal completo. En una forma de realización, la localización puede ser entre los hombros. En otra forma de realización puede ser en una línea, por ejemplo una línea entre la cabeza y la cola del animal.

Las formulaciones por derrame se describen en la Patente de los EE.UU. No. 6.010.710, que también se incorpora a la presente documentación como referencia. Las formulaciones por derrame ventajosamente pueden ser oleosas, y en general comprenden un diluyente o vehículo y también un solvente (por ejemplo un solvente orgánico) para el ingrediente activo, si este último no es soluble en el diluyente.

Los solventes orgánicos que se pueden usar en la invención incluyen, a título enunciativo no taxativo, citrato de acetiltributilo, ésteres de ácidos grasos tales como éster de dimetilo, adipato de diisobutilo, acetona, acetonitrilo, bencil alcohol, alcohol etílico, diglicol bitílico, dimetilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dipropilenglicol n-butil éter, etanol, isopropanol, metanol, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, monometilacetamida, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona (por ejemplo N-metilpirrolidona), dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol, triacetina, ésteres C_1 - C_{10} de ácidos carboxílicos tales como acetato de butilo u octilo, y ftalato de dietilo, o una mezcla de por lo menos dos de estos solventes.

El solvente se usará en función de la concentración del compuesto agente activo y su solubilidad en este solvente. Se tratará de tener el menor volumen posible. El vehículo constituye la diferencia hasta el 100%.

Un vehículo o diluyente para las formulaciones puede incluir dimetilsulfóxido (DMSO), derivados de glicol tales como, por ejemplo, propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o

glicerol. Como vehículo o diluyente, se pueden mencionar los aceites vegetales tales como, a título enunciativo no taxativo aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de oliva, aceite de uva, aceite de girasol, etc.; aceites minerales tales como, a título enunciativo no taxativo, petrolato, parafina, silicona, etc.; hidrocarburos alifáticos o cíclicos o como alternativa, por ejemplo, triglicéridos de cadena media (tales como C_8 a C_{12}).

En otra forma de realización de la invención, se puede agregar un emoliente y/o dispersor y/o agente formador de película. En una forma de realización, el emoliente y/o dispersante y/o agente formador de película puede ser:

(a) polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitano polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, aceites de silicona, aceites de polidiorganosiloxano (tales como aceites de polidimetilsiloxano (PDMS)), por ejemplo los que contienen funcionalidades de silanol, o un aceite 45V2,

(b) tensioactivos aniónicos tales como estearatos alcalinos, estearatos de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio, estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo (por ejemplo lauril sulfato de sodio y cetil sulfato de sodio); dodecilbenzenesulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos (por ejemplo los que derivan de aceite de coco),

(c) tensioactivos catiónicos que incluyen sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''$, Y^- en donde los radicales R son radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados e Y^- es un anión de un ácido fuerte tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio está entre los tensioactivos catiónicos que se pueden usar,

(d) sales de amina de fórmula $N^+HR'R''R'''$ en donde los radicales R son radicales de hidrocarburo opcionalmente hidroxilados; el clorhidrato de octadecilamina está entre los tensioactivos catiónicos que se pueden usar,

(e) tensioactivos no iónicos tales como ésteres de sorbitano, que están opcionalmente polioxietilenados (por ejemplo con polisorbato 80), éteres de alquilo polioxietilenados; alcoholes grasos polioxipropilados tales como polioxipropileneéster; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno y óxido de

propileno,

(f) tensioactivos anfotéricos tales como los compuestos de betaina sustituidos con laurilo; o

(g) una mezcla de por lo menos dos de estos agentes.

En una forma de realización de la cantidad de emoliente, el emoliente usado puede estar en una proporción de entre aproximadamente 0,1 y 50% o entre 0,25 y 5%, en volumen. En otra forma de realización, el emoliente usando puede estar en una proporción de entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 30%, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 30%, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20%, o entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20% en volumen.

En otra forma de realización de la invención, la composición puede estar en una forma de solución lista para usar como se describe en Patente de los EE.UU. No. 6.395.765, que se incorpora a la presente documentación como referencia. Además de los compuestos de la invención, la solución lista para usar puede contener a un inhibidor de cristalización y un solvente orgánico o una mezcla de solventes orgánicos. En algunas formas de realización, se puede incluir agua con el solvente orgánico.

En diversas formas de realización de la invención, las composiciones pueden incluir un inhibidor de la cristalización en una cantidad de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50% (peso en volumen) o entre aproximadamente 5 y aproximadamente 40% (peso en volumen) en base al peso total de la formulación. En otras formas de realización, la cantidad de inhibidor de la cristalización en las formulaciones de la invención puede ser entre aproximadamente 1% y aproximadamente 30%, entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20%, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 15%, o entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% (peso en peso). El tipo de inhibidor de la cristalización que se usa en las formulaciones de la invención no es limitado, siempre y cuando funcione en la inhibición de la cristalización de los agentes active o inactivos de la formulación. Por ejemplo, en ciertas formas de realización de la invención, un solvente o cosolvente de la formulación también puede funcionar como inhibidor de la cristalización si el mismo inhibe suficientemente la formación de cristales en el tiempo, cuando se administra la formulación.

Los inhibidores de cristalización que son útiles para la invención incluyen, a título enunciativo no taxativo:

(a) polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres polioxietilenados de sorbitano; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; o derivados acrílicos, tales como acrilatos o metacrilatos o polímeros o copolímeros de los mismos, polietilenglicoles (PEG) o polímeros que contienen polietilenglicoles, tales como glicofulol y similares, y otros;

(b) tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos (por ejemplo estearato de sodio, potasio o amonio); estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, que incluyen a título enunciativo no taxativo lauril sulfato de sodio y cetil sulfato de sodio; dodecibencenosulfonato de sodio o dioctil sulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos (por ejemplo aceite de coco);

(c) tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''Y^-$, en donde los radicales R son radicales de hidrocarburo idénticos o diferentes opcionalmente hidroxilados, e Y^- es un anión de un ácido fuerte, tal como aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que se puede usar;

(d) sales de amina de fórmula $N^+HR'R''R'''$, en donde los radicales R son radicales de hidrocarburo idénticos o diferentes opcionalmente hidroxilados; clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se puede usar;

(e) tensioactivos iónicos, tales como ésteres opcionalmente polioxietilenados de sorbitano, por ejemplo Polisorbato 80, o éteres polioxietilenados de alquilo; polietilenglicol estearato, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietileados, ácidos grasos polioxietilenados o copolímeros de óxido de etileno y de óxido de propileno;

(f) tensioactivos anfotéricos, tales como compuestos de betaína sustituidos con laurilo;

(g) una mezcla de por lo menos dos de los compuestos que se listan en (a)-(f) previamente; o

(h) un solvente o mezcla de solventes orgánicos que inhiben la formación de cristales o sólido amorfo después que se administra la formulación.

En una forma de realización del inhibidor de cristalización, se usará un par de inhibidores

de la cristalización. Dicho par incluye, por ejemplo, la combinación de un agente formador de película de tipo polimérico y de un agente superficialmente activo. Estos agentes se seleccionarán de los compuestos que se mencionaron previamente como inhibidores de cristalización.

En algunas formas de realización, el o los solventes orgánicos pueden tener una constante dieléctrica de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 35 o entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30. En otras formas de realización, el solvente orgánico puede tener una constante dieléctrica de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40 o entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30. El contenido de este solvente orgánico o mezcla de solventes en la composición total no está limitado, y estará presente en una cantidad suficiente para disolver los componentes deseados a una concentración deseada. Como se expuso previamente, el solvente orgánico también puede funcionar como inhibidor de la cristalización en la formulación.

En algunas formas de realización, uno o más del o de los solventes orgánicos pueden tener un punto de ebullición debajo de aproximadamente 100° C., o debajo de aproximadamente 80° C. En otras formas de realización, el o los solventes orgánicos pueden tener un punto de ebullición por debajo de aproximadamente 300° C, debajo de aproximadamente 250° C, debajo de aproximadamente 230°C, debajo de aproximadamente 210° C o debajo de aproximadamente 200° C.

En algunas formas de realización en donde hay una mezcla de solventes, o sea un solvente y un cosolvente, en donde los solventes pueden estar presentes en la composición en una proporción peso en peso (p/p) de entre aproximadamente 1/50 y aproximadamente 1/1. Típicamente los solventes estarán en una proporción de entre aproximadamente 1/30 y aproximadamente 1/1, entre aproximadamente 1/20 y aproximadamente 1/1, o entre aproximadamente 1/15 y aproximadamente 1/1 en peso. Preferiblemente, los dos solventes estarán presentes en una proporción de peso en peso de entre aproximadamente 1/15 y aproximadamente 1/2. En algunas formas de realización, por lo menos uno de los solventes presentes puede actuar para mejorar la solubilidad del agente activo o como un promotor de secado. En formas de realización particulares, por lo menos uno de los solventes será miscible con agua.

La formulación también puede comprender un agente antioxidante para inhibir la

oxidación al aire, este agente puede estar presente en una proporción de entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 1% (peso en volumen), entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,1%, o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,05%.

En una forma de realización del agente formador de película, los agentes son de tipo polimérico que incluyen a título enunciativo no taxativo los diversos grados de polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, y copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona.

En una forma de realización de los agentes superficialmente activos, los agentes incluyen a título enunciativo no taxativo los que están elaborados de tensioactivos no iónicos; en otra forma de realización de los agentes superficialmente activos, es agente es un éster polioxietilenado de sorbitano y en aún otra forma de realización del agente superficialmente activo, los agentes incluyen los diversos grados de polisorbato, por ejemplo Polisorbato 80.

En otra forma de realización de la invención, el agente formador de película y el agente superficialmente activo se pueden incorporar en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales de inhibidor de la cristalización mencionado en la presente.

El inhibidor de la cristalización inhibe la formación de cristales en el pelaje, y mejora el mantenimiento de la apariencia cosmética de la piel o pelaje; o sea sin una tendencia al pegado o hacia una apariencia pegajosa, a pesar de la alta concentración de material activo. Se pueden usar sustancias distintas a las que se mencionan en la presente como inhibidor de cristalización en la presente invención. En una forma de realización, la eficacia del inhibidor de la cristalización se puede demostrar mediante una prueba de acuerdo a la cual, se colocan 0,3 mL de una solución que comprende 10% (peso en volumen) del agente activo en un solvente apropiado como se definió previamente, y 10% (peso en volumen) del compuesto que actúa como inhibidor de la cristalización, sobre un portaobjetos de vidrio a 20° C durante 24 horas, después de lo cual se ven menos de 10 cristales, preferiblemente 0 cristales, a ojo desnudo sobre el portaobjetos de vidrio.

En una forma de realización de los agentes antioxidantes, los agentes son los convencionales en el arte e incluyen a título enunciativo no taxativo hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo, tiosulfato de sodio o una mezcla de por lo menos dos compuestos con propiedades antioxidantes.

Los adyuvantes de formulación que se describieron previamente son bien conocidos para

el prácticamente de este arte y se pueden obtener comercialmente o a través de técnicas conocidas. Estas composiciones concentradas en general se preparan por simple mezclado de los constituyentes como se definió previamente; ventajosamente, el punto de partida es mezclar el material activo en el solvente principal y luego se agregan los otros ingredientes o adyuvantes.

El volumen de la formulación que se aplica dependerá del tipo de animal y del tamaño del animal así como también de la fuerza de la formulación y la potencia de los agentes activos. En una forma de realización, se puede aplicar una cantidad de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 ml de la formulación al animal. En otra forma de realización para el volumen, el volumen puede ser de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 ml, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 ml, entre aproximadamente 0.5 ml y aproximadamente 10 ml, o entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 3 ml.

En otra forma de realización de la invención, la aplicación de una formulación de aplicación en puntos de acuerdo a la presente invención también puede proveer una eficacia de acción prolongada y de amplio espectro cuando se aplica la solución al mamífero o ave. Las formulaciones de aplicación en puntos proveen la administración tópica de una solución concentrada, suspensión, microemulsión o emulsión para la aplicación intermitente a una zona del animal, en general entre los dos hombros (solución del tipo para aplicación en puntos).

Para las formulaciones de aplicación en puntos, el transportador puede ser un vehículo transportador líquido como se describe en la Patente de los EE.UU. No. 6.426.333 (que se incorpora a la presente documentación como referencia), que en una forma de realización de la formulación de aplicación en puntos puede comprender un solvente o mezcla de solventes incluyendo, a título enunciativo no taxativo, acetona, un alcohol alifático tal como metanol, etanol, propanol, butanol, isopropanol, pentanol, hexanol, heptanol, octanol, nonanol, ciclopentanol, ciclohexanol, etilenglicol, propilenglicol y similares; un alcohol aromático tal como fenol, cresol, naftol, alcohol bencílico y similares; acetonitrilo, butil diglicol, una amida orgánica tal como dimetilacetamida, dimetilformamida, monometilacetamida, 2-pirrolidona, N-metilpirrolidona, vinilpirrolidona y similares; carbonato de propileno o etileno, dimetilsulfóxido (DMSO), un polímero de glicol o un éter del mismo, tal como polietilenglicol (PEG) de diversos grados, polipropilenglicoles de diversos grados, dipropilenglicol n-butil éter, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, dipropilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol, ésteres de ácidos grasos y dietil ftalato, tales como el

éster de adipato de dietilo o diisobutilo, o una mezcla de por lo menos dos de estos solventes.

El vehículo transportador líquido opcionalmente puede contener un inhibidor de la cristalización incluyendo, a título enunciativo no taxativo, los que se describieron previamente en (a) a (h), o un compuesto que puede actuar tanto como solvente y como inhibidor de la cristalización (como se definió previamente), o una mezcla de estos inhibidores de cristalización.

Las formulaciones de aplicación en puntos se pueden preparar por disolución de los ingredientes activos en el vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable. Como alternativa, la formulación de aplicación en puntos se puede preparar por encapsulación del ingrediente activo para dejar un residuo del agente terapéutico sobre la superficie del animal. Estas formulaciones variaran con respecto al peso del agente terapéutico en la combinación dependiendo de la especie de animal hospedador a tratar, la severidad y tipo de infección y el peso corporal del hospedador.

Las formas de dosificación típicamente pueden contener entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 5 g. En otras formas de realización, la forma de dosificación puede contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 5 g de un agente activo. En una forma de realización de la forma de dosificación, la dosificación puede contener entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de un agente activo, típicamente aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 800 mg, o entre aproximadamente 1000 mg.

En una forma de realización de la invención, el agente activo puede estar presente en la formulación a una concentración de entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 10% peso en volumen. En otra forma de realización de la invención, el agente activo puede estar presente en la formulación como una concentración entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2% peso en volumen. En aún otra forma de realización de la invención, el agente activo puede estar presente en la formulación como una concentración de entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 1,5% peso en volumen. En aún otra forma de realización de la invención, el agente activo puede estar presente en la formulación como una concentración de aproximadamente 1% peso en volumen.

II. Métodos de tratamiento:

Como se expuso previamente, los compuestos de fórmula (I) son eficaces contra

endoparásitos y se pueden usar para tratar y prevenir infecciones por parásitos dentro o sobre animales. En una forma de realización, la presente invención provee un método para tratar o prevenir una infección por endoparásitos internos o externos de un animal (por ejemplo un mamífero o ave) que comprende administrar una cantidad endoparasiticidamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o sales veterinariamente aceptables del mismo, o una composición de la invención, al animal.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser eficaces contra ectoparásitos y se pueden usar para tratar y prevenir infestaciones por ectoparásitos en animales. En otra forma de realización, la presente invención provee un método para tratar o prevenir una infestación por ectoparásitos en un animal (por ejemplo un mamífero o ave) que comprende administrar una cantidad ectoparasiticidamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o sales veterinariamente aceptables del mismo, o una composición de la invención, al animal.

En otra forma de realización, la invención provee un método para tratar o prevenir una infección por endoparásitos y una infestación por ectoparásitos dentro y sobre un animal, que comprende administrar una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) en combinación con una cantidad eficaz de por lo menos un segundo agente activo, o sales veterinariamente aceptables de los mismos, al animal.

En aún otra forma de realización de la invención, se provee un método para el tratamiento o prevención de una infestación por parásitos en una localización, que comprende administrar o aplicar una cantidad parasiticidamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o sales veterinariamente aceptables del mismo, a la localización. Con respecto a las aplicaciones de salud animal, "localización" designa a un hábitat, terreno de cría, área, material o entorno en donde crece o puede crecer un parásito, excluyendo dentro o sobre un animal.

En otra forma de realización, la invención provee métodos y usos de los compuestos de fórmula (I) para controlar plagas en plantas y cultivos o para proteger estructuras que contienen madera.

Los mamíferos que se pueden tratar incluyen a título enunciativo no taxativo humanos, gatos, perros, ganado bovino, pollos, vacas, visones, ciervos, cabras, caballos, llamas, camellos, cerdos, ovejas y yaks. En una forma de realización de la invención, los mamíferos tratados son humanos, gatos o perros.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) tienen una

eficacia superior contra endoparásitos, y en particular contra endoparásitos que son resistentes a los agentes activos de la clase lactona macrocíclica. En una forma de realización, los compuestos y composiciones de la invención son eficaces para controlar *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta* y *Trichostrongylus colubriformis* en mamíferos o aves.

En otra forma de realización, la invención provee un método para tratar una infestación o infección por parásitos en un animal, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto antihelmíntico de la invención en combinación con una cantidad eficaz de activadores de receptores GABA de invertebrados incluyendo una avermectina o milbemicina, al animal que lo necesita. Las avermectinas que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, a título enunciativo no taxativo abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, y selamectin. Los compuestos de milbemicina que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, a título enunciativo no taxativo, milbemectina, milbemicina D, moxidectina y nemadectina. También se incluyen los derivados de 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas.

En una forma de realización, los compuestos y composiciones de la invención se pueden usar para tratar o prevenir una infección por endoparásitos de los siguientes parásitos: *Anaplocephala* (*Anoplocephala*), *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Cylicociclus*, *Cylicodontophorus*, *Cylicostephanus*, *Craterostomum*, *Dictyocaulus*, *Dipetalonema*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Filaroides*, *Habronema*, *Haemonchus*, *Metastrongylus*, *Moniezia*, *Necator*, *Nematodirus*, *Nippostrongylus*, *Oesophagostomum*, *Onchocerca*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Parascaris*, *Schistosoma*, *Strongylus*, *Taenia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Trichostrongylus*, *Triodontophorus*, *Uncinaria*, *Wuchereria*, y combinaciones de los mismos.

En una forma de realización particular preferida de la invención, los compuestos y composiciones de la invención se usan para tratar o prevenir una infección por *Dirofilaria immitis*. Se ha hallado que los compuestos de fórmula (I) son altamente eficaces contra microfilaria y larva L4 de *D. immitis*. Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar para proteger a los animales ante el desarrollo de la enfermedad del gusano del corazón mediante la muerte de las etapas inmaduras de *D. immitis* antes de que se puedan desarrollar a

gusanos adultos. En una forma de realización, los compuestos de fórmula (I) y composiciones que comprenden los compuestos se pueden usar para prevenir el desarrollo de la enfermedad del gusano del corazón mediante la muerte de las etapas inmaduras de *D. immitis* que son resistentes a las lactonas macrocíclicas. En otra forma de realización los compuestos y composiciones de la invención se usan para tratar o prevenir una infección por *Dirofilaria repens* o *Dirofilaria hongkongensis*.

En otra forma de realización de la invención, el parásito es *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia curticei*, *Nematodirus battus* y combinaciones de los mismos.

En otra forma de realización para el tratamiento contra endoparásitos y ectoparásitos cuando se combinan con agentes ectoparasitarios, el ectoparásito es uno o más insectos o arácnidos que incluyen a los del género *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenoptes*, *Trichodectes*, y *Felicola*.

En otra forma de realización para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es del género *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes* y/o *Boophilus*. Los ectoparásitos tratados incluyen a título enunciativo no taxativo pulgas, garrapatas, mites, mosquitos, pulgas, piojos, mosca azul y combinaciones de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen a título enunciativo no taxativo pulgas de gatos y perros (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides spp.* y similares), garrapatas (*Rhipicephalus spp.*, *Ixodes spp.*, *Dermacentor spp.*, *Amblyomma spp.* y similares), y acáridos (*Demodex spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Otodectes spp.* y similares), piojos (*Trichodectes spp.*, *Cheiletiella spp.*, *Lignonathus spp.*, y similares), mosquitos (*Aedes spp.*, *Culex spp.*, *Anopheles spp.*, y similares) y moscas (*Haematobia spp.*, *Musca spp.*, *Stomoxys spp.*, *Dermatobia spp.*, *Cochliomyia spp.*, y similares). En aún otra forma de realización para el tratamiento contra ectoparásitos, el ectoparásito es una pulga y/o una garrapata.

Los ejemplos adicionales de ectoparásitos incluyen a título enunciativo no taxativo el género de garrapatas *Boophilus*, en especial las de las especies *microplus* (garrapata de ganado bovino), *decoloratus* y *annulatus*; miasis tales *Dermatobia hominis* (conocida como Berna en Brasil) y *Cochliomyia hominivorax* (botella verde); miasis de ovejas tales como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conocida como estrías por posca azul en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica).

Las moscas propias, o sea aquellas cuyos adultos constituyen el parásito, tales como *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos); piojos tales como *Linognathus vitulorum*, etc.; y acáridos tales como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis*. La lista previa no es exhaustiva y existen otros ectoparásitos bien conocidos en el arte que son dañinos para animales y humanos. Estos incluyen, por ejemplo a larvas migrantes de dípteros.

En otra forma de realización de la invención, los compuestos y las composiciones de la invención son adecuadas para controlar plagas tales como los insectos que se seleccionan del grupo que consiste en *Blatella germanica*, *Heliothis virescens*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Tetramorium caespitum* y combinaciones de los mismos.

Los nematodos fitoparasíticos incluyen a, por ejemplo, *Anguina* spp., *Aphelenchoides* spp., *Belonoaimus* spp., *Bursaphelenchus* spp., *Ditylenchus dipsaci*, *Globodera* spp., *Heliocotylenchus* spp., *Heterodera* spp., *Longidorus* spp., *Meloidogyne* spp., *Pratylenchus* spp., *Radopholus similis*, *Rotylenchus* spp., *Trichodorus* spp., *Tylenchorhynchus* spp., *Tylenchulus* spp., *Tylenchulus semipenetrans*, *Xiphinema* spp.

Además, con o sin los otros agentes plaguicidas agregados a la composición, la invención también se puede usar para tratar otras plagas que incluyen, a título enunciativo no taxativo, las plagas:

- (1) del orden Isopoda, por ejemplo *Oniscus asellus*, *Armadillidium vulgare* y *Porcellio scaber*;
- (2) del orden Diplopoda, por ejemplo *Blaniulus guttulatus*;
- (3) del orden Chilopoda, por ejemplo *Geophilus carpophagus* y *Scutigera* spp.;
- (4) del orden Symphyla, por ejemplo *Scutigera* spp.;
- (5) del orden Thysanura, por ejemplo *Lepisma saccharina*;
- (6) del orden Collembola, por ejemplo *Onychiurus armatus*;
- (7) del orden Blattaria, por ejemplo *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Leucophaea maderae* y *Blattella germanica*;
- (8) del orden Hymenoptera, por ejemplo *Diprion* spp., *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis* y *Vespa* spp.;
- (9) del orden Siphonaptera, por ejemplo *Xenopsylla cheopis* y *Ceratophyllus* spp.;
- (10) del orden Anoplura (Phthiraptera), por ejemplo, *Damalinia* spp., *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Trichodectes* spp.;

(11) de la clase Arachnida, por ejemplo, *Acarus siro*, *Aceria sheldoni*, *Aculops* spp., *Aculus* spp., *Amblyomma* spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Brevipalpus* spp., *Bryobia praetiosa*, *Chorioptes* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Eotetranychus* spp., *Epitrimerus pyri*, *Eutetranychus* spp., *Eriophyes* spp., *Hemitarsonemus* spp., *Hyalomma* spp., *Ixodes* spp., *Latrodectus mactans*, *Metatetranychus* spp., *Oligonychus* spp., *Ornithodoros* spp., *Panonychus* spp., *Phyllocoptruta oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Psoroptes* spp., *Rhipicephalus* spp., *Rhizoglyphus* spp., *Sarcoptes* spp., *Scorpio maurus*, *Stenotarsonemus* spp., *Tarsonemus* spp., *Tetranychus* spp., *Vasates lycopersici*;

(12) de la clase Bivalva, por ejemplo, *Dreissena* spp.;

(13) del orden Coleoptera, por ejemplo, *Acanthoscelides obtectus*, *Adoretus* spp., *Agelastica alni*, *Agriotes* spp., *Amphimallon solstitialis*, *Anobium punctatum*, *Anoplophora* spp., *Anthonomus* spp., *Anthrenus* spp., *Apogonia* spp., *Atomaria* spp., *Attagenus* spp., *Bruchidius obtectus*, *Bruchus* spp., *Ceuthorhynchus* spp., *Cleonus mendicus*, *Conoderus* spp., *Cosmopolites* spp., *Costelytra zealandica*, *Curculio* spp., *Cryptorhynchus lapathi*, *Dermestes* spp., *Diabrotica* spp., *Epilachna* spp., *Faustinus cubae*, *Gibbium psylloides*, *Heteronychus arator*, *Hylamorpha elegans*, *Hylotrupes bajulus*, *Hypera postica*, *Hypothenemus* spp., *Lachnosterna consanguinea*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Lixus* spp., *Lyctus* spp., *Meligethes aeneus*, *Melolontha melolontha*, *Migdolus* spp., *Monochamus* spp., *Naupactus xanthographus*, *Niptus hololeucus*, *Oryctes rhinoceros*, *Oryzaephilus surinamensis*, *Otiorrhynchus sulcatus*, *Oxycetonia jucunda*, *Phaedon cochleariae*, *Phyllophaga* spp., *Popillia japonica*, *Premnotrypes* spp., *Psylliodes chrysocephala*, *Ptinus* spp., *Rhizobius ventralis*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus* spp., *Sphenophorus* spp., *Sternechus* spp., *Symphyletes* spp., *Tenebrio molitor*, *Tribolium* spp., *Trogoderma* spp., *Tychius* spp., *Xylotrechus* spp., *Zabrus* spp.;

(14) del orden Diptera, por ejemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Bibio hortulanus*, *Calliphora erythrocephala*, *Ceratitis capitata*, *Chrysomyia* spp., *Cochliomyia* spp., *Cordylobia anthropophaga*, *Culex* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus oleae*, *Dermatobia hominis*, *Drosophila* spp., *Fannia* spp., *Gastrophilus* spp., *Hylemyia* spp., *Hyppobosca* spp., *Hypoderma* spp., *Liriomyza* spp., *Lucilia* spp., *Musca* spp., *Nezara* spp., *Oestrus* spp., *Oscinella frit*, *Pegomyia hyoscyami*, *Phorbia* spp., *Stomoxys* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp., *Tipula paludosa*, *Wohlfahrtia* spp.;

(15) de la clase Gastropoda, por ejemplo, *Arion* spp., *Biomphalaria* spp., *Bulinus* spp., *Deroceras* spp., *Galba* spp., *Lymnaea* spp., *Oncomelania* spp., *Succinea* spp.;

(16) de la clase de los helmintos, por ejemplo, *Ancylostoma duodenale*, *Ancylostoma ceylanicum*, *Ancylostoma braziliensis*, *Ancylostoma* spp., *Ascaris lubricoides*, *Ascaris* spp., *Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Bunostomum* spp., *Chabertia* spp., *Clonorchis* spp., *Cooperia* spp., *Dicrocoelium* spp., *Dictyocaulus filaria*, *Diphyllbothrium latum*, *Dracunculus medinensis*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Enterobius vermicularis*, *Faciola* spp., *Haemonchus* spp., *Heterakis* spp., *Hymenolepis nana*, *Hyostrongylus* spp., *Loa Loa*, *Nematodirus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Opisthorchis* spp., *Onchocerca volvulus*, *Ostertagia* spp., *Paragonimus* spp., *Schistosomen* spp., *Strongyloides fuelleborni*, *Strongyloides stercoralis*, *Strongyloides* spp., *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Trichinella spiralis*, *Trichinella nativa*, *Trichinella britovi*, *Trichinella nelsoni*, *Trichinella pseudopsiralis*, *Trichostrongylus* spp., *Trichuris trichuria*, *Wuchereria bancrofti*;

(17) del orden Heteroptera, por ejemplo, *Anasa tristis*, *Antestiopsis* spp., *Blissus* spp., *Calocoris* spp., *Campylomma livida*, *Cavelerius* spp., *Cimex* spp., *Creontiades dilutus*, *Dasynus piperis*, *Dichelops furcatus*, *Diconocoris hewetti*, *Dysdercus* spp., *Euschistus* spp., *Eurygaster* spp., *Heliopeltis* spp., *Horcias nobilellus*, *Leptocoris* spp., *Leptoglossus phyllopus*, *Lygus* spp., *Macropes excavatus*, *Miridae*, *Nezara* spp., *Oebalus* spp., *Pentomidae*, *Piesma quadrata*, *Piezodorus* spp., *Psallus seriatus*, *Pseudacysta persea*, *Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis*, *Scotinophora* spp., *Stephanitis nashi*, *Tibraca* spp., *Triatoma* spp.;

(18) del orden Homoptera, por ejemplo, *Acyrtosipon* spp., *Aeneolamia* spp., *Agonoscena* spp., *Aleurodes* spp., *Aleurolobus barodensis*, *Aleurothrixus* spp., *Amrasca* spp., *Anuraphis cardui*, *Aonidiella* spp., *Aphanostigma piri*, *Aphis* spp., *Arboridia apicalis*, *Aspidiella* spp., *Aspidiotus* spp., *Atanus* spp., *Aulacorthum solani*, *Bemisia* spp., *Brachycaudus helichrysi*, *Brachycolus* spp., *Brevicoryne brassicae*, *Calligypona marginata*, *Carneocephala fulgida*, *Ceratovacuna lanigera*, *Cercopidae*, *Ceroplastes* spp., *Chaetosiphon fragaefolii*, *Chionaspis tegalensis*, *Chlorita onukii*, *Chromaphis juglandicola*, *Chrysomphalus ficus*, *Cicadulina mbila*, *Cocomytilus halli*, *Coccus* spp., *Cryptomyzus ribis*, *Dalbulus* spp., *Dialeurodes* spp., *Diaphorina* spp., *Diaspis* spp., *Doralis* spp., *Drosicha* spp., *Dysaphis* spp., *Dysmicoccus* spp., *Empoasca* spp., *Eriosoma* spp., *Erythroneura* spp., *Euscelis bilobatus*, *Geococcus coffeae*, *Homalodisca coagulata*, *Hyalopterus arundinis*, *Icerya* spp., *Idiocerus* spp., *Idioscopus* spp., *Laodelphax striatellus*, *Lecanium* spp., *Lepidosaphes* spp., *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum* spp., *Mahanarva fimbriolata*, *Melanaphis sacchari*, *Metcalfiella* spp., *Metopolophium dirhodum*,

Monellia costalis, *Monelliopsis pecanis*, *Myzus* spp., *Nasonovia ribisnigri*, *Nephotettix* spp., *Nilaparvata lugens*, *Oncometopia* spp., *Orthezia praelonga*, *Parabemisia myricae*, *Paratriozia* spp., *Parlatoria* spp., *Pemphigus* spp., *Peregrinus maidis*, *Phenacoccus* spp., *Phloeomyzus passerinii*, *Phorodon humuli*, *Phylloxera* spp., *Pinnaspis aspidistrae*, *Planococcus* spp., *Protopulvinaria pyriformis*, *Pseudaulacaspis pentagona*, *Pseudococcus* spp., *Psylla* spp., *Pteromalus* spp., *Pyrilla* spp., *Quadraspidiotus* spp., *Quesada gigas*, *Rastrococcus* spp., *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Scaphoides titanus*, *Schizaphis graminum*, *Selenaspidus articulatus*, *Sogata* spp., *Sogatella furcifera*, *Sogatodes* spp., *Stictocephala festina*, *Tenalaphara malayensis*, *Tinocallis caryaefoliae*, *Tomaspis* spp., *Toxoptera* spp., *Trialeurodes vaporariorum*, *Triozia* spp., *Typhlocyba* spp., *Unaspis* spp., *Viteus vitifolii*;

(19) del orden Isoptera, por ejemplo, *Reticulitermes* spp., *Odontotermes* spp.;

(20) del orden Lepidoptera, por ejemplo, *Acronicta major*, *Aedia leucomelas*, *Agrotis* spp., *Alabama argillacea*, *Anticarsia* spp., *Barathra brassicae*, *Bucculatrix thurberiella*, *Bupalus piniarius*, *Cacoecia podana*, *Capua reticulana*, *Carpocapsa pomonella*, *Cheimatobia brumata*, *Chilo* spp., *Choristoneura fumiferana*, *Clysia ambiguella*, *Cnaphalocerus* spp., *Earias insulana*, *Ephestia kuehniella*, *Euproctis chrysorrhoea*, *Euxoa* spp., *Feltia* spp., *Galleria mellonella*, *Helicoverpa* spp., *Heliothis* spp., *Hofmannophila pseudospretella*, *Homona magnanima*, *Hyponomeuta padella*, *Laphygma* spp., *Lithocolletis blancardella*, *Lithophane antennata*, *Loxagrotis albicosta*, *Lymantria* spp., *Malacosoma neustria*, *Mamestra brassicae*, *Mocis repanda*, *Mythimna separata*, *Oria* spp., *Oulema oryzae*, *Panolis flammea*, *Pectinophora gossypiella*, *Phyllocnistis citrella*, *Pieris* spp., *Plutella xylostella*, *Prodenia* spp., *Pseudaletia* spp., *Pseudoplusia includens*, *Pyrausta nubilalis*, *Spodoptera* spp., *Thermesia gemmatilis*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*, *Tortrix viridana*, *Trichoplusia* spp.;

(21) del orden Orthoptera, por ejemplo, *Acheta domesticus*, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Grillotalpa* spp., *Leucophaea maderae*, *Locusta* spp., *Melanoplus* spp., *Periplaneta americana*, *Schistocerca gregaria*;

(22) del orden Thysanoptera, por ejemplo, *Baliothrips biformis*, *Enneothrips flavens*, *Frankliniella* spp., *Heliothrips* spp., *Hercinothrips femoralis*, *Kakothrips* spp., *Rhipiforothrips cruentatus*, *Scirtothrips* spp., *Taeniothrips cardamoni*, *Thrips* spp.;

(23) de la clase Protozoa, por ejemplo, *Eimeria* spp.

En cada aspecto de la invención, los compuestos y composiciones de la invención se

pueden aplicar contra una plaga individual o combinaciones de los mismos.

III. Mezclas con otros agentes activos

En otra forma de realización, las composiciones que comprenden los depsipéptidos cíclicos de fórmula (I) también pueden incluir otros agentes terapéuticos veterinarios. Los agentes farmacéuticos veterinarios que se pueden incluir en las composiciones de la invención son bien conocidos en el arte (véase por ejemplo *Plumb' Veterinary Drug Handbook*, 5ª Edición, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) o *The Merck Veterinary Manual*, 9ª Edición, (enero 2005)) e incluyen de manera no taxativa acarbosa, maleato de acepromazina, acetaminofeno, acetazolamida, acetazolamida de sodio, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanilo, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina, sulfato de amicacina, ácido aminocaproico, sulfato ácido de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona, amitriptilina, besilato de amlodipina, cloruro de amonio, molibato de amonio, amoxicilina, clavulanato de potasio, desoxicolato de amfotericina B, amfotericina B basada en lípidos, ampicilina, amprolio, antiácidos (orales), antivenina, apomorfina, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparaginasa, aspirina, atenolol, atipamezol, besilato de atracurio, sulfato de atropina, aurnofina, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofeno, barbituratos, benazepril, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budenosida, buprenorfina, buespirona, busulfan, tartrato de butorfanol, cabergolina, calcitonina de salmón, calcitrol, sales de calcio, captopril, carbenicilina indanilo sódico, carbimazol, carboplatino, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxilo, cefazolina sódica, cefixima, clorsulon, cefoperazona sodio, cefotaxima de sodio, cefotetan disódico, cefoxitina sódica, cefpodoxima proxetilo, ceftazidima, ceftiofur sódico, ceftiofur, ceftiaxona sódica, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carbón (activado), clorambucilo, cloramfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/- bromuro de clidinio, clorotiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatino, sales citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clenbuterol, clindamicina, clofazimina, clomipramina, clonazepam, clonidina, cloprostenol sódico, clorazepato dipotásico, clorsulon, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACTH), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina/actinomicina D, dalteparin

sódico, danazol, dantroleno sódico, dapsona, decoquinato, mesilato de deferoxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de desmopresina, pivalato de desoxicorticoesterona, detomidina, dexametasona, dexpanthenol, dexrazoxano, dextrano, diazepam, diazoxida (oral), diclorfenamida, diclofenac sódico, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilstilbestrol (DES), difloxacina, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiazem, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, dimetilsulfóxido, dinoprost trometamina, difenilhidramina, fosfato de disopiramida, dobutamina, docusato/DSS, mesilato de dolasetron, domperidona, dopamina, doramectina, doxapram, doxepina, doxorrubicina, doxiciclina, edetato de calcio disódico, EDTA cálcico, cloruro de edrofonio, enalapril/enalaprilat, enoxaparina sódica, enrofloxacina, sulfato de efedrina, epinefrina, epoyetina/eritropoyetina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, esmolol, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato de sodio, etanol (alcohol), etidronato de sodio, etodolac, etomidato, agentes de eutanasia c/pentobarbital, famotidina, ácidos grasos (esenciales/omega), felbamato, fentanilo, sulfato ferroso, filgrastim, finasteride, fipronil, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenil, flumetasona, flunixina meglumina, fluorouracilo (5-FU), fluoxetina, propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemida, gabapentin, gemcitabina, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagon, agentes glucocorticoides, glucosamina/condroitin sulfato, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelin, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutámero 200 (OXIGLOBIN®), heparina, hetaalmidón, hialuronato de sodio, hidrazalina, hidrocortotiazida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidrox urea, hidroxizina, ifosfamida, imidacloprid, dipropionato de imidocarb, impenem-cilastatina sódica, imipramina, lactato de inamrinona, insulina, interferón alfa-2a (recombinante humano), yoduro (de sodio/potasio), ipecac (jarabe), ipodato de sodio, hierro dextrano, isoflurano, isoproterenol, isotretinoína, isoxsuprina, itraconazol, ivermectina, caolín/pectina, ketamina, ketoconazol, ketoprofeno, ketorolac trometamina, lactulosa, leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina de sodio, lidocaína, lincomicina, liotironina de sodio, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenuron, lisina, magnesio, manitol, marbofloxacina, mecloretamina, meclizina, ácido meclofenámico, medetomidina, triglicéridos de cadena media, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, melatonina, meloxicam, melfalán, meperidina, mercaptopurina, meropenem, metformina, metadona, metazolamida, mandelato/hipurato de metenamina, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital de sodio,

metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, metronidaxol, mexiletina, mibolerlona, midazolam milbemicina oxima, aceite mineral, minociclina, misoprostol, mitotano, mitoxantrona, sulfato de morfina, moxidectina, naloxona, decanoato de mandrolona, naproxeno, analgésicos agonistas narcóticos (opiáceos), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoina, nitroglicerina, nitroprusiato de sodio, nizatidina, novobiocina sódica, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina de sodio, omeprazol, ondansetron, antidiarreicos opiáceos, orbifloxacina, oxacilina de sodio, oxazepam, cloruro de oxibutinina, oximorfona, oxitetraciclina, oxitocina, pamidronato disódico, pancrelipasa, bromuro de pancuronio, sulfato de paromomicina, paroxetina, penicilamina, penicilinas en general, penicilina G, penicilina V potasio, pentazocina, pentobarbital sódico, polisulfato de pentosan sódico, pentoxifilina, mesilato de pergolide, fenobarbital, fenoxibenzamina, feilbutazona, fenilefrina, fenilpropanolamina, fenitoína sódica, feromonas, fosfato parenteral, fitonadiona/vitamina K-1, pimobendan, piperazina, pirlimicina, piroxicam, glicosaminoglicano polisulfatado, ponazuril, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, prazosina, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida, procarbazona, proclorperazina, bromuro de propantelina, inyección de *Propionibacterium Acnes*, propofol, propranolol, sulfato de protamina, pseudoefedrina, *psyllium* hidrofílico muciloide, bromuro de piridostigmina, maleato de pirilamina, pirimetamina, quinacrina, quinidina, ranitidina, rifampina, s-adenosil-metionina (SAME), solución salina/ laxante hiperosmótico, selamectina, selegilina/l-deprenil, sertralina, sevelamer, sevoflurano, silimarina/cardo mariano, bicarbonato de sodio, poliestireno sulfonato de sodio, estibogluconato de sodio, sulfato de sodio, tiosulfato de sodio, somatotropina, sotalol, espectinomina, espironolactona, estanozolol, estreptoquinasa, estreptozocina, succímero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanilo, sulfaclorpiridazina de sodio, sulfadiazina/trimetoprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/ormetoprim, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinaflina, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina, tiacetarsamida de sodio, tiamina, tioguanina, tiopental de sodio, tiotepa, tiotropina, tiamulin, ticarcilina disódica, tiletamina /zolazepam, tilmicosina, tiopronina, sulfato de tobramicina, tocainida, tolazolina, ácido telfenámico, topiramato, tramadol, triamcinolona acetona, trientina, trilostan, tartrato de trimepraxina c/prednisolona, tripelennamina, tilosin, urdosiol, ácido valproico, vanadio, vancomicina, vasopresina, bromuro de vecuronio, verapamil, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina,

vitamina E/selenio, warfarina sódica, xilazina, yohimbina, zafirlukast, zidovudina (AZT), acetato de cinc /sulfato de cinc, zonisamida y mezclas de los mismos.

En una forma de realización de la invención, se pueden incluir compuestos de arilpirazol tales como fenilpirazoles en las composiciones veterinarias de la invención. Los arilpirazoles se conocen en el arte y son adecuados para su combinación con los depsipéptidos cíclicos de fórmula (I) en las composiciones de la invención. Los ejemplos de dichos compuestos de arilpirazol incluyen a título enunciativo no taxativo a los que se describe en las Patentes de los EE.UU. Nos. 6.001.384; 6.010.710; 6.083.519; 6.096.329; 6.174.540; 6.685.954. 6.998.131 y 7.759.381 (todas las cuales se incorporan a la presente documentación como referencia). Un agente activo de arilpirazol particularmente preferido es el fipronilo.

En otra forma de realización de la invención, se pueden incluir una o más lactonas macrocíclicas, que actúan como acaricida, agente antihelmíntico y/o insecticida, en las composiciones de la invención en combinación con los compuestos de fórmula (I). Para evitar dudas, el término “lactona macrocíclica” tal como se usa en la presente documentación incluye los compuestos de avermectina y milbemicina tanto de origen natural como sintéticos o semisintéticos.

Las lactonas macrocíclicas que se pueden usar en las composiciones de la invención incluyen, a título enunciativo no taxativo, las avermectinas producidas de forma natural (por ejemplo incluyendo los componentes designados como A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} y B_{2b}) y compuestos de milbemicina, avermectinas y milbemicinas semisintéticas, compuestos de monosacárido de avermectina y compuestos de aglicona de avermectina. Los ejemplos de compuestos de lactona macrocíclica que se pueden usar en las composiciones incluyen, a título enunciativo no taxativo, abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, ML-1,694,554 y milbemicinas incluyendo, a título enunciativo no taxativo, milbemectina, milbemicina D, milbemicina A₃, milbemicina A₄, milbemicina oxima, moxidectina y nemadectina. También se incluyen los derivados 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas.

Los compuestos lactona macrocíclica son conocidos en el arte y se pueden obtener fácilmente de manera comercial o por técnicas de síntesis conocidas en el arte. Se hace referencia a literatura técnica y comercial ampliamente disponible. Para las avermectinas, ivermectina y abamectina, se puede hacer referencia, por ejemplo, al trabajo “*Ivermectin and Abamectin*”,

1989, de M.H. Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag., o Albers-Schönberg et al. (1981), “*Avermectins Structure Determination*”, J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Para la doramectina, se puede consultar “*Veterinary Parasitology*”, volumen 49, No. 1, julio 1993, 5-15. Para las milbemicinas, se puede hacer referencia, entre otras cosas, a Davies H.G. et al., 1986, “*Avermectins and Milbemycins*”, Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al., 1983, “*Synthesis of Milbemycins from Avermectins*”, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, Patente de los EE.UU. No. 4.134.973 y EP 0 677 054, ambas incorporadas a la presente documentación como referencia.

La estructura de las avermectinas y milbemicinas están estrechamente relacionadas, por ejemplo, porque comparten un anillo lactona macrocíclico complejo de 16 miembros. Las avermectinas como producto natural se divulgan en la Patente de los EE.UU. No. 4.310.519 y los compuestos 22,23-dihidro avermectina se divulgan en la Patente de los EE.UU. No. 4.199.569. También se puede mencionar a las Patentes de los EE.UU. Nos. 4.468.390, 5.824.653, EP 0 007 812 A1, Memoria de Patente del Reino Unido 1 390 336, EP 0 002 916, y Patente neocelandesa No. 237 086, entre otras cosas. Las milbemicinas De origen natural se describen en la Patente de los EE.UU. No. 3.950.360 así como también en las diversas referencias que se citan en “*The Merck Index*” 12^a ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). La latidectina se ha descrito en “*International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)*”, *WHO Drug Information*, volumen 17, no. 4, pp. 263- 286, (2003). Los derivados semisintéticos de dichas clases de compuestos son bien conocidos en el arte y han sido descritos, por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. Nos. 5.077.308, 4.859.657, 4.963.582, 4.855.317, 4.871.719, 4.874.749, 4.427.663, 4.310.519, 4.199.569, 5.055.596, 4.973.711, 4.978.677, 4.920.148 y EP 0 667 054, todos los cuales se incorpora a la presente documentación como referencia.

En una forma de realización, las composiciones veterinarias de la invención comprenden una cantidad eficaz de por lo menos uno de abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, milbemicina A₃, milbemicina A₄, milbemicina oxima, moxidectina o nemadectina, o una combinación de los mismos. En otra forma de realización, la invención provee una composición veterinaria que comprende una cantidad eficaz de por lo menos uno de abamectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, doramectina o selamectina, o una combinación de los mismos. En

aún otra forma de realización, las composiciones veterinarias de la invención comprenden una cantidad eficaz de por lo menos uno de ivermectina, milbemectina, milbemicina oxima o moxidectina, o una combinación de los mismos.

En otra forma de realización de la invención, se provee una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con una clase de acaricida o insecticida conocido como reguladores del crecimiento de insectos (IGR). Los compuestos que pertenecen a este grupo son bien conocidos para el practicante y representan un amplio rango de clases químicas diferentes. Estos compuestos actúan todos interfiriendo el desarrollo o crecimiento de los insectos plagas. Los reguladores del crecimiento de insectos se describen, por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. Nos. 3.748.356; 3.818.047; 4.225.598; 4.798.837; 4.751.225. EP 0 179 022 o U.K. 2 140 010 así como también las Patentes de los EE.UU. Nos. 6.096,329 y 6.685.954 (todas las cuales se incorporan a la presente documentación como referencia).

En una forma de realización las composiciones de la invención pueden incluir un compuesto IGR que imita la hormona juvenil o que modula los niveles de hormonas juveniles de los insectos. Los ejemplos de moléculas similares a hormonas juveniles incluyen a azadiractina, diofenolan, fenoxicarb, hidropreno, quinopreno, metoprena, piriproxifeno, tetrahidroazadiractina y 4-cloro-2(2-cloro-2-metil-propil)-5-(6-iodo-3-piridilmetoxi)piridazin-3(2H)-ona. En otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de fórmula (I) en combinación con metopreno o piriproxifeno y un transportador farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización, las composiciones de la invención incluyen un compuesto IGR que es un inhibidor de la síntesis de quitina. Los inhibidores de la síntesis de quitina incluyen a clorofluazurón, ciromazina, diflubenzurón, fluazurón, fluciclozurón, flufenoxurón, hexaflumorón, lufenurón, tebufenozida, teflubenzurón, triflumorón, 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea, 1-(2,6-difluoro-benzoil)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilurea y 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-trifluorometil)fenilurea.

En algunas formas de realización, las composiciones de la invención pueden incluir uno o más agentes antinematocidas incluyendo, a título enunciativo no taxativo, agentes activos de las clases de compuestos bencimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas y organofosfato compuestos. En algunas formas de realización, se pueden incluir en las composiciones bencimidazoles incluyendo, a título enunciativo no taxativo, tiabendazol, cambendazol, parabendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol,

ciclobendazol, febantel, tiofanate y su análogo de *o,o*-dimetilo.

En otras formas de realización, las composiciones de la invención pueden incluir un compuesto de imidazotiazol incluyendo, a título enunciativo no taxativo, tetramisol, levamisol y butamisol.

En aún otras formas de realización, las composiciones de la invención pueden incluir agentes activos de tetrahidropirimidina incluyendo, a título enunciativo no taxativo, pirantel, oxantel, y morantel.

Los agentes activos de organofosfato adecuados incluyen, a título enunciativo no taxativo, coumafos, triclorfon, haloxon, naftalofos y diclorvos, heptenofos, mevinfos, monocrotofos, TEPP, y tetraclorvinfos.

En otras formas de realización, las composiciones pueden incluir los compuestos antinemáticas fenotiazina, piperazina como compuesto neutro y en varias formas de sal, dietilcarbamazina, fenoles tales como disofenol, arsenicales tales como arsenamida, etanolaminas tales como befenio, tenio closilato, y metiridina; colorantes de cianina incluyendo cloruro de pirvinio, pamoato de pirvinio e ioduro de ditiazanina; isotiocianatos incluyendo bitoscanato, suramin sodio, ftalofina, y diversos productos naturales incluyendo, a título enunciativo no taxativo, higromicina B, α -santonina y ácido caínico.

En otras formas de realización, las composiciones de la invención pueden incluir agentes antitrematodales. Los agentes antitrematodales adecuados incluyen, a título enunciativo no taxativo, los miracilos tales como miracil D y mirasan; praziquantel, clonazepam y su derivado 3-metilo, oltipraz, lucantona, hicanzona, oxamniquina, amoscanato, niridazol, nitroxinilo, diversos compuestos de bisfenol conocidos en el arte incluyendo a hexaclorofeno, bitionol, bitionol sulfóxido y meniclofolan; diversos compuestos de salicilanilida incluyendo tribromsalan, oxiclozanida, clioxanida, rafoxanida, nitroxinilo, brotiana, bromoxanida y closantel; triclabendazol, diamfenetida, clorsulon, hetolina y emetina.

Los compuestos anticestodes también se pueden usar ventajosamente en las composiciones de la invención incluyendo, a título enunciativo no taxativo, arecolina en diversas formas de sal, bunamidina, niclosamida, nitroscanato, paromomicina, paromomicina II, praziquantel y epsiprantel.

En aún otras formas de realización, las composiciones de la invención pueden incluir otros agentes activos que son eficaces contra parásitos artrópodos. Los agentes activos adecuados

incluyen, a título enunciativo no taxativo, bromociclen, clordano, DDT, endosulfan, lindane, metoxiclor, toxafeno, bromofos, bromofos-etilo, carbofenotión, clorfenvinfos, clorpirifos, crotoxifos, citioato, diazinon, diclorentión, diemtoate, dioxatión, etión, famfur, fenitrotión, fentión, fospirato, iodofenfos, malatión, naled, fosalona, fosmet, foxim, propetamfos, ronnel, stirofos, aletrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, permetrina, fenotrina, piretrinas, resmetrina, benzoato de bencilo, disulfuro de carbono, crotamiton, diflubenzurón, difenilamina, disulfiram, isobornil tiocianato acetato, metopreno, monosulfiram, pirenonilbutóxido, rotenona, trifeniltina acetato, trifeniltina hidróxido, deet, dimetil ftalato, y los compuestos 1,5a,6,9,9a,9b-hexahidro-4a(4H)-dibenzofurancarboxaldehído (MGK-11), 2-(2-etilhexil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)diona (MGK-264), dipropil-2,5-piridinedicarboxilato (MGK-326) y 2-(octiltio)etanol (MGK-874).

En otra forma de realización, un agente antiparasitario que se puede incluir en la composición veterinaria que contiene un compuesto de fórmula (I) puede ser un péptido o proteína biológicamente activo que incluye, a título enunciativo no taxativo, depsipéptidos distintos que los compuestos de fórmula (I). Estos incluyen PF1022A o análogos de los mismos, y emodépsido. Estos compuestos actúan en la unión neuromuscular estimulando los receptores presinápticos que pertenecen a la familia de receptores de secretina que resultan en la parálisis y muerte de los parásitos. En una forma de realización del depsipéptido, el depsipéptido es emodépsido (véase Wilson y col., *Parasitology*, Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86).

En otra forma de realización, las composiciones de la invención pueden comprender un agente activo de la clase neonicotinoide de parasiticidas. Los neonicotinoides se unen e inhiben los receptores de acetilcolina nicotínicos específicos de insecto. En una forma de realización, el agente insecticida neonicotinoide que se puede combinar con un compuesto de fórmula (I) en una composición de la invención es el imidacloprid. Los agentes de esta clase se describen, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. No. 4.742.060 o en EP 0 892 060 (ambas incorporadas a la presente documentación como referencia). En otra forma de realización, las composiciones de la invención pueden comprender nitenpiram, otro agente activo de la clase neonicotinoide de plaguicidas. El uso del nitenpiram para controlar pulgas se describe en la Patente de los EE.UU. No. 5.750.548, que se incorpora a la presente documentación como referencia en su totalidad.

En ciertas otras formas de realización de la invención, los depsipéptidos cíclicos de fórmula (I) que se pueden combinar con las composiciones de la invención pueden ser una

semicarbazona, tal como metaflumizona.

En otra forma de realización, las composiciones de la invención ventajosamente pueden incluir una mezcla de uno o más de otros compuestos de isoxazolina conocidos en el arte, además o en lugar de los agentes activos de isoxazolina que se describieron previamente. Los agentes activos de isoxazolina son altamente eficaces contra una variedad de ectoparásitos, y la combinación con los depsipéptidos cíclicos de fórmula (I) expandiría el alcance de la eficacia contra estos parásitos. Los agentes activos de isoxazolina particularmente útiles que se pueden combinar con los compuestos de fórmula (I) incluyen afoxolaner (incluyendo el enantiómero activo sustancialmente puro), sarolaner, fluralaner (incluyendo el enantiómero activo sustancialmente puro) y lotilaner. Estos agentes activos se describen en US7.964.204, US 2010/0254960 A1, US2011/0159107, US2012/0309620, US2012/0030841, US2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8318757, US 8466115, US 8618126, US 8822466, US8383659, US8853186, US 9221835, US 2011/0144349, US 8.053.452; US 2010/0137612, US 8410153, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8.119.671; US 7.947.715; WO 2102/120135, WO 2012/107533, WO 2011/157748, US 2011/0245274, US 2011/0245239, US 2012/0232026, US 2012/0077765, US 2012/0035122, US 2011/0251247, WO 2011/154433, WO 2011/154434, US 2012/0238517, US 2011/0166193, WO 2011/104088, WO 2011/104087, WO 2011/104089, US 2012/015946, US 2009/0143410, WO 2007/123855 A2, US 2011/0118212, US7951828 & US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 2015/0126523, WO 2010/003923, WO 2010/003877, WO 2010/072602, WO 2014/134236, US 7897630, y U.S. 7951828, todas las cuales se incorporan a la presente documentación como referencia en su totalidad.

En otra forma de realización de la invención, se pueden agregar ácido nodulispórico y sus derivados a las composiciones de la invención. Estos compuestos se usan para tratar o prevenir infecciones en humanos y animales y se describen, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. No. 5.399.582, 5.962.499, 6.221.894 y 6.399.786, todas las cuales se incorporan a la presente documentación como referencia en su totalidad. Las composiciones pueden incluir uno o más de los derivados conocidos en el arte de ácido nodulispórico, incluyendo todos los estereoisómeros, tales como los que se describen en la literatura que se citó previamente.

En otra forma de realización, los compuestos antihelmínticos de la clase de compuestos

amino acetonitrilo (AAD) tales como monepantel (ZOLVIX) y similares se pueden agregar a las composiciones de la invención. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en US 7.084.280 de Ducray y col. (que se incorpora a la presente documentación como referencia); Sager y col., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky y col., *Nature* vol. 452, 13 de marzo de 2008, 176-181.

Las composiciones de la invención también pueden incluir compuestos de ariloazol-2-ilcianoetilamino tales como los que se describen en la Patente de los EE.UU. No. 8.088.801 de Soll y col., que se incorpora a la presente documentación como referencia, y derivados de tioamida de estos compuestos, como se describe en la Patente de los EE.UU. No. 7.964.621 de Le Hir de Fallois, que también que se incorpora a la presente documentación como referencia. Los agentes activos de ariloazol-2-ilcianoetilamino, que actúan sistémicamente contra endoparásitos, se pueden usar en combinación con los compuestos de fórmula (I) en las composiciones veterinarias de la invención.

Las composiciones de la invención también pueden incluir compuestos de paraherquamida y derivados de estos compuestos, incluyendo derquantel (véase Ostlind y col., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; y Ostlind y col., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). La familia de la de los compuestos de paraherquamida es una clase conocida de compuestos que incluyen un núcleo de espirodioxepino indol con actividad contra ciertos parásitos (véase *Tett. Lett.* 1981, 22, 135; *J. Antibiotics* 1990, 43, 1380, y *J. Antibiotics* 1991, 44, 492). Además, la familia estructuralmente relacionada de compuestos de la marcfortina, tales como marcfortinas A-C, son también conocidos y se pueden combinar con las formulaciones de la invención (véase *J. Chem. Soc. – Chem. Comm.* 1980, 601 y *Tet. Lett.* 1981, 22, 1977). Otras referencias para los derivados de paraherquamida se pueden hallar, por ejemplo, en WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432 y US 2010/0197624, Patente de los EE.UU. 5.703.078 y Patente de los EE.UU. 5.750.695, todas las cuales se incorporan a la presente documentación como referencia en su totalidad.

En otra forma de realización de la invención, las composiciones pueden incluir un agente activo de espinosina producido por el actinomicete de suelo *Saccharopolispora spinosa* (véase, por ejemplo Salgado V.L. y Sparks T.C., “*The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance*,” en *Comprehensive Molecular Insect Science*, vol. 6, pp. 137-173, 2005) o un agente activo semisintético de espinosoide. Las espinosinas se denominan típicamente como

factores o componentes A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, o Y, y cualquiera de estos compuestos, o una combinación de los mismos, se pueden usar en las composiciones de la invención. El compuesto de espinosina puede ser un sistema anular 5,6,5-tricíclico, fusionado a una lactona macrocíclica de 12 miembros, un azúcar neutro (rhamnosa), y un amino azúcar (forosamina). Estos y otros compuestos naturales de espinosina, incluyendo a la 21-butenil espinosina producida por *Saccharopolispora pagona*, que se puede usar en las composiciones de la invención, se pueden producir a través de fermentación por técnicas convencionales conocidas en el arte. Otros compuestos de espinosina que se pueden usar en las composiciones de la invención se divulgan en las Patentes de los EE.UU. Nos. 5.496.931; 5.670.364; 5.591.606; 5.571.901; 5.202.242; 5.767.253; 5.840.861; 5.670.486; 5.631.155 y 6.001.981, todas las cuales se incorporan como referencia a la presente documentación en su totalidad. Los compuestos de espinosina pueden incluir, a título enunciativo no taxativo, espinosina A, espinosina D, espinosad, espinetoram, o combinaciones de los mismos. El espinosad es una combinación de espinosina A y espinosina D, y el espinetoram es una combinación de 3'-etoxi-5,6-dihidro espinosina J y 3'-etoxi espinosina L.

En general, los agentes activos adicionales (distintos al compuesto de fórmula (I) que se describió previamente) se incluyen en las unidades de dosificación de la invención en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 1000 mg. Típicamente, el agente activo se puede incluir en una cantidad de entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 400 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 300 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg o entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg. Más típicamente el agente activo adicional estará presente en una cantidad de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 50 mg en las composiciones de la invención.

La concentración del agente activo adicional en las composiciones de la invención típicamente será de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 30% (peso en peso) dependiendo de la potencia del agente activo. En ciertas formas de realización para agentes activos muy potentes que incluyen, a título enunciativo no taxativo a agentes activos de lactona macrocíclica, la concentración del agente activo típicamente será de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 10% (peso en peso), entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1% (peso en peso), entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 0,5% (peso en peso),

entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 0,5% (peso en peso) o entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 0,1% (peso en peso). En otras formas de realización, la concentración del agente activo típicamente será de entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 2% (peso en peso) o entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 1% (peso en peso).

En otras formas de realización, el agente activo adicional típicamente estará presente a concentraciones mayores para conseguir la eficacia deseada. En algunas formas de realización, el agente activo estará presente en una concentración de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 30% (peso en peso), entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% (peso en peso) o entre aproximadamente 1% y aproximadamente 15% (peso en peso). En aún otras formas de realización, el agente activo estará presente en una concentración de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20% (peso en peso) o entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% (peso en peso) en la composición.

En diversas formas de realización de la invención, se puede incluir un agente activo adicional en la composición para administrar una dosis de entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg o entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del animal. En otras formas de realización, el agente activo típicamente estará presente en una cantidad suficiente para administrar una dosis de entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg. En otras formas de realización, el agente activo estará presente en una cantidad suficiente para administrar una dosis de entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg o entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal del animal.

En ciertas formas de realización de la invención en donde el agente activo adicional es un compuesto muy potente tal como una lactona macrocíclica u otro compuesto potente, el agente activo estará presente en una concentración para proveer una dosis de entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg, entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 0,1 mg/kg o entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 0,01 mg/kg. En aún otras formas de realización, el agente activo está presente en una cantidad suficiente para administrar una dosis de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 2 mg/kg o entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del animal. En aún otras formas de realización, el agente activo adicional puede estar presente en

una cantidad para administrar una dosis de entre aproximadamente 1 µg/kg y aproximadamente 200 µg/kg o entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg de peso del animal.

Además de los otros agentes activos que se mencionaron previamente, se pueden usar combinaciones de dos o más agentes activos con los compuestos de la invención en una composición para tratar un espectro deseado de plagas y parásitos. Estará bien dentro del nivel de la capacidad del practicante el decidir qué compuesto individual se puede usar en la formulación de la invención para tratar una infección particular de un insecto.

La invención se describirá adicionalmente ahora a través de los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

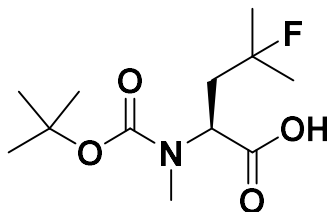
Lista de abreviaturas:

ACN	acetonitrilo
AIBN	azobisisobutironitrilo
BSA	albúmina sérica bovina
BOC	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
BOP-Cl	cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico
DCC :	solución de <i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIEA	diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
DMSO	dimetilsulfóxido
EDAC	clorhidrato de <i>N</i> -(3-Dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
ES	electroaspersión
EtOAc o EA	acetato de etilo
HATU	1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5 b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
KHMDS	hexametildisilazida de potasio, más precisamente bis(trimetilsilil)amida de potasio

MeOH	metanol
PE	éter de petróleo
TBAF	fluoruro de <i>tert</i> -butil amonio
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa delgada

Ejemplos de Preparación

Los ejemplos de preparación siguientes son ejemplos no limitantes de métodos usados para preparar los ejemplos de la invención. El reactivo 4-fluoro-N-metil-leucina protegido con el grupo *tert*-butiloxycarbonilo (BOC) mostrado a continuación se usa en la preparación del material de partida mostrado en los esquemas 1 y 2.



Este compuesto se prepara de acuerdo con procedimientos estándar a partir de 4-fluoroleucina disponible comercialmente (número de registro Chemical Abstracts 857026-04-1). Se comprenderá que también pueden prepararse otros grupos R^1 a R^4 con diferentes análogos de leucina de manera similar. Por ejemplo, también se conoce la 3-fluoroleucina (número de registro Chemical Abstracts 171077-98-8, véase por ejemplo Kaneko et al., *Chem. Pharm Bull.*, **1995**, 43(5), 760-765) y la 5-fluoroleucina (número de registro Chemical Abstracts 159415-71-1, véase Moody et al., *Tett. Lett.*, **1994**, 35(30), 5485-8) pueden usarse para preparar compuestos donde R^1 a R^4 son residuos fluoroleucina sustituidos de manera diferente. Además, se comprenderá que también pueden usarse distintos aminoácidos con otras cadenas laterales para preparar otros compuestos de la invención.

Como se muestra en el Esquema 1 precedente, la preparación de los compuestos de la invención se lleva a cabo por ciclización del precursor 1-7 después de la desprotección de los grupos terminales amina y ácido carboxílico. Los especialistas en la materia comprenderán que usando el proceso general descrito en el Esquema 1 puede prepararse una amplia variedad de compuestos de la invención seleccionando los materiales de partida monoméricos apropiados con los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Cy^1 y Cy^2 deseados y preparando los dímeros de las fórmulas generales 1-1, 1-2, 1-3 y 1-4 por desprotección de los grupos ácido carboxílico y amino

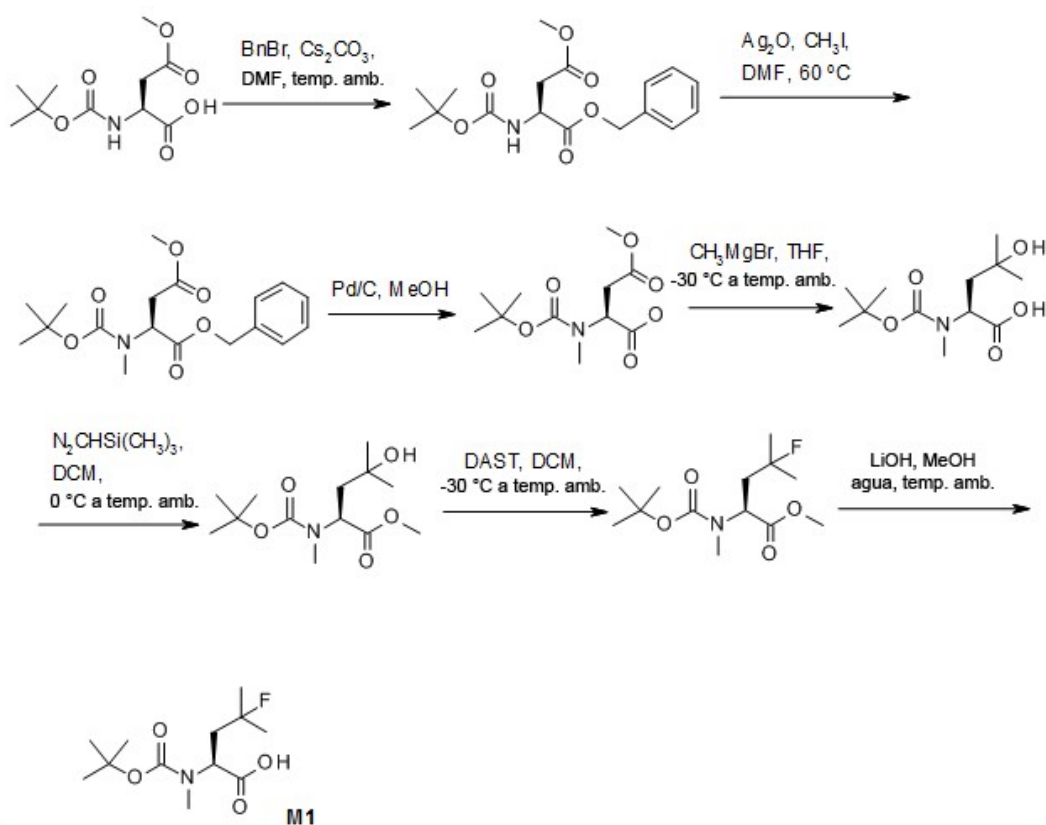
apropiados y formación de amida.

Los Ejemplos de Preparación 1-28 mostrados a continuación proveen procesos para la preparación de diversos compuestos monoméricos M1 a M49 sustituidos con una amplia variedad de grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Cy^1 y Cy^2 que permiten la preparación de diversos compuestos diméricos usados para la preparación de los compuestos de la invención.

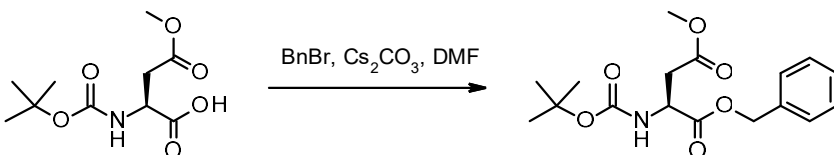
Ejemplo de Preparación 1: Preparación del monómero M1.

El monómero M1 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 2 a continuación.

Esquema 2

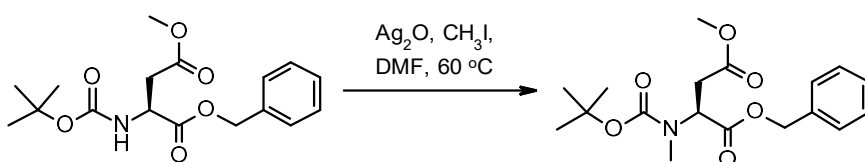


Detalles Experimentales

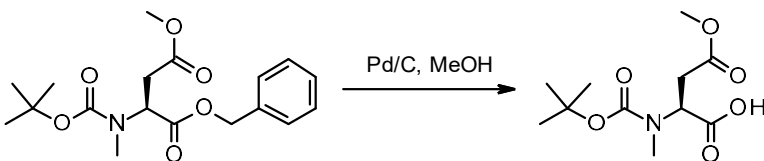


(2S)-2-[[[(tert-butoxy)carbonyl]amino]butandioato de 1-bencilo 4-metilo: En un balón de 3 bocas de 20 L purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una

solución de ácido (2S)-2-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino]-4-metoxi-4-oxobutanoico (150 g, 606,69 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (5 L), Cs_2CO_3 (396 g, 1,22 mol, 2,00 equiv), BnBr (124 g, 725,02 mmol, 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 10 L de acetato de etilo [EA]. La mezcla resultante se lavó con 3x5 L de H_2O . La mezcla resultante se lavó con 3x5 L de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 170 g (83%) de (2S)-2-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino]butandioato de 1-bencilo 4-metilo como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 338 (M+H).

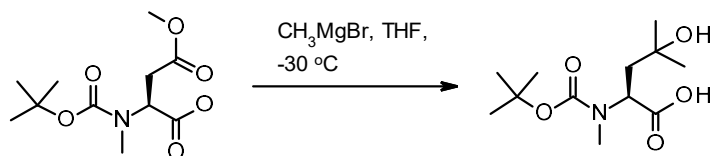


(2S)-2-[[*(tert*-butoxi)carbonil](metil)amino]butandioato de 1-bencilo 4-metilo: En un balón de 3 bocas de 10 L purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (2S)-2-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino]butandioato de 1-bencilo 4-metilo (170 g, 503,90 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (5 mL), Ag_2O (348 g, 3,00 equiv), CH_3I (1433 g, 10,10 mol, 20,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a 60°C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con 10 L de EA. La mezcla resultante se lavó con 3x8 L de H_2O . La mezcla resultante se lavó con 3x8 L de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 159 g (90%) de (2S)-2-[[*(tert*-butoxi)carbonil](metil)amino]butandioato de 1-bencilo 4-metilo como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 352 (M+H).

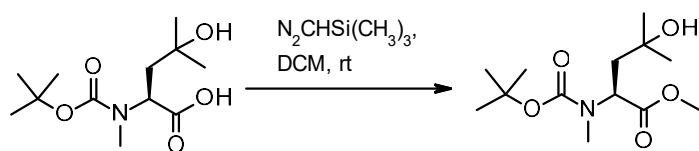


ácido (2S)-2-[[*(tert*-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metoxi-4-oxobutanoico: En un balón de 3 bocas de 10 L, se colocó una solución de (2S)-2-[[*(tert*-butoxi)carbonil](metil)amino]butandioato de 1-bencilo 4-metilo (159 g) en metanol (3 L), paladio sobre carbono (15,9 g, 0,10 equiv), H_2 (gas) (suficiente). La solución resultante se agitó

durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 115 g (97%) de ácido (2S)-2-[[*(tert*-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metoxi-4-oxobutanoico como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 262 (M+H).

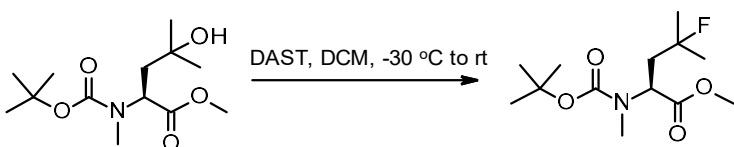


ácido (2S)-2-[[*(tert*-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-hidroxi-4-metilpentanoico: En un balón de 3 bocas de 3 L purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de ácido (2S)-2-[[*(tert*-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metoxi-4-oxobutanoico (114 g) en tetrahidrofurano (4 L), CH_3MgBr (874 mL, 6,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ en un baño de enfriamiento. La reacción luego se detuvo por adición de 1000 mL de $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$. El valor del pH de la solución se ajustó a 3~4 con cloruro de hidrógeno/ H_2O . La solución resultante se diluyó con 6 L de H_2O . La solución resultante se extrajo con 3x4 L de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x5 L de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 90 g (crudo) de ácido (2S)-2-[[*(tert*-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-hidroxi-4-metilpentanoico como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 262 (M+H).

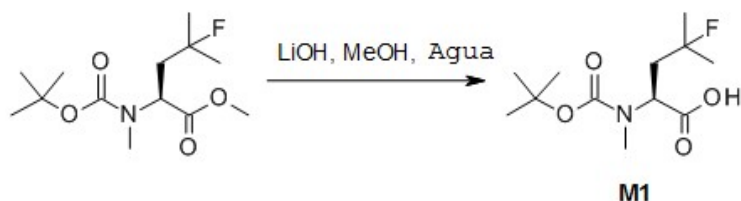


(2S)-2-[[*(tert*-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-hidroxi-4-metilpentanoato de metilo: En un balón de 3 bocas de 3 L purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de ácido (2S)-2-[[*(tert*-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-hidroxi-4-metilpentanoico (90 g) en diclorometano (4 L), (diazometil)trimetilsilano (340 mL, 2,00 equiv, 2M). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en un baño de hielo/sal. La mezcla resultante se lavó con 2x3 L de H_2O . La mezcla resultante se lavó con 2x3 L de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 92 g (crudo) de (2S)-2-[[*(tert*-

butoxi)carbonil](metil)amino]-4-hidroxi-4-metilpentanoato de metilo como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 276 (M+H).



(2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de metilo: En un balón de 3 bocas de 3 L purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-hidroxi-4-metilpentanoato de metilo (90 g) en diclorometano (3,0 L), DAST (106 g, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a -30°C en un baño de enfriamiento. La reacción luego se detuvo por adición de 1 L de NaHCO₃ a 0°C. La mezcla resultante se lavó con 2x1 L de H₂O. La mezcla resultante se lavó con 2x1 L de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100~1:20). Esto resultó en 15 g (16%) de (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de metilo como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 278 (M+H).

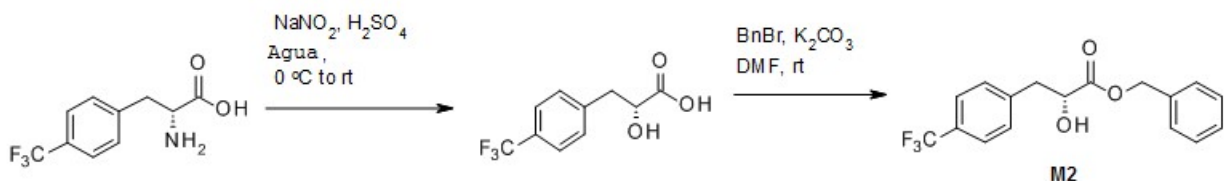


ácido (S)-2-(tert-butoxicarbonil(metil)amino)-4-fluoro-4-metilpentanoico (M1): En un balón de 3 bocas de 500 mL, se colocó una solución de (S)- 2-(tert-butoxicarbonil(metil)amino)-4-fluoro-4-metilpentanoato de metilo (15 g) en MeOH (80 mL), LiOH (11,4 g, 5,00 equiv) en H₂O (150 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo. El valor del pH de las fases acuosas se ajustó a 3~4 con cloruro de hidrógeno/H₂O. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x5 L de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 12,6 g (89%) de ácido (S)-2-(tert-butoxicarbonil(metil)amino)-4-fluoro-4-metilpentanoico como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 264 (M+H).

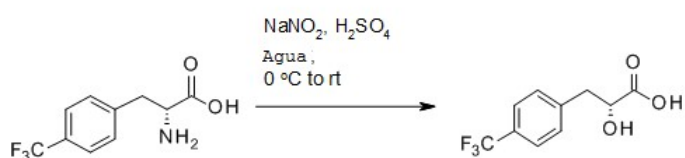
Ejemplo de Preparación 2: Preparación del monómero M2.

El monómero M2 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 3 a continuación.

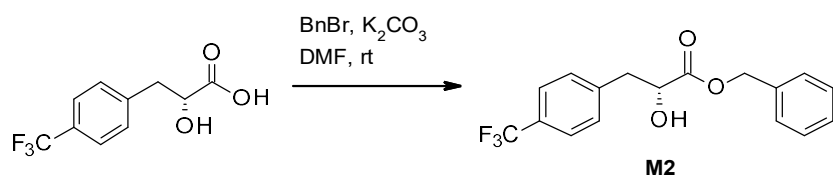
Esquema 3



Detalles Experimentales



ácido (R)-2-hidroxi-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico: En un balón de 3 bocas de 500 mL, se colocó ácido (R)-2-amino-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico (20 g, 85,77 mmol, 1,00 equiv), ácido sulfúrico (0,5 M) (340 mL). Luego se agregó una solución de NaNO₂ (35,5 g, 514,49 mmol, 6,00 equiv) en agua (80 mL) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron mediante filtración. Esto resultó en 17,5 g (87%) de ácido (R)-2-hidroxi-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 233 (M-H); ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,63 (d, J=3,9 Hz, 2 H), 7,46 (d, J=4,0 Hz, 2 H), 4,21-4,17 (m, 1 H), 3,09-3,03 (m, 1 H), 2,91-2,84 (m, 1 H).



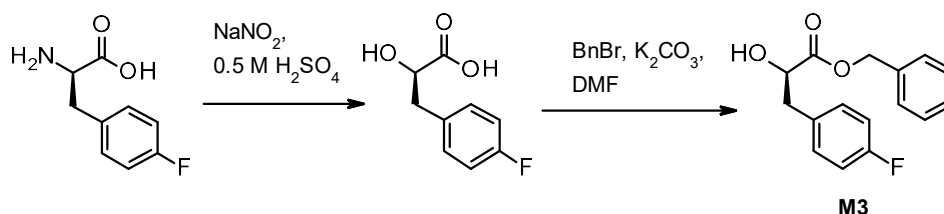
(2R)-2-hidroxi-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoato de bencilo (M2): En un balón de 3 bocas de 500 mL, se colocó ácido (2R)-2-hidroxi-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico (17,5 g, 74,73 mmol, 1,00 equiv), (bromometil)benceno (15,3 g, 89,46 mmol, 1,20 equiv), carbonato de potasio (31 g, 224,30 mmol, 3,00 equiv), N,N-dimetilformamida (100 mL). La solución resultante se agitó durante 30 min a 0°C y se dejó alcanzar la temperatura ambiente con agitación durante la noche. La reacción luego se detuvo por adición de 250 mL de agua. La solución

resultante se extrajo con 3x150 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x250 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6) para dar 10,6 g (44%) de (2R)-2-hidroxi-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoato de bencilo como un sólido blanco. ^1H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 7,60 (d, $J=4,0$ Hz, 2 H), 7,42 (d, $J=4,0$ Hz, 2 H), 7,39-7,27 (m, 5 H), 5,72 (d, $J=3$ Hz, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,40-4,33 (m, 1 H), 3,10-3,04 (m, 1 H), 2,99-2,91 (m, 1 H).

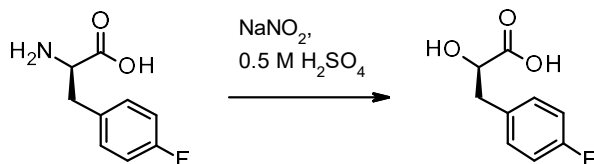
Ejemplo de Preparación 3: Preparación del monómero M3.

El monómero M3 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 4 a continuación.

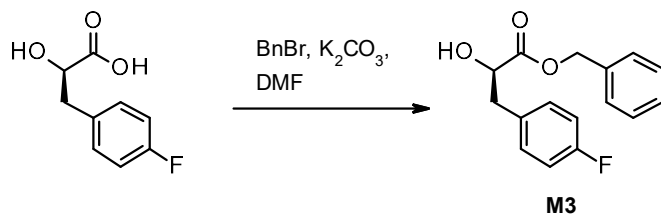
Esquema 4



Detalles Experimentales



ácido (2R)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropanoico: En un balón de 4 bocas de 500 mL, se colocó ácido (2R)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propanoico (10 g, 54,59 mmol, 1,00 equiv), ácido sulfúrico (218,6 mL, 2,00 equiv). Luego se agregó una solución de NaNO_2 (23 g, 333,33 mmol, 6,00 equiv) en agua (15 mL) por goteo con agitación a 0°C . La solución resultante se agitó durante 3 h a 5°C . La solución resultante se extrajo con 3x30 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 5x40 mL de cloruro de sodio. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 12 g (crudo) de ácido (2R)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropanoico como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 183 (M-H).

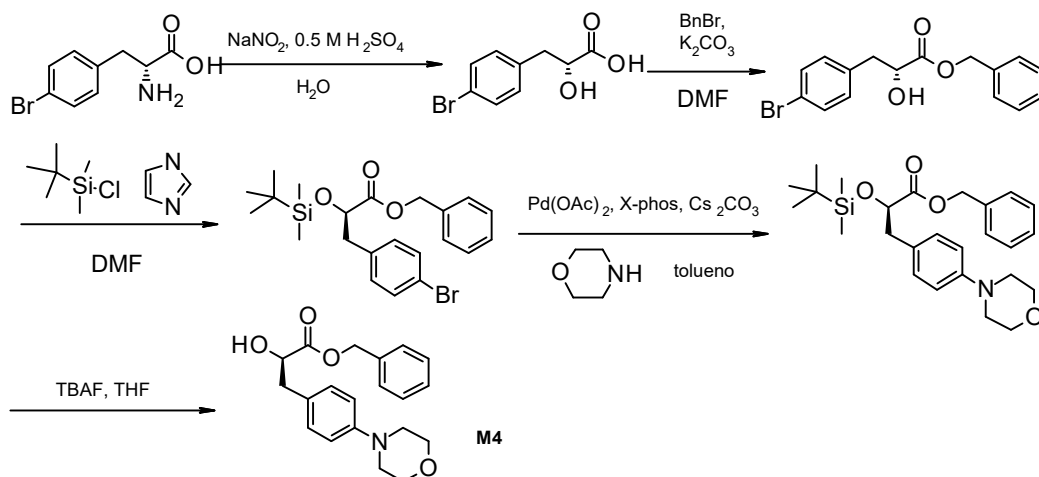


(2R)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropanoato de bencilo (M3): En un balón de 3 bocas de 50 mL, se colocó ácido (2R)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropanoico (7 g, 38,01 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (30 mL), carbonato de potasio (16 g, 115,77 mmol, 3,00 equiv). Luego se agregó BnBr (7,8 g, 45,61 mmol, 1,20 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0°C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante otras 14 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 6 g (58%) de (2R)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropanoato de bencilo como un sólido blanco. ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,41-7,22 (m, 7 H), 7,09-7,03 (m, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 4,31-4,27 (m, 1 H), 2,99-2,93 (m, 1 H), 2,88-2,81 (m, 1 H).

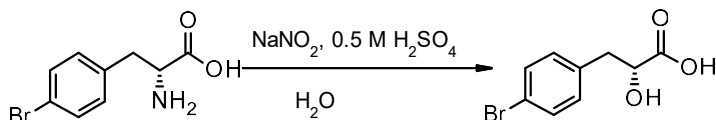
Ejemplo de Preparación 4: Preparación del monómero M4.

El monómero M4 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 5 a continuación.

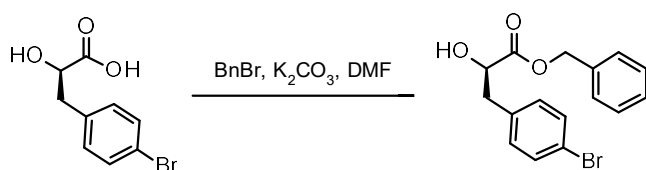
Esquema 5



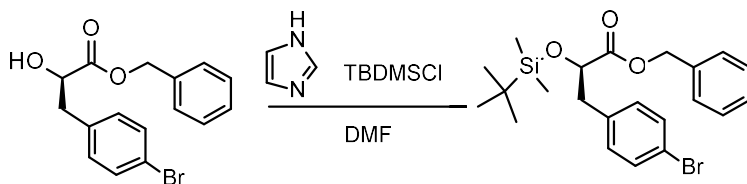
Detalles Experimentales



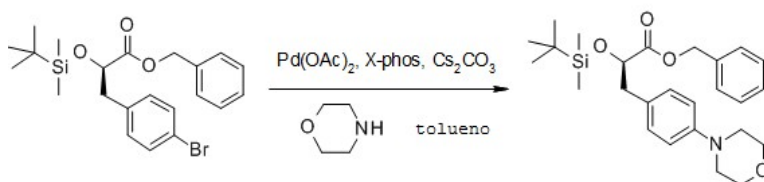
(2R)-3-(4-bromofenil)-2-hidroxipropanoico ácido: En un balón de 4 bocas de 2000 mL, se colocó ácido (2R)-2-amino-3-(4-bromofenil)propanoico (150 g, 614,54 mmol, 1,00 equiv), ácido sulfúrico (0,5M/L) (2500 mL). Luego se agregó una solución de NaNO₂ (256 g, 3,71 mol, 6,00 equiv) en agua (900 mL) por goteo con agitación. La solución resultante se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron mediante filtración. El sólido se secó en un horno bajo presión reducida. Esto resultó en 240 g (80%) de ácido (2R)-3-(4-bromofenil)-2-hidroxipropanoico como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): 243 (M-H); ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 12,59 (br s, 1 H), 7,51-7,44 (m, 2 H), 7,27-7,14 (m, 2 H), 5,34 (br s, 1 H), 4,16-4,12 (m, 1 H), 2,97-2,91 (m, 1 H), 2,80-2,70 (m, 1 H).



(2R)-3-(4-bromofenil)-2-hidroxipropanoato de bencilo: En un balón de 4 bocas de 2000 mL, se colocó ácido (2R)-3-(4-bromofenil)-2-hidroxipropanoico (60 g, 244,83 mmol, 1,00 equiv), carbonato de potasio (67,6 g, 489,11 mmol, 2,00 equiv), N,N-dimetilformamida (1000 mL). Luego se agregó BnBr (50,3 g, 294,10 mmol, 1,20 equiv) por goteo con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 2000 mL de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3x500 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas se lavaron con 3x500 mL de agua y 1x500 mL de salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto resultó en 62 g (76%) de (2R)-3-(4-bromofenil)-2-hidroxipropanoato de bencilo como un sólido blanco. ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,49 (d, *J*=3,9 Hz, 2 H), 7,41-7,34 (m, 5 H), 7,15 (d, *J*=4,4 Hz, 2 H), 5,28-5,15 (m, 2 H), 4,55-4,51 (m, 1 H), 3,23-3,16 (m, 1 H), 3,07-3,01 (m, 1 H).

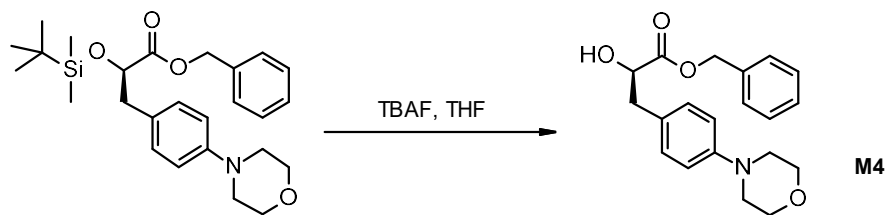


(2R)-3-(4-bromofenil)-2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]propanoato de bencilo: En un balón de 4 bocas de 2 L, se colocó (2R)-3-(4-bromofenil)-2-hidroxipropanoato de bencilo (60 g, 179,00 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (1000 mL), 1*H*-imidazol (24,5 g, 359,89 mmol, 2,00 equiv). Luego se agregó TBDMSCl (32,4 g, 1,20 equiv) por goteo con agitación. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 2 L de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3x500 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas se lavaron con 3x500 mL de salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto resultó en 78 g (97%) de (2R)-3-(4-bromofenil)-2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]propanoato de bencilo como un aceite amarillo. MS (ES, *m/z*): 449 (*M*+*H*); ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 7,44 (d, *J*=4,2 Hz, 2 H), 7,40-7,31 (m, 5 H), 7,16 (d, *J*=4,0 Hz, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 4,50-4,46 (m, 1 H), 3,03-2,98 (m, 1 H), 2,86-2,79 (m, 1 H), 0,73 (s, 9 H), -0,15 (s, 3 H), -0,25 (s, 3 H).



(2R)-2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]propanoato de bencilo: En un balón de 4 bocas de 2 L purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (2R)-3-(4-bromofenil)-2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]propanoato de bencilo (78 g, 173,54 mmol, 1,00 equiv), X-phos (8,27 g, 0,10 equiv), Pd(OAc)₂ (1,95 g, 8,69 mmol, 0,05 equiv), tolueno (1500 mL), morfolina (45,3 g, 519,97 mmol, 3,00 equiv), CsCO₃ (170 g, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 16 h a 90°C. Los sólidos se separaron por filtración. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto resultó en 64 g (81%) de (2R)-2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]propanoato de bencilo como un aceite amarillo. MS (ES, *m/z*): 456 (*M*+*H*); ¹H RMN

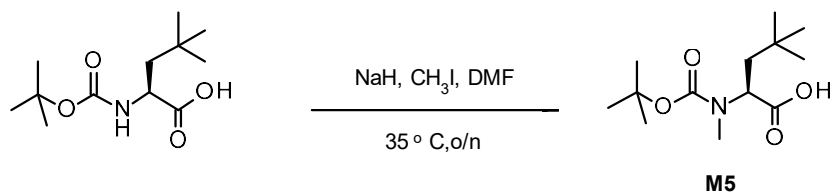
(CDCl₃, 300 MHz) δ : 7,34-7,31 (m, 5 H), 7,12 (d, $J=4,2$ Hz, 2 H), 6,90-6,80 (m, 2 H), 5,20-5,10 (m, 2 H), 4,36-4,32 (m, 1 H), 3,90-3,80 (m, 4 H), 3,13-3,05 (m, 4 H), 3,04-2,95 (m, 1 H), 2,89-2,82 (m, 1 H), 0,79 (s, 9 H), -0,15 (s, 3 H), -0,20 (s, 3 H).



(2R)-2-hidroxi-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]propanoato de bencilo (M4): En un balón de 4 bocas de 2000 mL, se colocó (2R)-2-[(tert-butildimetilsilil)oxi]-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]propanoato de bencilo (60 g, 131,68 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (1200 mL). Luego se agregó TBAF (51,7 g, 197,74 mmol, 1,20 equiv), en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 2000 mL de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3x500 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas se lavaron con 3x500 mL de agua y 1x500 mL de salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Esto resultó en 42 g (93%) de (2R)-2-hidroxi-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]propanoato de bencilo como un sólido amarillo. MS (ES, m/z): 342 (M+H); ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 7,40-7,27 (m, 5H), 7,06 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,82(d, $J=8,7$ Hz, 2H), 5,57(d, $J=6,3$ Hz, 1H), 5,08(s, 2H), 4,27-4,21(m, 1H), 3,75-3,71(m, 4H), 3,06-3,03(m, 4H), 2,91-2,74(m, 2H).

Ejemplo de Preparación 5: Preparación del monómero M5.

El monómero M5 se preparó por medio del proceso mostrado a continuación.



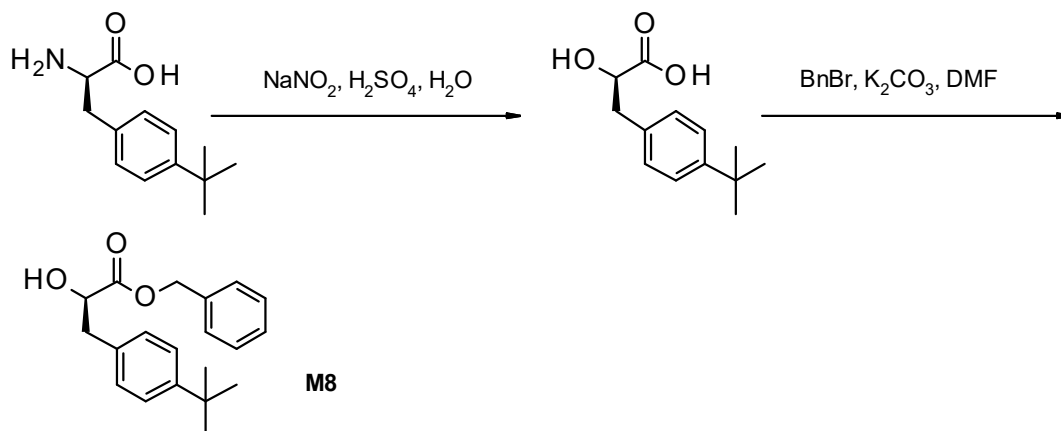
ácido (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil]-(metil)amino]-4,4-dimetilpentanoico (M5): En un balón de 3000 mL, se colocó tetrahidrofurano (2 L), ácido (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil]amino]-4,4-dimetilpentanoico (30 g, 122,29 mmol, 1,00 equiv), hidruro de sodio (48 g, 2,00 mol, 16,35 equiv), CH₃I (348 g, 2,45 mol, 20,05 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 35°C. La reacción luego se detuvo por adición de 2000 mL de agua/hielo. El valor del pH de la

solución se ajustó a 4 con cloruro de hidrógeno (2 mol/L). La solución resultante se extrajo con 3x2 L de acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 23 g (73%) de ácido (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4,4-dimetilpentanoico como un sólido amarillo. MS (ES, m/z): 260 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4,92-4,88 (m, 0,5H), 4,68-4,64 (m, 0,5H), 2,83-2,80 (m, 3H), 1,91-1,64 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

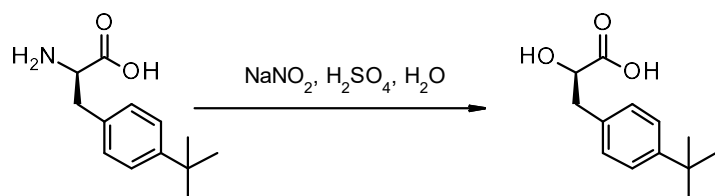
Ejemplo de Preparación 6: Preparación del monómero M8.

El monómero M8 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 6 a continuación.

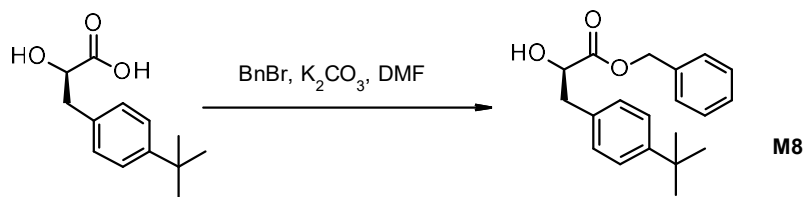
Esquema 6



Detalles Experimentales



ácido (2R)-3-(4-tert-butilfenil)-2-hidroxipropanoico: En un balón de 3 bocas de 2000 mL, se colocó una solución de ácido (2R)-2-amino-3-(4-tert-butilfenil)propanoico (30 g, 135,57 mmol, 1,00 equiv) en ácido sulfúrico (0,5M) (480 mL), una solución de NaNO_2 (94 g, 1,36 mol, 10,00 equiv) en agua (180 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en un baño de hielo/sal. Los sólidos se recogieron mediante filtración. Esto resultó en 20,0 g (66%) de ácido (2R)-3-(4-tert-butilfenil)-2-hidroxipropanoico como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 221 (M-H).

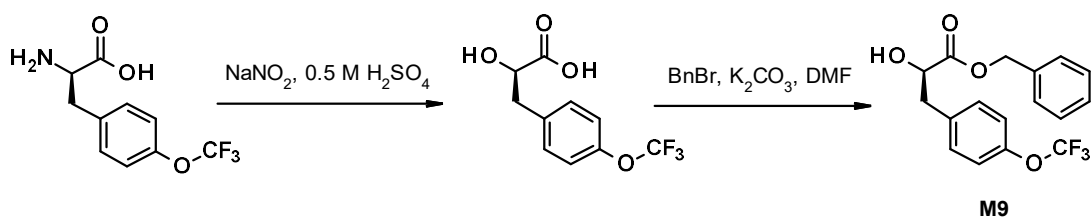


(2R)-3-(4-tert-butylfenil)-2-hidroxipropanoato de bencilo (M8): En un balón de 3 bocas de 2000 mL, se colocó una solución de ácido (2R)-3-(4-tert-butylfenil)-2-hidroxipropanoico (40 g, 179,95 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (1000 mL), carbonato de potasio (50 g, 361,77 mmol, 2,00 equiv), BnBr (61 g, 356,66 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 2000 mL de EA. La mezcla resultante se lavó con 3x2000 mL de agua. La mezcla resultante se lavó con 2x2000 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50~1:10). Esto resultó en 42 g (75%) de (2R)-3-(4-tert-butylfenil)-2-hidroxipropanoato de bencilo como un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,40-7,27 (m, 7H), 7,10 (d, $J=8,1\text{Hz}$, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,49 (t, $J=5,4\text{Hz}$, 1H), 3,14-2,93 (m, 2H), 1,31 (s, 9H).

Ejemplo de Preparación 7: Preparación del monómero M9.

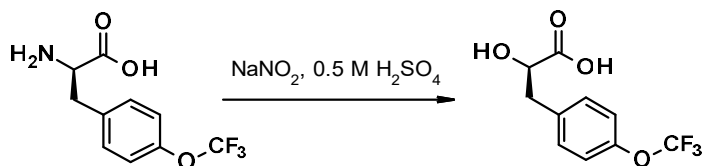
El monómero M9 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 7 a continuación.

Esquema 7



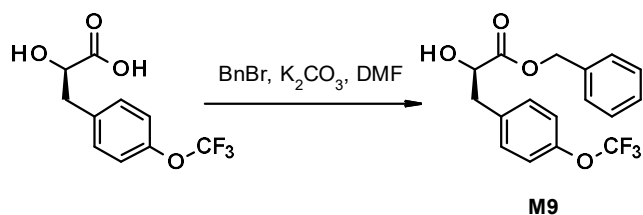
Detalles

Detalles Experimentales



ácido (2R)-2-hidroxi-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico: En un balón de 1000 mL de 3 bocas, se colocó clorhidrato de ácido (2R)-2-amino-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico (10 g,

35,01 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó una solución de NaNO_2 (29 g, 420,29 mmol, 12,00 equiv) en agua (150 mL) por goteo con agitación a 0 °C. A esto se agregó ácido sulfúrico (0,5M/L) (300 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 3x200 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x200 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 11 g (crudo) de ácido (2R)-2-hidroxi-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 249 (M-H).

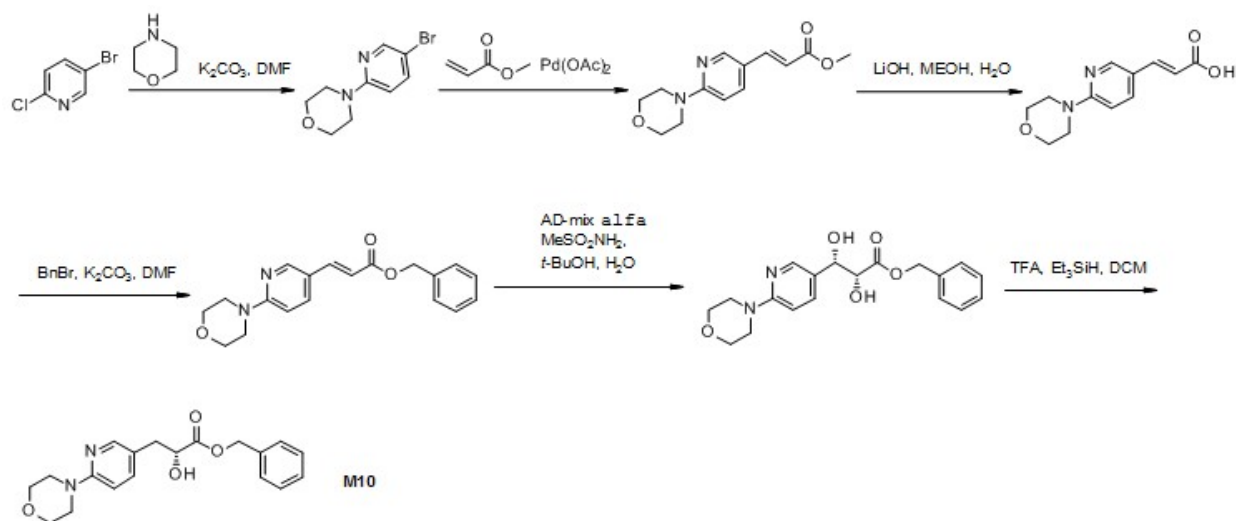


(2R)-2-hidroxi-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoato de bencilo (M9): En un balón de 1000 mL de 3 bocas, se colocó ácido (2R)-2-hidroxi-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico (11 g, 43,97 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (300 mL), carbonato de potasio (12 g, 86,82 mmol, 2,00 equiv). Luego se agregó (bromometil)benceno (9 g, 52,62 mmol, 1,20 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de 100 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x150 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x200 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 7,6 g (51%) de (2R)-2-hidroxi-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoato de bencilo como un aceite amarillo. ^1H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 7,45-7,30 (m, 7 H), 7,25-7,17 (m, 2 H), 5,70 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,34-4,32 (m, 1 H), 3,04-2,98 (m, 1 H), 2,92-2,85 (m, 1 H).

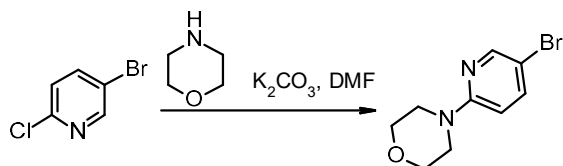
Ejemplo de Preparación 8: Preparación del monómero M10.

El monómero M10 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 8 a continuación.

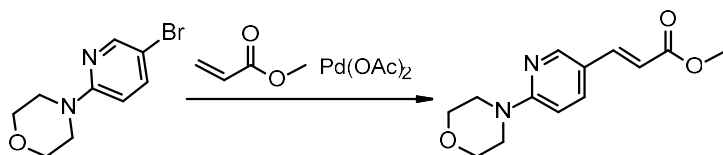
Esquema 8



Detalles Experimentales

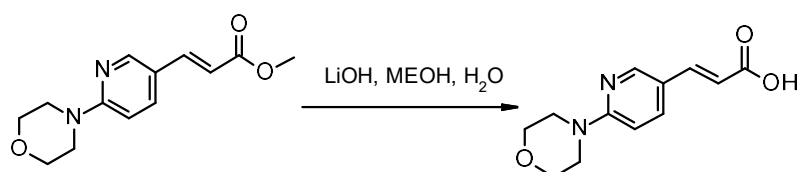


4-(5-bromopiridin-2-il)morfolina: En un balón de 1 L, se colocó una solución de 5-bromo-2-cloropiridina (50 g, 259,82 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (300 mL), morfolina (91 g, 1,04 mol, 4,00 equiv), carbonato de potasio (108 g, 781,42 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 120 °C. La solución resultante se extrajo con 5x150 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x100 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. La mezcla resultante se lavó con PE:EA=1:5. Esto resultó en 80 g (63%) de 4-(5-bromopiridin-2-il)morfolina como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 243 (M+H); ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,22 (s, 1 H), 7,57 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 1 H), 6,54 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 1 H), 3,82 (t, $J=5,1\text{ Hz}$, 4 H), 3,48 (t, $J=5,1\text{Hz}$, 4 H).

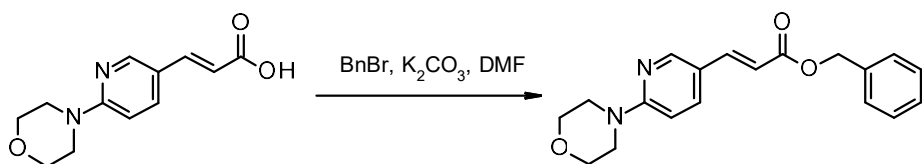


(2E)-3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]prop-2-enoato de metilo: En un balón de 250 mL mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(5-bromopiridin-2-il)morfolina (5 g, 20,57 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (120 mL), prop-2-enoato

de metilo (3,54 g, 41,12 mmol, 2,00 equiv), Pd(OAc)₂ (92 mg, 0,41 mmol, 0,02 equiv), bicarbonato de sodio (3,46 g, 41,19 mmol, 2,00 equiv), Bu₄NCl (11,4 g, 41,02 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 días a 100 °C. La solución resultante se extrajo con 5x150 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x100 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Los sólidos se separaron por filtración. Esto resultó en 11,5 g (56%) de (2E)-3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]prop-2-enoato de metilo como un sólido marrón claro. MS (ES, *m/z*): 249 (M+H); ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,30 (s, 1 H), 7,72-7,58 (m, 2 H), 6,64 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H), 6,27 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 3,84-3,80 (m, 7 H), 3,62 (t, *J*=4,8 Hz, 4 H).

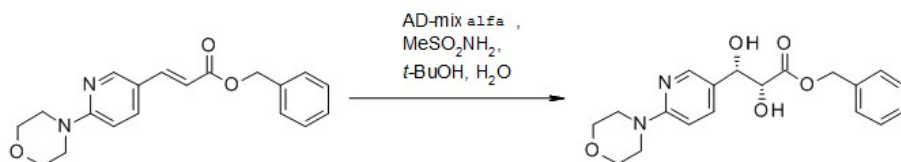


ácido (2E)-3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]prop-2-enoico: En un balón de 500 mL, se colocó una solución de (2E)-3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]prop-2-enoato de metilo (11 g, 44,31 mmol, 1,00 equiv) en metanol/H₂O (60:60 mL), LiOH (10,6 g, 442,59 mmol, 10,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a 80°C. La solución resultante se diluyó con 150 ml de agua. El valor del pH de la solución se ajustó a 6~7 con NaHCO₃(sat.). La solución resultante se extrajo con 5x150 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 3x150 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 10,4 g (crudo) de ácido (2E)-3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]prop-2-enoico como un sólido marrón claro. MS (ES, *m/z*): 245 (M+H).

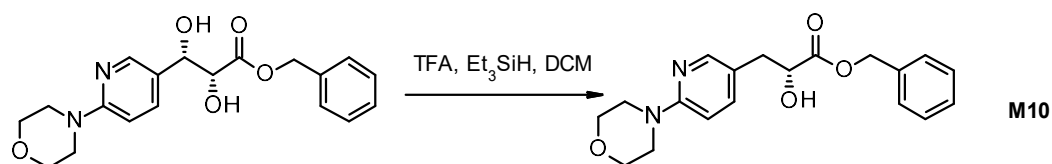


(2E)-3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]prop-2-enoato de bencilo: En un balón de 250 mL, se colocó una solución de ácido (2E)-3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]prop-2-enoico (4 g, 17,08 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (70 mL), carbonato de potasio (7,1 g, 51,37 mmol, 3,00 equiv), (bromometil)benceno (4,4 g, 25,73 mmol, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 5x150 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x150

mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. La mezcla resultante se lavó con 1x70 mL de PE. Los sólidos se recogieron mediante filtración. Esto resultó en 10 g (72%) de (2E)-3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]prop-2-enoato de bencilo como un sólido amarillo. MS (ES, m/z): 325 (M+H); ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,30 (s, 1 H), 7,70-7,62 (m, 2 H), 7,45-7,32 (m, 5 H), 6,63 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 1 H), 6,32 (d, $J=8,0\text{ Hz}$, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 3,82 (t, $J=4,5\text{Hz}$, 4 H), 3,63-3,60 (m, 4 H).



(2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]propanoato de bencilo: En un balón de 3 bocas de 100 mL, se colocó tert-butanol: H_2O (20:20 mL), mezcla AD- α (8,6 g), Luego se agregó (2E)-3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]prop-2-enoato de bencilo (2 g, 6,17 mmol, 1,00 equiv) y MeSO_2NH_2 (586 g, 6,17 mol, 1,00 equiv) con agitación a 0°C . La solución resultante se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de Na_2SO_3 . La solución resultante se extrajo con 3x150 mL de acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto resultó en 5,4 g (49%) de (2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]propanoato de bencilo como un sólido amarillo claro. MS (ES, m/z): 359 (M+H).



(2R)-2-hidroxi-3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]propanoato de bencilo (M10): En un balón de 100 mL, se colocó una solución de (2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]propanoato de bencilo (1,5 g, 4,19 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (15 mL), ácido trifluoroacético (5 mL), Et_3SiH (10 mL). La solución resultante se agitó durante 3 días a 50°C . La mezcla resultante se concentró bajo vacío. La reacción luego se detuvo por adición de agua/hielo. El valor del pH de la solución se ajustó a 9 con bicarbonato de sodio acuoso. La solución resultante se extrajo con 3x40 mL de diclorometano, las fases orgánicas se combinaron,

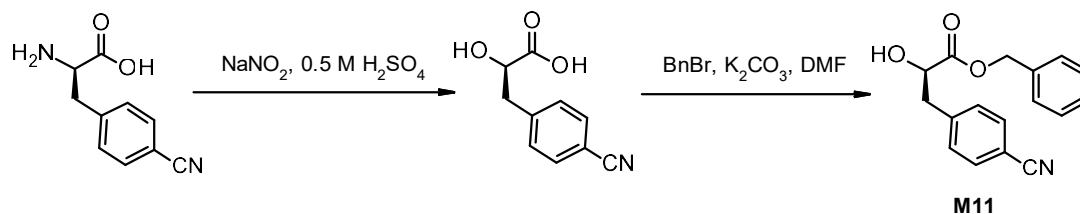
se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto resultó en 2,3 g (27%) de (2R)-2-hidroxi-3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]propanoato de bencilo como un aceite amarillo.

MS (ES, m/z): 343 (M+H); ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,02 (s, 1 H), 7,43-7,32 (m, 6 H), 6,54 (d, $J=4,4$ Hz, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,52-4,46 (m, 1 H), 3,84 (t, $J=7,8$ Hz, 4 H), 3,48 (t, $J=4,8$ Hz, 4 H) 3,05-3,01 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H).

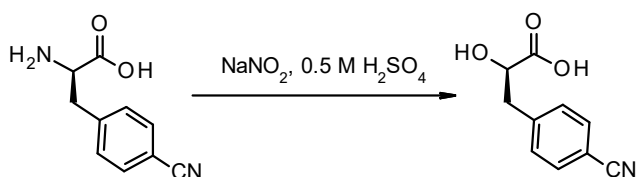
Ejemplo de Preparación 9: Preparación del monómero M11.

El monómero M11 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 9 a continuación.

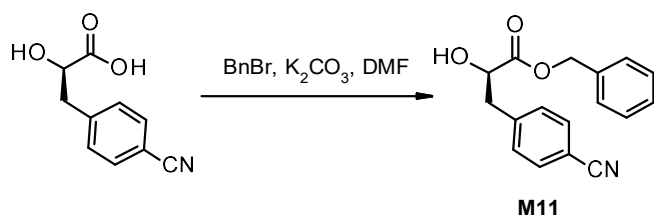
Esquema 9



Detalles Experimentales



ácido (2R)-3-(4-cianofenil)-2-hidroxiopropanoico: En un balón de 3 bocas de 500 mL, se colocó ácido (2R)-2-amino-3-(4-cianofenil)propanoico (10 g, 52,58 mmol, 1,00 equiv), ácido sulfúrico 0,5M (100 mL). Luego se agregó una solución de NaNO_2 (21,8 g, 315,94 mmol, 5,98 equiv) en agua (20 mL) por goteo con agitación a 0°C . La solución resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 2x500 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla orgánica se lavó con 2x500 mL de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. Esto resultó en 9 g (crudo) de ácido (2R)-3-(4-cianofenil)-2-hidroxiopropanoico como un líquido color amarillo claro. MS (ES, m/z): 190 (M-H).

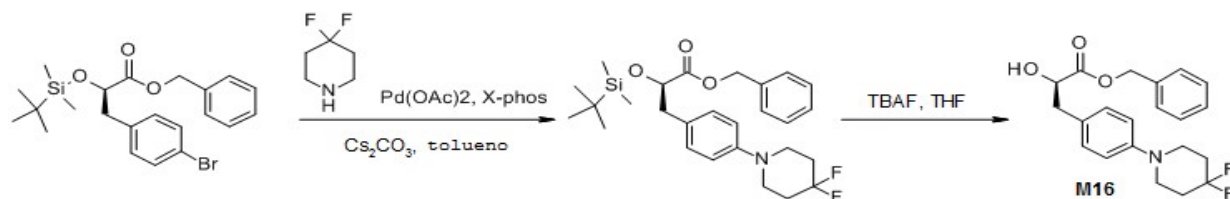


(2R)-3-(4-cianofenil)-2-hidroxipropanoato de bencilo (M11): En un balón de 250 mL, se colocó ácido (2R)-3-(4-cianofenil)-2-hidroxipropanoico (9 g, 47,08 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (150 mL). Luego se agregó carbonato de potasio (20,6 g, 149,05 mmol, 3,17 equiv), en porciones a 0°C. A esto se agregó BnBr (16,9 g, 98,81 mmol, 2,10 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 50 mL de agua y se extrajo con 2x200 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron. La mezcla combinada se lavó con 3x150 mL de NaCl acuoso y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10-1/5). Esto resultó en 2,5 g (19%) de (2R)-3-(4-cianofenil)-2-hidroxipropanoato de bencilo como un líquido color amarillo claro. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,50 (d, $J=4,0$ Hz, 2 H), 7,43-7,32 (m, 5 H), 7,23 (d, $J=4,0$ Hz, 2 H), 5,31-5,13 (m, 2 H), 4,53-4,49 (m, 1 H), 3,21-3,15 (m, 1 H), 3,06-2,99 (m, 1 H).

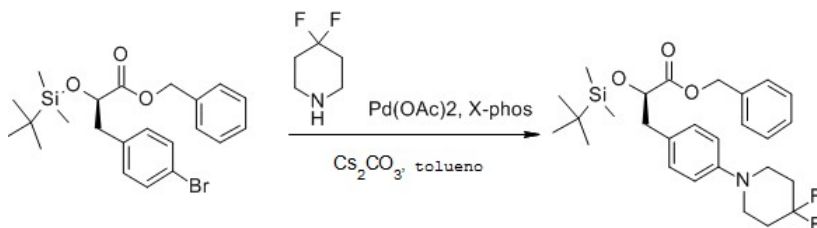
Ejemplo de Preparación 10: Preparación del monómero M16.

El monómero M16 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 10 a continuación.

Esquema 10

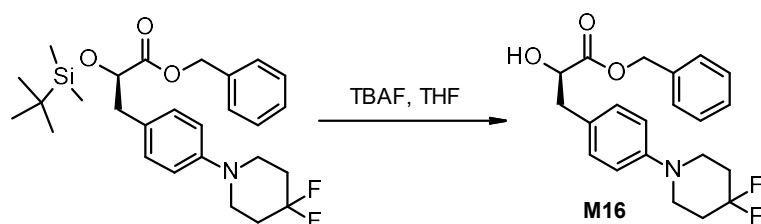


Detalles Experimentales



(2R)-2-[(tert-butildimetilsilil)oxi]-3-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)fenil]propanoato de bencilo

bencilo: En un balón de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (2R)-3-(4-bromofenil)-2-[(tert-butildimetilsilil)oxi]propanoato de bencilo (14,53 g, 32,33 mmol, 1,00 equiv), 4,4-difluoropiperidina (6,2 g, 51,19 mmol, 1,20 equiv), CsCO₃ (19 g, 3,00 equiv), X-PhOS (309 mg, 0,02 equiv), tolueno (50 mL), Pd(OAc)₂ (145 mg, 0,65 mmol, 0,02 equiv). La solución resultante se agitó durante 16 h a 90°C. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6). Esto resultó en 12,28 g (78%) de (2R)-2-[(tert-butildimetilsilil)oxi]-3-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)fenil]propanoato de bencilo como un aceite incoloro.

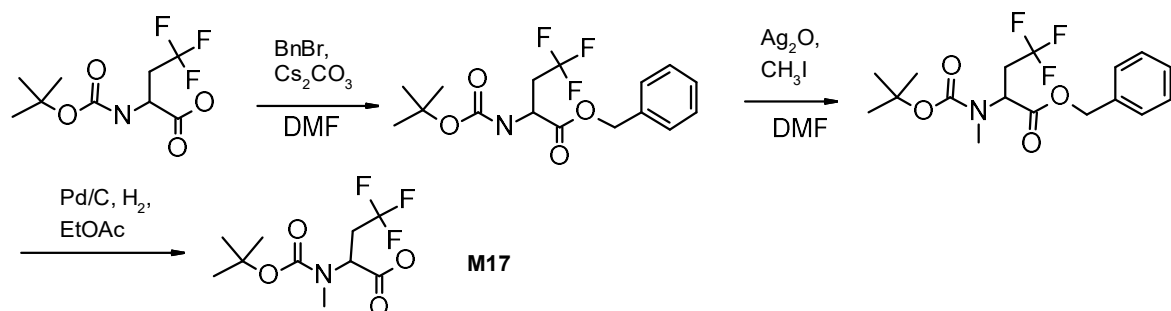
**(2R)-3-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)fenil]-2-hidroxipropanoato de bencilo (M16):**

En un balón de 3 bocas de 100 mL, se colocó (2R)-2-[(tert-butildimetilsilil)oxi]-3-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)fenil]propanoato de bencilo (12,28 g, 25,08 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (30 mL), TBAF (8,4 g, 32,13 mmol, 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. La solución resultante se diluyó con 100 mL de acetato de etilo. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 6,8 g (72%) de (2R)-3-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)fenil]-2-hidroxipropanoato de bencilo como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): 376 (M+H).

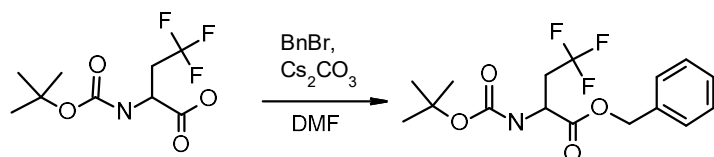
Ejemplo de Preparación 11: Preparación del monómero M17.

El monómero M17 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 11 a continuación.

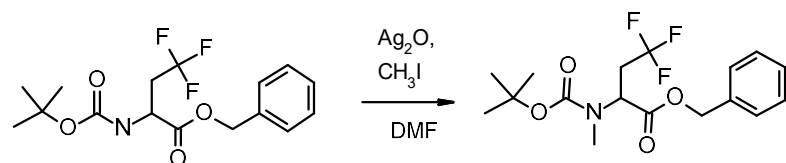
Esquema 11



Detalles Experimentales

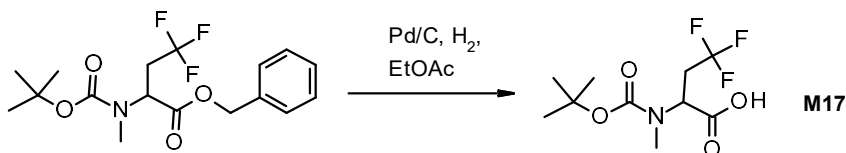


(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-4,4,4-trifluorobutanoato de bencilo: En un balón de 100 mL, se colocó N,N-dimetilformamida (15 mL), ácido 2-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-4,4,4-trifluorobutanoico (1,5 g, 5,83 mmol, 1,00 equiv), Cs_2CO_3 (5,7 g, 17,49 mmol, 3,00 equiv), BnBr (1,1 g, 6,43 mmol, 1,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 20 mL de agua, se extrajo con 3x30 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas se lavaron con 1x40 mL de salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). Esto resultó en 1,3 g (64%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-4,4,4-trifluorobutanoato de bencilo como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,40-7,34 (m, 5H), 5,25 (s, 2H), 4,60-4,59 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).



2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4,4-trifluorobutanoato de bencilo: En un balón de 250 mL, se colocó N,N-dimetilformamida (25 mL), 2-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-4,4,4-trifluorobutanoato de bencilo (3,1 g, 8,93 mmol, 1,00 equiv), Ag_2O (5,4 g), CH_3I (17 g, 119,77 mmol, 13,42 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 60°C. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se diluyó con 80 mL de agua, se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas se lavaron con 1x20 mL

de salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 2,8 g (87%) de 2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4,4-trifluorobutanoato de bencilo como un aceite amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,38-7,35 (m, 5H), 5,26-5,20 (m, 2H), 4,47-4,44 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 3H), 2,79-2,63 (m, 2H), 1,47-1,41 (m, 9H).

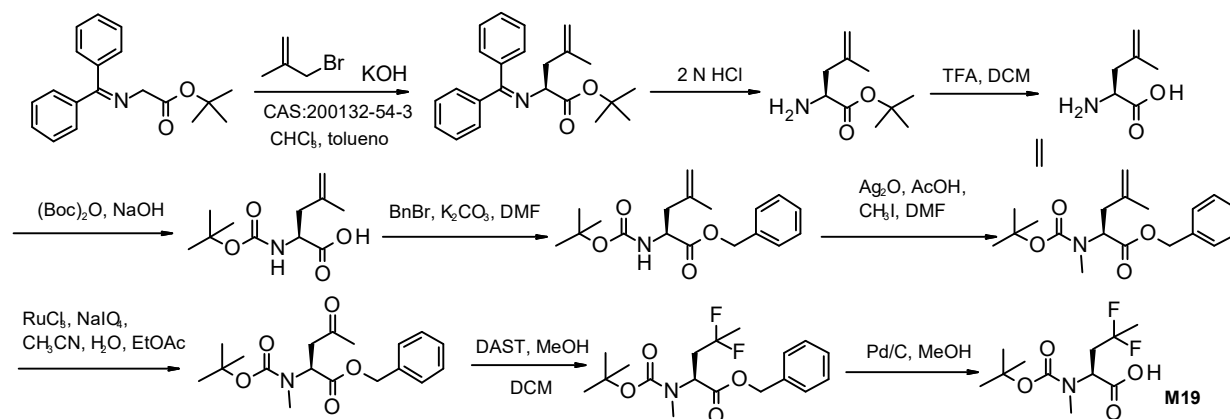


ácido 2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4,4-trifluorobutanoico (M17): En un balón de 100 mL, se colocó acetato de etilo (20 mL), 2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4,4-trifluorobutanoato de bencilo (3,1 g, 8,58 mmol, 1,00 equiv), paladio sobre carbono (300 mg), y se introdujo hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. Esto resultó en 2,1 g (90%) de ácido 2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4,4-trifluorobutanoico como un aceite amarillo.

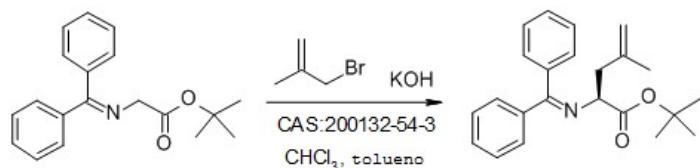
Ejemplo de Preparación 12: Preparación del monómero M19.

El monómero M19 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 12 a continuación.

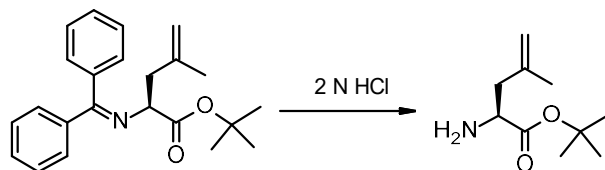
Esquema 12



Detalles Experimentales



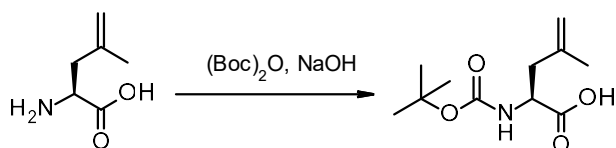
(2S)-2-[(difenilmetiliden)amino]-4-metilpent-4-enoato de tert-butilo: En un balón de 3 bocas de 500 mL, se colocó 2-[(difenilmetiliden)amino]acetato de tert-butilo (15 g, 50,78 mmol, 1,00 equiv), 1-bromopropan-2-ona (8,2 g, 59,86 mmol, 1,20 equiv), tolueno (150 mL), clorometano (65 mL). Luego se agregó CAS:200132-54-3 (1,57 g, 2,59 mmol, 0,05 equiv), en porciones a -20°C. A esto se agregó una solución de hidróxido de potasio (28,6 g, 510,71 mmol, 10,00 equiv) en agua (30 mL) por goteo con agitación a -20°C. La solución resultante se agitó durante 48 h a -20°C. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se lavó con agua (50 mL x 3) y salmuera (50 mL x 1). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, gel de sílice C18; fase móvil, CH₃CN/H₂O (NH₃H₂O 0,5%); Detector, UV 254 nm. Esto resultó en 12,0 g (68%) de (2S)-2-[(difenilmetiliden)amino]-4-metilpent-4-enoato de tert-butilo como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): 350 (M+H); ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,64-7,61 (m, 2 H), 7,45-7,28 (m, 6 H), 7,19-7,16 (m, 2 H), 4,74-4,72 (m, 2H), 4,10-4,06 (m, 1 H), 2,62-2,57 (m, 2 H), 1,52 (s, 3 H), 1,45 (s, 9 H).



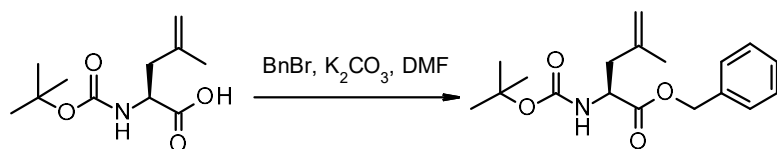
(2S)-2-amino-4-metilpent-4-enoato de tert-butilo: En un balón de 250 mL, se colocó una solución de (2S)-2-[(difenilmetiliden)amino]-4-metilpent-4-enoato de tert-butilo (10 g, 28,62 mmol, 1,00 equiv) en HCl 2N (100 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 3x30 mL de *n*-hexano y se combinó la fase acuosa. El valor del pH de la fase acuosa se ajustó a 9 con NaHCO₃(sat.). La solución resultante se extrajo con 4x30 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 3x30 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 4,2 g (79%) de (2S)-2-amino-4-metilpent-4-enoato de tert-butilo como un aceite amarillo claro. MS (ES, *m/z*): 186 (M+H).



ácido (2S)-2-amino-4-metilpent-4-enoico: En un balón de 250 mL, se colocó una solución de (2S)-2-amino-4-metilpent-4-enoato de tert-butilo (4,2 g, 22,67 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (20 mL), ácido trifluoroacético (10 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 3 g (crudo) de ácido (2S)-2-amino-4-metilpent-4-enoico como un aceite marrón. MS (ES, m/z): 128 (M-H).

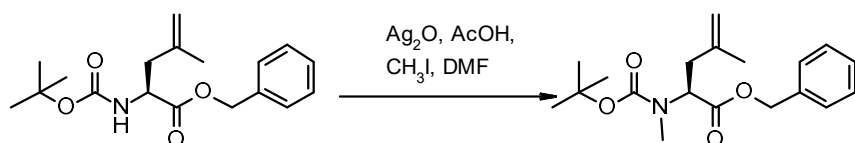


ácido (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil]amino]-4-metilpent-4-enoico: En un balón de 250 mL, se colocó una solución de ácido (2S)-2-amino-4-metilpent-4-enoico (3 g, 23,23 mmol, 1,00 equiv) en dioxano (100 mL), (Boc)₂O (7,5 g, 34,36 mmol, 1,50 equiv), una solución de hidróxido de sodio (3 g, 75,00 mmol, 3,00 equiv) en agua (5 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 2x20 mL de n-hexano y se combinó la fase acuosa. El valor del pH de la fase acuosa se ajustó a 6-5 con HCl (2N.). La solución resultante se extrajo con 3x30 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 3x30 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 3,5 g (66%) de ácido (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil]amino]-4-metilpent-4-enoico como un aceite amarillo claro. MS (ES, m/z): 228 (M-H).

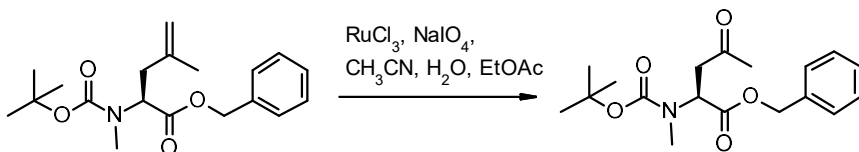


(2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil]amino]-4-metilpent-4-enoato de bencilo: En un balón de 250 mL, se colocó una solución de ácido (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil]amino]-4-metilpent-4-enoico (3,5 g, 15,27 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (80 mL), BnBr (3,2 g, 18,71 mmol, 1,20 equiv), carbonato de potasio (6,3 g, 45,58 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó

durante la noche a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de agua (100 mL). La solución resultante se extrajo con 3x40 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 3x30 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 4 g (82%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-4-metilpent-4-enoato de bencilo como un aceite amarillo claro. MS (ES, m/z): 320 (M+H); ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,39-7,33 (m, 5 H), 5,23-5,12 (m, 2 H), 4,96-4,94 (m, 1 H), 4,80 (d, $J=14,0$ Hz, 2 H), 4,47-4,46 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 1 H), 2,42-2,35 (m, 1 H), 1,73 (s, 3 H), 1,27 (s, 9 H).

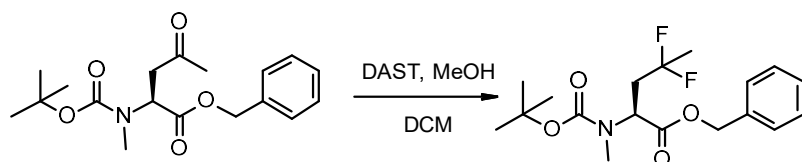


(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpent-4-enoato de bencilo: En un balón de 250 mL, se colocó una solución de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-4-metilpent-4-enoato de bencilo (5,2 g, 16,28 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (100 mL), Ag_2O (11,2 g, 3,00 equiv), AcOH (1 g, 16,65 mmol, 1,00 equiv), CH_3I (23 g, 162,04 mmol, 10,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con 3x70 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 2x50 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 4 g (74%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpent-4-enoato de bencilo como un aceite amarillo claro. MS (ES, m/z): 334 (M+H); ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,36 (s, 5 H), 5,23 (s, 2 H), 5,13-5,06 (m, 0,5 H), 4,83-4,73 (m, 2,5 H), 2,83-2,77 (m, 3H), 2,66-2,46 (m, 2 H), 1,78 (s, 3 H), 1,47-1,33 (m, 9 H).

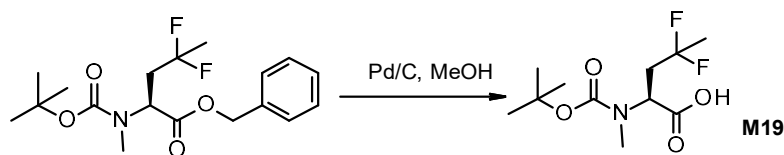


(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-oxopentanoato de bencilo: En un balón de 100 mL, se colocó una solución de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpent-4-enoato de bencilo (4 g, 12,00 mmol, 1,00 equiv) en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{EA}$ (mL), RuCl_3 (124 mg, 0,05

equiv), NaIO₄ (10,3 g, 4,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 3x60 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 3x30 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 3 g (75%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-oxopentanoato de bencilo como un aceite marrón claro. MS (ES, *m/z*): 336 (M+H); ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,35 (s, 5 H), 5,20-5,10 (m, 2 H), 4,70-4,66 (m, 1 H), 2,94-2,74 (m, 5H), 2,24-2,22 (m, 3 H), 1,49-1,31 (m, 9 H).



(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4-difluoropentanoato de bencilo: En un vial de 30 mL, se colocó una solución de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-oxopentanoato de bencilo (500 mg, 1,49 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (3 mL), metanol (0,01 mL). Luego se agregó DAST (1,5 mL) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de agua/hielo. El valor del pH de la solución se ajustó a 9 con NaHCO₃(sat.). La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de diclorometano y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 3x30 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 1,8 g (42%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4-difluoropentanoato de bencilo como un aceite amarillo. MS (ES, *m/z*): 338 (M+H); ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,37-7,33 (m, 5 H), 5,20-5,09 (m, 2 H), 4,82-4,59 (m, 1 H), 2,77-2,76 (m, 3H), 2,57-2,47 (m, 2 H), 1,72-1,57 (m, 3 H), 1,41-1,30 (m, 9 H).



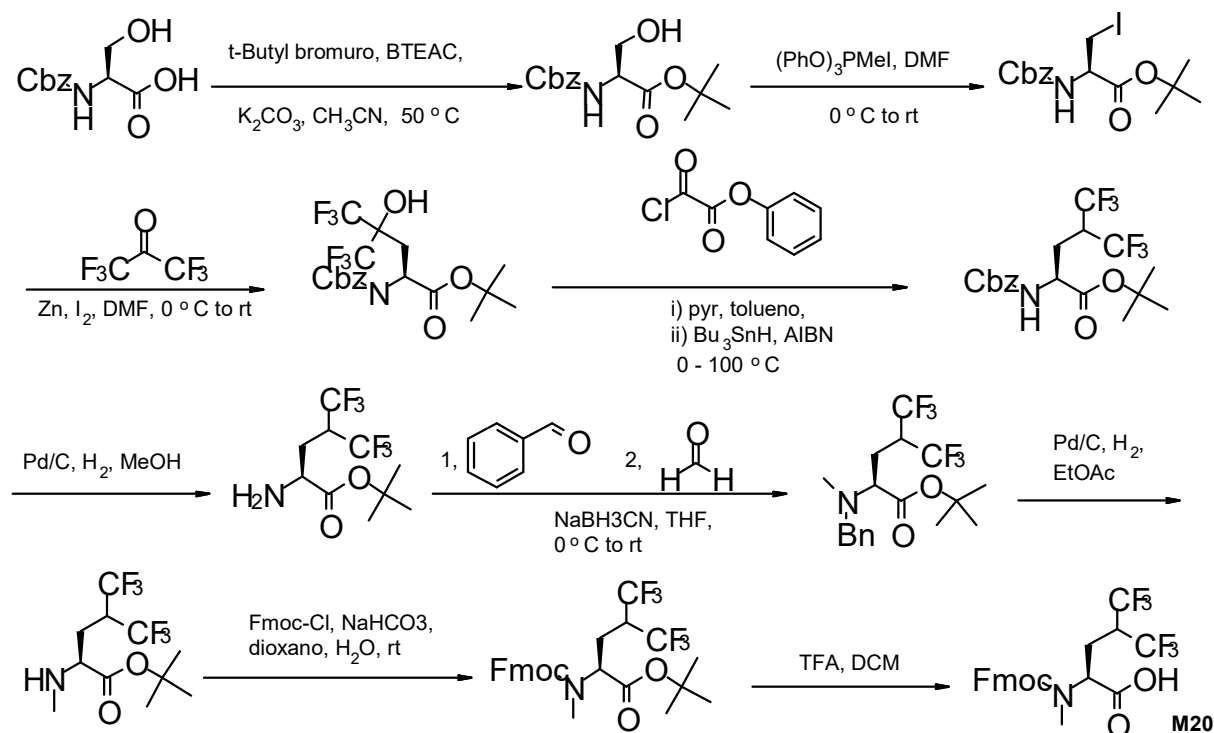
ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4-difluoropentanoico (M19): En un balón de 100 mL, se colocó una solución de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4-difluoropentanoato de bencilo (900 mg, 2,52 mmol, 1,00 equiv) en metanol (20 mL), paladio

sobre carbono (50 mg). Se introdujo hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. Esto resultó en 700 mg (crudo) de ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4-difluoropentanoico como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 268 (M+H).

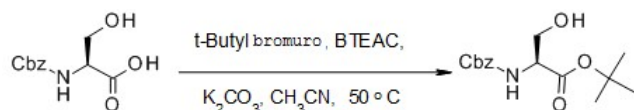
Ejemplo de Preparación 13: Preparación del monómero M20.

El monómero M20 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 13 a continuación.

Esquema 13

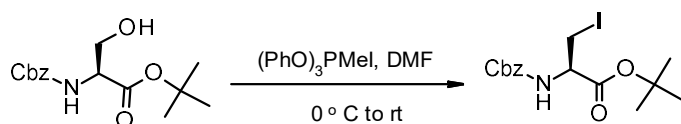


Detalles Experimentales

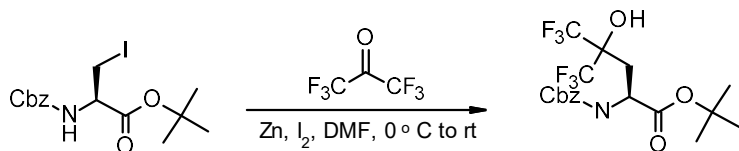


(2S)-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-hidroxiopropanoato de tert-butilo: En un balón de 2 L, se colocó ácido (2S)-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-hidroxiopropanoico (50 g, 209,01 mmol, 1,00 equiv), acetonitrilo (400 mL), peroxiformiato de potasio (180 g, 1,29 mol, 6,50 equiv), cloruro de benciltrietilamonio 47 g, 206,35 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 5h a temperatura ambiente. Luego se agregó 2-bromo-2-metilpropano (250 mL, 10,20

equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en 1,5 L de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 1x500 mL de H₂O. La fase orgánica se lavó con 2x400 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 39 g (63%) de (2S)-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-hidroxiopropanoato de tert-butilo como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): 296 (M+H).

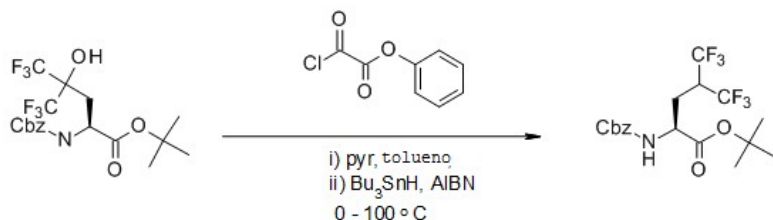


(2R)-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-iodopropanoato de tert-butilo: En un balón de 250 mL, se colocó N,N-dimetilformamida (150 mL), (2S)-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-hidroxiopropanoato de tert-butilo (20 g, 67,72 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó ioduro de metiltrifenoxifosfonio (43 g, 95,09 mmol, 1,30 equiv) en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C con a agua/baño de hielo. La reacción luego se detuvo por adición de 30 g de bicarbonato de sodio. La solución resultante se diluyó con 260 mL de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3x300 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas se lavaron con 2x200 mL de hidróxido de sodio acuoso (0,05 mol/L). Las fases orgánicas se lavaron con 1x200 mL de salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100-1:30). Esto resultó en 20 g (73%) de (2R)-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-iodopropanoato de tert-butilo como un aceite incoloro. MS (ES, *m/z*): 406 (M+H).



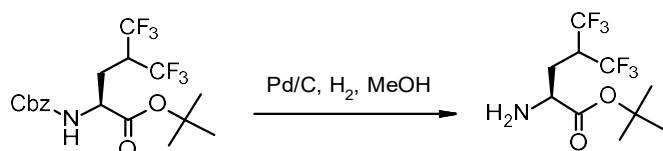
(2S)-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-4-(trifluorometil)pentanoato de *tert*-butilo: En un balón de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó N,N-dimetilformamida (50 mL), zinc (16 g, 244,61 mmol, 5,00 equiv), diiodano (1,25 g, 4,92 mmol, 0,10 equiv), la mezcla se agitó, luego la mezcla de reacción se tornó incolora, y se agregó (2R)-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-3-iodopropanoato de tert-butilo

(20 g, 49,35 mmol, 1,00 equiv) y I2 (1,25 g, 4,92 mmol, 0,10 equiv) a la mezcla de reacción. Luego se agregó una solución de hexafluoropropan-2-ona (100 mL, 3,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (50 mL) a -30°C. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 500 mL de hielo-agua. La solución resultante se extrajo con 3x200 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas se lavaron con 3x100 mL de salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC flash preparativa con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, gel de sílice C18; fase móvil, CH₃CN/H₂O=30% aumentando a CH₃CN/H₂O=65% a lo largo de 20 min; Detector, UV 220 nm. Esto resultó en 17 g (77%) de (2S)-2-[[[(benciloxi)carbonil] amino]-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-4-(trifluorometil)pentanoato de tert-butilo como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): 446 (M+H); ¹H RMN(300 MHz, CDCl₃): δ 7,52-7,3 (m, 5H), 6,15-5,80 (br, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,52-4,40 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).

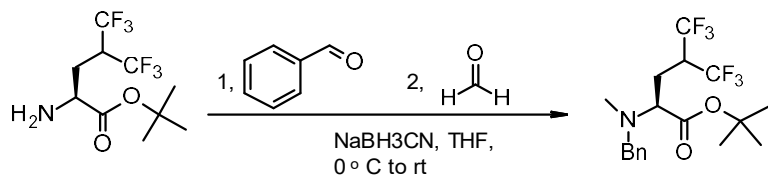


(2S)-2-[[[(benciloxi)carbonil] amino]-5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentanoato de tert-butilo: En un balón de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tolueno (50 mL), (2S)-2-[[[(benciloxi)carbonil] amino]-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-4-(trifluorometil)pentanoato de tert-butilo (12,34 g, 27,71 mmol, 1,00 equiv), 2-cloro-2-oxoacetato de fenilo (7,4 g, 40,09 mmol, 1,45 equiv). Luego se agregó piridina (3 g, 37,93 mmol, 1,40 equiv) por goteo con agitación a 0°C durante 1 hora. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. A esto se agregó AIBN (1,8 g, 10,96 mmol, 0,40 equiv) y el producto crudo se colocó con hidruro de tributilestano (14,4 g, 49,65 mmol, 1,80 equiv) y tolueno a 100°C en un baño de aceite. La solución resultante se agitó durante 1 h a 100°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. La solución resultante se diluyó con 100 mL de éter. La reacción luego se detuvo por adición de 30 g de KF/Al₂O₃. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100-1:30). El producto crudo se purificó mediante

HPLC flash preparativa con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, gel de sílice C18; fase móvil, CH₃CN/H₂O=40% aumentando a CH₃CN/H₂O=78% a lo largo de 20 min; Detector, UV 254 nm. Esto resultó en 1,2 g (10%) de (2S)-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentanoato de tert-butilo como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): 430 (M+H); ¹H RMN: (300MHz, CDCl₃, *ppm*): 7,46-7,31 (m, 5H), 5,46-5,30 (br, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,50-4,30 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 1H), 2,45-2,00 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

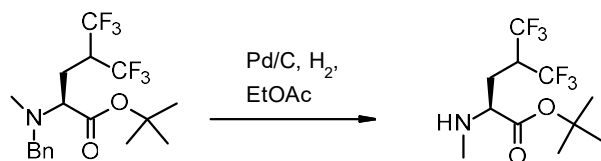


(2S)-2-amino-5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentanoato de tert-butilo: En un balón de 100 mL, se colocó paladio sobre carbono (400 mg), metanol (40 mL), (2S)-2-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentanoato de tert-butilo (2,1 g, 4,89 mmol, 1,00 equiv), y se introdujo hidrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 1,4 g (97%) de (2S)-2-amino-5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentanoato de tert-butilo como un aceite incoloro. MS (ES, *m/z*): 296 (M+H).

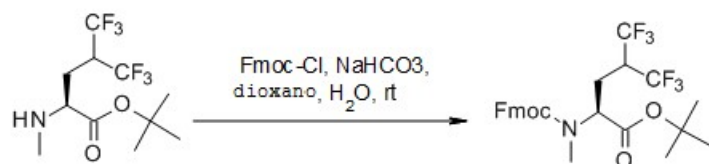


(2S)-2-[bencil(metil)amino]-5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentanoato de tert-butilo: En un balón de 250 mL, se colocó tetrahidrofurano (40 mL), (2S)-2-amino-5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentanoato de tert-butilo (1,35 g, 4,57 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó benzaldehído (1,17 g, 11,03 mmol, 2,50 equiv) por goteo a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A esto se agregó NaBH₃CN (820 mg, 13,23 mmol, 3,00 equiv) en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se agregó formaldehído (330 mg, 10,99 mmol, 2,50 equiv) en porciones a 0°C. A esto se agregó NaBH₃CN (820 mg, 13,23 mmol, 3,00 equiv) en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter:n-hexano=1:1). Esto resultó en 800 mg (44%) de (2S)-2-[bencil(metil)amino]-

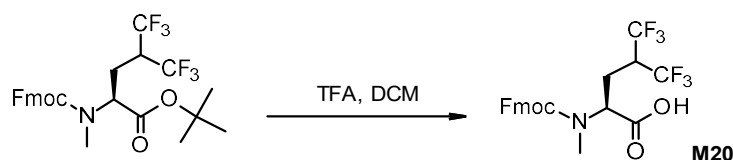
5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentanoato de tert-butilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 400 (M+H).



(2S)-5,5,5-trifluoro-2-(metilamino)-4-(trifluorometil)pentanoato de tert-butilo: En un balón de 50 mL, se colocó (2S)-2-[bencil(metil)amino]-5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentanoato de tert-butilo (240 mg, 0,60 mmol, 1,00 equiv), acetato de etilo (10 mL), paladio sobre carbono (50 mg). Se introdujo H₂ (gas). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Esto resultó en 130 mg (70%) de (2S)-5,5,5-trifluoro-2-(metilamino)-4-(trifluorometil)pentanoato de tert-butilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 310 (M+H).



(2S)-2-[[9H-fluoren-9-ilmetoxi]carbonil](metilamino)-5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentanoato de tert-butilo: En un balón de 8 mL, se colocó dioxano (2 mL), agua (1 drop), (2S)-5,5,5-trifluoro-2-(metilamino)-4-(trifluorometil)pentanoato de tert-butilo (130 mg, 0,42 mmol, 1,00 equiv), NaHCO₃ (43 mg, 0,51 mmol, 1,20 equiv), cloroformiato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (120 mg, 0,46 mmol, 1,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc:PE=1:5). Esto resultó en 150 mg (67%) de (2S)-2-[[9H-fluoren-9-ilmetoxi]carbonil](metilamino)-5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentanoato de tert-butilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 554 (M+Na).



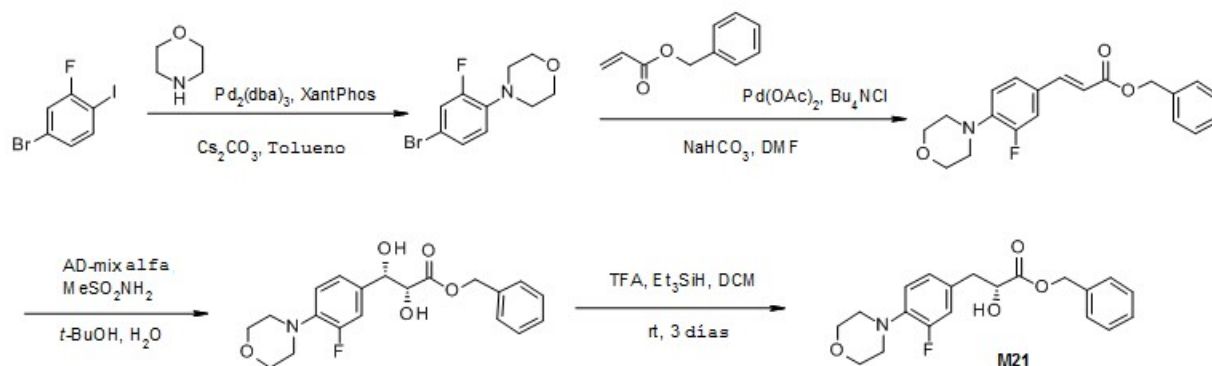
ácido (2S)-2-[[9H-fluoren-9-ilmetoxi]carbonil](metilamino)-5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentanoico (M20): En un balón de 50 mL, se colocó diclorometano (10 mL), (2S)-2-[[9H-fluoren-9-ilmetoxi]carbonil](metilamino)-5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentanoato de tert-butilo (150 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó ácido

trifluoroacético (3 mL) por goteo con agitación. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 210 mg de ácido (2S)-2-[[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil](metil)amino]-5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentanoico como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 476 (M+H); ^1H RMN: (300MHz, CDCl_3 , ppm): 7,82-7,78 (m, 2H), 7,63-7,50 (m, 2H), 7,47-7,30 (m, 4H), 4,82-4,30 (m, 5H), 2,90-2,78 (m, 3H), 2,60-2,20 (m, 2H).

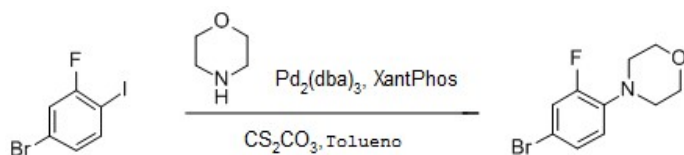
Ejemplo de Preparación 14: Preparación del monómero M21.

El monómero M21 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 14 a continuación.

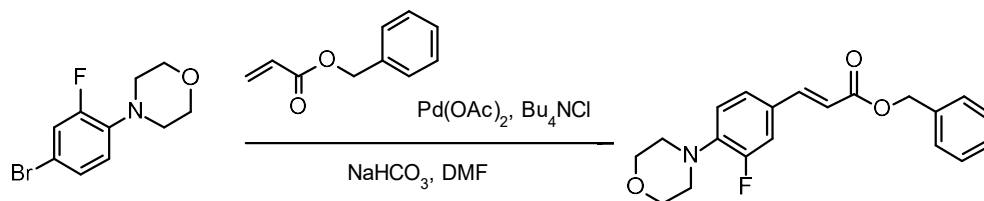
Esquema 14



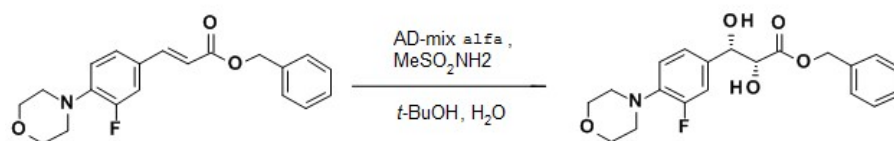
Detalles Experimentales



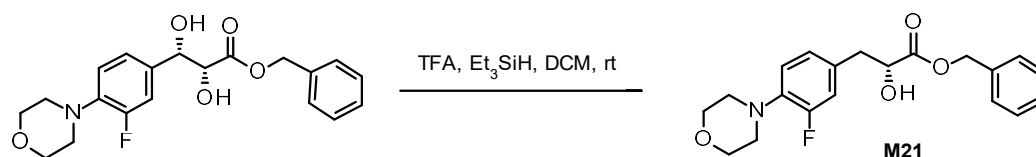
4-(4-Bromo-2-fluorofenil)morfolina: En un balón de 1 L purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-iodobenceno (15 g, 49,85 mmol, 1,00 equiv) en tolueno (300 mL), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,3 g, 1,42 mmol, 0,03 equiv), Cs_2CO_3 (41 g, 125,45 mmol, 2,50 equiv), XantPhos (2,9 g, 5,01 mmol, 0,10 equiv), morfolina (4,3 g, 49,36 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C . La reacción luego se detuvo por adición de 150 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15). Esto resultó en 10,5 g (81%) de 4-(4-bromo-2-fluorofenil)morfolina como un sólido amarillo. MS (ES, m/z): 260 (M+H).



(2E)-3-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-enoato de bencilo: En un balón de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4-(4-bromo-2-fluorofenil)morfolina (1,25 g, 4,81 mmol, 1,00 equiv), Pd(OAc)₂ (50 mg, 0,22 mmol, 0,05 equiv), una solución de bicarbonato de sodio (810 mg, 9,64 mmol, 2,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (30 mL), Bu₄NCl (2,7 g, 9,72 mmol, 2,00 equiv), prop-2-enoato de bencilo (1,6 g, 9,87 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 36 h a 100°C. La reacción luego se detuvo por adición de agua. La solución resultante se extrajo con 4x100 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 3x60 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto resultó en 10,5 g (80%) de (2E)-3-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-enoato de bencilo como un sólido amarillo. MS (ES, *m/z*): 342 (M+H).



(2R,3S)-3-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-2,3-dihidroxiopropanoato de bencilo: En un balón de 3 bocas de 250 mL, se colocó una solución de mezcla AD- α (12,3 g) en *tert*-butanol/H₂O (60:60 mL). Luego se agregó (2E)-3-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-enoato de bencilo (3 g, 8,79 mmol, 1,00 equiv), en porciones a 0°C. A esto se agregó MeSO₂NH₂ (1,23 g, 1,00 equiv), en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de Na₂SO₃. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 3x60 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto resultó en 9,5 g (72%) de (2R,3S)-3-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-2,3-dihidroxiopropanoato de bencilo como un aceite amarillo. MS (ES, *m/z*): 376 (M+H).

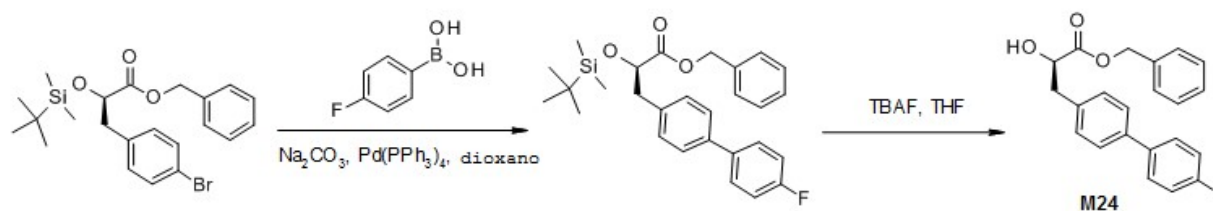


(2R)-3-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-2-hidroxiopropanoato de bencilo (M21): En un vial de 40 mL, se colocó una solución de (2R, 3S)-3-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-2,3-dihidroxiopropanoato de bencilo (900 mg, 2,40 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (2 mL), Et₃SiH (4 mL), ácido trifluoroacético (2 mL). La solución resultante se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3x80 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 3x60 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Esto resultó en 4,1 g (48%) de (2R)-3-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-2-hidroxiopropanoato de bencilo como un aceite rojizo. MS (ES, *m/z*): 360 (M+H).

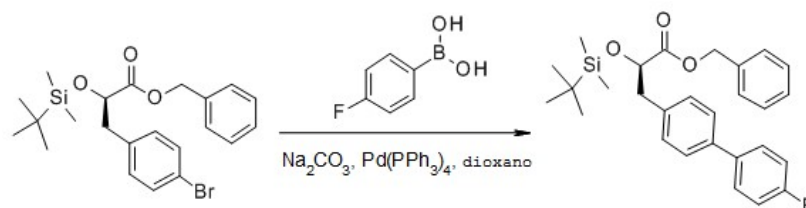
Ejemplo de Preparación 15: Preparación del monómero M24.

El monómero M24 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 15 a continuación.

Esquema 15

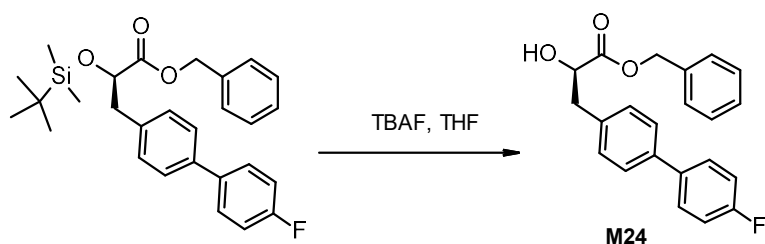


Detalles Experimentales



(2R)-2-[(tert-butildimetilsilil)oxi]-3-[4-(4-fluorofenil)fenil]propanoato de bencilo: En un balón de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido (4-fluorofenil)borónico (1 g, 7,15 mmol, 1,50 equiv), dioxano (20 mL), agua (2 mL), (2R)-3-(4-

bromofenil)-2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]propanoato de bencilo (2 g, 4,45 mmol, 1,00 equiv), carbonato de sodio (1,2 g, 11,32 mmol, 2,50 equiv), Pd(PPh₃)₄ (250 mg, 0,22 mmol, 0,05 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a 70°C. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con éter de petróleo. Esto resultó en 2,1 g (crudo) de (2R)-2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3-[4-(4-fluorofenil)fenil]propanoato de bencilo como un aceite incoloro. ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,70-7,54 (m, 4 H), 7,45 (d, J=4,2 Hz, 1 H), 7,39-7,25 (m, 8 H), 7,16 (d, J=4,2 Hz, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,53-4,47 (m, 1 H), 3,06-2,86 (m, 2 H), 0,73 (s, 9 H), -0,13 (s, 3 H), -0,23 (s, 3 H).

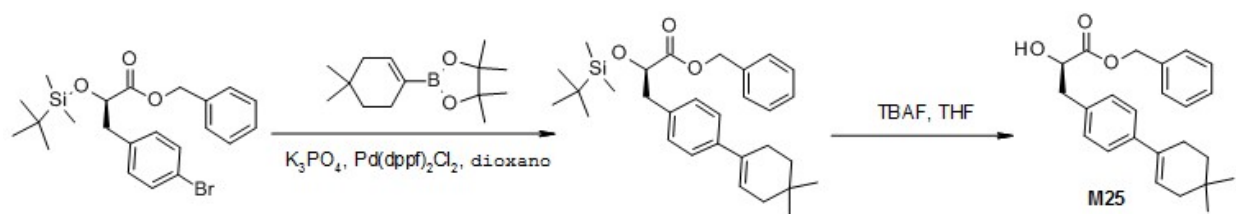


(2R)-3-[4-(4-fluorofenil)fenil]-2-hidroxipropanoato de bencilo (M24): Se mezcló (2R)-2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3-[4-(4-fluorofenil)fenil]propanoato de bencilo (2,1 g, 4,52 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (50 mL). Luego se agregó TBAF (1,5 g, 5,74 mmol, 1,30 equiv) en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante 40 min a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3x60 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 3x50 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 1,2 g (76%) de (2R)-3-[4-(4-fluorofenil)fenil]-2-hidroxipropanoato de bencilo como un sólido crudo blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,56-7,51 (m, 2 H), 7,46-7,32 (m, 7 H), 7,25-7,22 (m, 2 H), 7,17-7,11 (m, 2 H), 5,27-5,15 (m, 2 H), 4,53-4,47 (m, 1 H), 3,12-2,92 (m, 2 H).

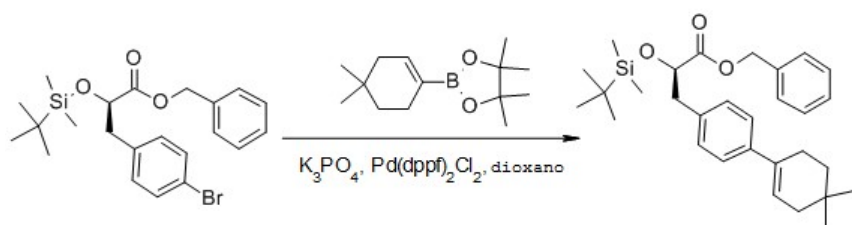
Ejemplo de Preparación 16: Preparación del monómero M25.

El monómero M25 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 16 a continuación.

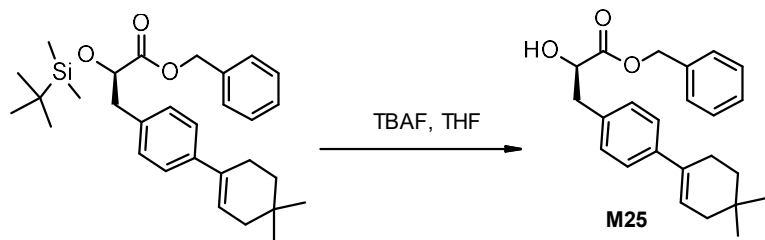
Esquema 16



Detalles Experimentales



(2R)-2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3-[4-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)fenil]propanoato de bencilo: En un balón de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (2R)-3-(4-bromofenil)-2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]propanoato de bencilo (1,58 g, 3,52 mmol, 1,00 equiv), 2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1 g, 4,23 mmol, 1,20 equiv), K_3PO_4 (1,86 g, 8,76 mmol, 2,50 equiv), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (130 mg, 0,18 mmol, 0,05 equiv), dioxano (25 mL), agua (2,5 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 75°C. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto resultó en 1,5 g (89%) de (2R)-2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3-[4-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)fenil]propanoato de bencilo como un aceite amarillo. ^1H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 7,40-7,28 (m, 7 H), 7,17 (d, $J=4,0$ Hz, 2 H), 6,07 (t, $J=3,9$ Hz, 1 H), 5,23- 5,13 (m, 2 H), 4,44-4,40 (m, 1 H), 3,13-3,08 (m, 1 H), 2,98-2,91 (m, 1 H), 2,47-2,42 (m, 2 H), 2,04-2,03 (m, 2 H), 1,57 (t, $J=6,1$ Hz, 2 H), 1,01 (s, 6 H), 0,85 (s, 9 H), -0,07 (s, 3 H), -0,15 (s, 3 H).



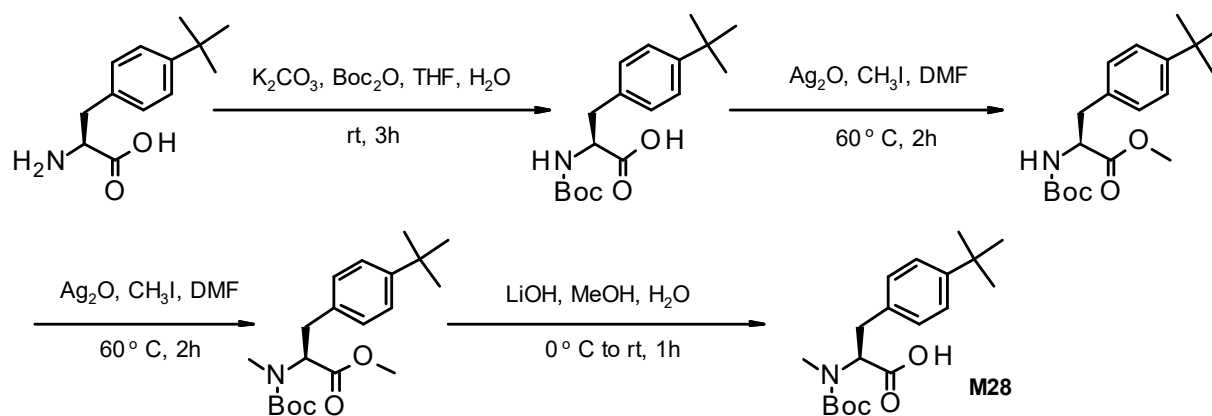
(2R)-3-[4-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)fenil]-2-hidroxipropanoato de bencilo (M25): En un balón de 3 bocas de 100 mL, se colocó (2R)-2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-3-[4-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)fenil]propanoato de bencilo (1,5 g, 3,13 mmol, 1,00 equiv),

tetrahidrofurano (25 mL). Luego se agregó una solución de TBAF (980 mg, 3,75 mmol, 1,20 equiv) en tetrahidrofurano (5 mL) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de 12 mL de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3x25 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x30 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). Esto resultó en 1 g (88%) de (2*R*)-3-[4-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)fenil]-2-hidroxiopropanoato de bencilo como un aceite amarillo. MS (ES, *m/z*): 365 (M+H); ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,41-7,28 (m, 7 H), 7,11 (d, *J*=4,0 Hz, 2 H), 6,08-6,06 (m, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,53-4,49 (m, 1 H), 3,20-3,09 (m, 1 H), 3,02-2,98 (m, 1 H), 2,45-2,40 (m, 2 H), 2,02-2,00 (m, 2 H), 1,60-1,52 (m, 2 H), 0,99 (s, 6 H).

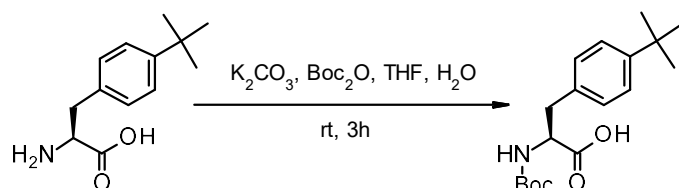
Ejemplo de Preparación 17: Preparación del monómero M28.

El monómero M28 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 17 a continuación.

Esquema 17

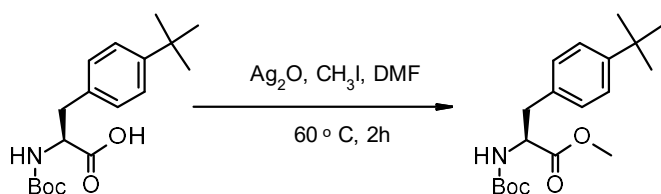


Detalles Experimentales

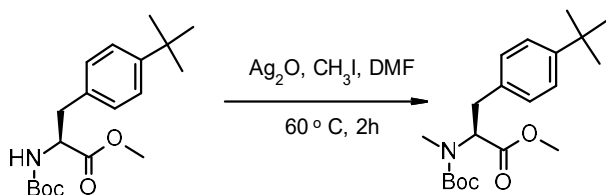


ácido (2*S*)-2-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino]-3-(4-*tert*-butilfenil)propanoico: En un balón de 250 mL, se colocó tetrahidrofurano (140 mL), ácido (2*S*)-2-amino-3-(4-*tert*-butilfenil)propanoico (7 g, 31,63 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó una solución de carbonato de potasio (10,9 g,

78,87 mmol, 2,50 equiv) en H₂O (25 mL) por goteo con agitación a 0°C. A esto se agregó una solución de Boc₂O (10,2 g, 46,74 mmol, 1,50 equiv) en tetrahidrofurano (5 mL) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 6 con cloruro de hidrógeno (3 mol/L). La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas se lavaron con 3x50 mL de salmuera. Las fases se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 14 g de ácido (2S)-2-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino]-3-(4-*tert*-butilfenil)propanoico como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): 322 (M+H).

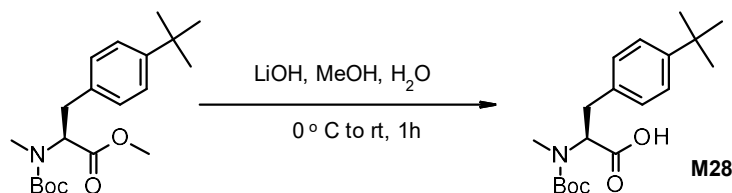


(2S)-2-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino]-3-(4-*tert*-butilfenil)propanoato de metilo: En un balón de 100 mL, se colocó N,N-dimetilformamida (80 mL), ácido (2S)-2-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino]-3-(4-*tert*-butilfenil)propanoico (10,1 g, 31,42 mmol, 1,00 equiv), Ag₂O (14,6 g, 2,00 equiv), CH₃I (5,4 g, 38,04 mmol, 1,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 60°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. La solución resultante se diluyó con 200 mL de hielo-agua. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas se lavaron con 3x50 mL de salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 11,7 g (crudo) de (2S)-2-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino]-3-(4-*tert*-butilfenil)propanoato de metilo como un aceite amarillo claro. MS (ES, *m/z*): 336 (M+H).



(2S)-2-[[*(tert*-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-(4-*tert*-butilfenil)propanoato de metilo: En un balón de 3 bocas de 250 mL, se colocó N,N-dimetilformamida (150 mL), (2S)-2-[[*(tert*-butoxi)carbonil]amino]-3-(4-*tert*-butilfenil)propanoato de metilo (11,7 g, 34,88 mmol, 1,00 equiv), Ag₂O (16 g, 3,00 equiv), CH₃I (14,7 g, 103,56 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante

se agitó durante 2 h a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió. La solución resultante se diluyó con 400 mL de hielo-agua. La solución resultante se extrajo con 3x300 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas se lavaron con 3x100 mL de salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 13,7 g (crudo) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-(4-tert-butilfenil)propanoato de metilo como un aceite amarillo claro.



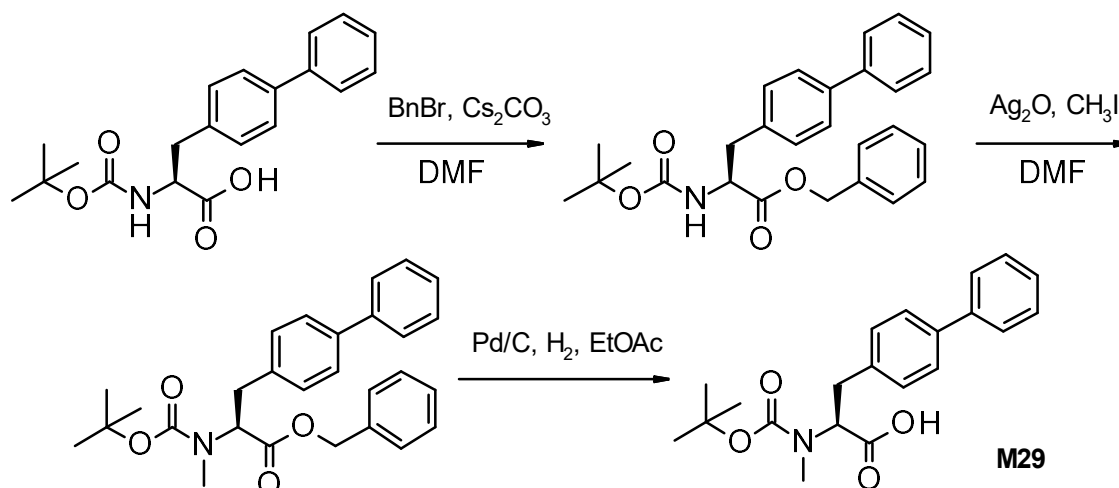
ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-(4-tert-butilfenil)propanoico (M28):

En un balón de 500 mL, se colocó metanol (200 mL), (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-(4-tert-butilfenil)propanoato de metilo (13,7 g, 39,20 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó una solución de LiOH (9,4 g, 392,48 mmol, 10,00 equiv) en H₂O (40 mL) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El valor del pH de la solución se ajustó a 7 con cloruro de hidrógeno (12 mol/L). La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de diclorometano, las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 10 g (76%) de ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-(4-tert-butilfenil)propanoico como un aceite incoloro. MS (ES, *m/z*): 336(Ms+H); ¹H RMN(300 MHz,CDCl₃): δ 7,33-7,27 (m, 2H), 7,17-7,11(m, 2H), 4,90-4,63 (m, 1H), 3,35-3,23 (m, 1H), 3,15-2,89 (m, 1H), 2,75 (d, *J*=22,8Hz, 3H),1,47-1,23 (m, 18H).

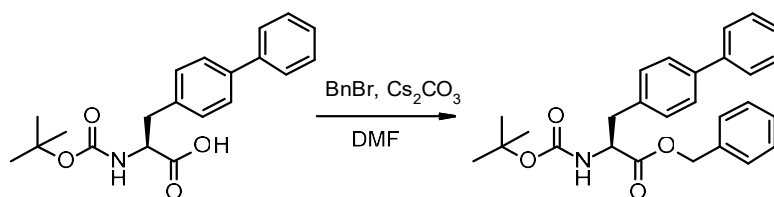
Ejemplo de Preparación 18: Preparación del monómero M29.

El monómero M29 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 18 a continuación.

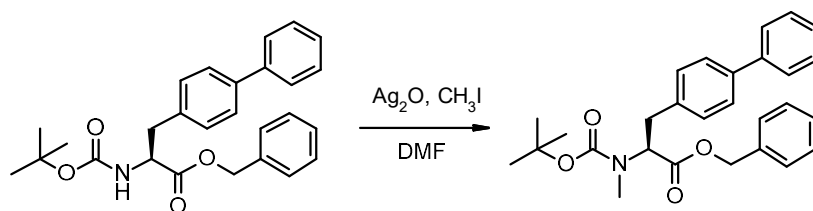
Esquema 18



Detalles Experimentales

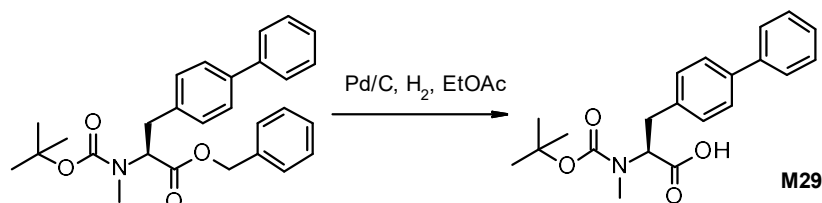


(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonyl]amino]-3-(4-fenilfenil)propanoato de bencilo: En un balón de 100 mL, se colocó N,N-dimetilformamida (20 mL), ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonyl]amino]-3-(4-fenilfenil)propanoico (3 g, 8,79 mmol, 1,00 equiv), Cs_2CO_3 (9 g, 27,62 mmol, 3,14 equiv), BnBr (1,6 g, 9,36 mmol, 1,06 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. La solución resultante se extrajo con 3x30 mL de acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Esto resultó en 4,5 g de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonyl]amino]-3-(4-fenilfenil)propanoato de bencilo como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 432(M+H); $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,59-7,11(m, 14H), 5,23-5,19(m, 2H), 5,05-5,04(m, 0,5H), 4,72-4,65(m, 0,5H), 3,15-3,14(m, 2H), 1,44(s, 9H).



(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonyl](metil)amino]-3-(4-fenilfenil)propanoato de bencilo: Se mezcló (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonyl]amino]-3-(4-fenilfenil)propanoato de bencilo (4,5 g, 10,43

mmol, 1,00 equiv), Ag₂O (4,8 g), CH₃I (7,4 g, 52,13 mmol, 5,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a 60°C. Los sólidos se separaron por filtración. La solución resultante se extrajo con 3x30 mL de acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto resultó en 2,4 g (52%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-(4-fenilfenil)propanoato de bencilo como un aceite incoloro. MS (ES, *m/z*): 446 (M+H); ¹H RMN(300 MHz, CD₃OD): δ 7,59-7,28(m, 14H), 5,22(s, 2H), 4,80-4,71(m, 1H), 3,37-3,11(m, 2H), 2,71(s, 3H), 1,48-1,45(m, 9H)

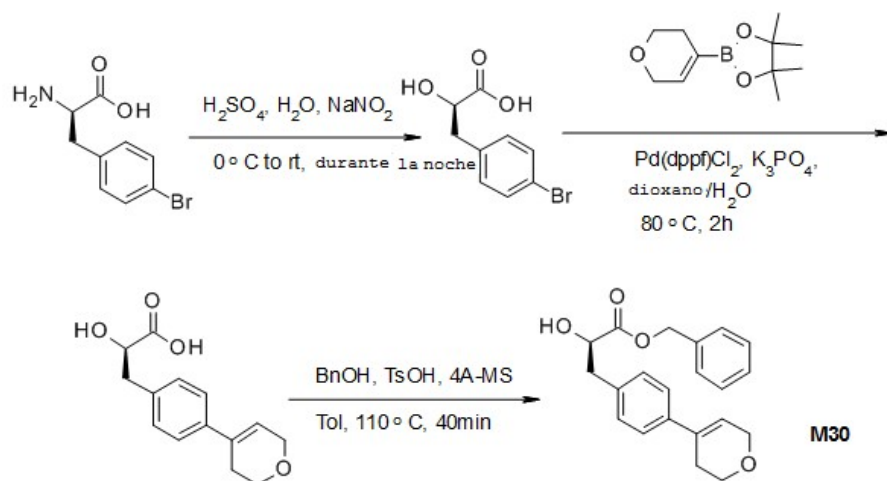


ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-(4-fenilfenil)propanoico (M29): En un balón de 100 mL, se colocó acetato de etilo (10 mL), (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-(4-fenilfenil)propanoato de bencilo (2,4 g, 5,39 mmol, 1,00 equiv), paladio sobre carbono (0,4 g), hidrógeno (gaseoso, suficiente). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. Esto resultó en 1,4 g (73%) de ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-(4-fenilfenil)propanoico como un aceite incoloro.

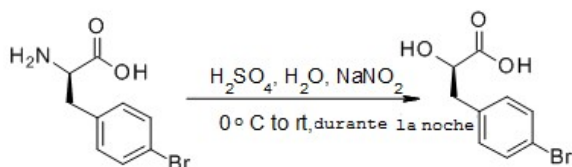
Ejemplo de Preparación 19: Preparación del monómero M30.

El monómero M30 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 19 a continuación.

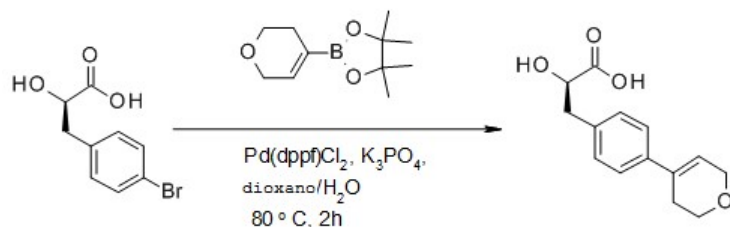
Esquema 19



Detalles Experimentales

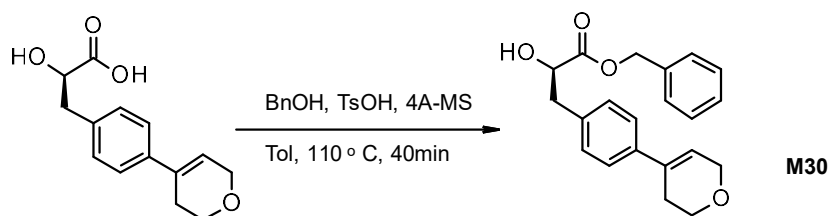


ácido (2R)-3-(4-bromofenil)-2-hidroxiopropanoico: En un balón de 4 bocas de 5 L, se colocó ácido sulfúrico/H₂O (0,5mol/L)(3,2 L), ácido (2R)-2-amino-3-(4-bromofenil)propanoico (100 g, 409,69 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó una solución de NaNO₂ (350 g, 5,07 mol, 12,38 equiv) en H₂O (500 mL) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron mediante filtración. El sólido se secó en un horno bajo presión reducida. Esto resultó en 146 g (73%) de ácido (2R)-3-(4-bromofenil)-2-hidroxiopropanoico como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): 243(M-H).



ácido (2R)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil]-2-hidroxiopropanoico: En un balón de 1 L purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó dioxano (500 mL), H₂O (50 mL), ácido (2R)-3-(4-bromofenil)-2-hidroxiopropanoico (30 g, 122,41 mmol, 1,00 equiv), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (40 g, 190,41 mmol, 1,60 equiv), K₃PO₄ (65 g, 306,21 mmol, 2,50 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (4,5 g, 6,15 mmol, 0,05 equiv). La

solución resultante se agitó durante 2 h a 75°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en 100 mL de éter. Los sólidos se separaron por filtración. Los sólidos se disolvieron en 10 mL de H₂O y 500 mL de THF. El valor del pH de la solución se ajustó a 4-5 con cloruro de hidrógeno (12 mol/L). Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 28 g (92%) de ácido (2R)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil]-2-hidroxiopropanoico como un sólido marrón claro. MS (ES, *m/z*): 249(M+H).

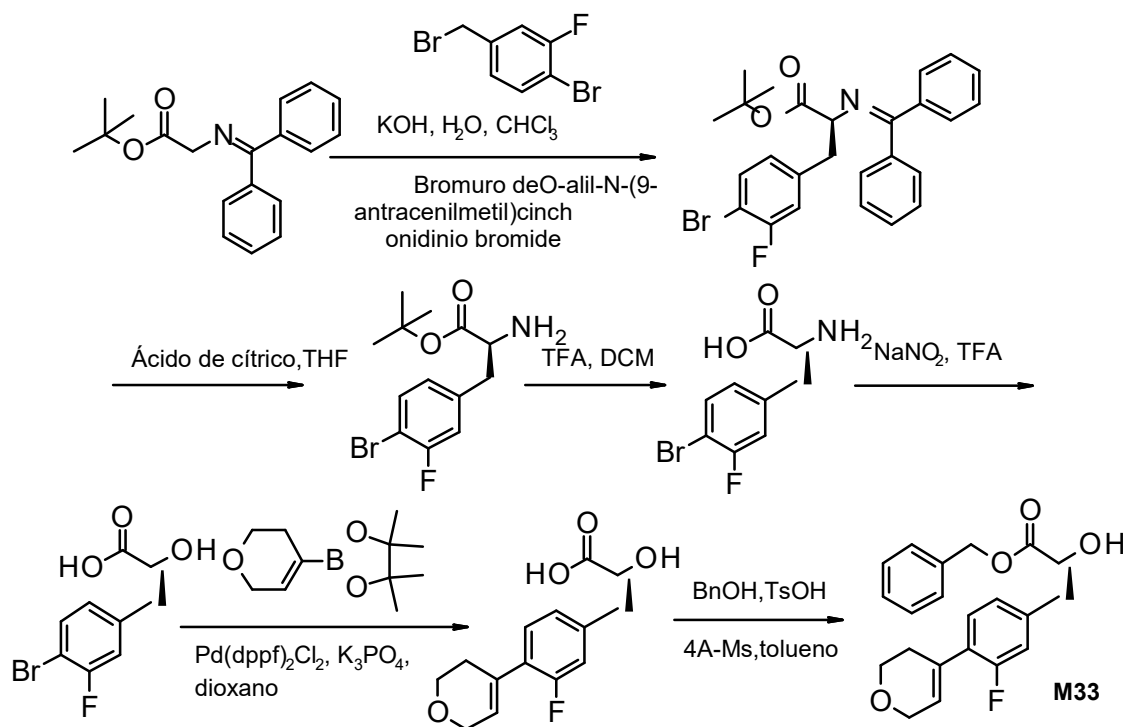


(2R)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil]-2-hidroxiopropanoato de bencilo (M30): En un balón de 500 mL, se colocó tolueno (300 mL), ácido (2R)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil]-2-hidroxiopropanoico (9 g, 36,25 mmol, 1,00 equiv), fenilmetanol (10,3 g, 95,25 mmol, 2,50 equiv), TsOH (2 g, 11,61 mmol, 0,30 equiv), 4A-MS (5,4 g). La solución resultante se agitó durante 40 min a 110°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10-1:3). Esto resultó en 24 g (98%) de (2R)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil]-2-hidroxiopropanoato de bencilo como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): 339 (M+H); ¹H RMN(300 MHz,CDCl₃): δ 7,62-7,30(m, 7H), 7,13(d, *J*=8,4Hz, 2H), 6,12-6,10(m,1H), 5,24(s,2H), 4,52-4,48(m,1H), 4,35-4,32(m,2H), 3,96-3,92(m,2H), 3,16-2,95(m, 2H), 2,67-2,49(m,2H).

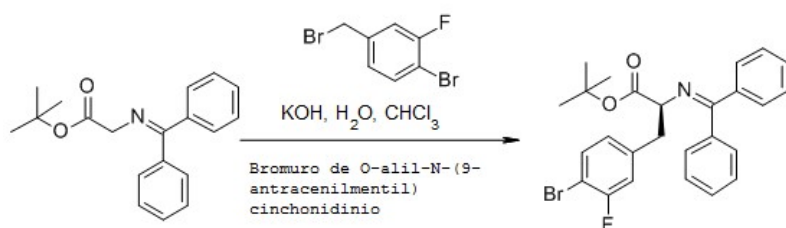
Ejemplo de Preparación 20: Preparación del monómero M33.

El monómero M33 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 20 a continuación.

Esquema 20

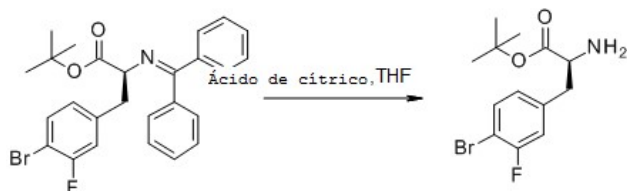


Detalles Experimentales

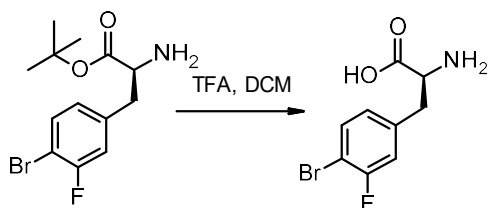


(2S)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-[(difenilmetiliden)amino]propanoato de tert-butilo: En un balón de 1000 mL de 3 bocas, se colocó 2-[(difenilmetiliden)amino]acetato de tert-butilo (30 g, 101,57 mmol, 1,00 equiv), tolueno (315 mL), una solución de 1-bromo-4-(bromometil)-2-fluorobenceno (54 g, 201,55 mmol, 1,98 equiv) en cloroformo (135 mL), bromuro de O-alil-N-(9-antracenilmetil)cinchonidinio (1,1 g, 2,09 mmol, 0,02 equiv), hidróxido de potasio (56 g, 998,04 mmol, 9,83 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 días a -20°C . La solución resultante se diluyó con 1000 mL de EA. La mezcla resultante se lavó con 3x1000 mL de H_2O . La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna en fase reversa C18 con $\text{H}_2\text{O/ACN}$ (1/9). Esto resultó en 28 g (57%) de (2S)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-[(difenilmetiliden)amino]propanoato de tert-butilo como un aceite amarillo claro. MS (ES, m/z):

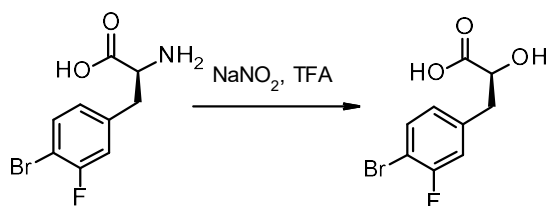
482 (M+H).



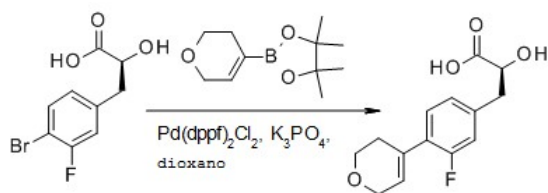
(2S)-2-amino-3-(4-bromo-3-fluorofenil)propanoato de tert-butilo: En un balón de 3 bocas de 2 L, se colocó (2S)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-[(difenilmetiliden)amino]propanoato de tert-butilo (28 g, 58,04 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (580 mL), ácido cítrico (580 mL). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. La solución resultante se diluyó con 1000 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x200 mL de éter y las fases acuosas se combinaron. El valor del pH de la fase acuosa se ajustó a 8 con bicarbonato de sodio y se extrajo con 3x300 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 14,8 g (80%) de (2S)-2-amino-3-(4-bromo-3-fluorofenil)propanoato de tert-butilo como un aceite amarillo claro. MS (ES, m/z): 318 (M+H).



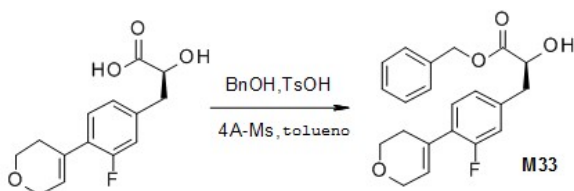
ácido (2S)-2-amino-3-(4-bromo-3-fluorofenil)propanoico: En un balón de 500 mL, se colocó (2S)-2-amino-3-(4-bromo-3-fluorofenil)propanoato de tert-butilo (5,9 g, 18,54 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (200 mL), ácido trifluoroacético (21 g, 185,77 mmol, 10,02 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna en fase reversa C18 con H₂O/ACN (1/3). Esto resultó en 5,4 g (crudo) de ácido (2S)-2-amino-3-(4-bromo-3-fluorofenil)propanoico como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 262 (M+H).



ácido (2S)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-hidroxipropanoico: En un balón de 3 bocas de 500 mL, se colocó ácido (2S)-2-amino-3-(4-bromo-3-fluorofenil)propanoico (5,4 g, 20,60 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (28,3 g, 250,35 mmol, 12,15 equiv), agua (180 mL), y se agregó una solución de NaNO₂ (17,1 g, 247,83 mmol, 12,03 equiv) en agua (180 mL) lentamente. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron mediante filtración. Esto resultó en 3,1 g (57%) de ácido (2S)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-hidroxipropanoico como un sólido amarillo claro.



ácido (2S)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluorofenil]-2-hidroxipropanoico: En un balón de 3 bocas de 500 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido (2S)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-hidroxipropanoico (3 g, 11,40 mmol, 1,00 equiv), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,8 g, 22,85 mmol, 2,00 equiv), K₃PO₄ (7,28 g, 34,30 mmol, 3,01 equiv), dioxano (180 mL), agua (18 mL), Pd(dppf)Cl₂ (1,67 g, 2,28 mmol, 0,20 equiv). La solución resultante se agitó durante 5 h a 80°C. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. La mezcla resultante se diluyó con 900 mL de éter. Los sólidos se recogieron mediante filtración. Los sólidos se disolvieron en 200 mL de tetrahidrofurano. El valor del pH de la solución se ajustó a 3-4 con cloruro de hidrógeno. El sólido se separó por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). Esto resultó en 2,63 g (87%) de ácido (2S)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluorofenil]-2-hidroxipropanoico como un sólido marrón. MS (ES, *m/z*): 265 (M-H).



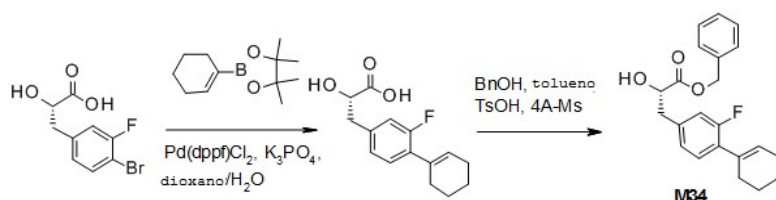
(2S)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluorofenil]-2-hidroxipropanoato de bencilo (M33): En un balón de 100 mL, se colocó ácido (2S)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluorofenil]-2-hidroxipropanoico (1 g, 3,76 mmol, 1,00 equiv), BnOH (1,1 g), TsOH (160 mg, 0,93 mmol, 0,25

equiv), 4A-Ms (1 g), tolueno (20 mL). La solución resultante se agitó durante 4 h a 110°C. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4). Esto resultó en 350 mg (26%) de (2S)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluorofenil]-2-hidroxiopropanoato de bencilo como un aceite marrón. $^1\text{HRMN}(300\text{ MHz}, \text{CD}_3\text{OD})$: δ 7,37-7,29 (m, 5H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 6,02 (br, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,30-4,27 (m, 2H), 3,92-3,885 (m, 2H), 3,33-2,90 (m, 2H), 2,47-2,46 (m, 2H).

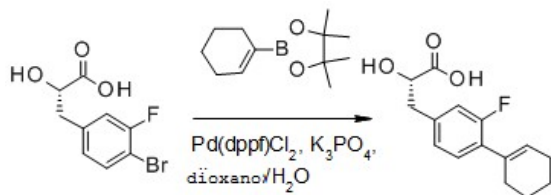
Ejemplo de Preparación 21: Preparación del monómero M34.

El monómero M34 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 21 a continuación.

Esquema 21

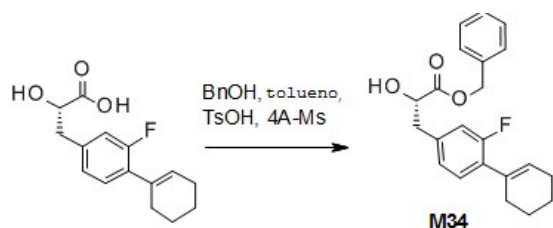


Detalles Experimentales



(2S)-3-[4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fluorofenil]-2-hidroxiopropanoico ácido: En un balón de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó dioxano/ H_2O (20/2 mL), ácido (2S)-3-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-hidroxiopropanoico (830 mg, 3,16 mmol, 1,00 equiv), 2-(ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (790 mg, 3,80 mmol, 1,20 equiv), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (115 mg, 0,16 mmol, 0,05 equiv), K_3PO_4 (2 g, 9,42 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a 80°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en 20 mL de éter. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en 20 mL de THF. El valor del pH de la solución se ajustó a 4 con cloruro de hidrógeno (12 mol/L). Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 1 g de ácido (2S)-3-[4-(ciclohex-1-en-1-

il)-3-fluorofenil]-2-hidroxipropanoico como un sólido marrón. MS (ES, m/z): 263 (M-H).

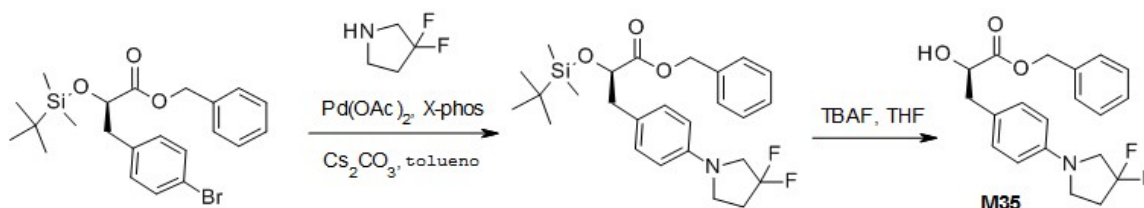


(2S)-3-[4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fluorofenil]-2-hidroxipropanoato de bencilo (M34): En un balón de 100 mL, se colocó tolueno (40 mL), ácido (2S)-3-[4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fluorofenil]-2-hidroxipropanoico (1 g, 3,78 mmol, 1,00 equiv), BnOH (0,8 g, 2,00 equiv), TsOH (130 mg, 0,75 mmol, 0,20 equiv), 4A-MS (0,3 g). La solución resultante se agitó durante 2 h a 110°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20-1:10). Esto resultó en 730 g (crudo) de (2S)-3-[4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fluorofenil]-2-hidroxipropanoato de bencilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 355 (M+H); $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,41-7,33(m, 5H), 7,14-7,08(m, 1H), 6,88-6,83(m, 2H), 5,92(m, 1H), 5,25(s, 2H), 4,45-4,47(m, 1H), 3,13-2,91(m, 2H), 2,35(br, 2H), 2,22(br, 2H), 1,87-1,58(m, 4H).

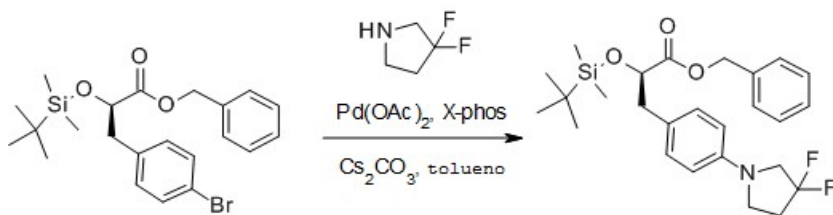
Ejemplo de Preparación 22: Preparación del monómero M35.

El monómero M35 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 22 a continuación.

Esquema 22

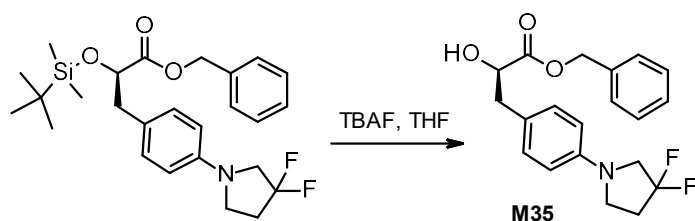


Detalles Experimentales



(2R)-2-[(tert-butildimetilsilil)oxi]-3-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil]propanoato de bencilo: En un balón de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se

colocó (2R)-3-(4-bromofenil)-2-[(tert-butildimetilsilil)oxi]propanoato de bencilo (5 g, 11,12 mmol, 1,00 equiv), tolueno (100 mL), clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (4,7 g, 32,74 mmol, 3,00 equiv), X-Phos (2,1 g, 0,40 equiv), Pd(OAc)₂ (500 mg, 2,23 mmol, 0,20 equiv), Cs₂CO₃ (14,3 g, 43,89 mmol, 4,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 90°C. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30). Esto resultó en 4,2 g (79%) de (2R)-2-[(tert-butildimetilsilil)oxi]-3-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil]propanoato de bencilo como un aceite amarillo. MS (ES, *m/z*): 476 (M+H); ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,37-7,30 (m, 5 H), 7,10 (d, *J*=4,4 Hz, 2 H), 6,50 (d, *J*=4,2 Hz, 2 H), 5,20-5,10 (m, 2 H), 4,38-4,33 (m, 1 H), 3,66 (t, *J*=13,2 Hz, 2 H), 3,51 (t, *J*=6,9 Hz, 2 H), 3,04-2,98 (m, 1 H), 2,90-2,83 (m, 1 H), 2,58-2,46 (m, 2 H), 0,79 (s, 9 H), -0,10 (s, 3 H), -0,15 (s, 3 H).



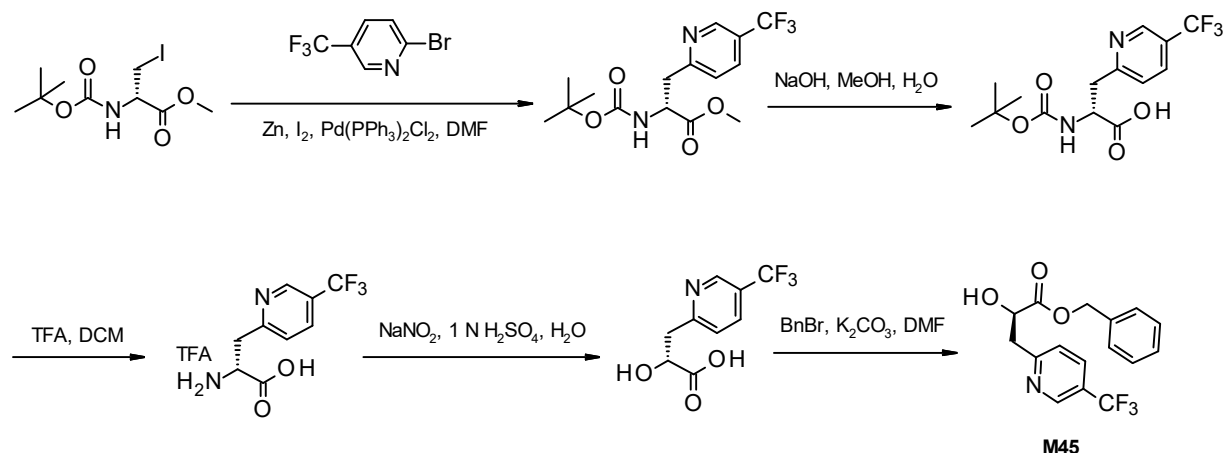
(2R)-3-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil]-2-hidroxiopropanoato de bencilo (M35): En un balón de 3 bocas de 250 mL, se colocó (2R)-2-[(tert-butildimetilsilil)oxi]-3-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil]propanoato de bencilo (4,2 g, 8,83 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (80 mL). Luego se agregó TBAF (4,6 g, 17,59 mmol, 2,00 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de 100 mL de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 3x50 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15). Esto resultó en 2,5 g (78%) de (2R)-3-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil]-2-hidroxiopropanoato de bencilo como un aceite amarillo. MS (ES, *m/z*): 362 (M+H); ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 7,38-7,24 (m, 5 H), 7,04 (d, *J*=4,0 Hz, 2 H), 6,51 (d, *J*=4,4 Hz, 2 H), 5,54-5,52 (m, 1 H), 5,08 (s, 2H), 4,25-4,19 (m, 1 H), 3,64 (t, *J*=13,5 Hz, 2 H), 3,42 (t, *J*=6,9 Hz, 2 H), 2,90-2,74 (m, 2 H), 2,58-2,44 (m, 2 H).

Ejemplo de Preparación 23: Preparación del monómero M45.

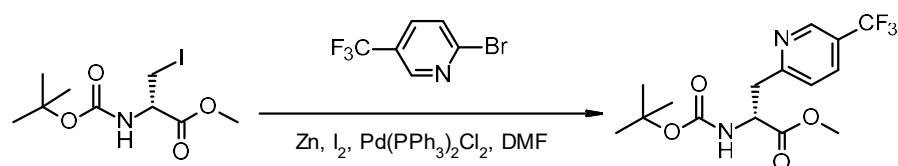
El monómero M45 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 23 a

continuación.

Esquema 23



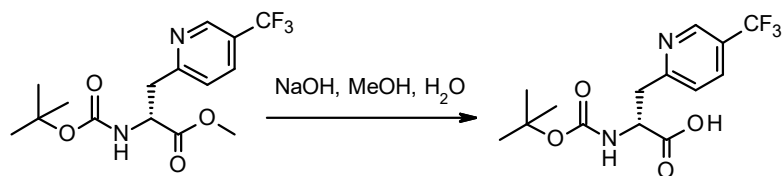
Detalles Experimentales



(2R)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propanoato de

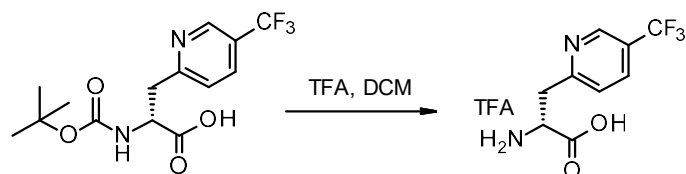
metilo: En un balón de 3 bocas de 500 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó Zn (1,35 g), N,N-dimetilformamida (100 mL). Luego se agregó I₂ (188,1 mg) en varias porciones a 50°C en 10 min. A esto se agregó (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-3-iodopropanoato de metilo (6 g, 18,23 mmol, 1,00 equiv) en varias porciones a 0°C en 30 min. A la mezcla se agregó 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (3,3 g, 14,60 mmol, 0,80 equiv) en varias porciones a 0°C. A la mezcla se agregó Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,04 g, 1,48 mmol, 0,08 equiv) en varias porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante 5 h a 50°C. La mezcla de reacción se enfrió. Los sólidos se separaron por filtración. La solución resultante se diluyó con 50 mL de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 6x100 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 5 g (79%) de (2R)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propanoato de metilo como un aceite amarillo. MS (ES, *m/z*): 349 (M+H); ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,80 (s, 1

H), 7,89-7,86 (m, 1 H), 7,32 (d, $J=4,5$ Hz, 1 H), 5,80-5,60 (m, 1 H), 4,77-4,75 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,42-3,41 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H).

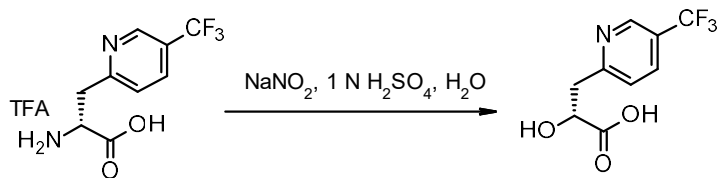


ácido (2R)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propanoico:

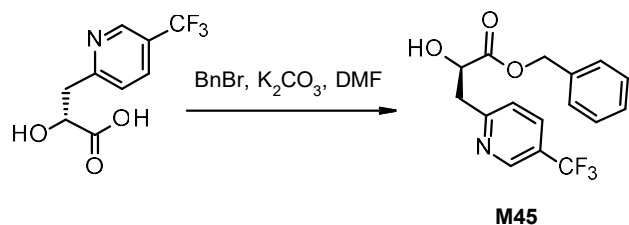
En un balón de 250 mL, se colocó (2R)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propanoato de metilo (5 g, 14,35 mmol, 1,00 equiv), metanol (60 mL), y se agregó una solución de hidróxido de sodio (1,7 g, 42,50 mmol, 2,96 equiv) en agua (15 mL). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25°C. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. La solución resultante se diluyó con 10 mL de H₂O. El valor del pH de la solución se ajustó a 6 con ácido sulfúrico (1 mol/L). La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 3x100 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 4,2 g (88%) de ácido (2R)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propanoico como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 335 (M+H).



ácido (2R)-2-amino-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propanoico: En un balón de 100 mL, se colocó ácido (2R)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propanoico (3 g, 8,97 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (30 mL), ácido trifluoroacético (6 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25°C. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 4 g (crudo) de ácido (2R)-2-amino-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propanoico, sal de ácido trifluoroacético, como un aceite marrón. MS: (ES, m/z): 235 (M+H); ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 8,89 (s, 1 H), 8,22-8,21 (br s 3 H), 8,19-8,18 (m, 1 H), 7,65-7,54 (m, 1 H), 4,46 (br s, 1 H), 3,50-3,35 (m, 2 H).



ácido (2R)-2-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propanoico: En un balón de 250 mL, se colocó agua (76 mL). Luego se agregó ácido sulfúrico (7,5 g, 76,47 mmol, 6,34 equiv) por goteo con agitación a 0°C. A esto se agregó ácido (2R)-2-amino-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propanoico, sal de ácido trifluoroacético (4,2 g, 12,06 mmol, 1,00 equiv), NaNO_2 (1,75 g, 25,36 mmol, 2,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25°C. La solución resultante se extrajo con 5x100 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 3x100 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 2,5 g (88%) de ácido (2R)-2-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propanoico como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 236 (M+H).

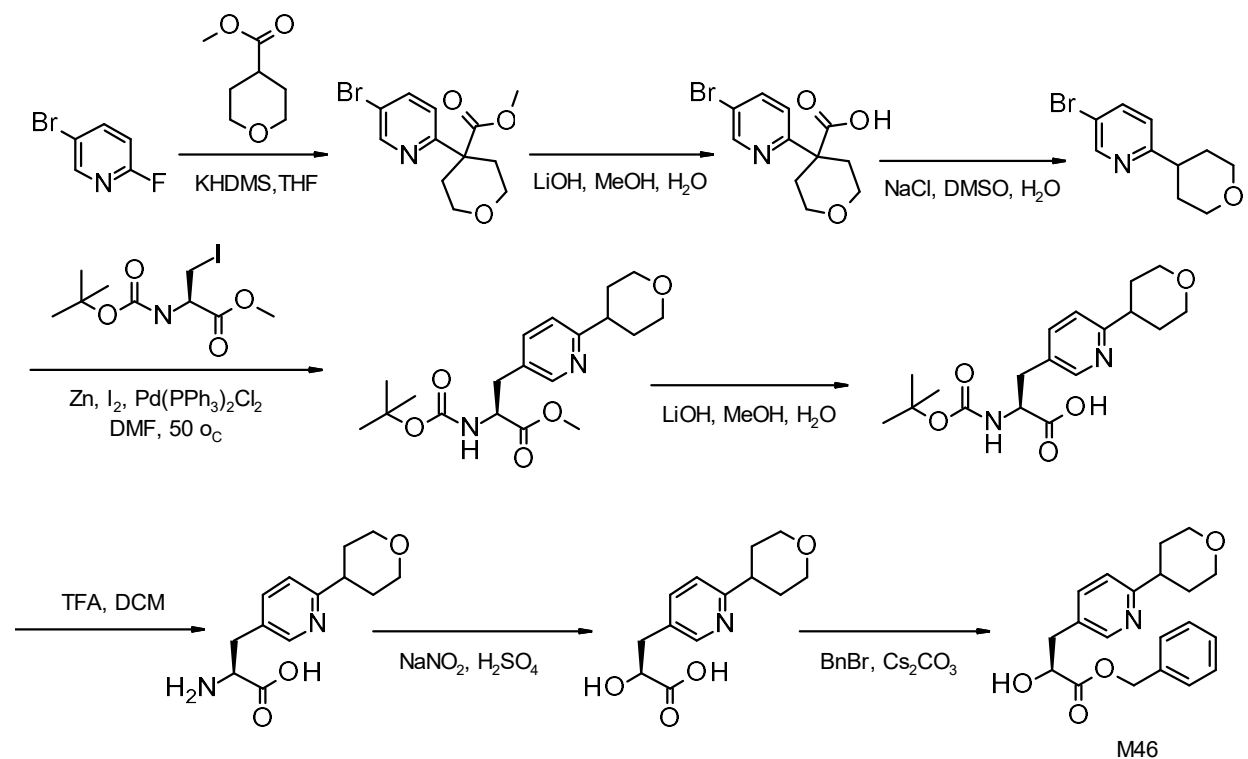


(2R)-2-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propanoato de bencilo (M45): En un balón de 250 mL, se colocó ácido (2R)-2-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propanoico (2 g, 8,50 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (100 mL), Cs_2CO_3 (13,87 g, 42,57 mmol, 5,01 equiv). Luego se agregó (bromometil)benceno (2,89 g, 16,90 mmol, 1,99 equiv) por goteo a 0°C en 10 min. La solución resultante se agitó durante 12 h a 25°C. Los sólidos se separaron por filtración. La solución resultante se diluyó con 100 mL de H_2O . La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 6x100 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 1,9 g (69%) de (2R)-2-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propanoato de bencilo como un aceite amarillo claro. MS (ES, m/z): 326 (M+H); ^1H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 8,85 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 8,10-8,07 (m, 1 H), 7,54-7,50 (m, 1 H), 7,38-7,29 (m, 5 H), 5,74-5,65 (m, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,61-4,54 (m, 1 H), 3,25-3,11 (m, 2 H).

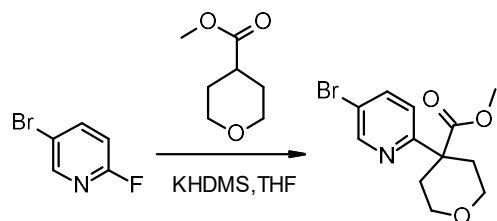
Ejemplo de Preparación 24: Preparación del monómero M46.

El monómero M46 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 24 a continuación.

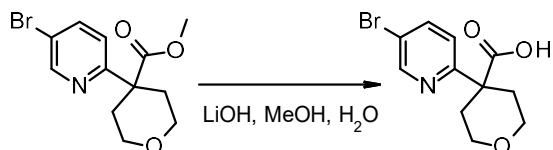
Esquema 24



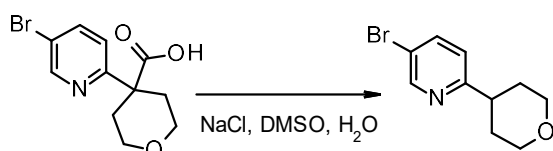
Detalles Experimentales



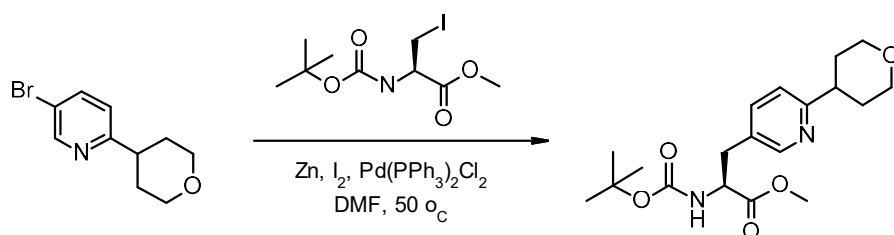
4-(5-bromopiridin-2-il)oxan-4-carboxilato de metilo: En un balón de 1000 mL de 3 bocas, se colocó tetrahidrofurano (300 mL), 5-bromo-2-fluoropiridina (13 g, 73,87 mmol, 1,00 equiv), oxan-4-carboxilato de metilo (17 g, 117,92 mmol, 1,60 equiv). Luego se agregó KHMDS (300 mL) por goteo con agitación a -30°C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de 100 mL de NH₄Cl. La solución resultante se extrajo con 3x120 mL de acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 22 g (99%) de 4-(5-bromopiridin-2-il)oxan-4-carboxilato de metilo como un sólido. MS (ES, m/z): 301 (M+H).



ácido 4-(5-bromopiridin-2-il)oxan-4-carboxílico: En un balón de 50 mL, se colocó metanol (5 mL), agua (1 mL), 4-(5-bromopiridin-2-il)oxan-4-carboxilato de metilo (500 mg, 1,67 mmol, 1,00 equiv), LiOH (80 mg, 3,34 mmol, 2,01 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 420 mg (88%) de ácido 4-(5-bromopiridin-2-il)oxan-4-carboxílico como un sólido amarillo. MS (ES, m/z): 287 (M+H).

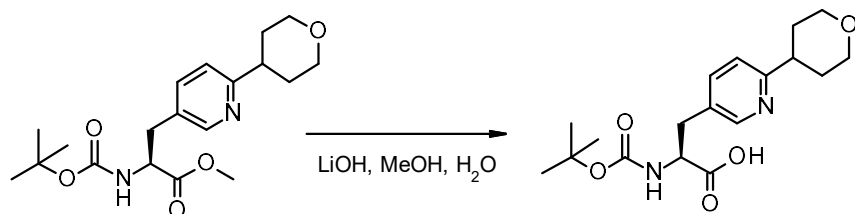


5-Bromo-2-(oxan-4-il)piridina: En un balón de 1000 mL, se colocó DMSO (200 mL), ácido 4-(5-bromopiridin-2-il)oxan-4-carboxílico (20 g, 69,90 mmol, 1,00 equiv), agua (60 mL), cloruro de sodio (16 g). La solución resultante se agitó durante 3 h a 150°C. La solución resultante se diluyó con 500 mL de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3x300 mL de acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 10 g (59%) de 5-bromo-2-(oxan-4-il)piridina como un sólido amarillo. MS (ES, m/z): 243 (M+H).

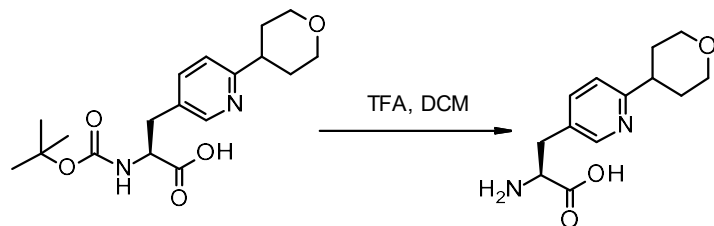


(2R)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-3-[6-(oxan-4-il)piridin-3-il]propanoato de metilo: En un balón de 3 bocas de 250 mL, se colocó N,N-dimetilformamida (40 mL), Zn (26 g), I₂ (4 g), (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-3-iodopropanoato de metilo (10 g, 30,38 mmol, 1,00 equiv), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,6 g, 2,28 mmol, 0,08 equiv), 5-bromo-2-(oxan-4-il)piridina (17 g, 70,22 mmol, 2,31 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C. Los sólidos se separaron por filtración. La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío.

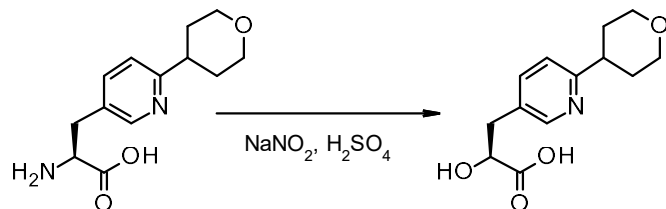
El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (3:1). Esto resultó en 4 g (36%) de (2R)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-3-[6-(oxan-4-il)piridin-3-il]propanoato de metilo como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 365 (M+H).



ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-3-[6-(oxan-4-il)piridin-3-il]propanoico: En un balón de 50 mL, se colocó agua (2 mL), metanol (10 mL), LiOH (420 mg, 17,54 mmol, 3,20 equiv), (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-3-[6-(oxan-4-il)piridin-3-il]propanoato de metilo (2 g, 5,49 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 1,5 g (78%) de ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-3-[6-(oxan-4-il)piridin-3-il]propanoico como un sólido crudo amarillo. MS (ES, m/z): 351 (M+H).

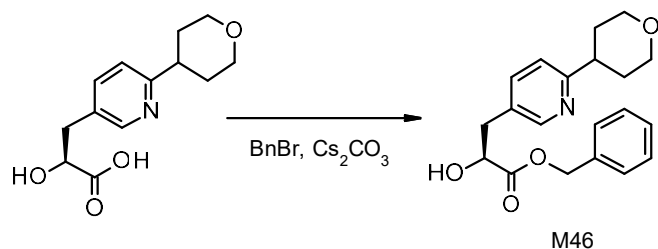


ácido (2S)-2-amino-3-[6-(oxan-4-il)piridin-3-il]propanoico: En un balón de 50 mL, se colocó diclorometano (10 mL), ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-3-[6-(oxan-4-il)piridin-3-il]propanoico (900 mg, 2,57 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (3 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 700 mg (crudo) de ácido (2S)-2-amino-3-[6-(oxan-4-il)piridin-3-il]propanoico. MS (ES, m/z): 251 (M+H).



ácido (2S)-2-hidroxi-3-[6-(oxan-4-il)piridin-3-il]propanoico: En un balón de 100 mL, se

colocó agua (20 mg), ácido trifluoroacético (1,6 g, 14,15 mmol, 5,90 equiv), ácido (2S)-2-amino-3-[6-(oxan-4-il)piridin-3-il]propanoico (600 mg, 2,40 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó una solución de NaNO_2 (1 g, 14,49 mmol, 6,05 equiv) en agua (10 mL) por goteo con agitación a 0°C . La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se diluyó en DCM:MeOH (15:1, 50 mL). El sólido se separó por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. Esto resultó en 300 mg (50%) de ácido (2S)-2-hidroxi-3-[6-(oxan-4-il)piridin-3-il]propanoico como un aceite crudo amarillo. MS (ES, m/z): 252 (M+H).

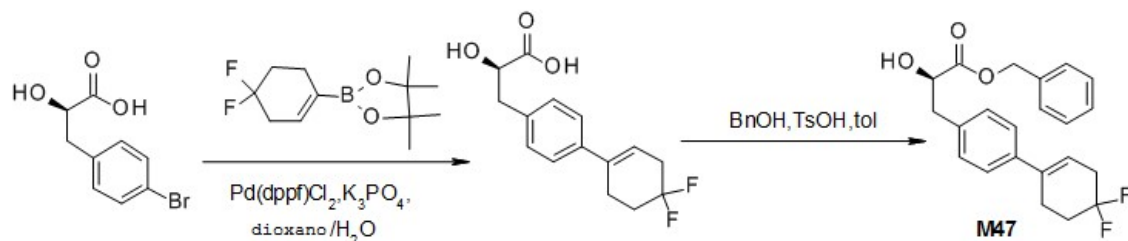


(2S)-2-hidroxi-3-[6-(oxan-4-il)piridin-3-il]propanoato de bencilo (M46): En un balón de 100 mL, se colocó N,N-dimetilformamida (15 mL), ácido (2S)-2-hidroxi-3-[6-(oxan-4-il)piridin-3-il]propanoico (2 g, 7,96 mmol, 1,00 equiv), Cs_2CO_3 (5 g, 15,35 mmol, 1,93 equiv), BnBr (2,6 g, 15,20 mmol, 1,91 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. La solución resultante se extrajo con 3x30 mL de acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 2,7 g (99%) de (2S)-2-hidroxi-3-[6-(oxan-4-il)piridin-3-il]propanoato de bencilo como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 342 (M+H); $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,37 (d, $J=2,1\text{Hz}$, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 5H), 7,06 (d, $J=8,1\text{Hz}$, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,14-2,89 (m, 3H), 1,89-1,82 (m, 4H).

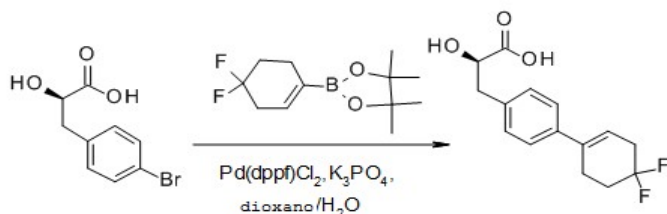
Ejemplo de Preparación 25: Preparación del monómero M47.

El monómero M47 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 25 a continuación.

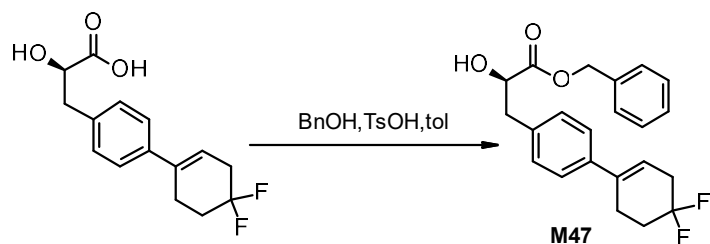
Esquema 25



Detalles Experimentales



ácido (2R)-3-[4-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)fenil]-2-hidroxiopropanoico: En un balón de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó dioxano/H₂O (88 mL), ácido (2R)-3-(4-bromofenil)-2-hidroxiopropanoico (4 g, 16,32 mmol, 1,00 equiv), 2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,0 g, 16,39 mmol, 1,00 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (640 mg, 0,87 mmol, 0,05 equiv), K₃PO₄ (11 g, 51,82 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a 80°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en 50 mL de éter. Los sólidos se recogieron mediante filtración. Los sólidos se disolvieron en 50 mL de THF. El valor del pH de la solución se ajustó a 5 con cloruro de hidrógeno (12 mol/L). La solución resultante se diluyó con 200 mL de acetato de etilo. Los sólidos se recogieron mediante filtración. El material filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 4,5 g (98%) de ácido (2R)-3-[4-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)fenil]-2-hidroxiopropanoico como un aceite amarillo claro. MS (ES, m/z): 281 (M-H).



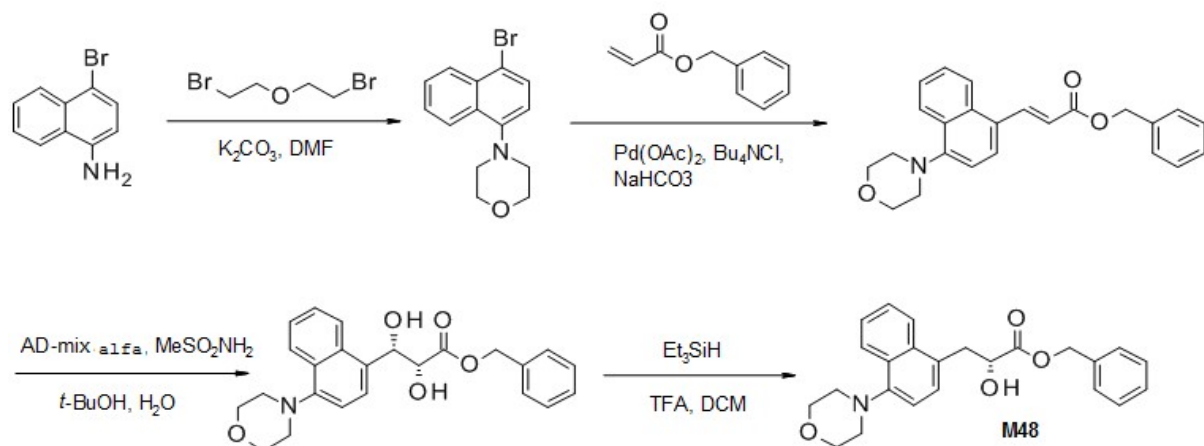
(2R)-3-[4-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)fenil]-2-hidroxiopropanoato de bencilo (M47): En un balón de 500 mL, se colocó tolueno (200 mL), ácido (2R)-3-[4-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)fenil]-2-hidroxiopropanoico (4,5 g, 16,32 mmol, 1,00 equiv), bencilo alcohol (BnOH) (1,5 mL, 11,44 mmol, 0,70 equiv), p-toluenesulfónico (TsOH) (0,1 g, 0,57 mmol, 0,03 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a 80°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en 50 mL de éter. Los sólidos se recogieron mediante filtración. Los sólidos se disolvieron en 50 mL de THF. El valor del pH de la solución se ajustó a 5 con cloruro de hidrógeno (12 mol/L). La solución resultante se diluyó con 200 mL de acetato de etilo. Los sólidos se recogieron mediante filtración. El material filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 4,5 g (98%) de ácido (2R)-3-[4-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)fenil]-2-hidroxiopropanoico como un aceite amarillo claro. MS (ES, m/z): 281 (M-H).

il)fenil]-2-hidroxiopropanoico (4,5 g, 15,94 mmol, 1,00 equiv), BnOH (2,24 g, 1,30 equiv), TsOH (540 mg, 3,14 mmol, 0,20 equiv), 4A-MS (2 g). La solución resultante se agitó durante 4 h a 110°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado mixture se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20-1:10). Esto resultó en 5 g (84%) de (2R)-3-[4-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)fenil]-2-hidroxiopropanoato de bencilo como un sólido amarillo claro. ¹HRMN(300 MHz,CDCl₃): δ 7,62-7,30 (m, 7H), 7,11 (d, J=8,4Hz, 2H), 5,89 (br,1H), 5,21 (s,2H), 4,52-4,48 (m,1H), 3,16-2,95 (m,2H), 2,71-2,67 (m,4H), 2,25-2,12 (m,2H).

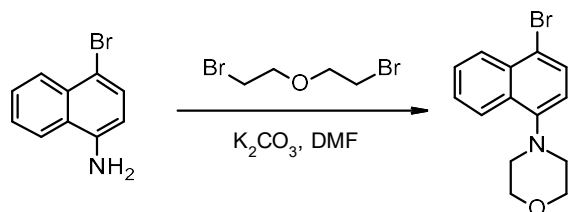
Ejemplo de Preparación 26: Preparación del monómero M48.

El monómero M48 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 26 a continuación.

Esquema 26

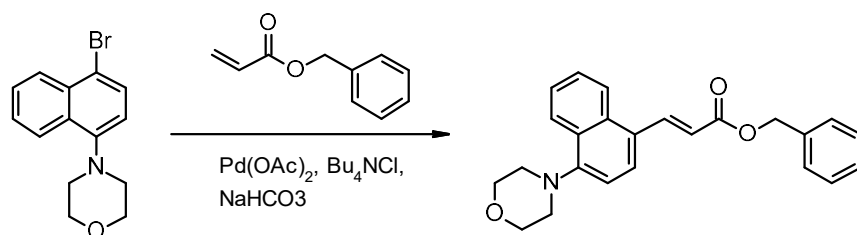


Detalles Experimentales

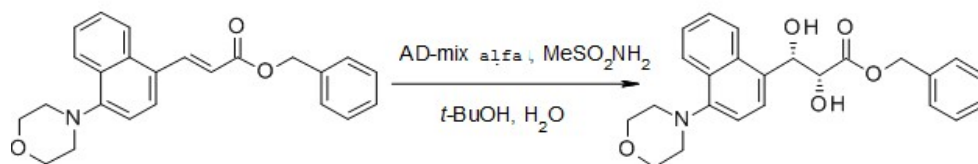


4-(4-Bromonaftalen-1-il)morfolina: En un balón de 250 mL, se colocó 4-bromonaftalen-1-amina (5 g, 22,51 mmol, 1,00 equiv), 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (8 g, 34,50 mmol, 1,53 equiv), N,N-dimetilformamida (100 mL), carbonato de potasio (14 g, 101,30 mmol, 4,50 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 110°C. Los sólidos se separaron por filtración.

La solución resultante se detuvo con 200 mL de agua, se extrajo con 2x50 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 2x20 mL de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto resultó en 3,5 g (53%) de 4-(4-bromonaftalen-1-il)morfolina como un aceite marrón. MS (ES, m/z): 292 (M+H); ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,29-8,25 (m, 2 H), 7,73 (d, $J=4,0$ Hz, 1 H), 7,64-7,59 (m, 2 H), 6,98 (d, $J=4,0$ Hz, 1 H), 4,00 (t, $J=4,5$ Hz, 4 H), 3,11 (t, $J=4,5$ Hz, 4 H).

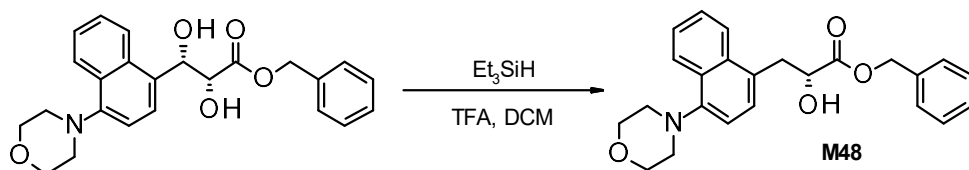


(2E)-3-[4-(morfolin-4-il)naftalen-1-il]prop-2-enoato de bencilo: En un balón de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4-(4-bromonaftalen-1-il)morfolina (3 g, 10,27 mmol, 1,00 equiv), prop-2-enoato de bencilo (2,0 g, 12,33 mmol, 1,20 equiv), N,N-dimetilformamida (100 mL), Bu_4NCl (5,7 g, 20,51 mmol, 2,00 equiv), bicarbonato de sodio (4,3 g, 51,18 mmol, 4,98 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (230 mg, 1,02 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 110°C. Los sólidos se separaron por filtración. La solución resultante se detuvo con 200 mL de agua, se extrajo con 2x50 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 2x30 mL de agua y 1x30 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 2,3 g (60%) de (2E)-3-[4-(morfolin-4-il)naftalen-1-il]prop-2-enoato de bencilo como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 374 (M+H).



(2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-[4-(morfolin-4-il)naftalen-1-il]propanoato de bencilo: En un balón de 250 mL, se colocó (2E)-3-[4-(morfolin-4-il)naftalen-1-il]prop-2-enoato de bencilo (2,1 g, 5,62 mmol, 1,00 equiv), tert-butanol (40 mL), agua (40 mL), metansulfonamida (600 mg, 6,31 mmol, 1,12 equiv), mezcla AD- α (8 g). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura

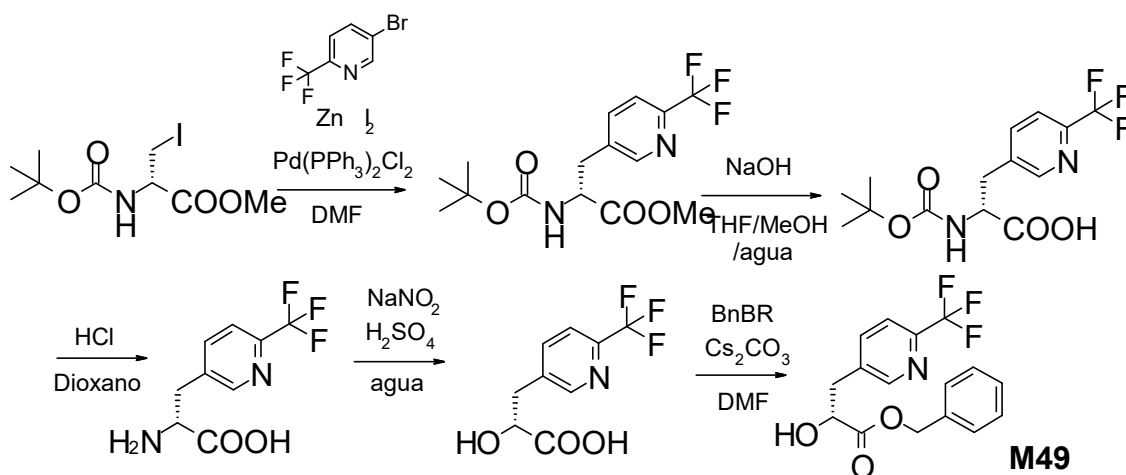
ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de 11,5 g de Na_2SO_3 . Los sólidos se separaron por filtración. La solución resultante se diluyó con 200 mL de agua, se extrajo con 2x50 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 2x30 mL de agua y 1x30 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Esto resultó en 1,6 g (70%) de (2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-[4-(morfolin-4-il)naftalen-1-il]propanoato de bencilo como un aceite marrón. MS (ES, m/z): 408 (M+H); ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,34-8,31 (m, 1 H), 8,06-8,03 (m, 1 H), 7,66 (d, $J=3,9$ Hz, 1 H), 7,58-7,52 (m, 2 H), 7,41-7,31 (m, 5 H), 7,13 (d, $J=4,0$ Hz, 1 H), 5,84 (br s 1 H), 5,34-5,21 (m, 2 H), 4,73 (br s, 1 H), 4,63-4,60 (m, 1 H), 4,00 (t, $J=4,5$ Hz, 4 H), 3,80-3,66 (m, 1 H), 3,16-3,11 (m, 4 H).



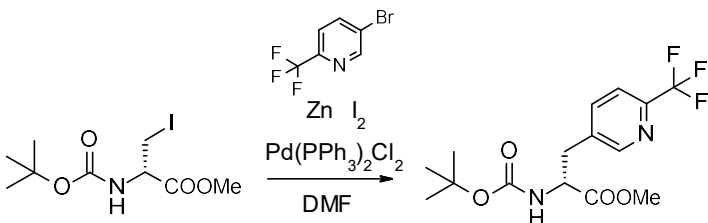
(2R)-2-hidroxi-3-[4-(morfolin-4-il)naftalen-1-il]propanoato de bencilo: En un balón de 250 mL, se colocó (2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-[4-(morfolin-4-il)naftalen-1-il]propanoato de bencilo (1,6 g, 3,93 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (100 mL), Et_3SiH (1,35 g, 11,61 mmol, 2,96 equiv), ácido trifluoroacético (1,3 g, 11,50 mmol, 2,93 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de 40 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 2x50 mL de diclorometano y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 3x30 mL de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto resultó en 600 mg (39%) de (2R)-2-hidroxi-3-[4-(morfolin-4-il)naftalen-1-il]propanoato de bencilo como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 392 (M+H); ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,38-8,36 (m, 1 H), 8,11-8,08 (m, 1 H), 7,58-7,52 (m, 2 H), 7,40-7,28 (m, 6 H), 7,08 (d, $J=3,8$ Hz, 1 H), 5,24-5,14 (m, 2 H), 4,66-4,62 (m, 1 H), 4,07 (t, $J=4,5$ Hz, 4 H), 3,69-3,63 (m, 1 H), 3,37-3,29 (m, 1 H), 3,19-3,10 (m, 4 H).
Ejemplo de Preparación 27: Preparación del monómero M49.

El monómero M49 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 27 a continuación.

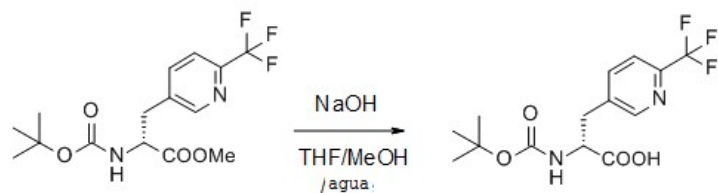
Esquema 27



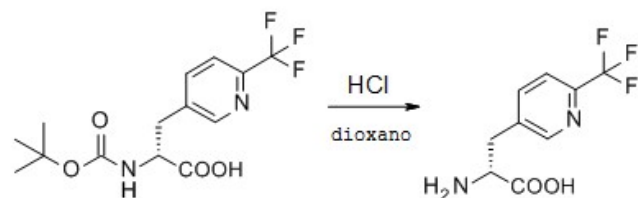
Detalles Experimentales

**(2R)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propanoato de metilo: A**

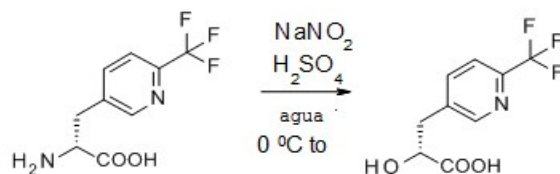
una mezcla agitada de polvo de zinc (0,7 g, 11 mmol) y yodo (0,1 g, 0,4 mmol) en 5 mL de DMF bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriada a 0 °C se agregó por goteo una solución de metiléster de (*S*)-*N*-tert-butoxicarbonil-beta-iodoalanina (2,5 g, 7,6 mmol) en 10 mL de DMF y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla luego se trató con 5-bromo-2-trifluorometilpiridina (1,7 g, 7,6 mmol) y cloruro de bis-trifenilfosfin-paladio(II) (0,26 g, 0,4 mmol) y se calentó durante 5 h a 50 °C. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un tapón de celite, el material filtrado se diluyó con 200 mL de agua y se extrajo con 200 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 100 mL de solución de LiCl 20%, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/heptanos para obtener el compuesto deseado como un aceite amarillo. Rendimiento: 1,4 g, 54%. MS (CI, *m/z*): 349 (M+H); ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,51 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 1,41 (s, 9H); ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ 67,35 (s, 3F).



ácido (2R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propanoico: A una solución agitada de (2R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propanoato de metilo (1,4 g, 4,0 mmol) en 15 mL de metanol:THF 2:1 se agregó una solución de hidróxido de sodio (0,32 g, 8,1 mmol) en 7 mL de agua y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con 60 mL de agua, se acidificó hasta pH 2 con HCl 1 M y se extrajo con 75 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto deseado como un aceite traslúcido. Rendimiento: 1,4 g (cuantitativo). MS (CI, m/z): 335 (M+H).

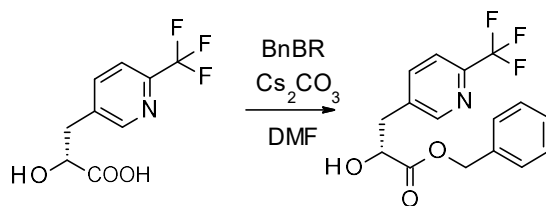


sal clorhidrato de ácido (2R)-2-amino-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propanoico: A 10 mL de una solución de HCl en dioxano 4 M se agregó ácido (2R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propanoico (1,4 g, 4,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se secó bajo alto vacío para obtener el compuesto deseado como un aceite traslúcido. Rendimiento: 1,1 g (cuantitativo). Esp. de masa (CI) m/z : (M+H)⁺ 235.



ácido (2R)-2-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propanoico: A una mezcla agitada de sal clorhidrato de ácido (2R)-2-amino-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propanoico (1,1 g, 4,0 mmol) en 16 mL de solución de ácido sulfúrico 0,5 M (8,0 mmol) enfriada a 0 °C se agregó por goteo una solución de nitrito de sodio (1,7 g, 24 mmol) en 6 mL de agua y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con 50 mL de agua y se extrajo con 75 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para

obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo. Rendimiento (0,90 g, 94%). MS (CI, m/z): 236 (M+H); ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,67 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,25 (m, 1H); ^{19}F RMN (CDCl_3): δ 67,35 (s, 3F).

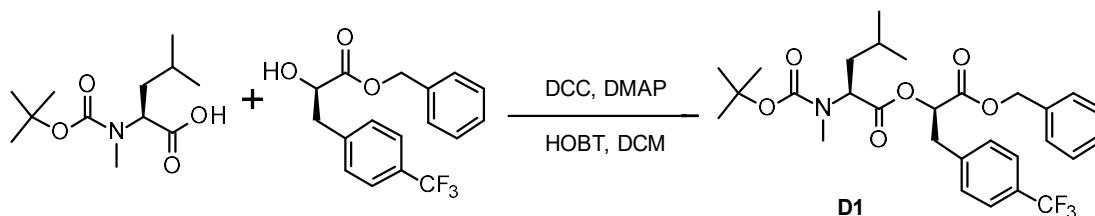
**M49**

(2R)-2-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propanoato de bencilo (M49): A una solución agitada de ácido (2R)-2-hidroxi-3-[6-(trifluorometil)-3-piridil]propanoico (0,90 g, 3,8 mmol) en 10 mL de DMF se agregó carbonato de cesio (1,2 g, 3,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla luego se trató con bromuro de bencilo (0,65 g, 3,8 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con 60 mL de agua y se extrajo con 75 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 50 mL de solución de LiCl 20%, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/heptanos para obtener el compuesto deseado como un aceite traslúcido. Rendimiento: 0,57 g, 46%. MS (CI m/z): 326 (M+H); ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,55 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H), 7,64 (dd, $J=1,7, 8,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 5,22, (q, $J=11,9$ Hz, 2 H), 4,52 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,93 (d, $J=4,8$ Hz, 1H); ^{19}F RMN (CDCl_3): δ 67,87 (s, 3F).

Los Ejemplos de Preparación 28-82 a continuación muestran la preparación de diversos compuestos diméricos a partir de algunos de los monómeros M1 a M49 descritos precedentemente, que se usan para preparar los compuestos de la invención.

Ejemplo de Preparación 28: Preparación del dímero D1.

El dímero D1 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

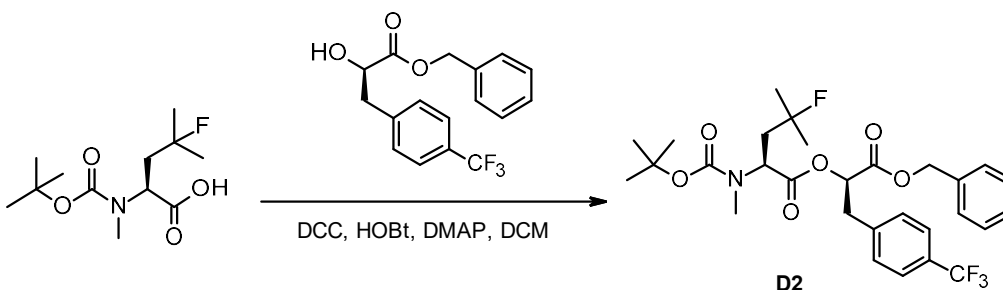


(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxo-

3-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-ilo (D1): En un balón de 100 mL, se colocó ácido (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoico (200 mg, 0,82 mmol, 1,00 equiv), (2R)-2-hidroxi-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoato de bencilo (152 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10 mL). Luego se agregó DCC (140 mg, 0,68 mmol, 1,10 equiv), 4-dimetilaminopiridina (83 mg, 0,68 mmol, 1,10 equiv) y HOBT (116 mg, 0,86 mmol, 1,10 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). Esto resultó en 159,3 mg (35%) de (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-ilo como un sólido amarillo claro. MS (ES, m/z): 552 (M+H); ¹HRMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,52-7,47 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 3H), 7,26-7,24 (m, 4H), 5,32 - 5,28 (m, 1H), 4,18-4,99 (m, 2H), 4,97-4,67 (m, 1H), 3,26-3,13 (m, 2H), 2,62 (d, J=21,9 Hz, 3H), 1,60-1,14 (m, 12H), 0,93 (d, J=12,0 Hz, 6H).

Ejemplo de Preparación 29: Preparación del dímero D2.

El dímero D2 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

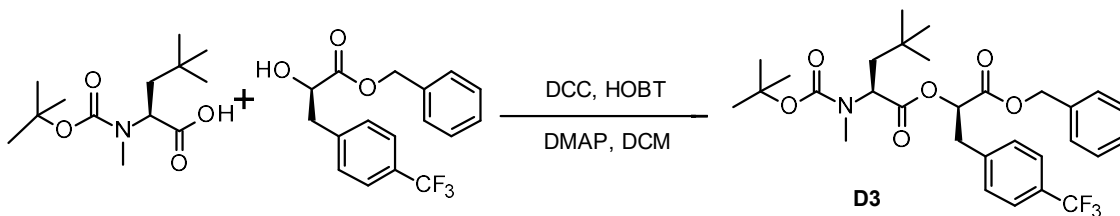


(2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-ilo (D2): En un balón de 1000 mL de 3 bocas purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de ácido (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoico (15 g, 56,97 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (400 mL), (2R)-2-hidroxi-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoato de bencilo (12 g, 37,00 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó HOBT (7,5 g, 55,51 mmol, 1,20 equiv), DCC (11 g, 53,31 mmol, 1,20 equiv) y 4-dimetilaminopiridina (6,8 g, 55,66 mmol, 1,20 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La

mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 21 g (65%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-ilo como un aceite rojo. MS (ES, m/z): 570 (M+H).

Ejemplo de Preparación 30: Preparación del dímero D3.

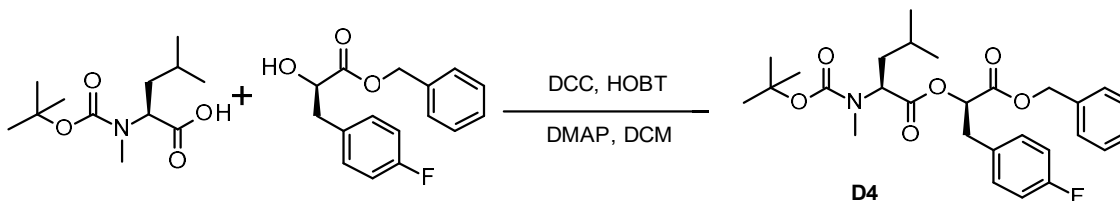
El dímero D3 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4-dimetilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-ilo (D3): En un balón de 3 bocas de 50 mL, se colocó ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4-dimetilpentanoico (4 g, 15,42 mmol, 1,00 equiv), (2R)-2-hidroxi-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoato de bencilo (5 g, 15,42 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (40 mL). Luego se agregó DCC (4,1 g, 1,30 equiv), HOBT (2,7 g, 1,30 equiv) y 4-dimetilaminopiridina (2,5 g, 1,30 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto resultó en 6 g (69%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4-dimetilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-ilo como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 566 (M+H); ¹HRMN (300 MHz, DMSO): δ 7,61-7,59 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 3H), 7,29 (br, 2H), 5,41-5,35 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,90-4,85 (m, 0,5H), 4,59 (br, 0,5H), 3,32-3,15 (m, 2H), 2,55-2,50 (m, 3H), 1,51-1,46 (m, 2H), 1,37 (d, J=21,0 Hz, 9H), 0,83 (s, 9H).

Ejemplo de Preparación 31: Preparación del dímero D4.

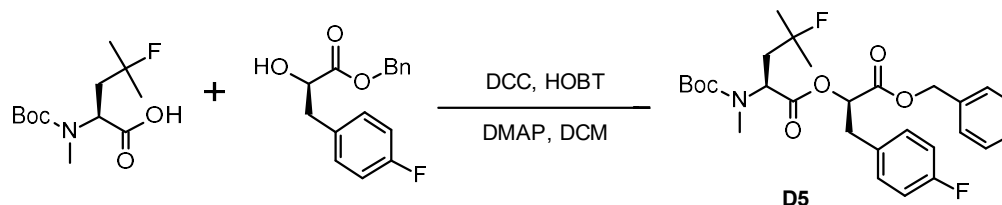
El dímero D4 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-ilo (D4): En un balón de 3 bocas de 250 mL, se colocó (2R)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropanoato de bencilo (1,5 g, 5,47 mmol, 1,00 equiv), ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoico (1,5 g, 6,11 mmol, 1,10 equiv), diclorometano (80 mL). Luego se agregó DCC (1,2 g, 5,82 mmol, 1,10 equiv), HOBT (0,8 g, 1,10 equiv) y 4-dimetilaminopiridina (0,7 g, 1,10 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 13 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 1,5 g (55%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-ilo como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 502 (M+H); ¹HRMN (300 MHz, DMSO): δ 7,41-7,21 (m, 7H), 7,09-7,03 (m, 2H), 5,31-5,29 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,82-4,78 (m, 0,5H), 4,58-4,54 (m, 0,5H), 3,19-3,05 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,52-1,23 (m, 12H), 0,90-0,79 (br, 6H).

Ejemplo de Preparación 32: Preparación del dímero D5.

El dímero D5 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

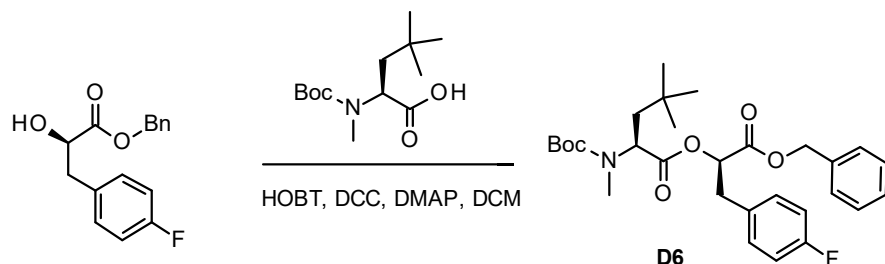


(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-ilo (D5): En un balón de 3 bocas de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó diclorometano (60 mL), ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoico (2,8 g, 10,63 mmol, 1,00 equiv), (2R)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropanoato de bencilo (2,9 g, 10,57 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó DCC (2,4 g, 88,75 mmol, 1,10 equiv), 4-dimetilaminopiridina (1,4 g, 11,46 mmol, 1,10 equiv) y HOBT (1,58 g, 49,62 mmol, 1,10 equiv) respectivamente en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100-1:50). Esto resultó en 3,8 g (crudo) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-ilo como un sólido

amarillo. MS (ES, m/z): 520 (M+H).

Ejemplo de Preparación 33: Preparación del dímero D6.

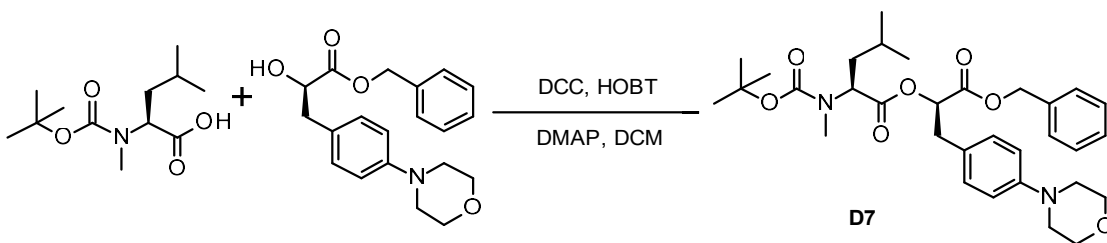
El dímero D6 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4-dimetilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-ilo (D6): En un balón de 100 mL, se colocó diclorometano (20 mL), (2R)-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropanoato de bencilo (2 g, 7,29 mmol, 1,00 equiv), ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4-dimetilpentanoico (2 g, 7,71 mmol, 1,06 equiv). Luego se agregó DCC (4,6 g, 22,29 mmol, 3,06 equiv), 4-dimetilaminopiridina (2,2 g, 18,01 mmol, 2,47 equiv) y HOBT (2,4 g, 17,76 mmol, 2,44 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto resultó en 2,6 g (69%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4-dimetilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-ilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 416 (M+H – Boc).

Ejemplo de Preparación 34: Preparación del dímero D7.

El dímero D7 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

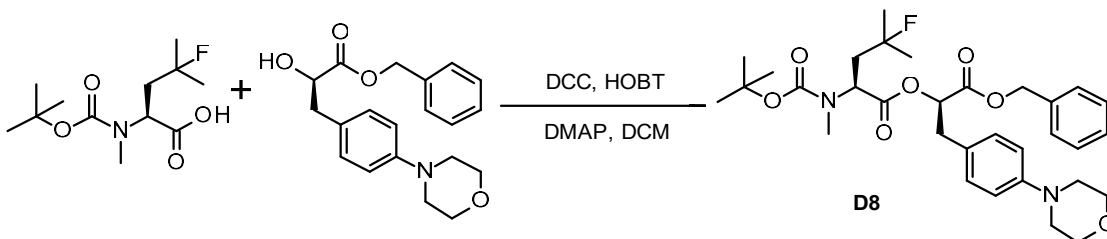


(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo (D7): En un balón de 3 bocas de 250 mL, se colocó (2R)-2-hidroxi-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]propanoato de bencilo (10 g, 29,29 mmol, 1,00 equiv), ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoico (7,9 g, 32,20 mmol, 1,10

equiv), diclorometano (180 mL). Luego se agregó DCC (6,6 g, 31,99 mmol, 1,10 equiv), 4-dimetilaminopiridina (3,9 g, 31,92 mmol, 1,10 equiv) y HOBT (4,3 g, 31,82 mmol, 1,10 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 14 g (84%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 569 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,41-7,36 (m, 3H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,10 (d, J=8,1 Hz, 2H), 6,85 (br, 2H), 5,26-5,23 (m, 1H), 5,19-5,11 (m, 2H), 5,08-4,99 (m, 0,5H), 4,77-4,72 (m, 0,5H), 3,89 (br, 4H), 3,16-3,03 (m, 6H), 2,67 (d, J=8,4 Hz, 3H), 1,65-1,56 (m, 3H), 1,49 (d, J=15,9 Hz, 9H), 0,92 (d, J=6,0 Hz, 6H).

Ejemplo de Preparación 35: Preparación del dímero D8.

El dímero D8 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

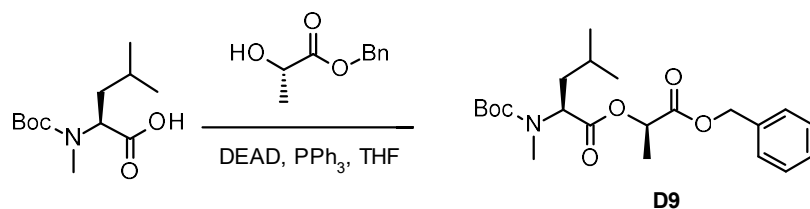


(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo (D8): En un balón de 3 bocas de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó diclorometano (10 mL, 1,10 equiv), (2R)-2-hidroxi-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]propanoato de bencilo (130 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv), ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoico (100 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó HOBT (57 mg, 0,42 mmol, 1,10 equiv), DCC (86 mg, 0,42 mmol, 1,10 equiv) y 4-dimetilaminopiridina (51 mg, 0,42 mmol, 1,10 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 180 mg (80,5%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-

(morfolin-4-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo como un sólido amarillo claro. MS (ES, m/z): 587 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,38-7,36 (m, 4H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,20-6,99 (m, 4H), 5,27-5,18 (m, 1H), 5,18-5,09 (m, 2H), 5,08-4,83 (m, 1H), 4,01 (br, 4H), 3,23 (br, 4H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,28-1,91 (m, 2H), 1,51-1,28 (m, 15H).

Ejemplo de Preparación 36: Preparación del dímero D9.

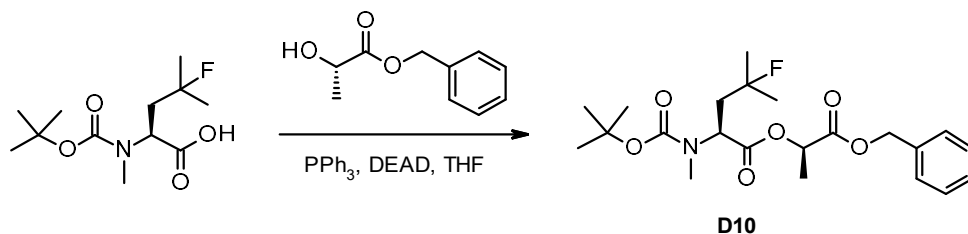
El dímero D9 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[[(tert-butoxy)carbonyl](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (D9): En un balón de 2 L purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tetrahidrofurano (1,5 L), ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxy)carbonyl](metil)amino]-4-metilpentanoico (50 g, 203,82 mmol, 1,00 equiv), (2S)-2-hidroxipropanoato de bencilo (36,7 g, 203,66 mmol, 1,00 equiv), trifenilfosfano (85 g, 324,07 mmol, 1,50 equiv). Luego se agregó DEAD (56,5 g, 324,43 mmol, 1,20 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50-1:10). Esto resultó en 82 g (99%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxy)carbonyl](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo como un aceite rosado. MS (ES, m/z): 408 (M+H); ^1H RMN(300 MHz, CDCl_3): δ 7,41-7,31 (m, 5H), 5,31-5,10 (m, 3H), 5,01-4,73 (m, 1H), 2,77-2,74 (m, 3H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,60-1,58 (m, 1H), 1,52-1,50 (m, 3H), 1,47(s, 9H), 0,96-0,94 (m, 6H).

Ejemplo de Preparación 37: Preparación del dímero D10.

El dímero D10 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

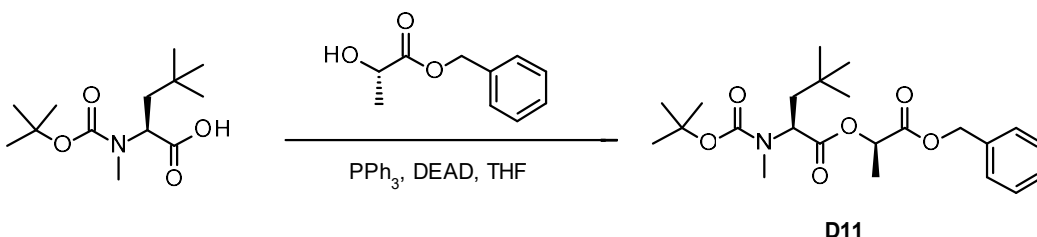


(2S)-2-[[[(tert-butoxy)carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-

(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (D10): En un balón de 3 bocas de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tetrahidrofurano (10 mL), ácido (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoico (100 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv), (2S)-2-hidroxiopropanoato de bencilo (69 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv), trifenilfosfano (150 mg, 0,57 mmol, 1,50 equiv). Luego se agregó DEAD (99 mg, 0,57 mmol, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100-1:50). Esto resultó en 106 mg (66%) de (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo como un aceite blancuzco. MS (ES, m/z): 426 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,41-7,32 (m, 5H), 5,23-5,10 (m, 3H), 5,09-4,82 (m, 1H), 2,80-2,77 (m, 3H), 2,31-2,06 (m, 2H), 1,54-1,27 (m, 18H).

Ejemplo de Preparación 38: Preparación del dímero D11.

El dímero D11 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

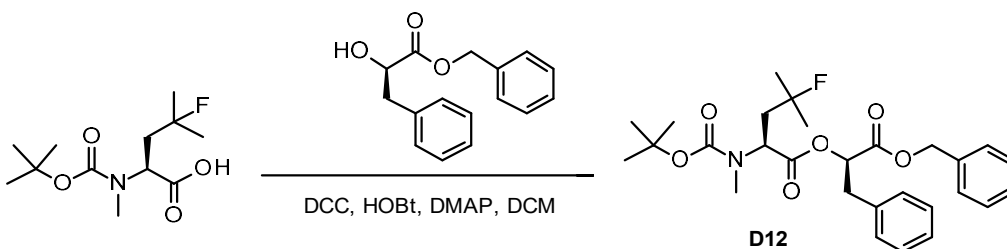


(2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4,4-dimetilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (D11): En un balón de 1000 mL de 3 bocas purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de ácido (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4,4-dimetilpentanoico (18 g, 69,41 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (500 mL), (2S)-2-hidroxiopropanoato de bencilo (12,5 g, 69,37 mmol, 1,00 equiv), PPh_3 (22 g, 83,88 mmol, 1,20 equiv). Luego se agregó DEAD (14,5 g, 83,26 mmol, 1,20 equiv) por goteo con agitación a 0°C . La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en un baño de hielo/sal. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. La solución resultante se diluyó con 1000 mL de EA. La mezcla resultante se lavó con 2x1000 mL de salmuera. La fase orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20~1:10). Esto resultó en

25,3 g (86%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4-dimetilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 422 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,40-7,33 (m, 5H), 5,23-4,79 (m, 4H), 2,75 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 3H), 1,85-1,61 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 0,95 (s, 9H).

Ejemplo de Preparación 39: Preparación del dímero D12.

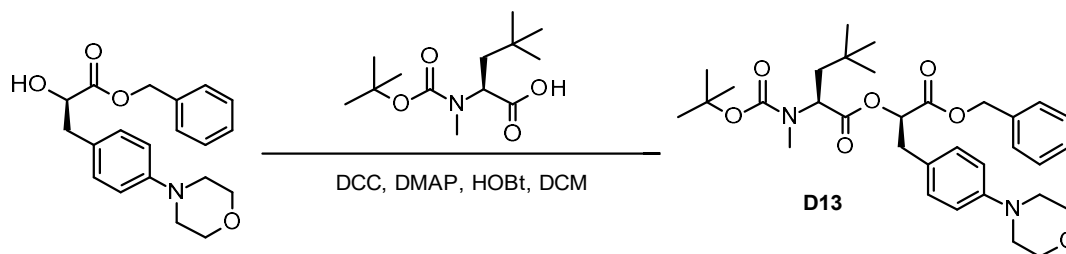
El dímero D12 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilo (D12): En un balón de 3 bocas de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoico (1,2 g, 4,56 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (100 mL), (2R)-2-hidroxi-3-fenilpropanoato de bencilo (1,17 g, 4,57 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó DCC (1,13 g, 5,48 mmol, 1,20 equiv), HOBT (740 mg, 5,48 mmol, 1,20 equiv) y 4-dimetilaminopiridina (670 mg, 5,48 mmol, 1,20 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C . La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 1,52 g (66%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 502 (M+H).

Ejemplo de Preparación 40: Preparación del dímero D13.

El dímero D13 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

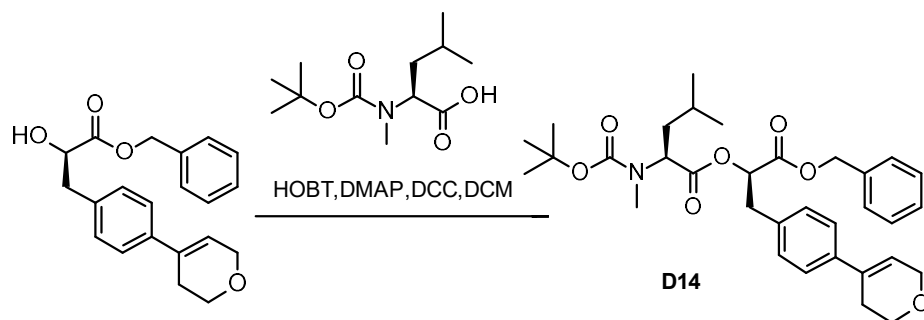


(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4-dimetilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-

[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo (D13): En un balón de 3 bocas de 250 mL, se colocó ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4-dimetilpentanoico (3,8 g, 14,65 mmol, 1,00 equiv), (2R)-2-hidroxi-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]propanoato de bencilo (5 g, 14,65 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (20 mL). Luego se agregó DCC (3,3 g, 1,10 equiv), HOBT (2 g, 1,10 equiv), y 4-dimetilaminopiridina (2,2 g, 1,10 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 6,5 g (76%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4-dimetilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 583 (M+H).

Ejemplo de Preparación 41: Preparación del dímero D14.

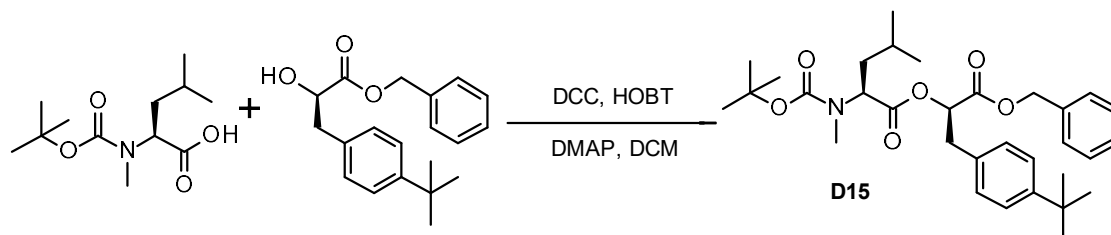
El dímero D14 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo (D14): En un balón de 1000 mL, se colocó diclorometano (200 mL), (2R)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil]-2-hidroxi-3-oxopropanoato de bencilo (12 g, 35,46 mmol, 1,00 equiv), ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoico (10,6 g, 43,21 mmol, 1,22 equiv), HOBT (6 g, 44,40 mmol, 1,25 equiv), DCC (9 g, 43,62 mmol, 1,23 equiv), 4-dimetilaminopiridina (6 g, 49,11 mmol, 1,38 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El material filtrado se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto resultó en 18,0 g (90%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo como un aceite amarillo claro. MS (ES, m/z): 566 (M+H)

Ejemplo de Preparación 42: Preparación del dímero D15.

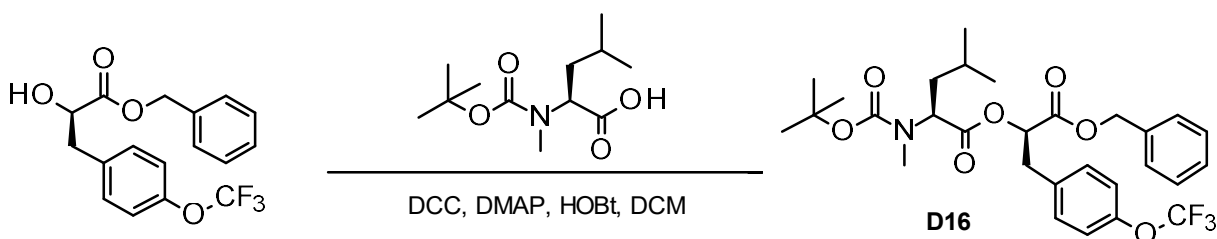
El dímero D15 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-(4-tert-butilfenil)-1-oxopropan-2-ilo (D15): En un balón de 250 mL, se colocó una solución de (2R)-3-(4-tert-butilfenil)-2-hidroxipropanoato de bencilo (5,3 g, 16,97 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (90 mL), ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoico (4,2 g, 17,12 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó DCC (3,85 g, 18,66 mmol, 1,10 equiv), HOBT (2,52 g, 18,65 mmol, 1,10 equiv) y 4-dimetilaminopiridina (2,28 g, 18,66 mmol, 1,10 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:8). Esto resultó en 10 g (crudo) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-(4-tert-butilfenil)-1-oxopropan-2-ilo como un aceite amarillo claro. MS (ES, m/z): 562 (M+Na).

Ejemplo de Preparación 43: Preparación del dímero D16.

El dímero D16 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



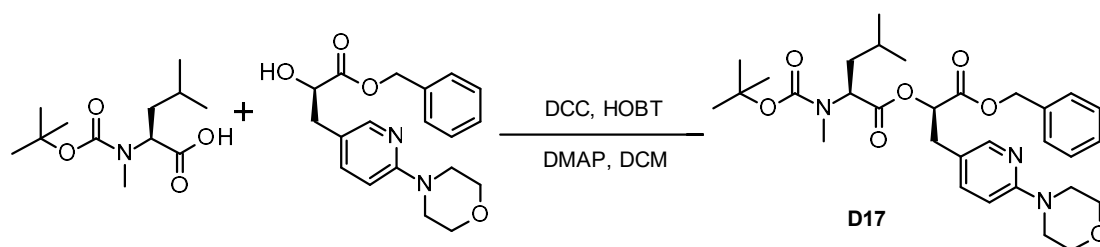
(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxo-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propan-2-ilo (D16): En un balón de 3 bocas de 250 mL, se colocó (2R)-2-hidroxi-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoato de bencilo (4,0 g, 11,75 mmol, 1,00 equiv), ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoico (2,94 g, 11,98 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (100 mL). Luego se agregó DCC (2,72 g, 13,18 mmol, 1,10 equiv), 4-dimetilaminopiridina (1,61 g, 13,18 mmol, 1,10 equiv) y HOBT (1,78 g, 13,17 mmol,

1,10 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30). Esto resultó en 4,5 g (67%) de (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxo-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propan-2-ilo como un aceite amarillo.

MS (ES, m/z): 568 (M+H).

Ejemplo de Preparación 44: Preparación del dímero D17.

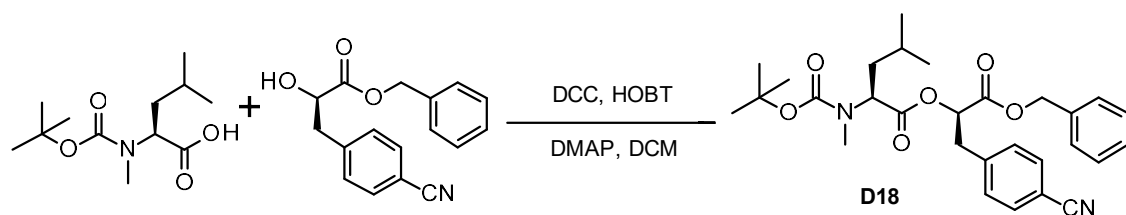
El dímero D17 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1-oxopropan-2-ilo (D17): En un balón de 100 mL, se colocó una solución de (2R)-2-hidroxi-3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]propanoato de bencilo (1,36 g, 3,97 mmol, 1,00 equiv), ácido (2S)-2-[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino-4-metilpentanoico (980 mg, 3,99 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (40 mL). Luego se agregó DCC (900 mg, 4,36 mmol, 1,10 equiv), 4-dimetilaminopiridina (540 mg, 4,42 mmol, 1,10 equiv) y HOBT (740 mg, 5,48 mmol, 1,10 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto resultó en 1,2572 g (56%) de (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1-oxopropan-2-ilo como un sólido blanco opaco. MS (ES, m/z): 570 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,01 (s, 1H), 7,39-7,33 (m, 4H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,59-6,56 (m, 1H), 5,23-5,19 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,05-4,99 (m, 0,5H), 4,78-4,73 (m, 0,5H), 3,85-3,82 (m, 4H), 3,49 (br, 4H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,68 (d, $J=10,8$ Hz, 3H), 1,64-1,57 (m, 3H), 1,48 (d, $J=12,9$ Hz, 9H), 0,97-0,91 (m, 6H).

Ejemplo de Preparación 45: Preparación del dímero D18.

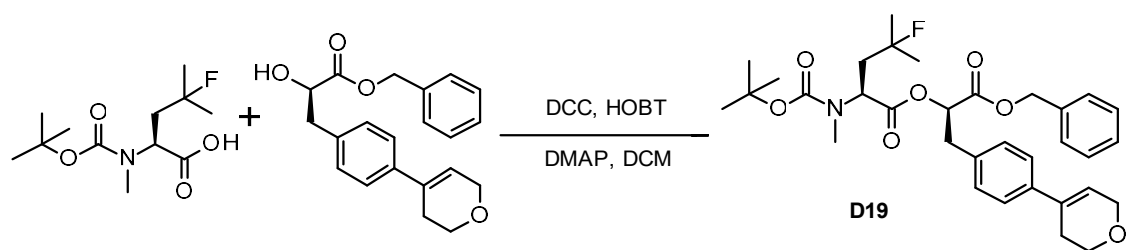
El dímero D18 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-(4-cianofenil)-1-oxopropan-2-ilo (D18): En un balón de 3 bocas de 100 mL, se colocó (2R)-3-(4-cianofenil)-2-hidroxipropanoato de bencilo (2 g, 7,11 mmol, 1,00 equiv), ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoico (2,3 g, 9,38 mmol, 1,30 equiv), diclorometano (40 mL). Luego se agregó DCC (1,6 g, 7,75 mmol, 1,10 equiv), 4-dimetilaminopiridina (960 mg, 7,86 mmol, 1,10 equiv) y HOBT (1,1 g, 8,14 mmol, 1,10 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 3,3 g (91%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-(4-cianofenil)-1-oxopropan-2-ilo como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 509 (M+H).

Ejemplo de Preparación 46: Preparación del dímero D19.

El dímero D19 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



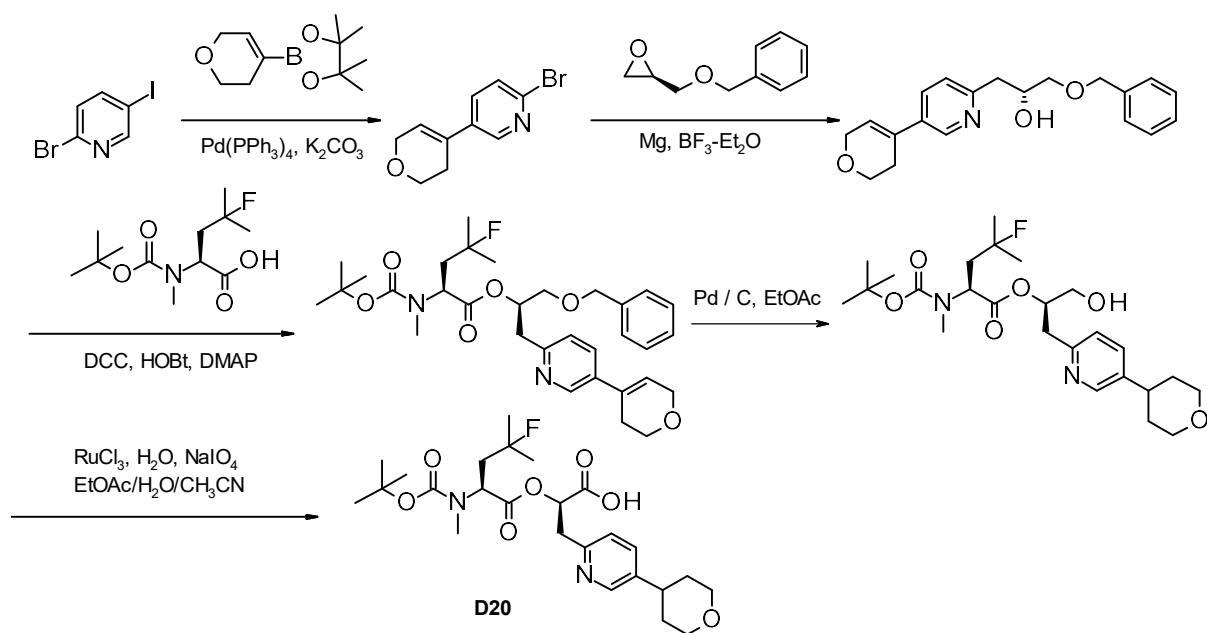
(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo (D19): En un balón de 500 mL, se colocó diclorometano (400 mL), ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoico (20 g, 75,96 mmol, 1,00 equiv), (2R)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil]-2-hidroxipropanoato de bencilo (25,8 g, 76,24 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó HOBT (12 g, 88,81 mmol, 1,15 equiv), DCC (18 g, 87,24 mmol, 1,15 equiv) y 4-

dimetilaminopiridina (10,7 g, 87,58 mmol, 1,15 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10-1:5). Esto resultó en 80 g (90%) de (2S)-2-[[*tert*-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 584 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,37-7,16 (m, 7H), 7,14 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,28-5,25 (m, 1H), 5,15-5,13 (m, 2H), 5,12-4,81 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 2H), 3,95 (t, $J=8,7$ Hz, 2H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,68 (d, $J=12,9$ Hz, 3H), 2,53-2,49 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,06-1,85 (m, 1H), 1,48 (d, $J=16,8$ Hz, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

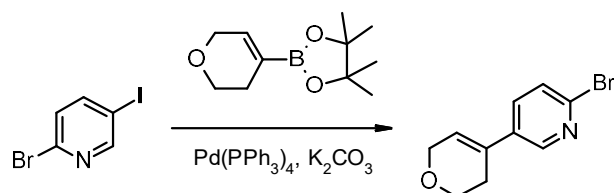
Ejemplo de Preparación 47: Preparación del dímero D20.

El dímero D20 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 28 a continuación.

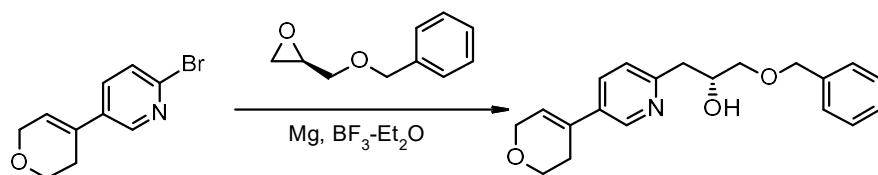
Esquema 28



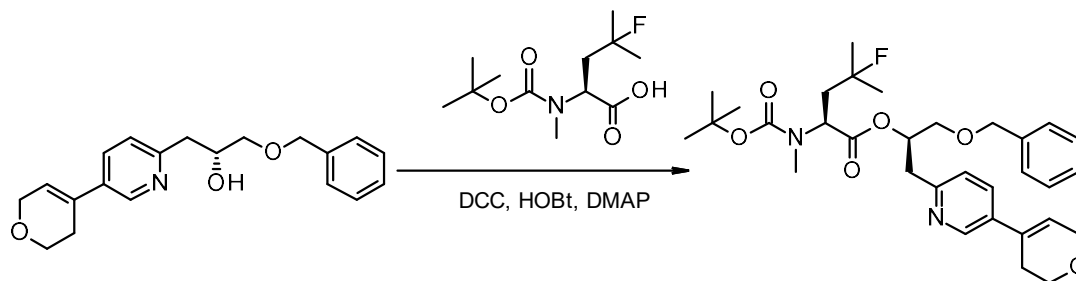
Detalles Experimentales



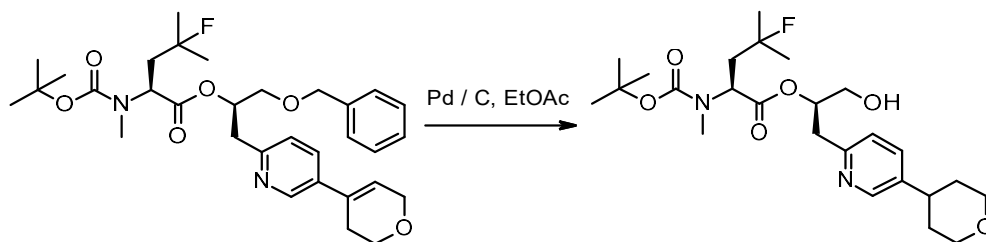
2-bromo-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridina: En un balón de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó dioxano (2 mL), agua (1 mL), 2-bromo-5-iodopiridina (100 mg, 0,35 mmol, 1,00 equiv), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (104 mg, 0,50 mmol, 1,30 equiv), carbonato de potasio (120 mg, 0,86 mmol, 3,00 equiv), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 80°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc:PE= 1:1). Esto resultó en 50 mg (59%) de 2-bromo-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridina como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 240 (M+H).



(2R)-1-(benciloxi)-3-[5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il]propan-2-ol: En un balón de 3 bocas de 250 mL, se colocó tetrahidrofurano (200 mL), 2-bromo-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridina (4 g, 16,66 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó butillitio (8,7 mL, 1,30 equiv) por goteo con agitación a -78°C. A esto se agregó $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2,8 mL, 1,00 equiv) a -78°C. A la mezcla se agregó una solución de (2R)-2-[(benciloxi)metil]oxirano (3,6 g, 21,92 mmol, 1,30 equiv) en tetrahidrofurano (10 mL) a -78°C. La solución resultante se agitó durante 1,5 h a -78°C. La reacción luego se detuvo por adición de 100 mL de $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq})$. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 3x50 mL de salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto resultó en 2 g (37%) de (2R)-1-(benciloxi)-3-[5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il]propan-2-ol como un sólido amarillo. MS (ES, m/z): 326 (M+H).

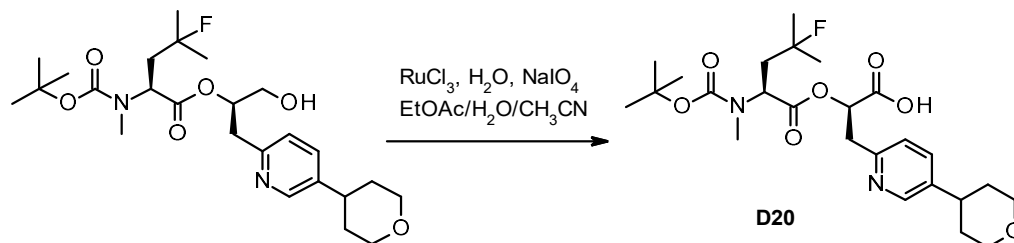


(2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il]propan-2-ilo: En un balón de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó diclorometano (50 mL), (2R)-1-(benciloxi)-3-[5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il]propan-2-ol (1,84 g, 5,65 mmol, 1,00 equiv), ácido (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino-4-fluoro-4-metilpentanoico (3,4 g, 12,91 mmol, 2,50 equiv). Luego se agregó 4-dimetilaminopiridina (1,4 g, 11,46 mmol, 2,00 equiv), HOBT (1,5 g, 47,11 mmol, 2,00 equiv) y DCC (2,3 g, 85,05 mmol, 2,00 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto resultó en 4,0 g de (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il]propan-2-ilo como un sólido amarillo. MS (ES, m/z): 571 (M+H).



(2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-hidroxi-3-[5-(oxan-4-il)piridin-2-il]propan-2-ilo: En un balón de 250 mL, se colocó Pd(OH)₂/C (4 g), (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il]propan-2-ilo (4 g, 7,01 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó acetato de etilo (100 mL). Se introdujo hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. El sólido se separó por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de

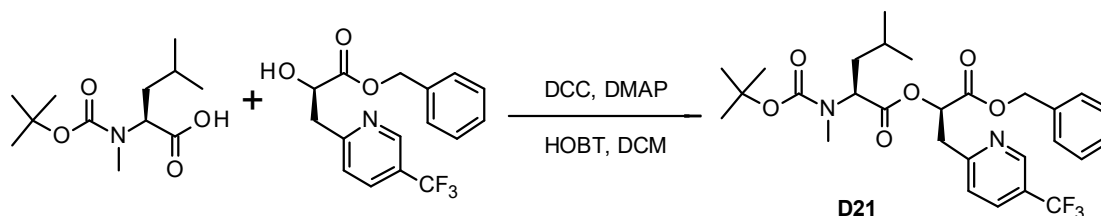
petróleo (1:1). Esto resultó en 800 mg de (2S)-2-[[*tert*-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-hidroxi-3-[5-(oxan-4-il)piridin-2-il]propan-2-ilo como un sólido marrón. MS (ES, m/z): 483 (M+H).



ácido (2R)-2-[(2S)-2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]-4-fluoro-4-metil-pentanoil]oxi-3-(5-tetrahidropiran-4-il-2-piridil)propanoico: En un vial de 8 mL, se colocó (2S)-2-[[*tert*-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-hidroxi-3-[5-(oxan-4-il)piridin-2-il]propan-2-ilo (20 mg, 0,04 mmol, 1,00 equiv), CH₃CN (1 mL), cloroformo (1 mL), agua (2 mL), periodato de sodio (44 mg, 0,21 mmol, 5,00 equiv), triclororutenio (1 mg, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. MS (ES, m/z): 497 (M+H).

Ejemplo de Preparación 48: Preparación del dímero D21.

El dímero D21 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

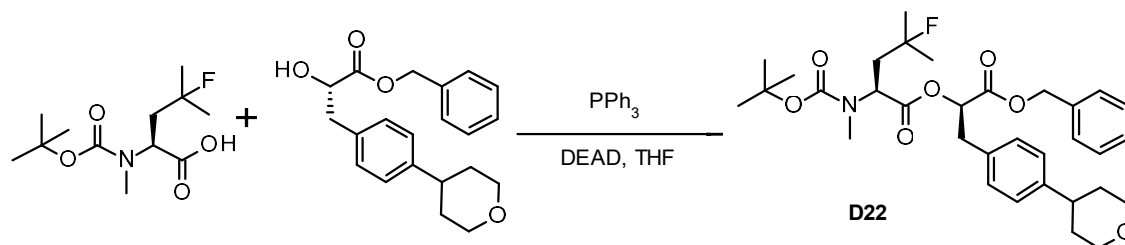


(2S)-2-[[*tert*-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxo-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-2-ilo (D21): En un balón de 50 mL, se colocó (2R)-2-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propanoato de bencilo (500 mg, 1,54 mmol, 1,00 equiv), ácido (2S)-2-[[*tert*-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoico (489,9 mg, 2,00 mmol, 1,30 equiv), 4-dimetilaminopiridina (206,4 mg, 1,69 mmol, 1,10 equiv), HOBT (230,1 mg, 1,70 mmol, 1,11 equiv), diclorometano (10 mL). Luego se agregó DCC (348,5 mg, 1,69 mmol, 1,10 equiv) en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante 12 h a 0-25°C. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Las fracciones recogidas

se combinaron y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 281,2 mg (33%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxo-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-2-ilo como un aceite amarillo claro. MS (ES, m/z): 553 (M+H).

Ejemplo de Preparación 49: Preparación del dímero D22.

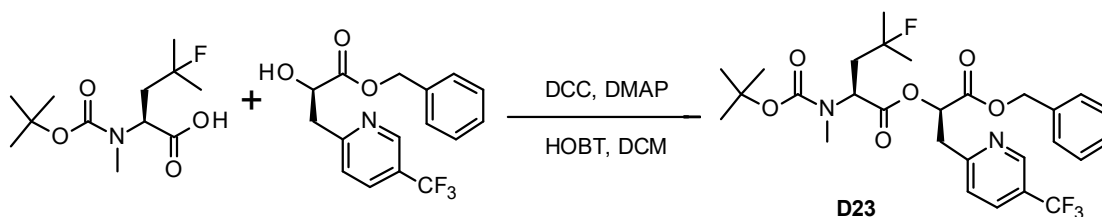
El dímero D22 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[6-(oxan-4-il)piridin-3-il]-1-oxopropan-2-ilo (D22): En un balón de 50 mL, se colocó tetrahidrofurano (5 mL), (2S)-2-hidroxi-3-[6-(oxan-4-il)piridin-3-il]propanoato de bencilo (900 mg, 2,64 mmol, 1,00 equiv), ácido (2S)-2-[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino-4-fluoro-4-metilpentanoico (1,1 g, 4,18 mmol, 1,58 equiv), PPh₃ (1,7 g, 6,48 mmol, 2,46 equiv), DEAD (1,3 g, 7,46 mmol, 2,83 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto resultó en 1,7 g de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[6-(oxan-4-il)piridin-3-il]-1-oxopropan-2-ilo como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 587 (M+H); ¹H RMN(300 MHz, CDCl₃): δ 8,38(s, 1H), 7,50-7,49(br, 1H), 7,37-7,31(m, 5H), 7,12(br, 1H), 5,32-5,12(m, 3H), 4,92-4,63(m, 1H), 4,13-4,09(m, 2H), 3,61-3,56(m, 2H), 3,17-3,16(m, 2H), 2,98(br, 1H), 2,74-2,66(m, 3H), 2,29-1,96(m, 2H), 1,87-1,85(4H), 1,51-1,27(m, 15)

Ejemplo de Preparación 50: Preparación del dímero D23.

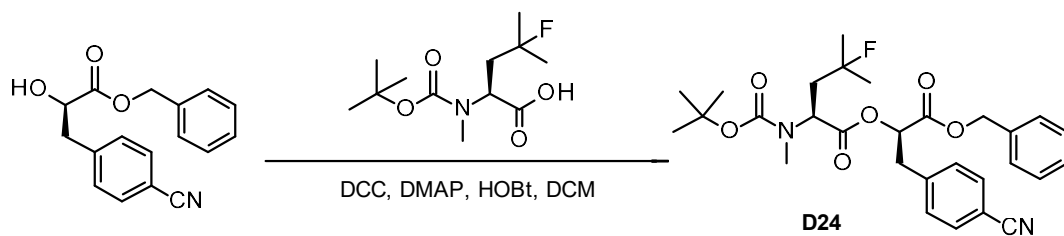
El dímero D23 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxo-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-2-ilo (D23): En un balón de 50 mL, se colocó ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoico (526 mg, 2,00 mmol, 1,30 equiv), (2R)-2-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propanoato de bencilo (500 mg, 1,54 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10 mL). Luego se agregó 4-dimetilaminopiridina (206,4 mg, 1,69 mmol, 1,10 equiv), HOBT (230,1 mg, 1,70 mmol, 1,10 equiv) y DCC (348,6 mg, 1,69 mmol, 1,10 equiv) respectivamente en varias porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante 12 h a 25°C. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 305 mg (27%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxo-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propan-2-ilo como un aceite amarillo claro. MS (ES, m/z): 571 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/CDCl₃): δ 8,75 (s, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 6H), 5,63 -5,58 (m, 1H), 5,31-5,17 (m, 2H), 5,12-4,71(m, 1H), 3,48-3,45 (m, 2H), 2,69 (d, J=11,7 Hz, 2H), 2,29-1,83 (m, 2H), 1,45-1,27 (m, 15H).

Ejemplo de Preparación 51: Preparación del dímero D24.

El dímero D24 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

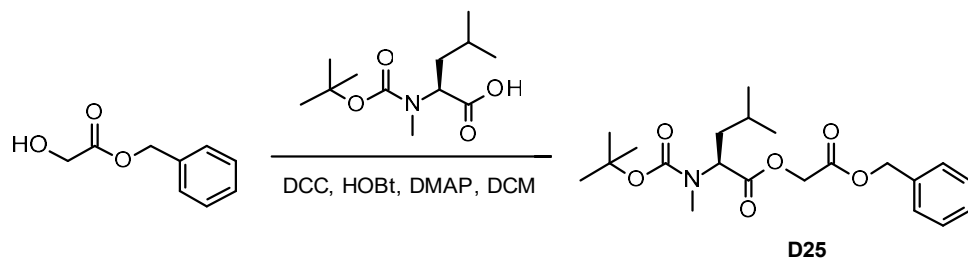


(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-(4-cianofenil)-1-oxopropan-2-ilo (D24): En un balón de 3 bocas de 100 mL, se colocó ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoico (5,2 g, 19,75 mmol, 1,00 equiv), (2R)-3-(4-cianofenil)-2-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]propanoato de bencilo (4,25 g, 15,11 mmol, 1,30 equiv), diclorometano (40 mL). Luego se agregó DCC (3,4 g, 16,48 mmol, 1,10 equiv), 4-dimetilaminopiridina (2 g, 16,37 mmol, 1,10 equiv) y HOBT (2,2 g, 16,28 mmol, 1,10 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se

concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 3,2 g (31%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-(4-cianofenil)-1-oxopropan-2-ilo como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 527 (M+H).

Ejemplo de Preparación 52: Preparación del dímero D25.

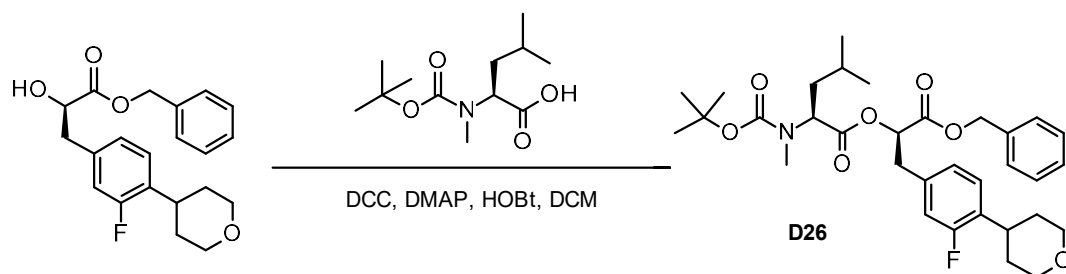
El dímero D25 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo (D25): En un balón de 3 bocas de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 2-hidroxiacetato de bencilo (3,5 g, 21,06 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (100 mL), ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoico (5,2 g, 21,20 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó DCC (5,21 g, 25,25 mmol, 1,20 equiv), HOBT (3,42 g, 25,31 mmol, 1,20 equiv) y 4-dimetilaminopiridina (3,1 g, 25,37 mmol, 1,20 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20-1:5). Esto resultó en 5,3 g (64%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 394 (M+H).

Ejemplo de Preparación 53: Preparación del dímero D26.

El dímero D26 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

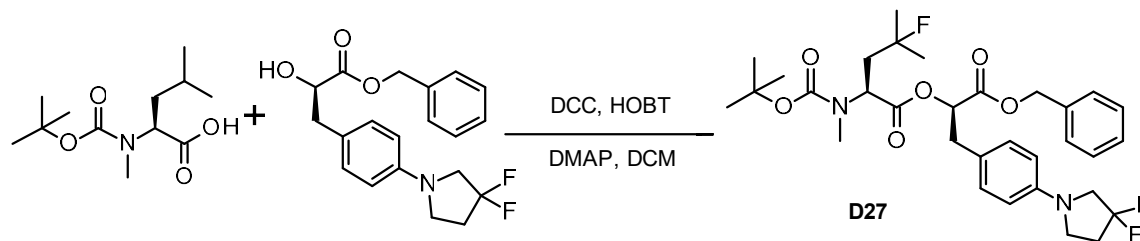


(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[3-

fluoro-4-(oxan-4-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo (D26): En un balón de 250 mL, se colocó ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoico (900 mg, 3,67 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (30 mL), (2S)-3-[3-fluoro-4-(oxan-4-il)fenil]-2-hidroxipropanoato de bencilo (620 mg, 1,73 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó DCC (570 mg, 2,76 mmol, 1,10 equiv), HOBT (373 mg, 2,76 mmol, 1,10 equiv) y 4-dimetilaminopiridina (340 mg, 2,78 mmol, 1,10 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto resultó en 1,2 g (56%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[3-fluoro-4-(oxan-4-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 586 (M+H).

Ejemplo de Preparación 54: Preparación del dímero D27.

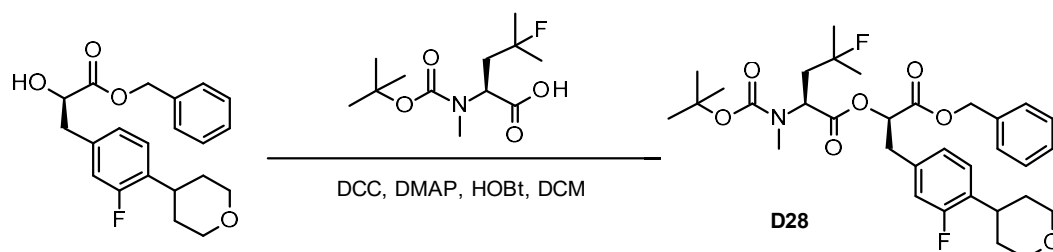
El dímero D27 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo: En un balón de 3 bocas de 250 mL, se colocó (2R)-3-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil]-2-hidroxipropanoato de bencilo (1,5 g, 4,15 mmol, 1,00 equiv), ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoico (1 g, 4,08 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (80 mL). Luego se agregó DCC (1,1 g, 5,33 mmol, 1,20 equiv), 4-dimetilaminopiridina (600 mg, 4,91 mmol, 1,20 equiv) y HOBT (700 mg, 5,18 mmol, 1,20 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15). Esto resultó en 1,7 g (70%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 589 (M+H).

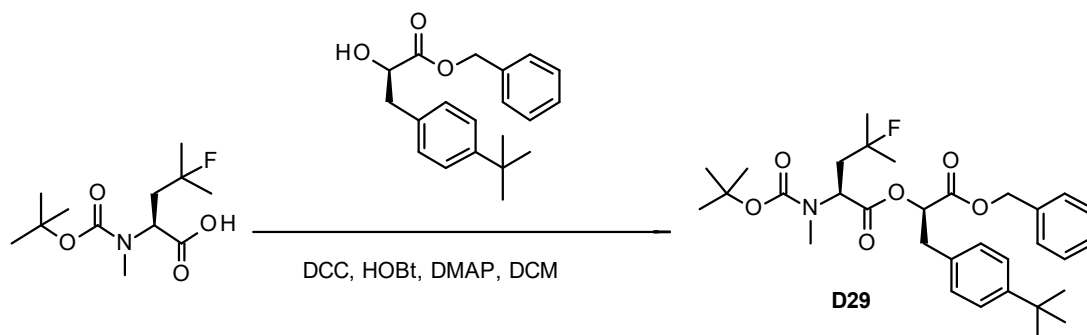
Ejemplo de Preparación 55: Preparación del dímero D28.

El dímero D28 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[3-fluoro-4-(oxan-4-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo (D28): En un balón de 100 mL, se colocó ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoico (700 mg, 2,66 mmol, 1,00 equiv), DCM (30 mL), (2S)-3-[3-fluoro-4-(oxan-4-il)fenil]-2-hidroxiopropanoato de bencilo (513 mg, 1,43 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó HOBT (262 mg, 1,94 mmol, 1,10 equiv), DCC (442 mg, 2,14 mmol, 1,10 equiv) y 4-dimetilaminopiridina (290 mg, 2,37 mmol, 1,10 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto resultó en 850 mg (53%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[3-fluoro-4-(oxan-4-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 604 (M+H). Ejemplo de Preparación 56: Preparación del dímero D29.

El dímero D29 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

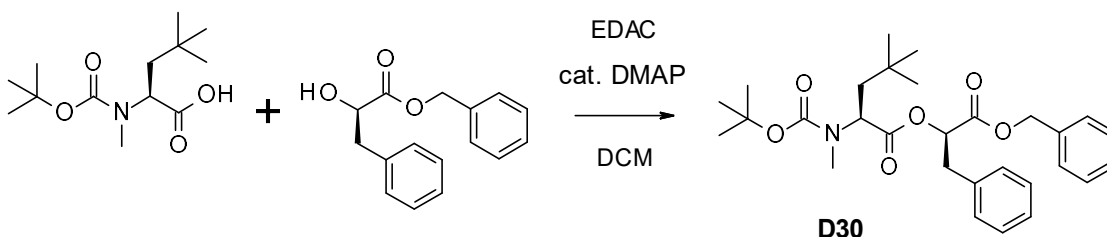


(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-(4-tert-butilfenil)-1-oxopropan-2-ilo (D29): En un balón de 1000 mL de 3 bocas, se colocó una solución de ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoico (25 g, 94,95 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (1000 mL), (2R)-3-(4-tert-

butilfenil)-2-hidroxiopropanoato de bencilo (30 g, 96,03 mmol, 1,00 equiv), DCC (40 g, 193,86 mmol, 2,00 equiv), HOBT (26 g, 192,42 mmol, 2,00 equiv), 4-dimetilaminopiridina (23,5 g, 192,35 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en un baño de hielo/sal. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50~1:10). Esto resultó en 50 g (94%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-(4-tert-butilfenil)-1-oxopropan-2-ilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 558 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,35-7,27 (m, 7H), 7,12-7,09 (m, 2H), 5,27-4,62 (m, 4H), 3,15-3,09 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 3H), 2,20-1,82 (m, 2H), 1,61-1,31 (m, 24H).

Ejemplo de Preparación 57: Preparación del dímero D30.

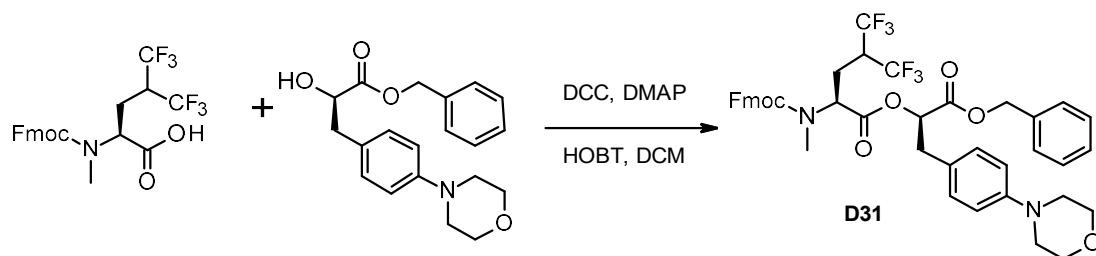
El dímero D30 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[tert-butoxicarbonil(metil)amino]-4,4-dimetil-pentanoato de [(1R)-1-bencil-2-benciloxi-2-oxo-etilo] (D30): A una solución agitada de *N-tert*-butoxicarbonil-*N*-metil-gama-metil-*L*-leucina (0,8 g, 3,1 mmol), *R*-2-hidroxi-3-fenilpropionato de bencilo (0,8 g, 3,1 mmol) y DMAP (cat.) en 8 mL de DCM enfriada a 0 °C se agregó EDAC (1,0 g, 4,6 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche dejándose calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 70 mL de DCM, se lavó con 70 mL de agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/heptanos para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco. Rendimiento: 1,46 g, 95%. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,28 (m, 10H), 5,28(m, 1H), 5,12 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,89(m, 0,5 H), 4,63(m, 0,5H), 3,17 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,54 (m, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,41 (s, 5H), 1,35 (s, 4H).

Ejemplo de Preparación 58: Preparación del dímero D31.

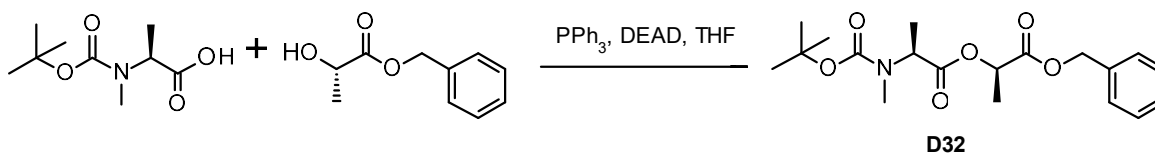
El dímero D31 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[[(9H-fluoren-9-ylmetoxi)carbonil](metil)amino]-5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo (D31): En un balón de 8 mL, se colocó diclorometano (4 mL), ácido (2S)-2-[[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil](metil)amino]-5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentanoico (200 mg, 0,42 mmol, 1,00 equiv), (2R)-2-hidroxipropanoato de bencilo (173 mg, 0,51 mmol, 1,20 equiv). Luego se agregó HOBT (70 mg, 0,52 mmol, 1,20 equiv), DCC (104 mg, 0,50 mmol, 1,20 equiv) y 4-dimetilaminopiridina (62 mg, 0,51 mmol, 1,20 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc:PE=1:3). Esto resultó en 177 mg (53%) de (2S)-2-[[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil](metil)amino]-5,5,5-trifluoro-4-(trifluorometil)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo como un sólido blanco opaco. MS (ES, m/z): 799 (M+H); ¹HRMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,81-7,78 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,48-7,28 (m, 11H), 7,10-7,00 (m, 2H), 5,29-5,26 (m, 1H), 5,21-5,17 (m, 2H), 5,13-4,94 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 3H), 4,32-4,18 (m, 1H), 4,01 (br, 4H), 3,20-3,07 (m, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,14-1,96 (m, 1H).

Ejemplo de Preparación 59: Preparación del dímero D32.

El dímero D32 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

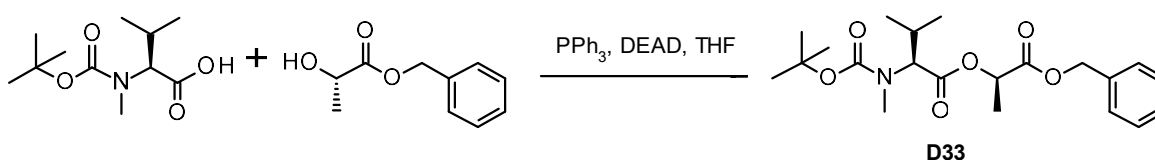


(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino] propanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (D32): En un balón de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tetrahidrofurano (100 mL), ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]propanoico (5 g, 24,60 mmol, 1,00 equiv), (2S)-2-hidroxipropanoato de bencilo (4,43 g, 24,58 mmol, 1,00 equiv), PPh₃ (8,4 g, 32,03 mmol, 1,30

equiv). Luego se agregó DEAD (5,6 g, 32,16 mmol, 1,30 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30-1:15). Esto resultó en 9 g (100%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]propanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 366 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,42-7,32 (m, 5H), 5,24-5,12 (m, 3H), 5,03-4,69 (m, 1H), 2,83-2,79 (m, 3H), 1,53-1,39 (m, 15H).

Ejemplo de Preparación 60: Preparación del dímero D33.

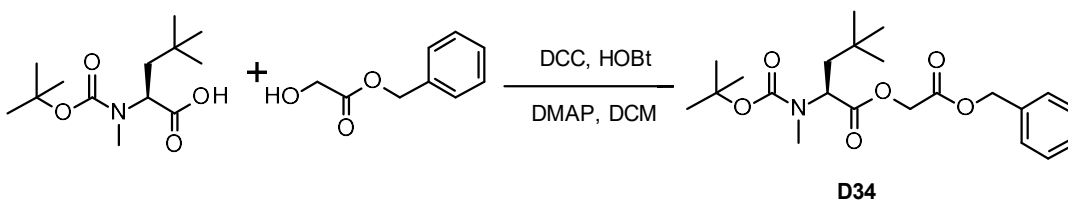
El dímero D33 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-metilbutanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (D33): En un balón de 3 bocas de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-metilbutanoico (2 g, 8,65 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (80 mL), (2S)-2-hidroxiopropanoato de bencilo (1,6 g, 8,88 mmol, 1,00 equiv), PPh₃ (4,6 g, 17,54 mmol, 2,00 equiv). Luego se agregó DEAD (3 g, 17,23 mmol, 2,00 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/9). Esto resultó en 3,3 g (97%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-metilbutanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo como un líquido rosado. MS (ES, m/z): 394 (M+H).

Ejemplo de Preparación 61: Preparación del dímero D34.

El dímero D34 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

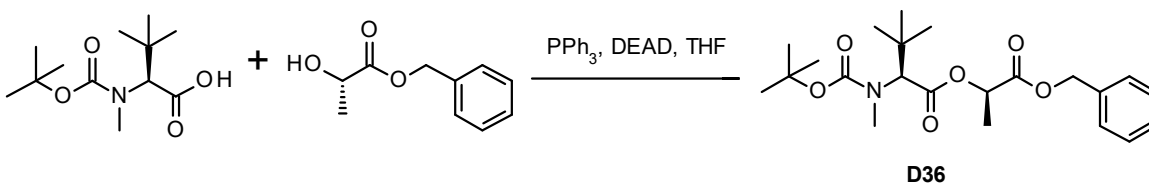


(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4-dimetilpentanoato de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo (D34): En un balón de 100 mL, se colocó ácido (2S)-2-[[[(tert-

butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4-dimetilpentanoico (1 g, 3,86 mmol, 1,00 equiv), 2-hidroxiacetato de bencilo (770 mg, 4,63 mmol, 1,20 equiv), diclorometano (25 mL). Luego se agregó DCC (950 mg, 4,60 mmol, 1,20 equiv), HOBt (630 mg, 4,66 mmol, 1,20 equiv) y 4-dimetilaminopiridina (570 mg, 4,67 mmol, 1,20 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:9). Esto resultó en 1,15 g (73%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4,4-dimetilpentanoato de 2-(benciloxi)-2-oxoetilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 408 (M+H); ¹H RMN(300 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,34 (m, 5H), 5,20 (s, 2H), 5,09-4,71 (m, 1H), 4,70-4,68 (m, 2H), 2,81-2,79 (m, 3H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,94 (s, 9H).

Ejemplo de Preparación 62: Preparación del dímero D36.

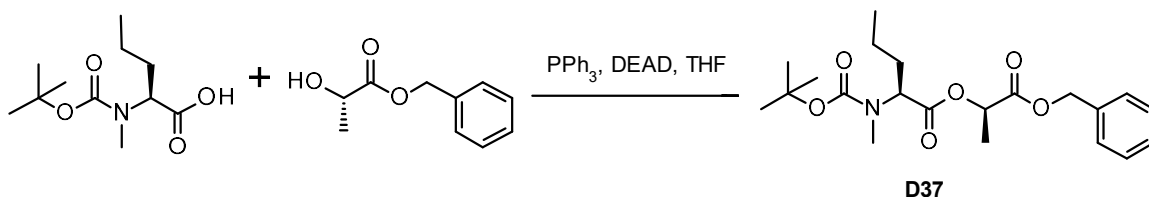
El dímero D36 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-3,3-dimetilbutanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (D36): En un balón de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-3,3-dimetilbutanoico (1,5 g, 6,11 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (40 mL), (2S)-2-hidroxi-1-(benciloxi)-1-oxopropanoato de bencilo (1,1 g, 6,10 mmol, 1,00 equiv), PPh₃ (1,92 g, 7,32 mmol, 1,20 equiv). Luego se agregó DEAD (1,27 g, 7,29 mmol, 1,20 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 2 g (80%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-3,3-dimetilbutanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo como un aceite amarillo claro. MS (ES, m/z): 408 (M+H).

Ejemplo de Preparación 63: Preparación del dímero D37.

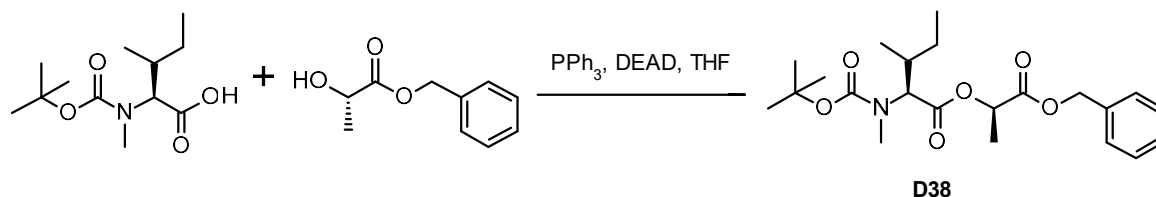
El dímero D37 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[tert-butoxycarbonyl(metil)amino] pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (D37): En un balón de 3 bocas de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido (2S)-2-[[tert-butoxycarbonyl(metil)amino]pentanoico (800 mg, 3,46 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (60 mL), (2S)-2-hidroxiopropanoato de bencilo (623 mg, 3,46 mmol, 1,00 equiv), PPh_3 (1,8 g, 6,86 mmol, 1,99 equiv). Luego se agregó DEAD (1,20 g, 6,89 mmol, 2,00 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/9). Esto resultó en 1,05 g (77%) de (2S)-2-[[tert-butoxycarbonyl(metil)amino]pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo como un líquido incoloro. MS (ES, m/z): 394 (M+H).

Ejemplo de Preparación 64: Preparación del dímero D38.

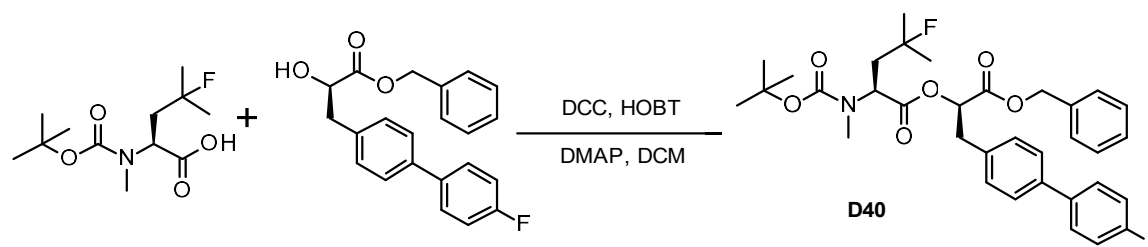
El dímero D38 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[tert-butoxycarbonyl(metil)amino]-3-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (D38): En un balón de 3 bocas de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido (2S)-2-[[tert-butoxycarbonyl(metil)amino]-3-metilpentanoico (4 g, 16,31 mmol, 1,00 equiv), (2S)-2-hidroxiopropanoato de bencilo (3,2 g, 17,76 mmol, 1,09 equiv), tetrahidrofurano (100 mL), PPh_3 (5,3 g, 20,21 mmol, 1,24 equiv). Luego se agregó DEAD (4,1 g, 23,54 mmol, 1,44 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto resultó en 4,2 g (63%) de (2S)-2-[[tert-butoxycarbonyl(metil)amino]-3-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 408 (M+H).

Ejemplo de Preparación 65: Preparación del dímero D40.

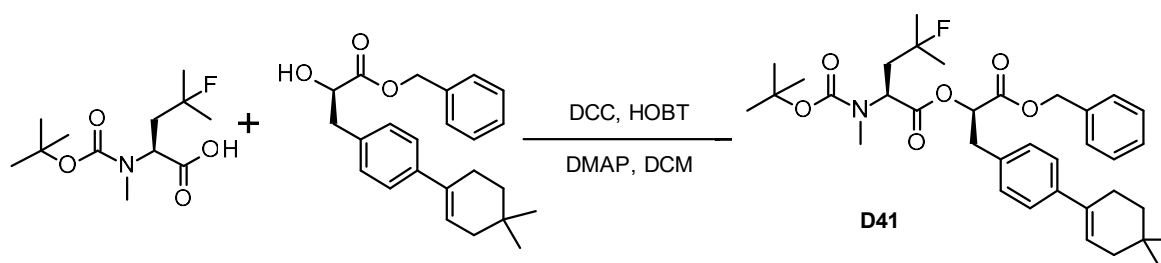
El dímero D40 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[tert-butoxi]carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(4-fluorofenil)fenil]-1-oxopropan-2-ilo (D40): En un balón de 100 mL, se colocó una solución de ácido (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoico (1,2 g, 4,56 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (30 mL), (2R)-3-[4-(4-fluorofenil)fenil]-2-hidroxipropanoato de bencilo (900 mg, 2,57 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó 4-dimetilaminopiridina (500 mg, 4,09 mmol, 1,10 equiv), DCC (780 mg, 3,78 mmol, 1,10 equiv) y HOBT (510 mg, 3,77 mmol, 1,10 equiv) respectivamente en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 2 g (74%) de (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(4-fluorofenil)fenil]-1-oxopropan-2-ilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 596 (M+H).

Ejemplo de Preparación 66: Preparación del dímero D41.

El dímero D41 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

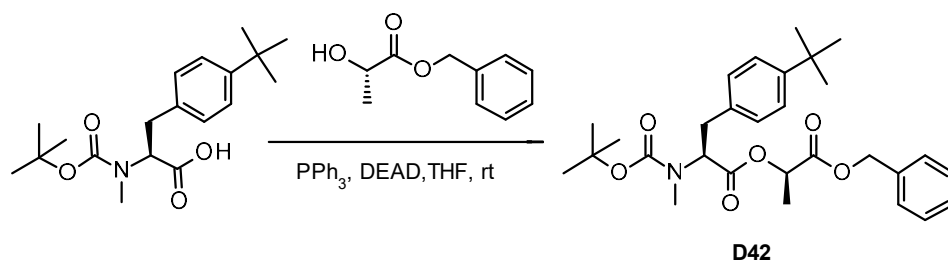


(2S)-2-[[tert-butoxi]carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo (D41): En un balón de 3 bocas de 100 mL, se colocó ácido (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoico (542 mg, 2,06 mmol, 1,00 equiv), (2R)-3-[4-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)fenil]-2-hidroxipropanoato de bencilo (900 mg, 2,57 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó 4-dimetilaminopiridina (500 mg, 4,09 mmol, 1,10 equiv), DCC (780 mg, 3,78 mmol, 1,10 equiv) y HOBT (510 mg, 3,77 mmol, 1,10 equiv) respectivamente en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 2 g (74%) de (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 596 (M+H).

il)fenil]-2-hidroxipropanoato de bencilo (750 mg, 2,06 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (60 mL). Luego se agregó DCC (467 mg, 2,26 mmol, 1,10 equiv), 4-dimetilaminopiridina (276 mg, 2,26 mmol, 1,10 equiv) y HOBt (306 mg, 2,26 mmol, 1,10 equiv) respectivamente en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). Esto resultó en 850 mg (68%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 610 (M+H).

Ejemplo de Preparación 67: Preparación del dímero D42.

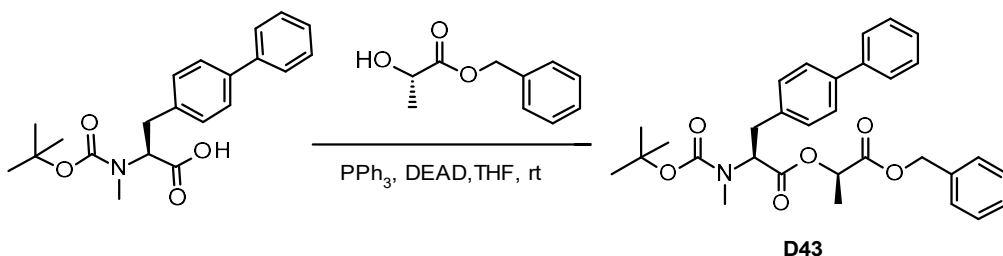
El dímero D42 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-(4-tert-butylfenil)propanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (D42): En un balón de 50 mL, se colocó tetrahidrofurano (20 mL), ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-(4-tert-butylfenil)propanoico (1 g, 2,98 mmol, 1,00 equiv), (2S)-2-hidroxipropanoato de bencilo (530 mg, 2,94 mmol, 1,00 equiv), PPh₃ (1 g, 3,81 mmol, 1,30 equiv). Luego se agregó DEAD (670 mg, 3,85 mmol, 1,30 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto resultó en 1,4 g (94%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-(4-tert-butylfenil)propanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 498 (M+H).

Ejemplo de Preparación 68: Preparación del dímero D43.

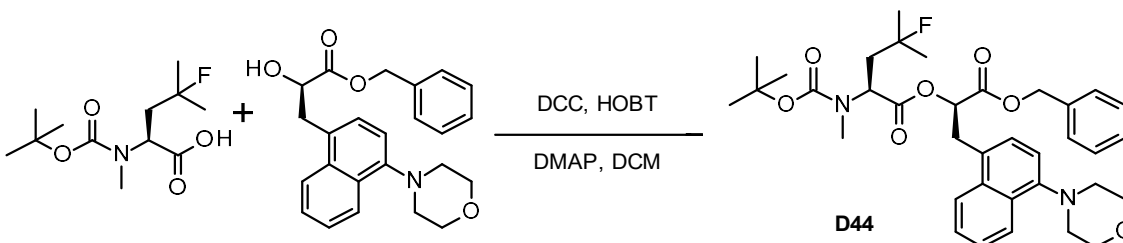
El dímero D43 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-(4-fenilfenil)propanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (D43): En un balón de 50 mL, se colocó tetrahidrofurano (10 mL), (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-(4-fenilfenil)propanoato de bencilo (1 g, 2,24 mmol, 1,00 equiv), (2S)-2-hidroxi-3-(4-fenilfenil)propanoato de bencilo (760 mg, 4,22 mmol, 1,88 equiv), PPh₃ (1,5 g, 5,72 mmol, 2,55 equiv). Luego se agregó DEAD (960 mg, 5,51 mmol, 2,46 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto resultó en 1,1 g (91%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-(4-fenilfenil)propanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 518 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,58-7,30 (m, 14H), 5,27-5,15 (m, 3H), 4,96-4,91 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,06-2,82 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 3H), 1,55-1,52 (m, 3H), 1,46-1,22 (m, 12H).

Ejemplo de Preparación 69: Preparación del dímero D44.

El dímero D44 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

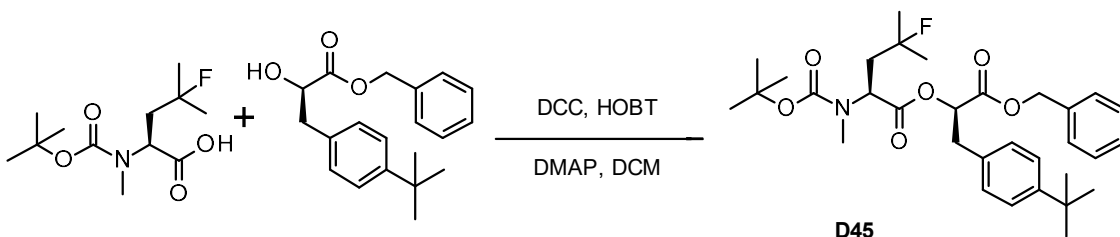


(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(morfolin-4-il)naftalen-1-il]-1-oxopropan-2-ilo (D44): En un balón de 100 mL, se colocó (2R)-2-hidroxi-3-[4-(morfolin-4-il)naftalen-1-il]propanoato de bencilo (600 mg, 1,53 mmol, 1,00 equiv), ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoico (600 mg, 2,28 mmol, 1,49 equiv), diclorometano (20 mL). Luego se agregó HOBT (410 mg, 3,03 mmol, 1,98 equiv), 4-dimetilaminopiridina (370 mg, 3,03 mmol, 1,98 equiv) y DCC (470 mg, 2,28 mmol, 1,49 equiv) respectivamente en porciones con agitación a

0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 600 mg (61%) de (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(morfolin-4-il)naftalen-1-il]-1-oxopropan-2-ilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 637 (M+H).

Ejemplo de Preparación 70: Preparación del dímero D45.

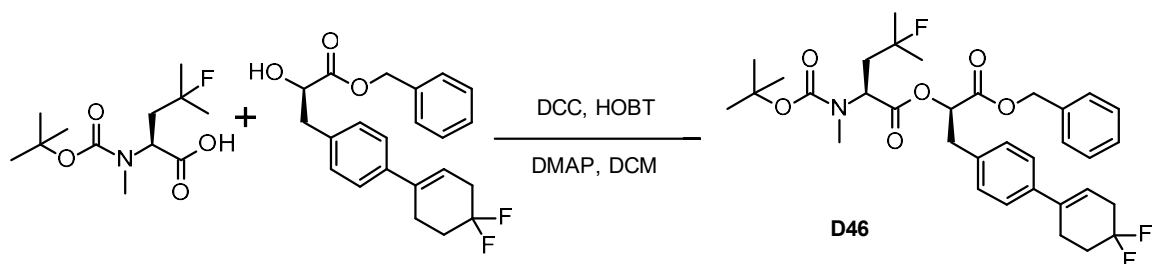
El dímero D45 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fluorofenil]-1-oxopropan-2-ilo (D45): En un balón de 3 bocas de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tetrahidrofurano (25 mL), (2S)-3-[4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fluorofenil]-2-hidroxiopropanoato de bencilo (710 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv), ácido (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino-4-fluoro-4-metilpentanoico (527 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv), PPh₃ (790 mg, 3,01 mmol, 1,50 equiv). Luego se agregó DEAD (517 mg, 2,97 mmol, 1,50 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa delgada con acetato de etilo/PE (1/5). Esto resultó en 710 mg (59%) de (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fluorofenil]-1-oxopropan-2-ilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 600 (M+H).

Ejemplo de Preparación 71: Preparación del dímero D46.

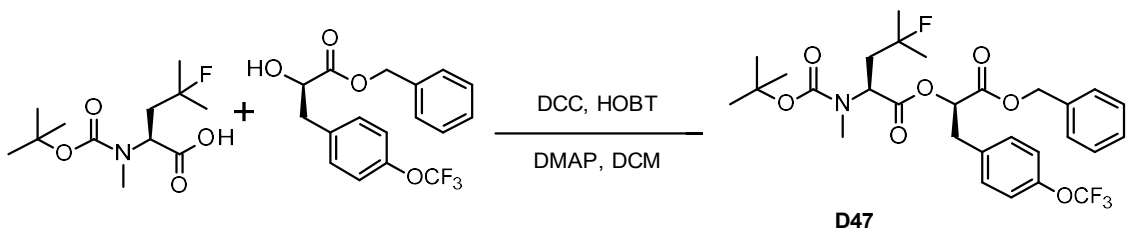
El dímero D46 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo (D46): En un balón de 100 mL, se colocó diclorometano (50 mL), (2R)-3-[4-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)fenil]-2-hidroxipropanoato de bencilo (2 g, 5,37 mmol, 1,00 equiv), ácido (2S)-2-[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino-4-fluoro-4-metilpentanoico (1,42 g, 5,39 mmol, 1,10 equiv). Luego se agregó HOBT (870 mg, 6,44 mmol, 1,20 equiv), en porciones. A esto se agregó DCC (1,33 g, 6,45 mmol, 1,20 equiv), en porciones. A la mezcla se agregó 4-dimetilaminopiridina (780 mg, 6,38 mmol, 1,20 equiv), en porciones. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20-1:15). Esto resultó en 3,2 g (96%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 618 (M+H); $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,34(m, 5H), 7,26-7,25(m, 2H), 7,14-7,11(m, 2H), 5,89(br, 1H), 5,29-5,23(m, 1H), 5,18-5,06(m, 2H), 4,89-4,78(m, 1H), 3,17-3,10(m, 2H), 2,77-2,65(m, 7H), 2,23-1,97(m, 2H), 1,59-1,15(m, 17H).

Ejemplo de Preparación 72: Preparación del dímero D47.

El dímero D47 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

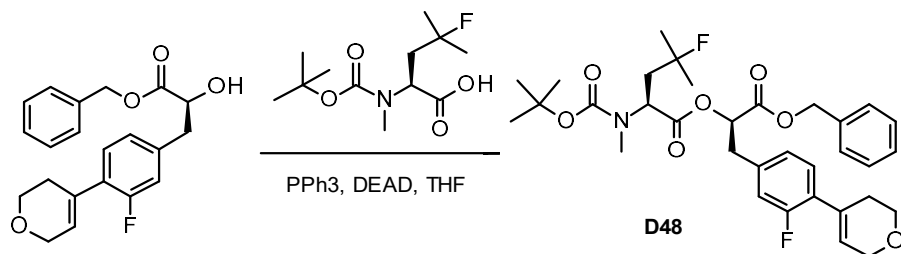


(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxo-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propan-2-ilo (D47): En un balón de 3 bocas de 250 mL, se colocó ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoico (3,1 g, 11,77 mmol, 1,00 equiv), (2R)-2-hidroxipropanoato de bencilo (2 g, 5,37 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó HOBT (870 mg, 6,44 mmol, 1,20 equiv), en porciones. A esto se agregó DCC (1,33 g, 6,45 mmol, 1,20 equiv), en porciones. A la mezcla se agregó 4-dimetilaminopiridina (780 mg, 6,38 mmol, 1,20 equiv), en porciones. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20-1:15). Esto resultó en 3,2 g (96%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 618 (M+H); $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,34(m, 5H), 7,26-7,25(m, 2H), 7,14-7,11(m, 2H), 5,89(br, 1H), 5,29-5,23(m, 1H), 5,18-5,06(m, 2H), 4,89-4,78(m, 1H), 3,17-3,10(m, 2H), 2,77-2,65(m, 7H), 2,23-1,97(m, 2H), 1,59-1,15(m, 17H).

bencilo (4 g, 11,75 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (120 mL). Luego se agregó DCC (2,7 g, 13,09 mmol, 1,10 equiv), 4-dimetilaminopiridina (1,6 g, 13,10 mmol, 1,10 equiv) y HOBt (1,7 g, 12,58 mmol, 1,10 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 3,5 g (51%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxo-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propan-2-ilo como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 586 (M+H); ¹HRMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,39-7,37 (m, 4H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,19-7,08 (m, 4H), 5,30-5,27 (m, 1H), 5,22-5,10 (m, 2H), 5,05-4,82 (m, 1H), 3,19-3,16 (m, 2H), 2,66 (d, *J*=22,5 Hz, 3H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,07-1,92 (m, 1H), 1,51-1,33 (m, 15H).

Ejemplo de Preparación 73: Preparación del dímero D48.

El dímero D48 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

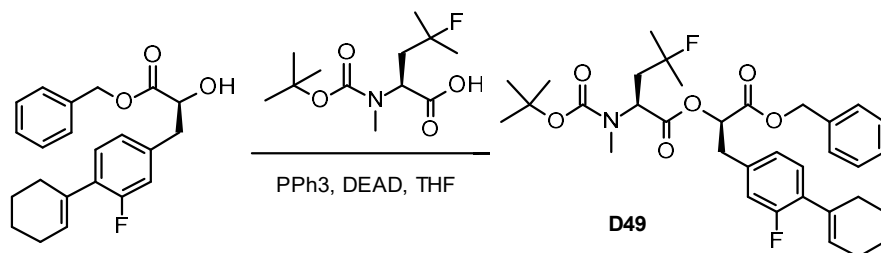


(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluorofenil]-1-oxopropan-2-ilo (D48): En un balón de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (2S)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluorofenil]-2-hidroxiopropanoato de bencilo (700 mg, 1,96 mmol, 1,00 equiv), ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoico (776 mg, 2,95 mmol, 1,50 equiv), PPh₃ (1,03 g, 3,93 mmol, 2,00 equiv), tetrahidrofurano (50 mL). Luego se agregó DEAD (684 mg, 3,93 mmol, 2,00 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4). Esto resultó en 950 mg (80%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-fluorofenil]-1-oxopropan-2-ilo como un aceite amarillo claro. MS (ES, m/z): 602 (M+H); ¹HRMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,36-7,28 (m, 5H), 7,14-7,12 (m, 1H), 6,97-

6,93 (m, 2H), 6,03 (br, 1H), 5,33-5,31 (m, 1H), 5,17-5,12 (m, 2H), 4,93-4,90 (m, 0,5H), 4,73-4,56 (m, 0,5H), 4,34-4,23 (m, 2H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 2H), 2,75-2,71 (m, 3H), 2,50 (br, 2H), 2,31-1,97 (m, 2H), 1,47-1,23 (m, 15H).

Ejemplo de Preparación 74: Preparación del dímero D49.

El dímero D49 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

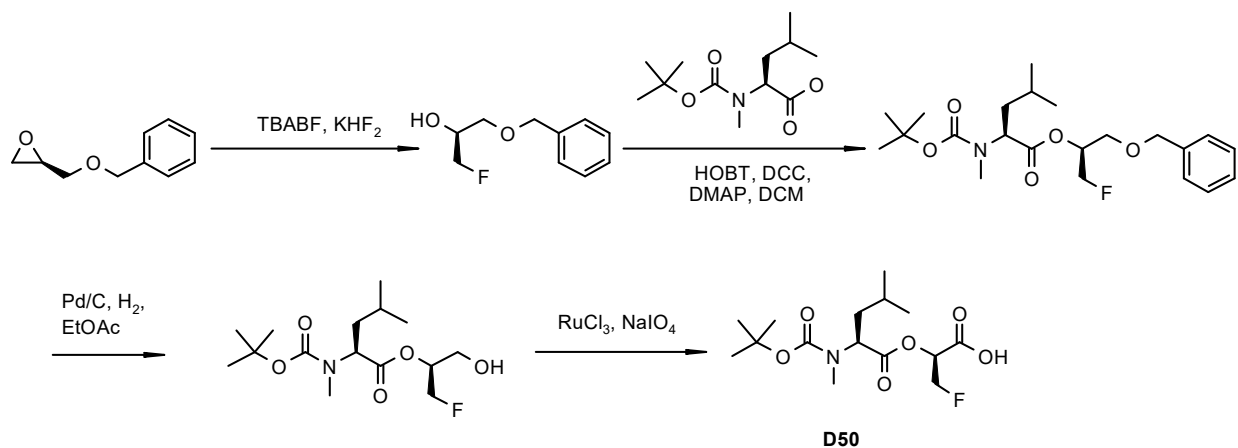


(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fluorofenil]-1-oxopropan-2-ilo (D49): En un balón de 3 bocas de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tetrahidrofurano (25 mL), (2S)-3-[4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fluorofenil]-2-hidroxipropanoato de bencilo (710 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv), ácido (2S)-2-[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino-4-fluoro-4-metilpentanoico (527 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv), PPh₃ (790 mg, 3,01 mmol, 1,50 equiv). Luego se agregó DEAD (517 mg, 2,97 mmol, 1,50 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa delgada con acetato de etilo/PE (1/5). Esto resultó en 710 mg (59%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(ciclohex-1-en-1-il)-3-fluorofenil]-1-oxopropan-2-ilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 600 (M+H); ¹HRMN(300 MHz, CDCl₃): δ 7,35-7,27(m,5H), 7,15-7,11(m,1H), 6,87-6,82(m,2H), 5,91(br,1H), 5,30-5,06(m,3H), 4,94-4,65(m, 1H), 3,14-3,10(m, 2H), 2,74-2,68(m,3H), 2,22-1,96(m,2H), 1,80-1,70(m,4H), 1,69-1,25(m,19H).

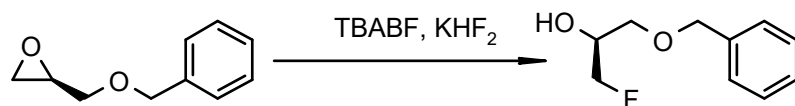
Ejemplo de Preparación 75: Preparación del dímero D50.

El dímero D50 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 29 a continuación.

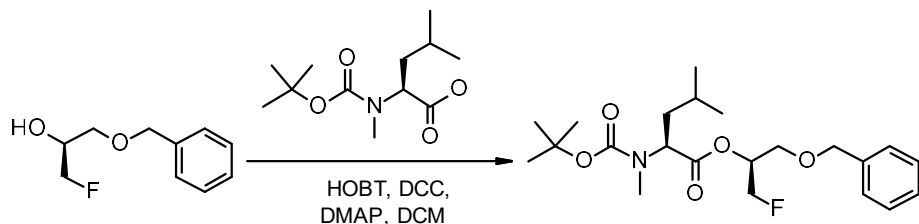
Esquema 29



Detalles Experimentales

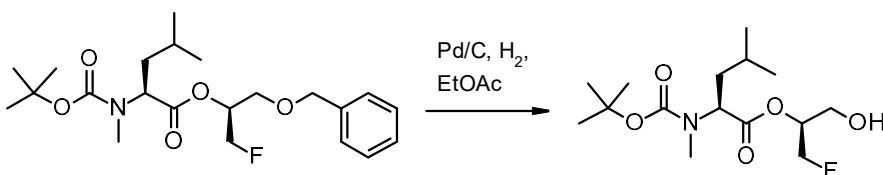


(2S)-1-(benciloxi)-3-fluoropropan-2-ol: En un balón de 250 mL, se colocó una solución de (2R)-2-[(benciloxi)metil]oxirano (3 g, 18,27 mmol, 1,00 equiv) en heptano (50 mL), TBABF (15 g, 3,00 equiv), KHF₂ (3,2 g, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 5 h a 130°C. La reacción luego se detuvo por adición de 200 mL de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 3,1 g (92%) de (2S)-1-(benciloxi)-3-fluoropropan-2-ol como un aceite incoloro. ¹H RMN(300 MHz, CDCl₃): δ 7,41-7,29 (m, 5H), 4,61 (s, 2H), 4,60-4,51 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,13-4,00 (m, 1H), 3,64-3,54 (m, 2H); ¹⁹F RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 232,19

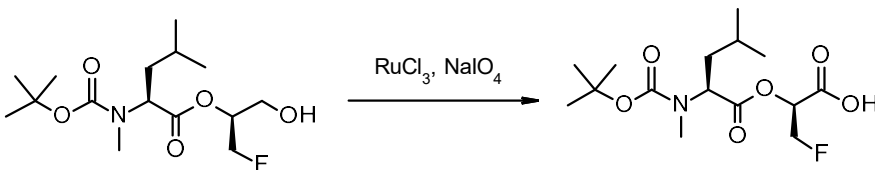


(2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2S)-1-(benciloxi)-3-fluoropropan-2-ilo: En un balón de 500 mL, se colocó diclorometano (200 mL), ácido (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoico (14,6 g, 59,52 mmol, 1,10 equiv), (2S)-1-(benciloxi)-3-fluoropropan-2-ol (10 g, 54,29 mmol, 1,00 equiv), DCC (14 g, 67,85 mmol, 1,25 equiv), 4-dimetilaminopiridina (8 g, 65,48 mmol, 1,21 equiv), HOBT (8,8 g, 65,13 mmol, 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se

separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 16 g (72%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2S)-1-(benciloxi)-3-fluoropropan-2-ilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 412(M+H).



(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2S)-1-fluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo: En un balón de 100 mL, se colocó metanol (30 mL), (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2S)-1-(benciloxi)-3-fluoropropan-2-ilo (7 g, 17,01 mmol, 1,00 equiv), y paladio sobre carbono (2 g). Se introdujo hidrógeno en la mezcla precedente. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. Esto resultó en 5,3 g (97%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2S)-1-fluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo como un aceite amarillo claro. MS (ES, m/z): 322(M+H).

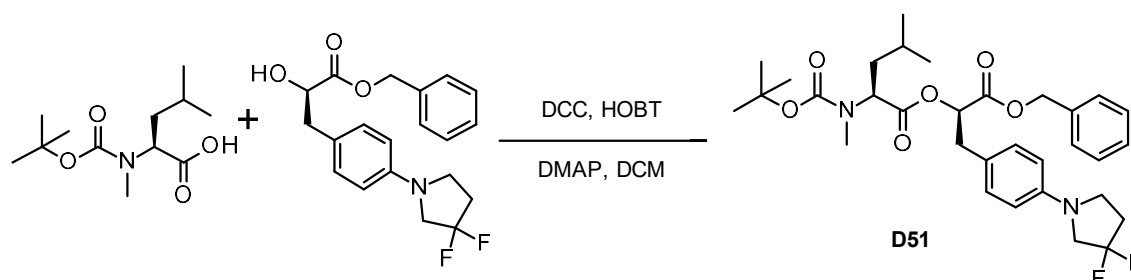


D50

ácido (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoil]oxi]-3-fluoropropanoico (D50): En un balón de 1000 mL, se colocó agua (100 mL), cloroformo (150 mL), ACN (150 mL), (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2S)-1-fluoro-3-hidroxiopropan-2-ilo (6 g, 18,67 mmol, 1,00 equiv), RuCl₃ (2,1 g), NaIO₄ (20 g). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x60 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 4,2 g (67%) de ácido (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoil]oxi]-3-fluoropropanoico como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 236 (M+H - Boc); ¹HRMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5,42 (br, 1H), 4,92-4,63 (m, 3H), 2,85-2,82 (m, 3H), 1,83-1,53 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,02-0,86 (m, 6H).

Ejemplo de Preparación 76: Preparación del dímero D51.

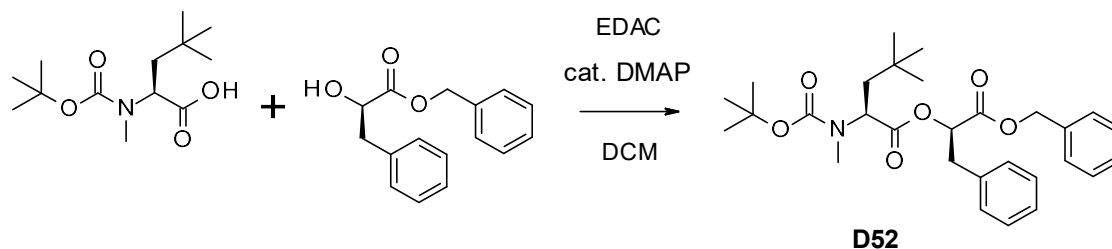
El dímero D51 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[[tert-butoxycarbonyl(metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo (D51): En un balón de 3 bocas de 250 mL, se colocó (2R)-3-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil]-2-hidroxi-1-oxopropanoato de bencilo (1,5 g, 4,15 mmol, 1,00 equiv), ácido (2S)-2-[[tert-butoxycarbonyl(metil)amino]-4-metilpentanoico (1 g, 4,08 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (80 mL). Luego se agregó DCC (1,1 g, 5,33 mmol, 1,20 equiv), 4-dimetilaminopiridina (600 mg, 4,91 mmol, 1,20 equiv) y HOBT (700 mg, 5,18 mmol, 1,20 equiv) respectivamente en porciones con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15). Esto resultó en 1,7 g (70%) de (2S)-2-[[tert-butoxycarbonyl(metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 589 (M+H).

Ejemplo de Preparación 77: Preparación del dímero D52.

El dímero D52 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

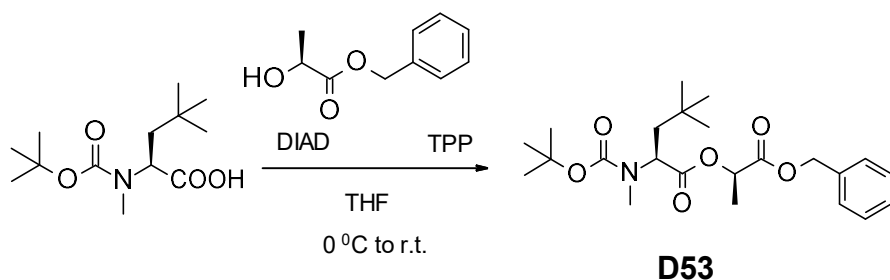


(2S)-2-[tert-butoxicarbonyl(metil)amino]-4,4-dimetil-pentanoato de [(1R)-1-bencil-2-benciloxi-2-oxo-etilo] (D52): A una solución agitada de *N*-tert-butoxicarbonyl-*N*-metil-gamma-metil-L-leucina (0,8 g, 3,1 mmol), *R*-2-hidroxi-3-fenilpropionato de bencilo (0,8 g, 3,1 mmol) y DMAP (cat.) en 8 mL de DCM enfriada a 0 °C se agregó EDAC (1,0 g, 4,6 mmol) y la mezcla se

agitó durante la noche dejándose calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 70 mL de DCM, se lavó con 70 mL de agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/heptanos para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco. Rendimiento: 1,46 g, 95%. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,28 (m, 10H), 5,28 (m, 1H), 5,12 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,89 (m, 0,5 H), 4,63 (m, 0,5H), 3,17 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,54 (m, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,41 (s, 5H), 1,35 (s, 4H).

Ejemplo de Preparación 78: Preparación del dímero D53.

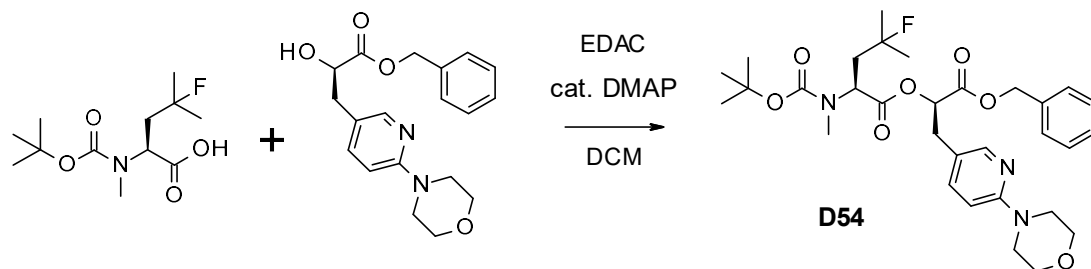
El dímero D53 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[tert-butoxicarbonil(metil)amino]-4,4-dimetil-pentanoato de [(1R)-2-benciloxi-1-metil-2-oxo-etilo] (D53): A una solución agitada de N-*tert*-butoxicarbonil-N-metil-gama-metil-L-leucina (0,8 g, 3,1 mmol), L-lactato de bencilo (0,56 g, 3,1 mmol) y trifenilfosfina (1,0 g, 3,7 mmol) en 8 mL de THF enfriada a 0 °C se agregó por goteo una solución de azodicarboxilato de diisobutilo (0,76 g, 3,7 mmol) en 2 mL de THF y la mezcla se agitó durante la noche dejándose calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 100 mL de acetato de etilo, se lavó con 100 mL de agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y heptanos para obtener el compuesto deseado como un aceite traslúcido. Rendimiento: 1,3 g (cuantitativo). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,36 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,90 (m, 0,5H), 4,69 (m, 0,5), 2,65 (s, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,40 (m, 12H), 0,89 (m, 9H).

Ejemplo de Preparación 79: Preparación del dímero D54.

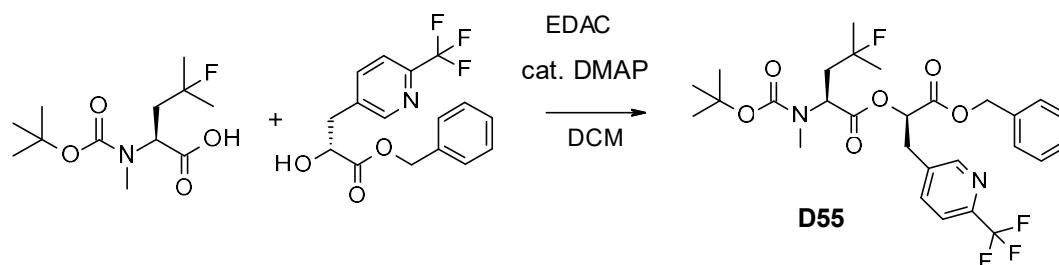
El dímero D54 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.



(2S)-2-[tert-butoxi-carbonil(metil)amino]-4-fluoro-4-metil-pentanoato de [(1R)-2-benciloxi-1-[(6-morfolino-3-piridil)metil]-2-oxo-etilo] (D54): A una solución agitada de *N-tert-butoxicarbonil-N-metil-gama-fluoro-L-leucina* (0,31 g, 1,2 mmol), *R-2-hidroxi-3-[2-(4-morfolino)-5-piridil]propionato de bencilo* (0,4 g, 1,2 mmol) y DMAP (cat.) en 5 mL de DCM enfriada a 0 °C se agregó EDAC (0,34 g, 1,8 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche dejándose calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 50 mL de DCM, se lavó con 50 mL de agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y heptanos para obtener el compuesto deseado como un aceite traslúcido. Rendimiento: 0,56g, 82%. MS (CI, m/z): 588 (M+H).

Ejemplo de Preparación 80: Preparación del dímero D55.

El dímero D55 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

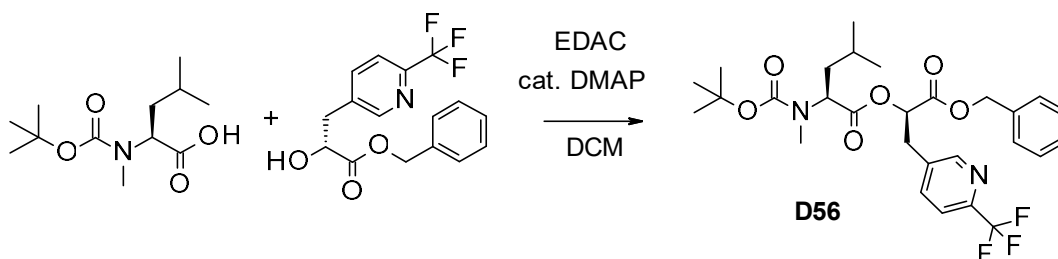


(2S)-2-[tert-butoxi-carbonil(metil)amino]-4-fluoro-4-metil-pentanoato de [(1R)-2-benciloxi-2-oxo-1-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]etilo] (D55): A una solución agitada de *N-tert-butoxi-carbonil-N-metil-gama-fluoro-L-leucina* (0,46 g, 1,7 mmol), *R-2-hidroxi-3-[2-(trifluoro-metil)-5-piridil]propanoato de bencilo* (0,56 g, 1,7 mmol) y DMAP (cat.) en 6 mL de DCM enfriada a 0 °C se agregó EDAC (0,51 g, 2,6 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche dejándose calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 50 mL de DCM, se lavó con 50 mL de agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y heptanos para obtener el

compuesto deseado como un aceite traslúcido. Rendimiento: 0,80g, 81%. MS (CI, m/z): 571 (M+H); ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,52 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,26 (m, 3H), 5,33 (m, 1H), 5,12 (m, 2,5H), 4,87 (m, 0,5H), 3,26 (m, 2H), 2,66 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,58 (s, 2H), 1,49 (s, 4H), 1,38 (m 9H).

Ejemplo de Preparación 81: Preparación del dímero D56.

El dímero D56 se preparó por medio de la reacción mostrada a continuación.

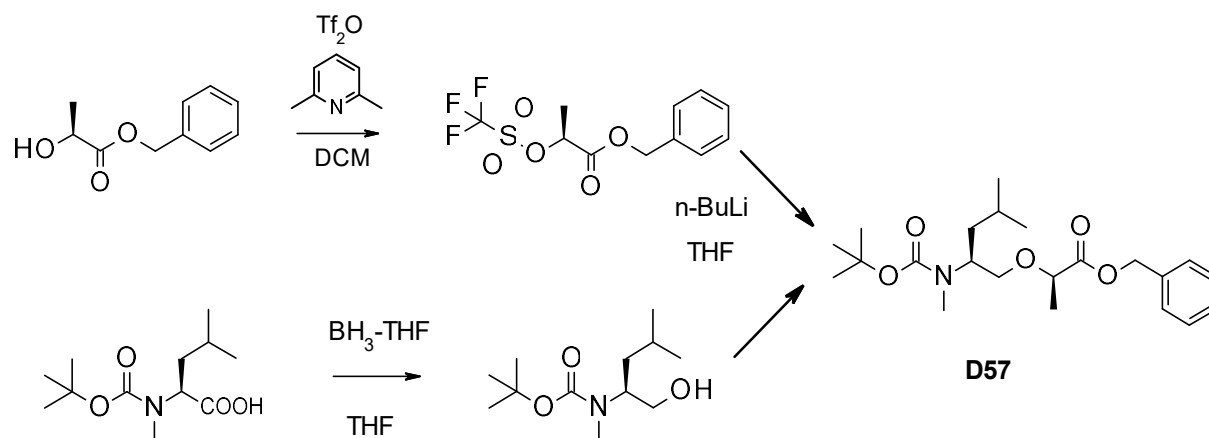


(2S)-2-[tert-butoxi-carbonil(metil)amino]-4-metil-pentanoato de [(1R)-2-benciloxi-2-oxo-1-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]etilo] (D56): A una solución agitada de N-*tert*-butoxicarbonil-N-metil-gama-fluoro-L-leucina (0,46 g, 1,7 mmol), *R*-2-hidroxi-3-[2-(trifluorometil)-5-piridil]propanoato de bencilo (0,56 g, 1,7 mmol) y DMAP (cat.) en 6 mL de DCM enfriada a 0 °C se agregó EDAC (0,51 g, 2,6 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche dejándose calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 50 mL de DCM, se lavó con 50 mL de agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y heptanos para obtener el compuesto deseado como un aceite traslúcido. Rendimiento: 0,80g, 81%. MS (CI, m/z): 553 (M+H).

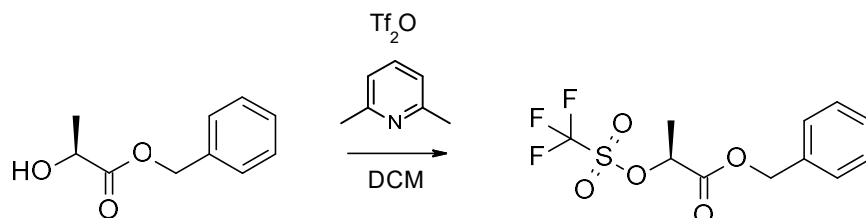
Ejemplo de Preparación 82: Preparación del dímero D57.

El dímero D57 se preparó por medio del proceso mostrado en el Esquema 30 a continuación.

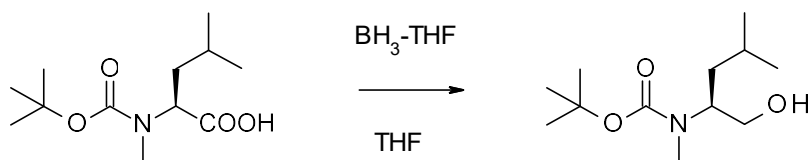
Esquema 30



Detalles Experimentales

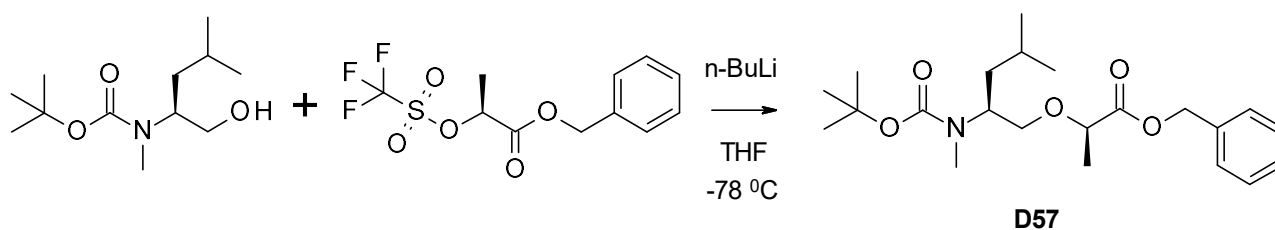


(2S)-2-(trifluorometilsulfoniloxi)propanoato de bencilo: A una solución de (S)-lactato de bencilo (3,5 g, 17,5 mmol) y 2,6-lutidina (2,0 g, 18,4 mmol) en 100 mL de DCM enfriada a 0 °C se agregó anhídrido triflico (5,3 g, 18,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y heptanos para obtener el compuesto deseado como un aceite rosado claro. Rendimiento: 3,8 g, 70%. ^1H RMN (CD_2Cl_2): δ 7,38 (m, 5H), 5,29 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 1,71 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); ^{19}F RMN (CD_2Cl_2): δ 75,70 (s, 3F).



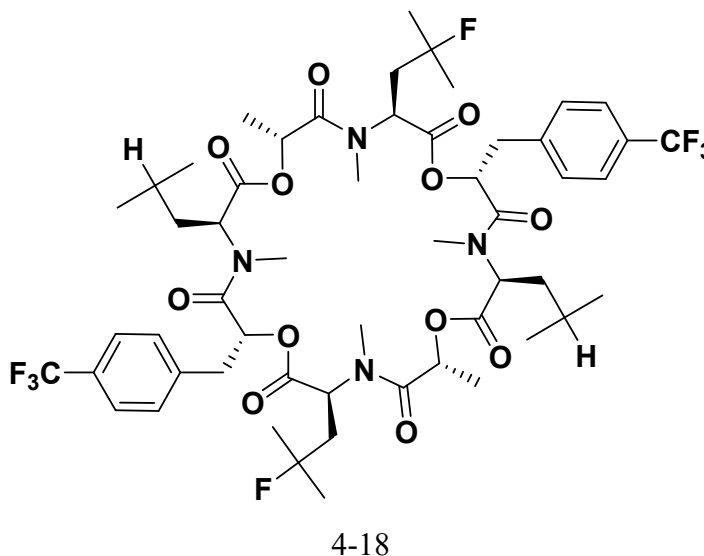
N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metil-butil]-N-metil-carbamato de tert-butilo: A una solución de N-boc-N-metil-(L)leucina (4,0 g, 16 mmol) en 20 mL de THF se agregó 18 mL de complejo borano-THF en THF 1M y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se detuvo con 10 mL de metanol y se concentró. El residuo se disolvió en 150 mL de acetato de etilo, se lavó con 100 mL de agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto deseado como un aceite traslúcido. Rendimiento: 3,5 g, 93%. ^1H RMN

(CD₂Cl₂): δ 4,19 (m, 1H), 3,50 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,39 (m, 1H), 1,1 (m, 1H), 0,92 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).



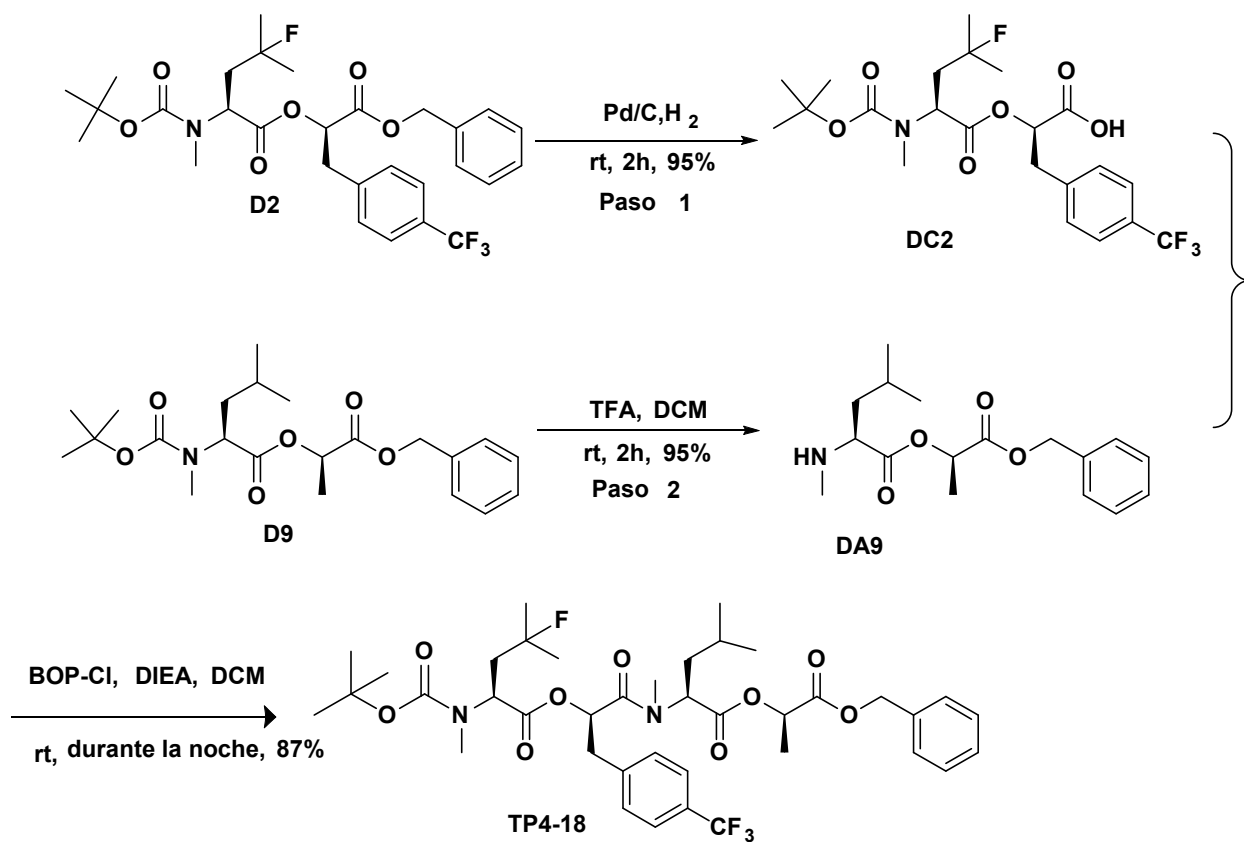
(2R)-2-[(2S)-2-[tert-butoxicarbonil(metil)amino]-4-metil-pentoxi]propanoato de bencilo (D57): a una solución de *N*-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metil-butil]-*N*-metil-carbamato de tert-butilo (2,8 g, 12 mmol) en 35 mL de THF bajo una atmósfera de nitrógeno enfriada a -78 °C se agregaron por goteo 7,6 mL de solución de butillitio en THF 1,6 M y la mezcla se agitó durante 30 min. dejándose calentar a -20 °C. La mezcla se enfrió nuevamente a -78 °C y se trató por goteo con una solución de (2S)-2-(trifluorometil-sulfoniloxi)propanoato de bencilo (3,8 g, 12 mmol) en 10 mL de THF y se agitó durante la noche dejándose calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 100 mL de agua y se extrajo con 100 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y heptanos para obtener el compuesto deseado como un aceite traslúcido. Rendimiento: 0,35 g, 7,8%. MS (CI, m/z): 294 (M+H –Boc); ¹H RMN (CD₂Cl₂): δ 7,33 (m, 5H), 5,16 (m, 1H), 4,73 (m, 3H), 4,07 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,69 (m, 3H), 1,44 (m, 15H), 0,91 (m, 6H).

Ejemplo de Preparación 83: Preparación del Compuesto 4-18

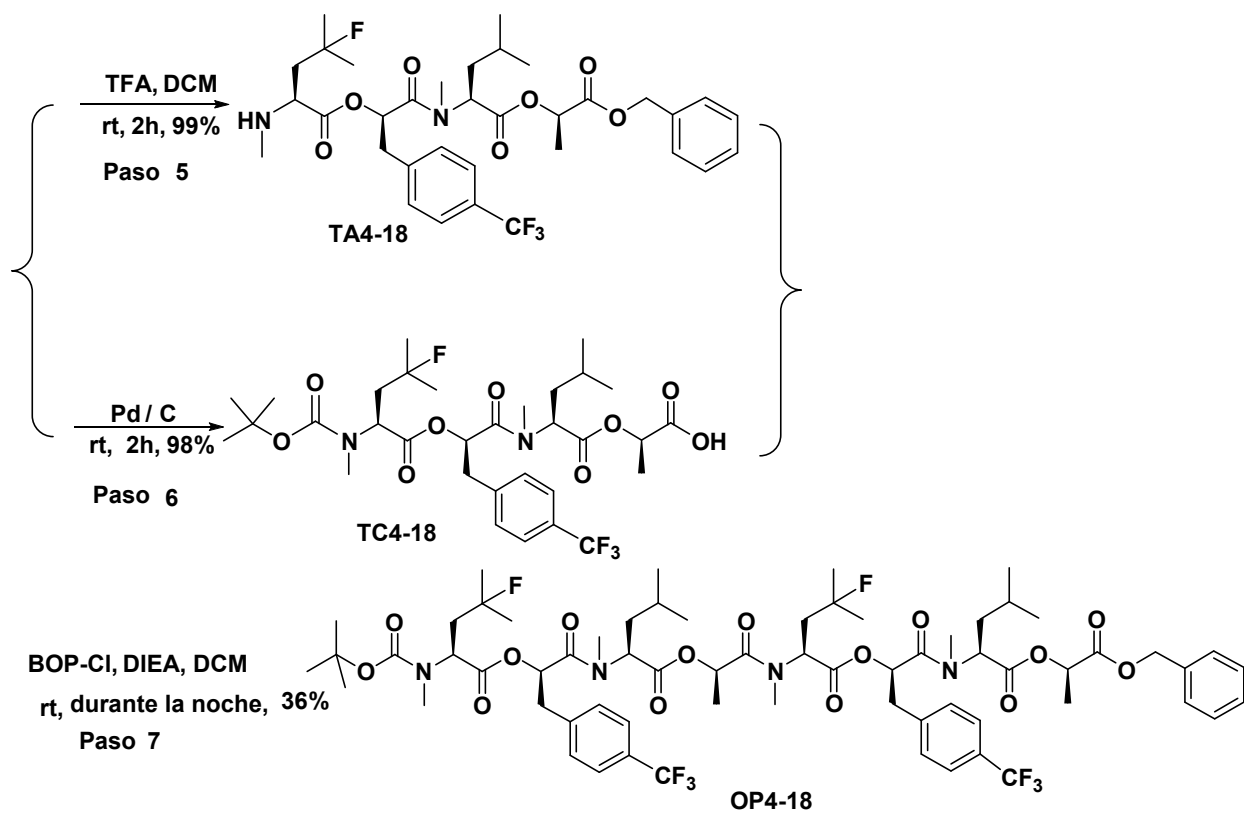


El Compuesto 4-18 se preparó de acuerdo con los Esquemas 31 a 33 mostrados a continuación.

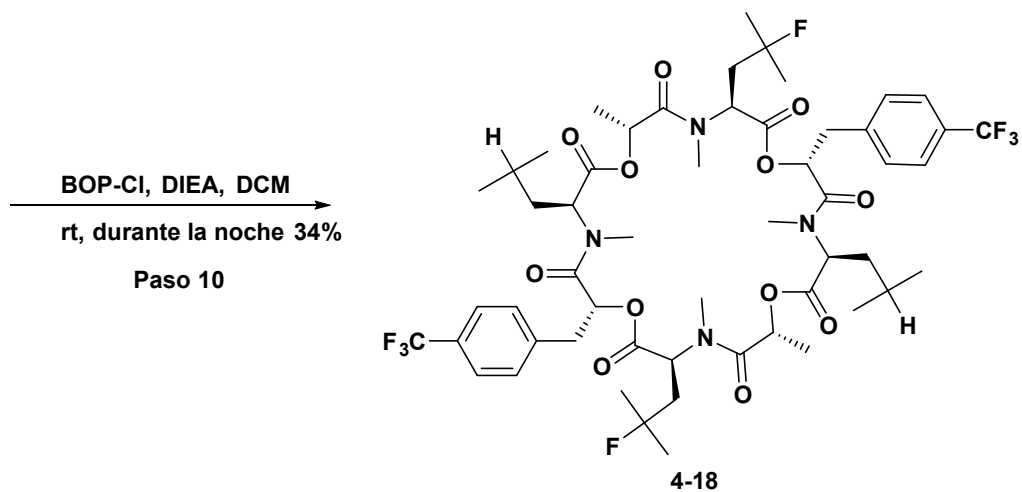
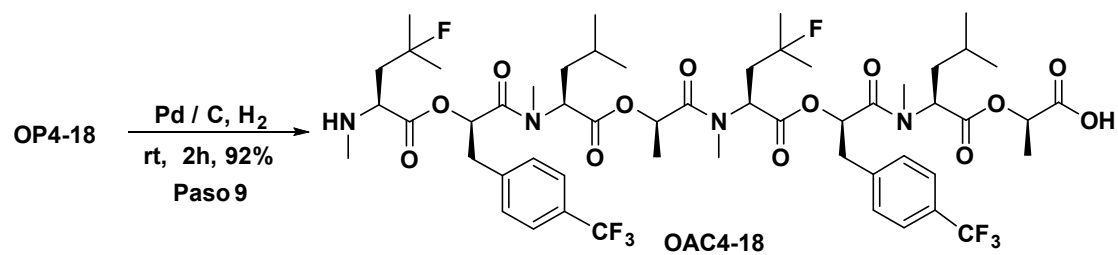
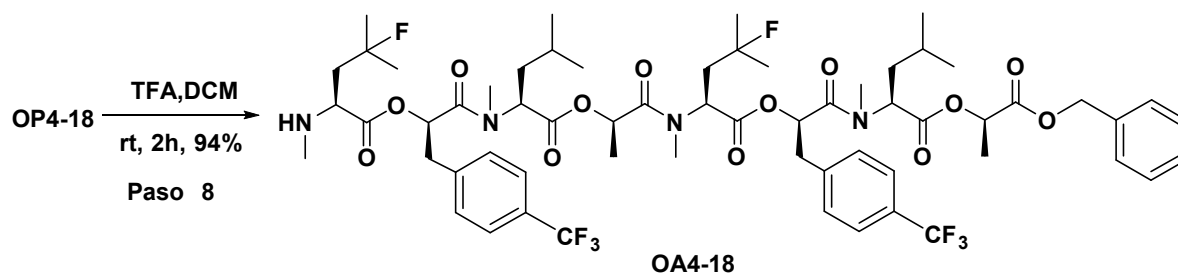
Esquema 31



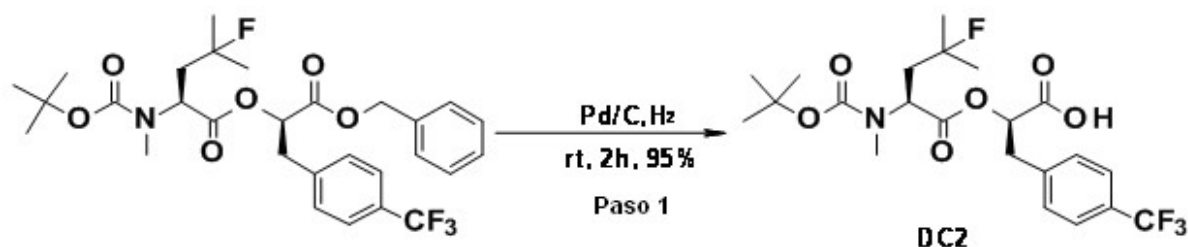
Esquema 32



Esquema 33

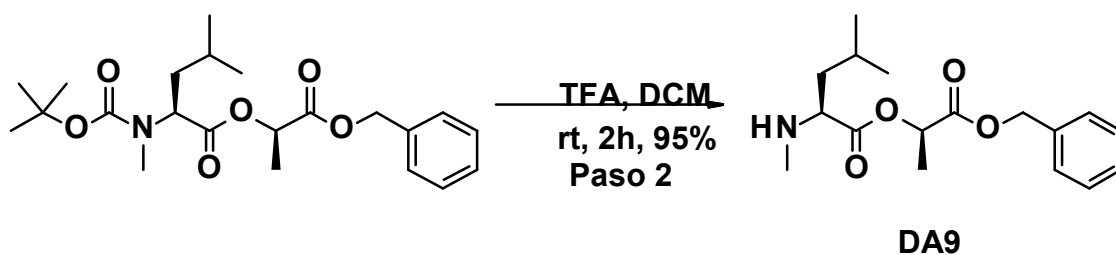


1. Preparación del intermediario DC2



(2R)-2-[[ácido (2S)-2-[[tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoil]oxi]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico: En un balón de 100 mL purgado y mantenido con hidrógeno, se colocó metanol (10 mL), (2S)-2-[[tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenil]propan-2-ilo (3,5 g, 6,14 mmol, 1,00 equiv), Pd / C (500 mg, 0,40 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 2,8 g (95%) de ácido (2R)-2-[[2-2-[[tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoil]oxi]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico (DC2) como un aceite amarillo claro. MS (ES, m/z): 480 (M+H).

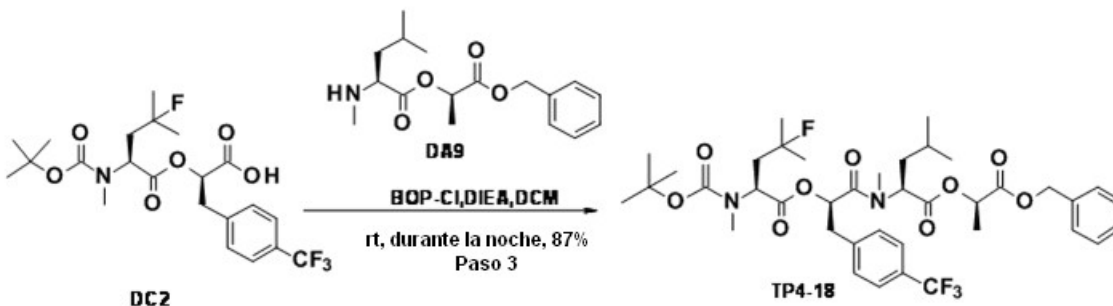
2. Preparación del intermediario DA9



(2S)-4-metil-2- (metilamino)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo: En un balón de 100 mL, se colocó diclorometano (15 mL), (2S)-2-[[tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (2,5 g, 6,13 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (4 mL, 20,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 9 con bicarbonato de sodio (2 mol/L). La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró

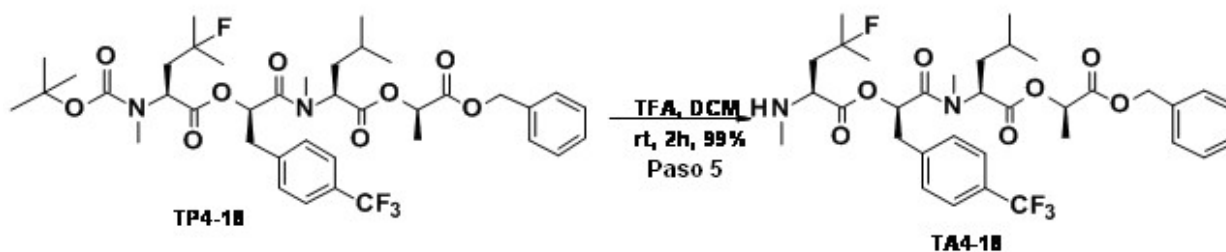
bajo vacío. Esto resultó en 2 g (95%) de (2S)-4-metil-2-(metilamino)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo como un aceite incoloro.

3. Preparación del intermediario TP4-18



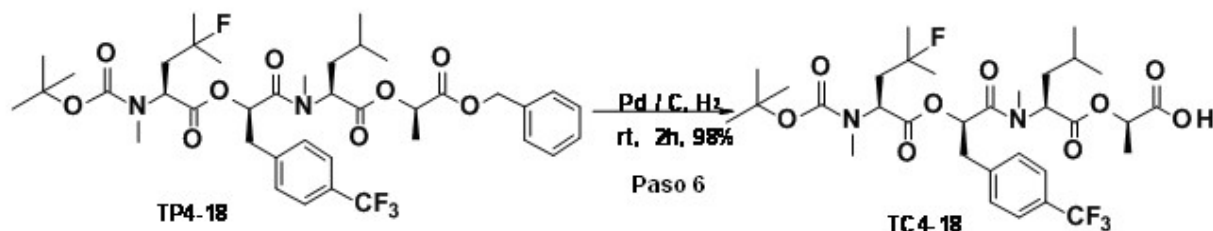
TA4-18: En un balón de 250 mL, se colocó diclorometano (30 mL), ácido (2R)-2-[[[(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoil]oxi]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico (2 g, 4,17 mmol, 1,00 equiv), (2S)-4-metil-2-(metilamino)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (2 g, 6,51 mmol, 1,56 equiv), BOP-Cl (2,2 g, 8,64 mmol, 2,00 equiv), DIEA (1,1 g, 8,51 mmol, 2,04 equiv) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 2,8 g (87%) de **TP4-18** como un aceite amarillo.

4. Síntesis del intermediario TA4-18



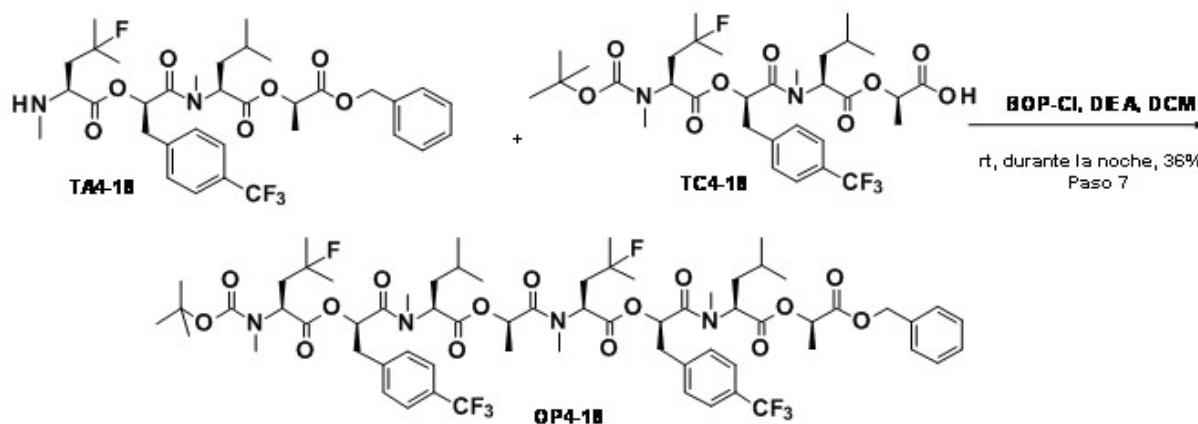
TA4-18: En un balón de 100 mL, se colocó diclorometano (15 mL), TP4-18 (700 mg, 0,91 mmol, 1,00 eq.), ácido trifluoroacético (4 mL, 20,00 eq.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 9 con bicarbonato de sodio (2 mol/L). La solución resultante se extrajo con 3x30 mL de acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Esto resultó en 600 mg (99%) de **TA4-18** como un aceite amarillo.

5. Síntesis del intermediario TC4-18



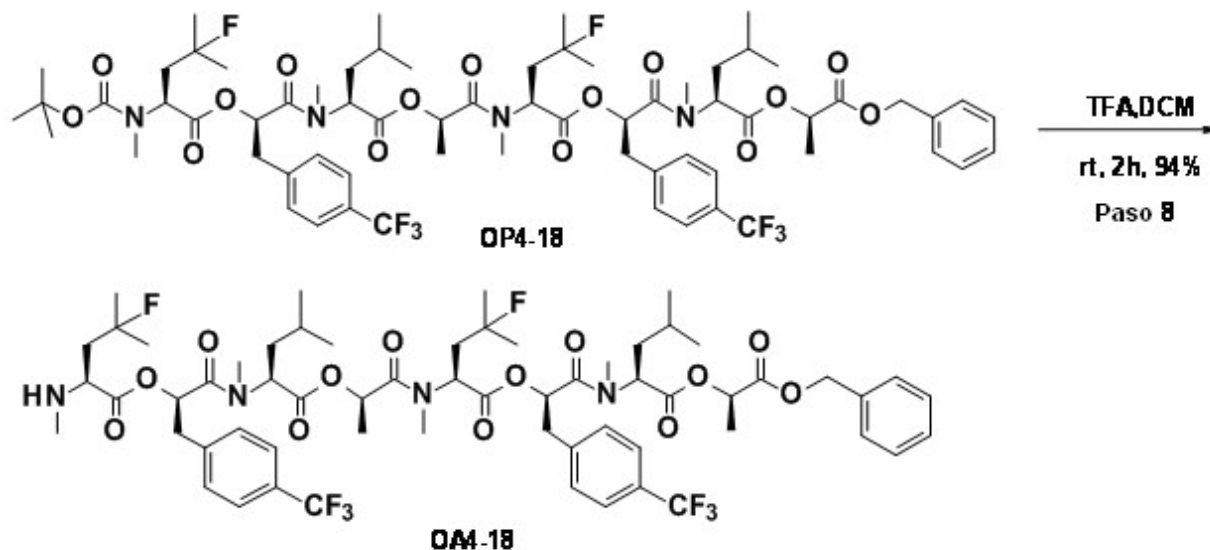
TC4-18: En un balón de 50 mL purgado y mantenido con hidrógeno, se colocó metanol (10 mL), TP4-18 (700 mg, 0,91 mmol, 1,00 equiv), paladio sobre carbono (70 mg, 0,40 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío para dar **TC4-18** (610mg, 98%) como un sólido blanco.

6. Síntesis de OP4-18



OP4-18: En un balón de 100 mL, se colocó diclorometano (20 mL), TC4-18 (700 mg, 1,03 mmol, 1,00 equiv), **TA4-18** (700 mg, 1,05 mmol, 1,00 equiv), BOP-Cl (530 mg, 2,08 mmol, 2,02 equiv), DIEA (270 mg, 2,09 mmol, 2,03 equiv) a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El residuo se concentró bajo vacío y se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para dar **OP4-18** (500 mg, 36%) como un aceite amarillo claro.

7. Síntesis del intermediario OA4-18

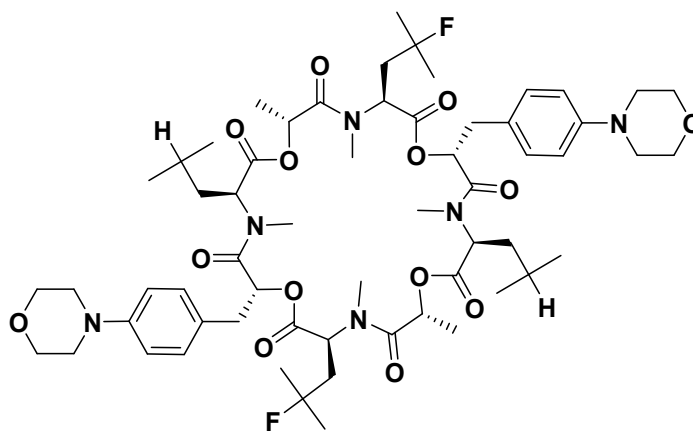


OA4-18: En un balón de 50 mL, se colocó diclorometano (10 mL), intermediario OP4-18 (600 mg, 0,45 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (4 mg, 0,04 mmol, 20,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 9 con bicarbonato de sodio (2 mol/L). La solución resultante se extrajo con 3x30 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 520 mg (94%) de **OA4-18** como un aceite amarillo claro.

Síntesis del intermediario OAC4-18

min; Detector, 254 nm. Esto resultó en 101,1 mg (34%) de **4-18** como un sólido blanco. (ES, m/z): 1120,5 (calculado, M), 1121,5 (encontrado, M+H); ^1H RMN(300 MHz, CDCl_3): δ 7,58 - 7,56(m, 4H), 7,39 - 7,28 (m, 4H), 5,76 - 5,70(m, 2H), 5,42 - 5,15(m, 5H), 4,51(m, 1H), 3,2 - 3,07(m, 4H), 3,01(m, 2H), 2,88 - 2,76(m, 10H), 2,21 - 1,91(m, 4H), 1,70 - 1,66(m, 2H), 1,52 - 1,27(m, 19H), 1,17-0,80(m, 15H). $[\alpha] = -50,08^\circ$ (T=27,2°C, c 0,86g/100mL en MeOH)

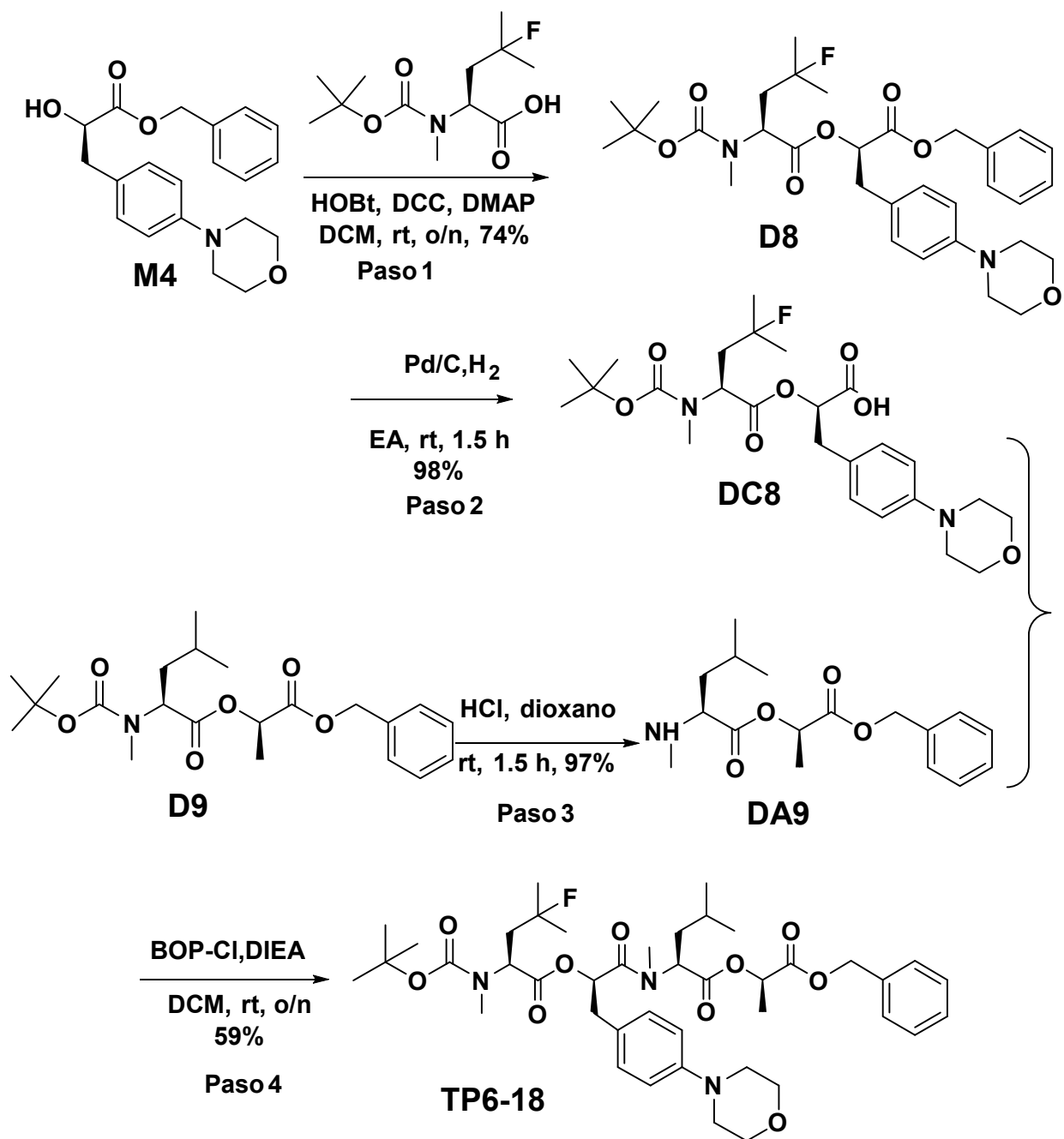
Ejemplo de Preparación 84: Preparación del Compuesto 6-18



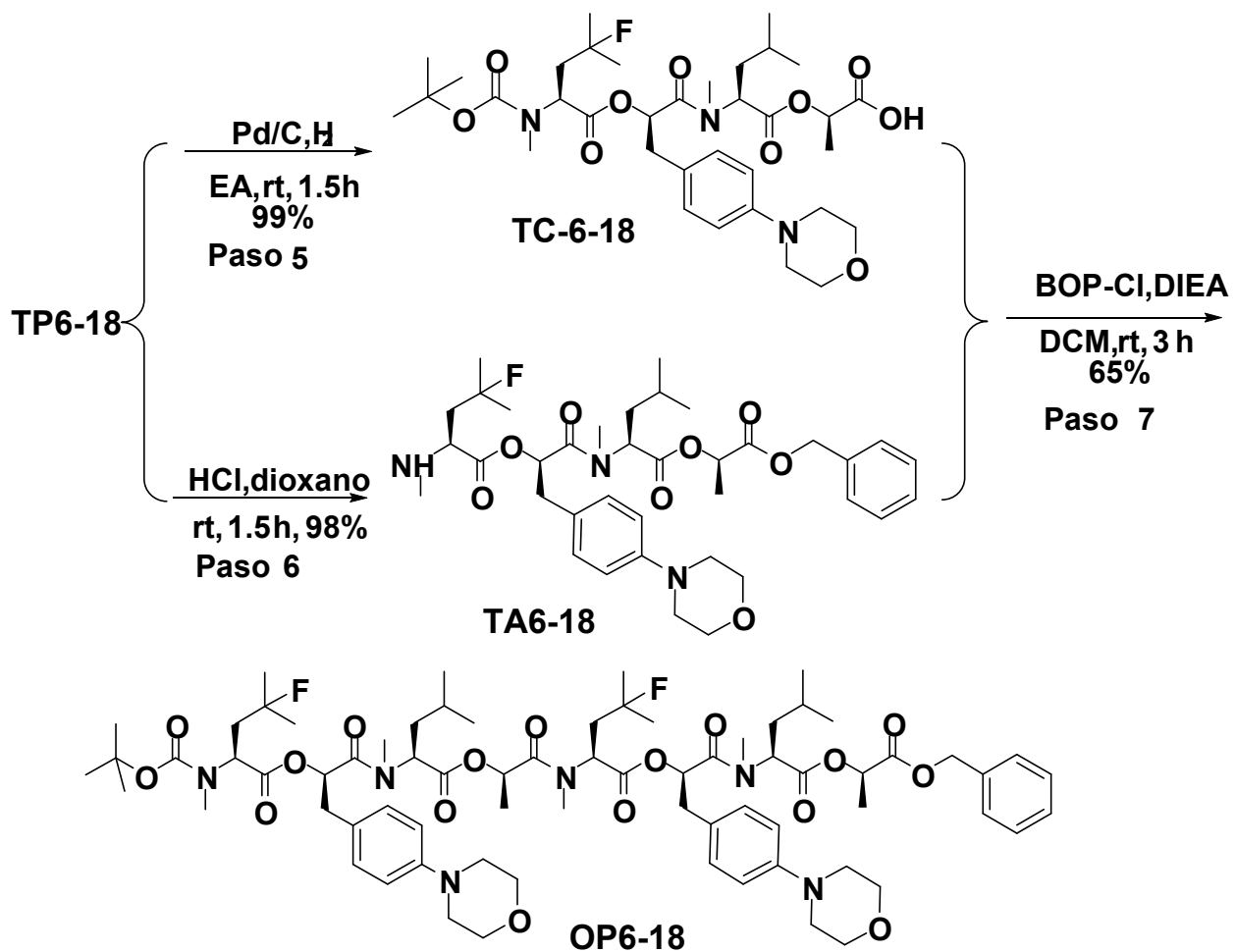
6-18

El Compuesto 6-18 se preparó de manera similar al Compuesto 4-18 de acuerdo con los Esquemas 34 a 36 mostrados a continuación.

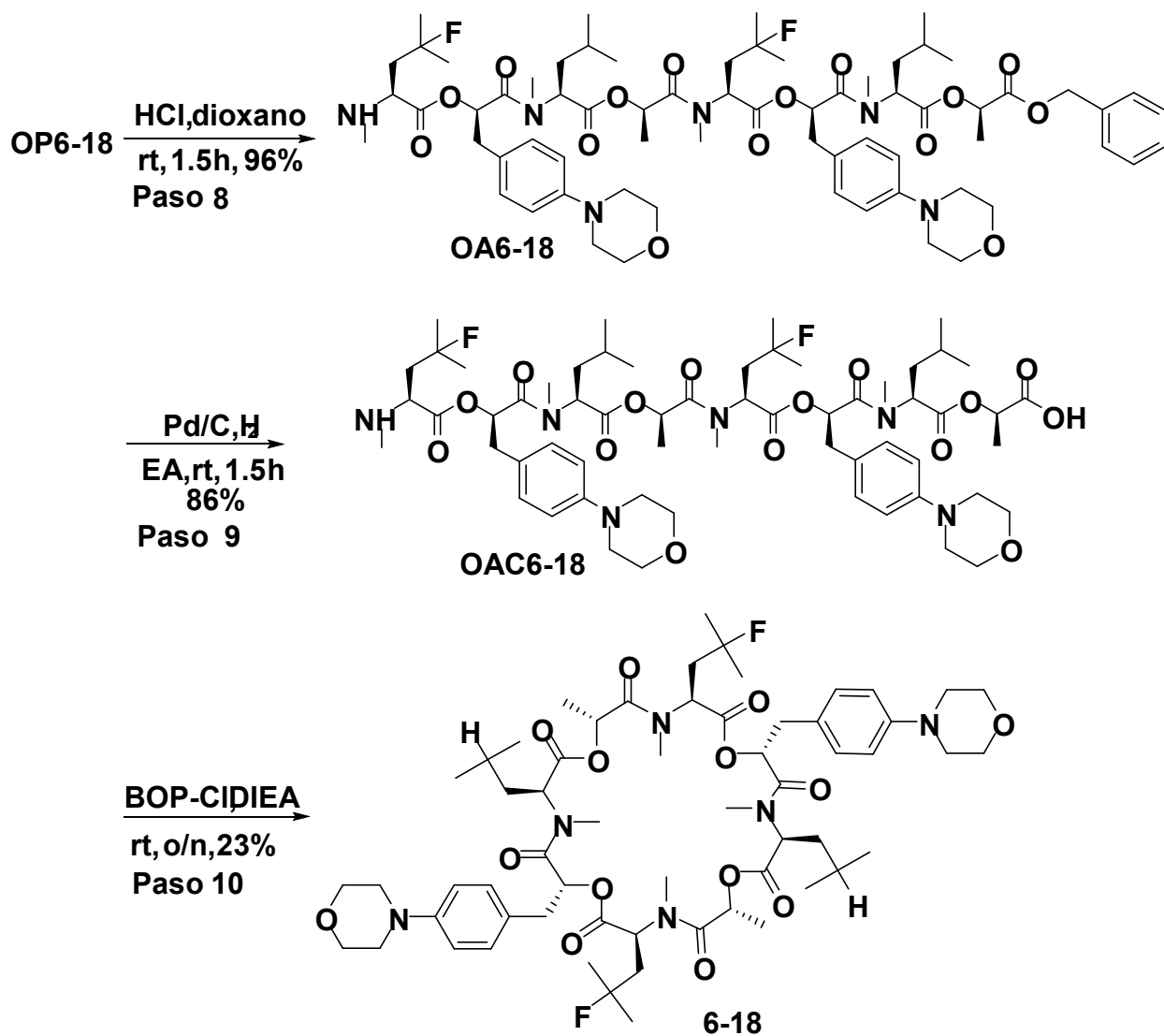
Esquema 34



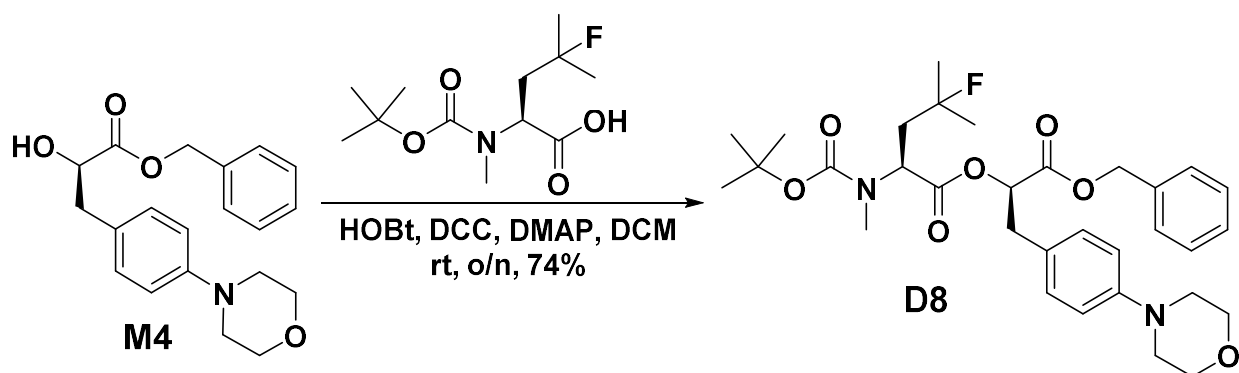
Esquema 35



Esquema 36

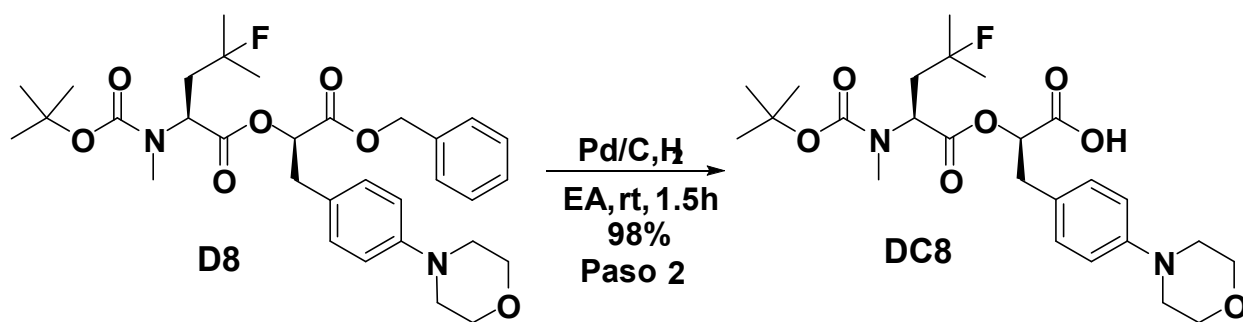


1. Síntesis de D8



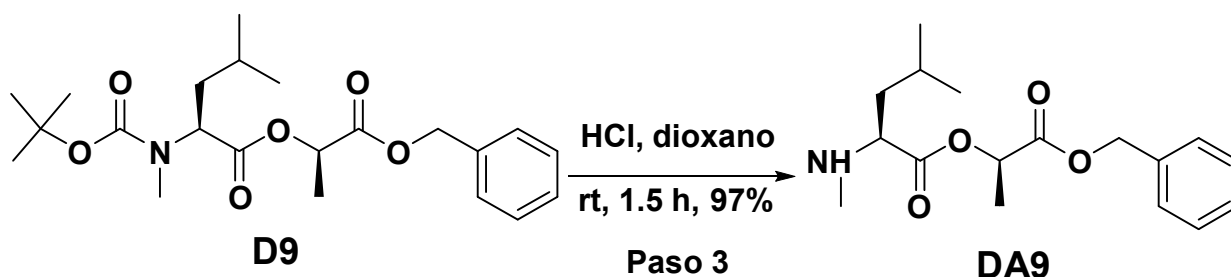
(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo: En un balón de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, 0°C , se colocó diclorometano (50 mL), (2R)-2-hidroxi-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]propanoato de bencilo (2,72 g, 7,97 mmol, 1,00 equiv), ácido (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoico (2,1 g, 7,98 mmol, 1,00 equiv), HOBT (1,2 g, 8,89 mmol, 1,10 equiv), DCC (1,8 g, 8,74 mmol, 1,10 equiv), 4-dimetilaminopiridina (1,1 g, 9,00 mmol, 1,10 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10-1:5). Esto resultó en 3,5 g (75%) de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo como un aceite incoloro.

2. Síntesis de DC8



ácido (2R)-2-[[[(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoil]oxi]-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]propanoico: En un balón de 50 mL purgado y mantenido con hidrógeno, se colocó acetato de etilo (10 mL), Pd/C (130 mg), (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo (650 mg, 1,11 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 540 mg (98%) de ácido (2R)-2-[[[(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoil]oxi]-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]propanoico como un sólido blanco.

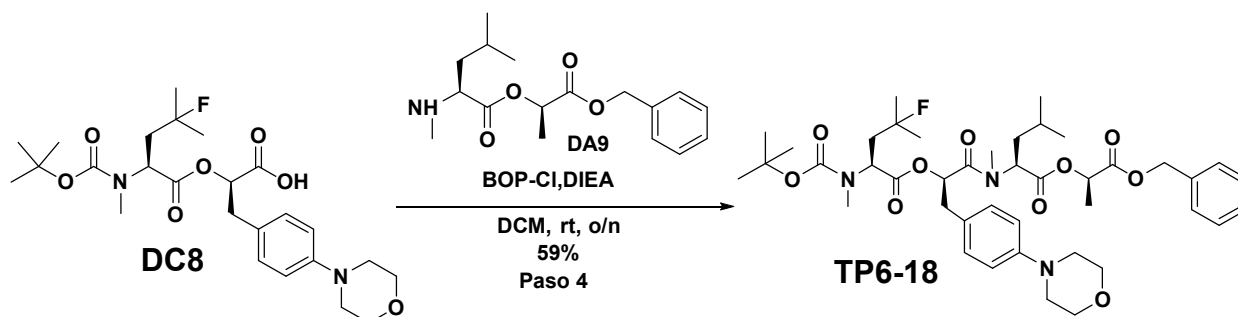
3. Síntesis de DA9



(2S)-4-metil-2-(metilamino)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (DA9):

En un balón de 50 mL, se colocó dioxano/HCl (10 mL), (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonyl](metilamino)-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (D9, 460 mg, 1,13 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de 10 mL de NaHCO₃ (aq). La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de diclorometano y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x5 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 340 mg (98%) de (2S)-4-metil-2-(metilamino)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (DA9) como un aceite incoloro.

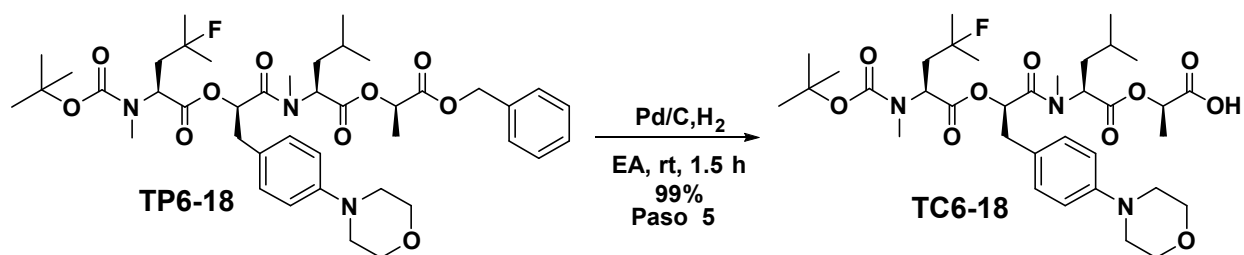
4. Síntesis de TP6-18



TP6-18: En un balón de 50 mL, se colocó diclorometano (10 mL), ácido (2R)-2-[[tert-butoxi]carbonyl](metilamino)-4-fluoro-4-metilpentanoil]oxi]-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]propanoico (540 mg, 1,09 mmol, 1,00 equiv), (2S)-4-metil-2-(metilamino)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (DC8, 340 mg, 1,11 mmol, 1,00 equiv), BOP-Cl (554 mg, 2,18 mmol, 2,00 equiv). Luego se agregó DIEA (280 mg, 2,17 mmol, 2,00 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura

ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EA: PE= 1:2). Esto resultó en 510 mg (60%) de **TP6-18** como un aceite incoloro.

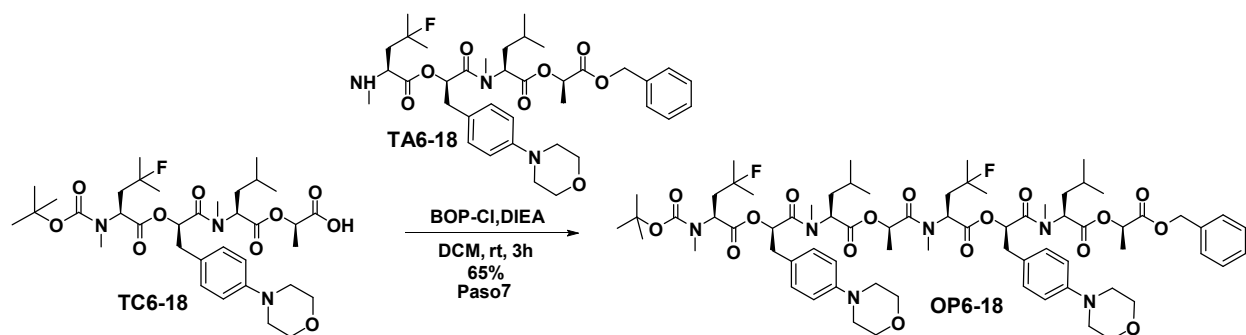
5. Síntesis de TC6-18



TC6-18: En un balón de 50 mL purgado y mantenido con hidrógeno, se colocó acetato de etilo (10 mL), Pd/C (52 mg), TP6-18 (260 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 230 mg (100%) de **TC6-18** como un sólido blanco.

6. Síntesis de TA6-18

7. Síntesis de OP6-18



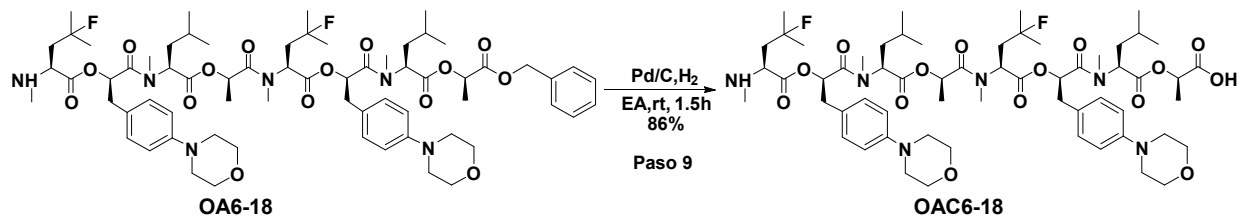
En un balón de 50 mL, se colocó diclorometano (10 mL), **TC6-18** (218 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv), **TA6-18** (215 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv), BOP-Cl (159 mg, 0,62 mmol, 2,00 equiv). Luego se agregó DIEA (80 mg, 0,62 mmol, 2,00 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EA:PE= 1:1). Esto resultó en 280 mg (66%) de **OP6-18** como un sólido blanco.

8. Síntesis de OA6-18



OA6-18: En un balón de 50 mL, se colocó dioxano/HCl (10 mL), **OP6-18** (280 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de 10 mL de NaHCO₃ (aq). La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de diclorometano y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x5 mL de salmuera. La fase en DCM se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 250 mg (96%) de **OA6-18** como un aceite incoloro.

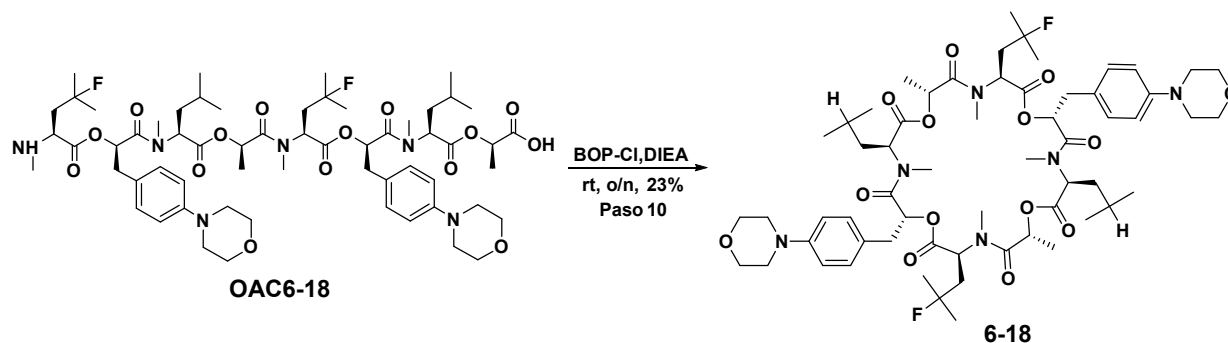
9. Síntesis de OAC6-18



OAC6-18: En un balón de 50 mL con hidrógeno, se colocó acetato de etilo (10 mL), Pd/C (50

mg), **OA6-18** (250 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv). El recipiente se evacuó y se llenó tres veces con hidrógeno, y luego se llenó con hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 200 mg (86%) de **OAC6-18** como un sólido blanco.

10. Síntesis de 6-18



6-18: En un balón de 250 mL, se colocó diclorometano (100 mL), **OAC6-18** (200 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv), BOP-Cl (86 mg, 0,34 mmol, 2,00 equiv). Luego se agregó DIEA (44 mg, 0,34 mmol, 2,00 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones Columna: SunFire Prep C18 5um 19*150mm; fase móvil: agua (que contenía ácido fórmico 0,1%) y CH₃CN; Gradiente: 15% a 25% en 4 min, 25% a 60% en 6 min; Velocidad de flujo: 15 mL/min; longitud de onda del detector UV: 254 nm. Esto resultó en 45,6 mg (23%) de **6-18** como un sólido blanco. (ES, *m/z*): 1154,6 (calculado, M), 1156,0 (encontrado, M+H). ¹H RMN: (300 MHz, CD₃OD): δ 7,21-7,16 (m, 4H), 6,95-6,91 (m, 4H), 5,83-5,10 (m, 7H), 4,97-4,90 (m, 1H), 3,91-9,79 (m, 8H), 3,18-2,81 (m, 24H), 2,41-2,02 (m, 4H), 1,83-1,31 (m, 21H), 1,2-0,75 (m, 15H), [α]_D²⁰ = -62° (T=27,2°C, c 0,528g/100mL en MeOH).

Ejemplo de Preparación 85: Preparación del Compuesto 7-27:

El Compuesto 7-27 se preparó de acuerdo con los Esquemas 37-39 a continuación:

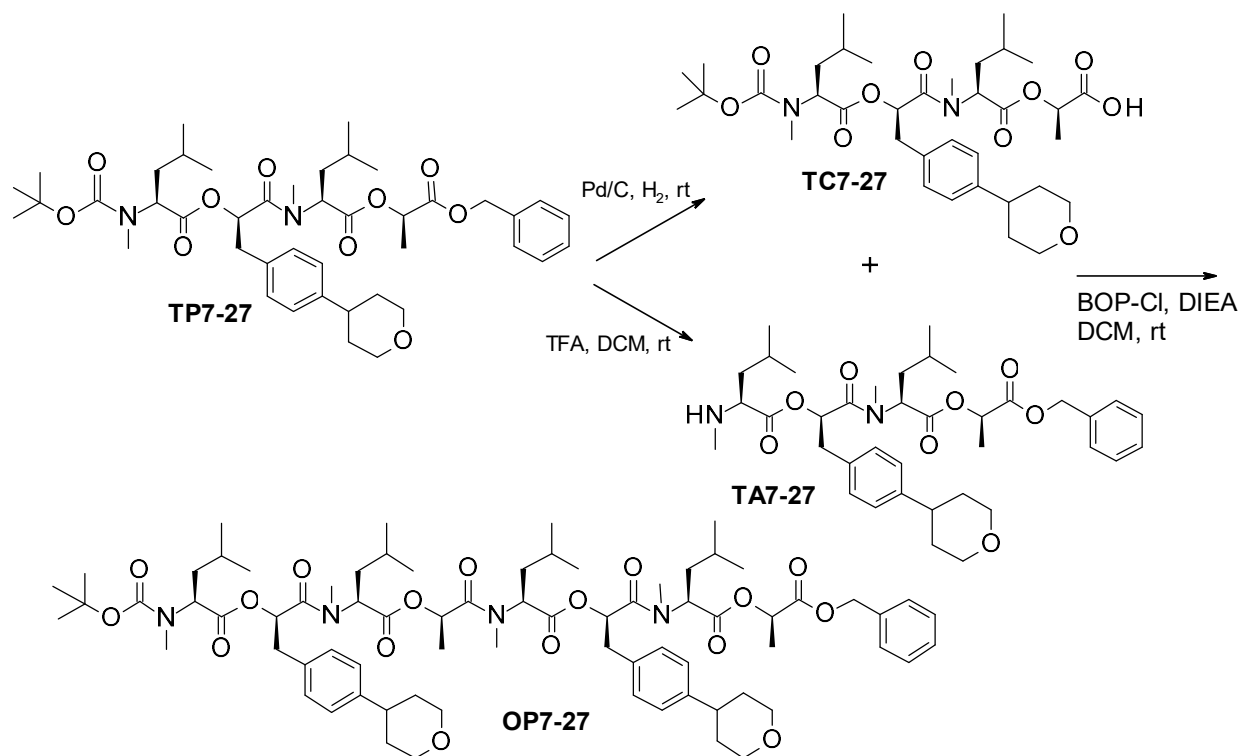
Chemical reaction scheme showing the synthesis of TP7-27 from D14 and D9.

Reaction 1: D14 reacts with Pd/C , H_2 , and rt to form DC14 and a byproduct.

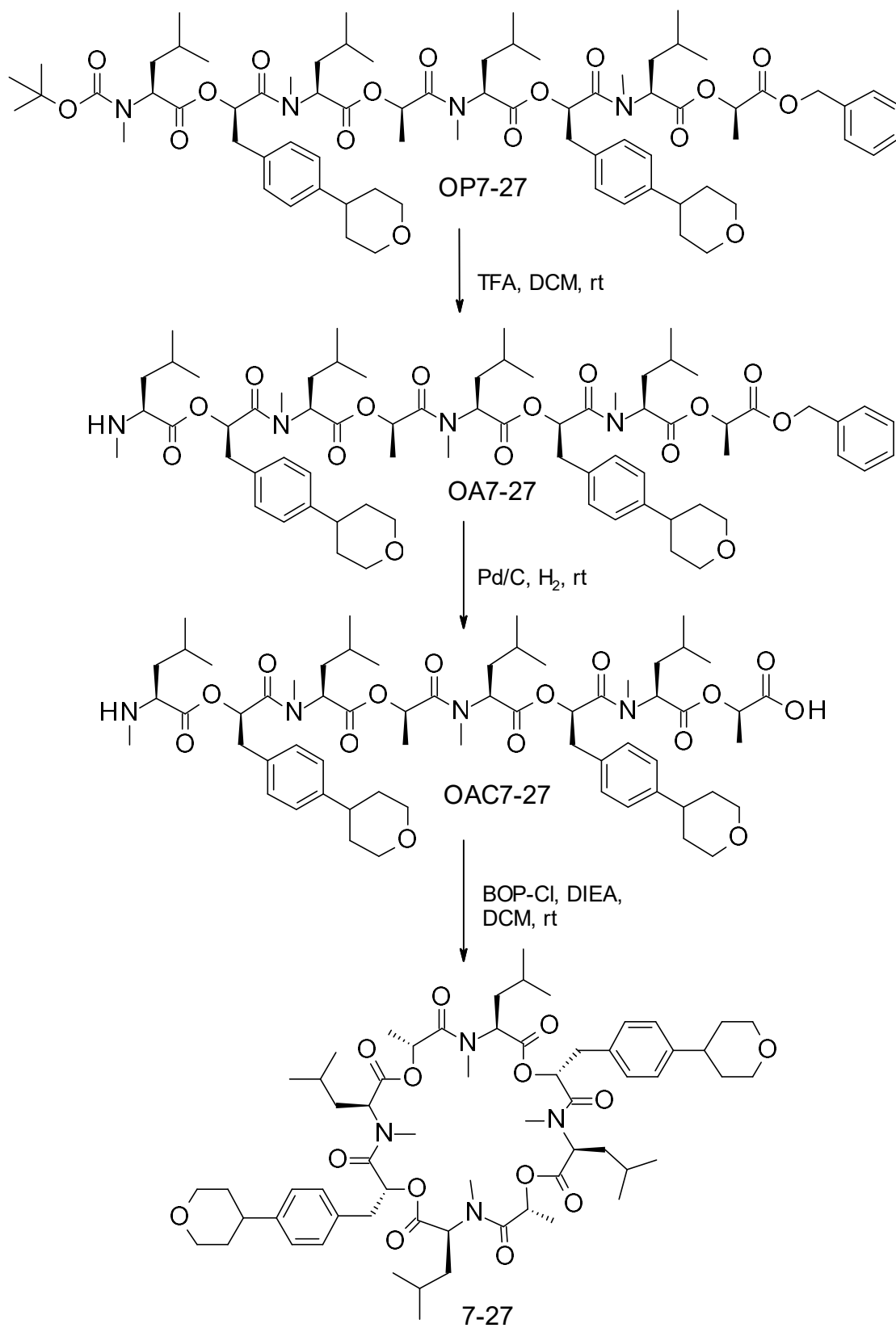
Reaction 2: D9 reacts with TFA , DCM , and rt to form DA9.

Reaction 3: DC14 and DA9 react with BOP-Cl , DIEA , and DCM at rt to form TP7-27.

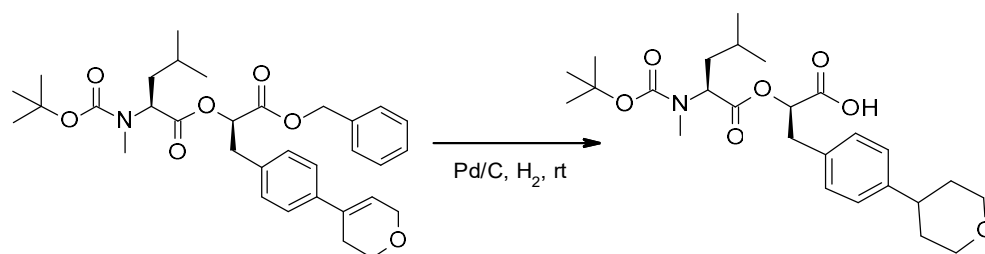
Esquema 38



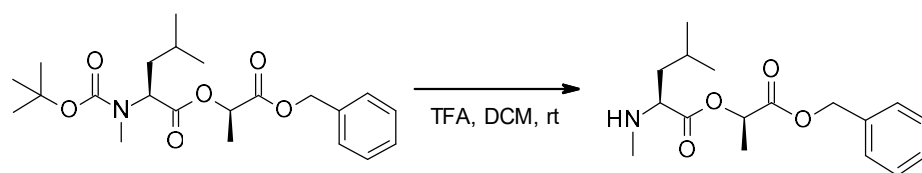
Esquema 39



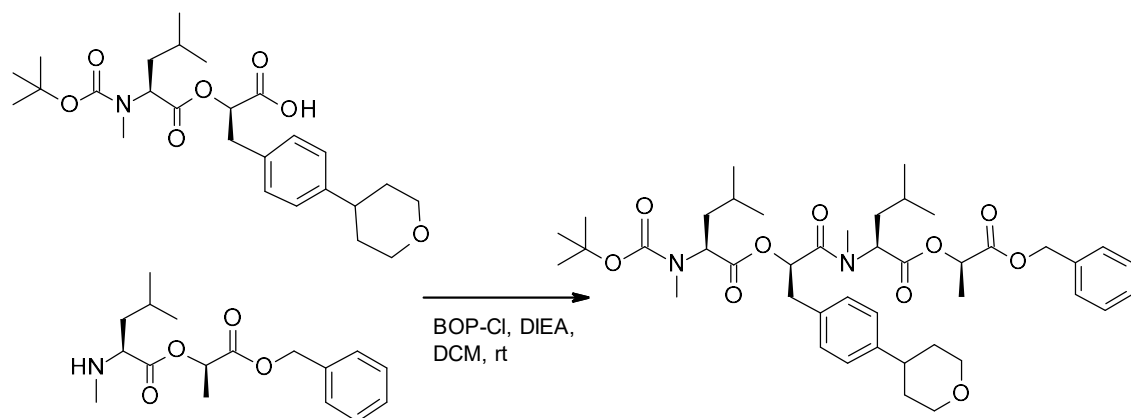
Detalles Experimentales



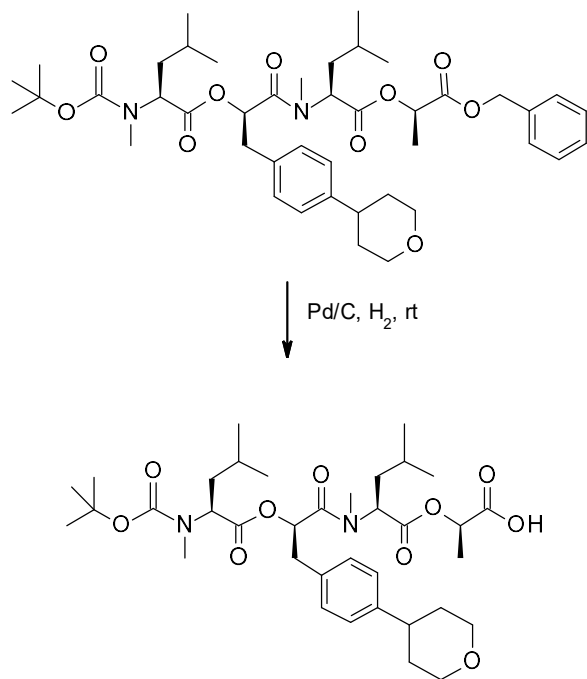
ácido (2R)-2-[[[(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoil]oxi]-3-[4-(oxan-4-il)fenil]propanoico: En un balón de 500 mL purgado y mantenido con hidrógeno, se colocó metanol (50 mL), (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metil pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo (7 g, 12,37 mmol, 1,00 equiv), paladio sobre carbono (2 g, 0,60 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 5 g (85%) de ácido (2R)-2-[[[(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoil]oxi]-3-[4-(oxan-4-il)fenil]propanoico como un aceite amarillo claro, MS (ES, m/z): 478 (M+H).



(2S)-4-metil-2- (metilamino)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2- ilo: En un balón de 250 mL, se colocó diclorometano (25 mL), (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (5,0 g, 12,27 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (6 mL, 20,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 9 con bicarbonato de sodio (2 mol/L). La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de diclorometano, las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 3,6g (95%) de (2S)-4-metil-2-(metilamino)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo como un aceite amarillo, MS (ES, m/z): 308 (M+H).

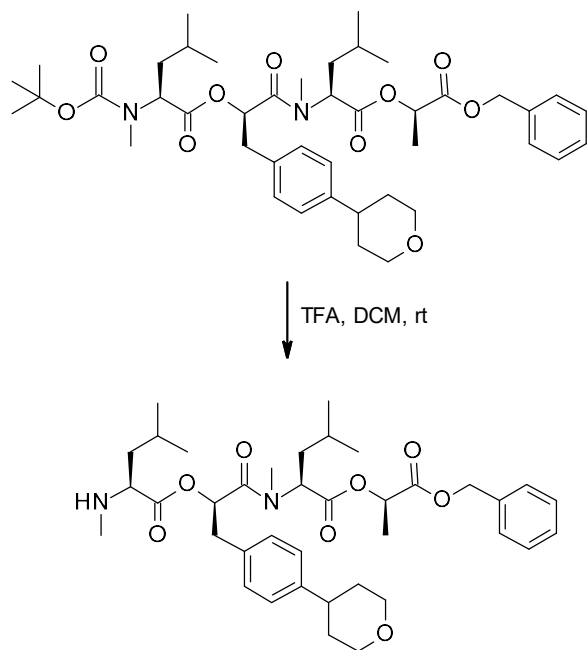


TP7-27: En un balón de 250 mL, se colocó ácido (2R)-2-[[[(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonyl](metil)amino]-4-metilpentanoil]oxi]-3-[4-(oxan-4-il)fenil]propanoico (6 g, 12,56 mmol, 1,00 equiv), (2S)-4-metil-2-(metilamino)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (5 g, 16,27 mmol, 1,00 equiv), BOP-Cl (6,4 g, 25,14 mmol, 2,00 equiv), DIEA (3,2 g, 24,76 mmol, 1,97 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 4,5 g (47%) de TP7-27 como un aceite amarillo, MS (ES, m/z): 767 (M+H).

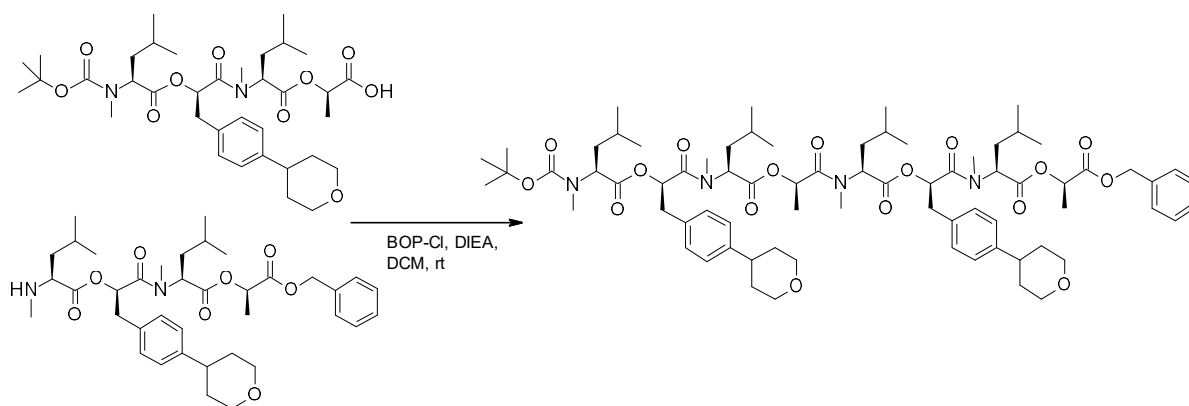


TC7-27: En un balón de 100 mL purgado y mantenido con hidrógeno, se colocó **TP7-27** (4,6 g, 6,00 mmol, 1,00 equiv), paladio sobre carbono (2 g, 0,50 equiv). La solución resultante se agitó

durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 4,0 g (99%) de **TC7-27** como un sólido, MS (ES, m/z): 677 (M+H).

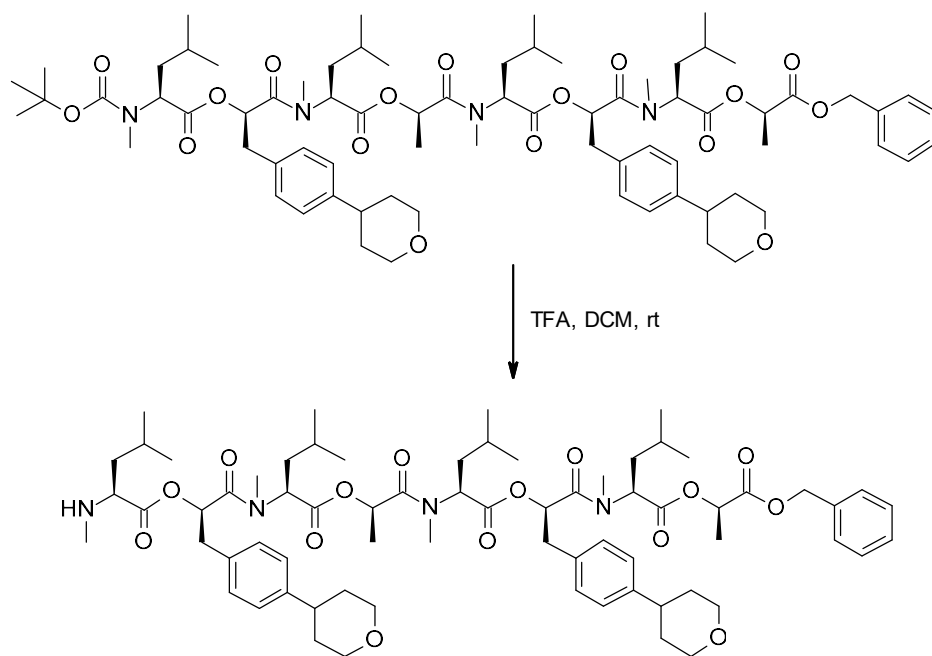


TA7-27: En un balón de 100 mL, se colocó TP7-27 (4,8 g, 6,26 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (5 mL, 20,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 9 con bicarbonato de sodio (2 mol/L). La solución resultante se extrajo con 3x30 mL de diclorometano, las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 4,0 g (96%) de **TA7-27** como un aceite amarillo claro, MS (ES, m/z): 677 (M+H).

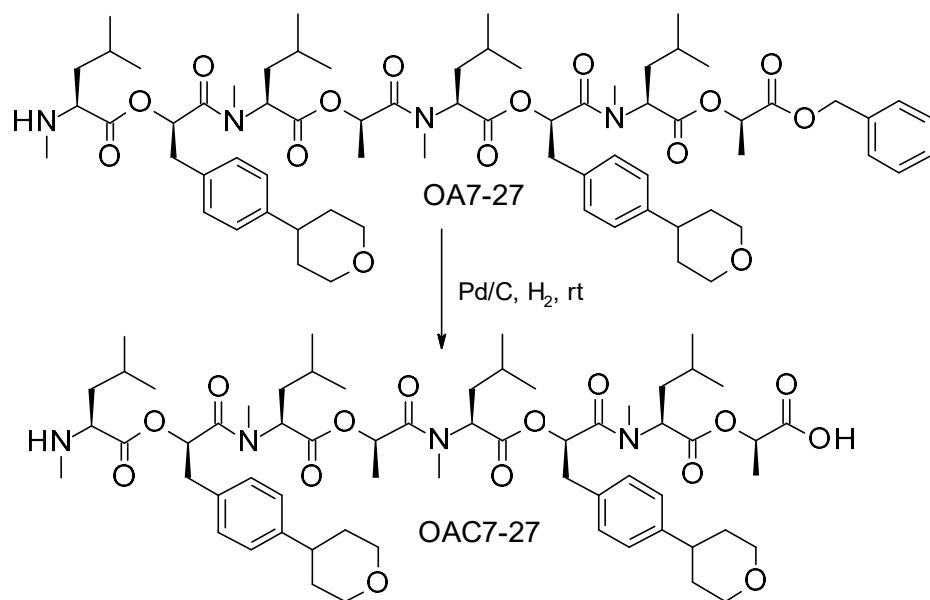


OP7-27: En un balón de 100 mL, se colocó TA7-27 (4,2 g, 6,30 mmol, 1,00 equiv), TC7-27 (4,0 g, 5,91 mmol, 1,00 equiv), BOP-Cl (3,1 g, 12,18 mmol, 1,93 equiv), DIEA (1,7 g, 13,15 mmol,

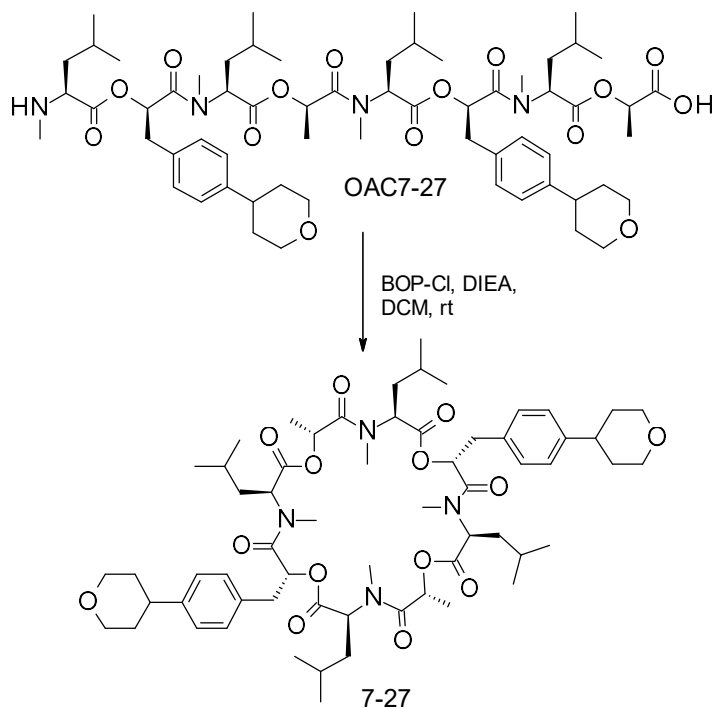
2,09 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en 3,5 g (42%) de OP7-27 como un sólido blanco, MS (ES, m/z): 1326 (M+H).



OA7-27: En un balón de 100 mL, se colocó OP7-27 (3,5 g, 2,64 mmol, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (5 mL, 20,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 9 con bicarbonato de sodio (2 mol/L). La mezcla resultante se lavó con 3x30 mL de DCM. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 3,1 g (96%) de OA7-27 como un sólido blanco, MS (ES, m/z): 1226 (M+H).



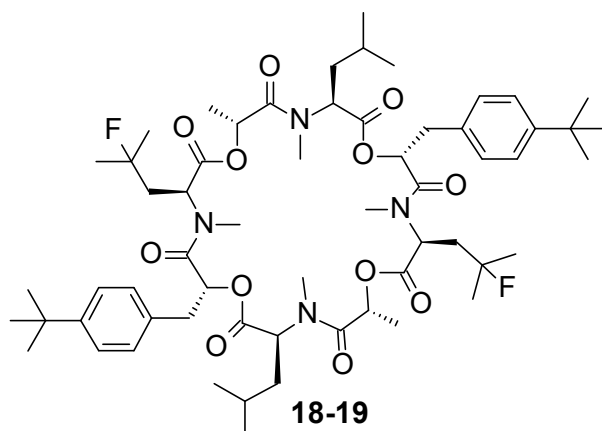
OAC7-27: En un balón de 100 mL purgado y mantenido con hidrógeno, se colocó OC7-27 (3,1 g, 2,53 mmol, 1,00 equiv), paladio sobre carbono (1,5 g, 0,50 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 2,7 g (94%) de OAC7-27 como un sólido blanco, MS (ES, m/z): 1136 (M+H).



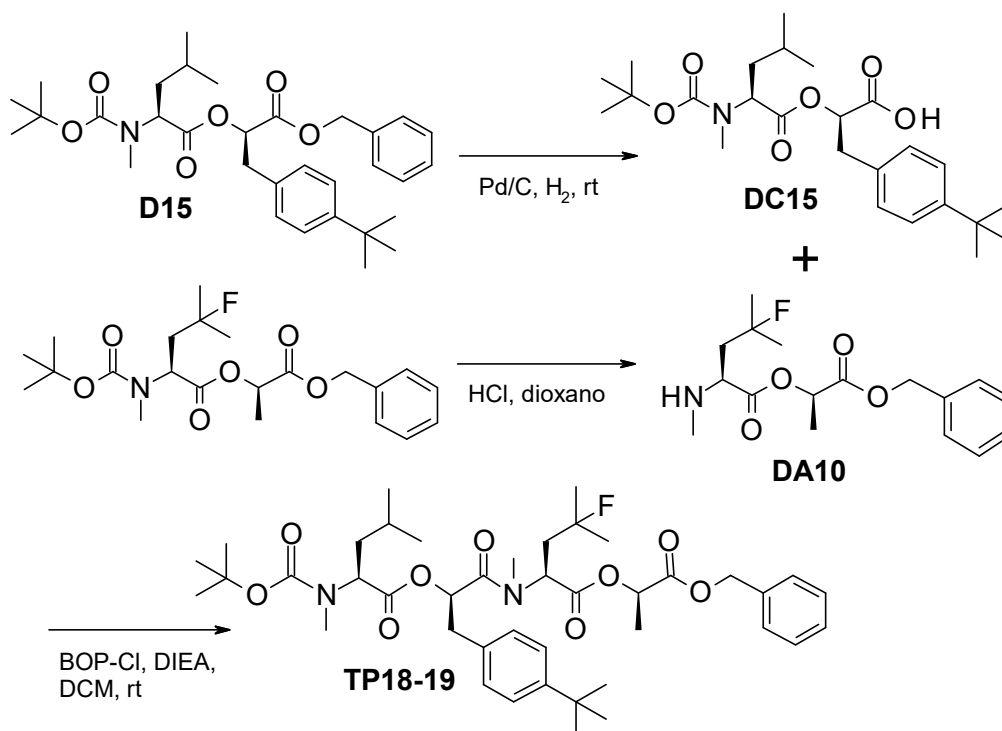
7-27: En un balón de 500 mL, se colocó OAC7-27 (2,7 g, 2,38 mmol, 1,00 equiv), BOP-Cl (2 g,

7,86 mmol, 2,00 equiv), DIEA (1 g, 7,74 mmol, 3,25 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: SunFire Prep C18 5um 19*150mm; fase móvil, agua (que contenía ácido trifluoroacético 0,05%) y CH₃CN; gradiente: 87% a 90% en 8 min; velocidad de flujo: 20 mL/min; longitud de onda del detector UV: 254 nm.. Esto resultó en 350,1 mg (13%) de 7-27 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): 1116,7 (calculado, M), 1118,0 (encontrado, M+H); ¹H RMN(300MHz, CD₃OD): δ 7,26 – 7,24(m, 8H), 5,81 – 5,73(m, 2H), 5,55 – 5,43 (m, 5H), 4,88 (m, 1H), 4,06 – 4,03 (m, 4H), 3,56 – 3,53 (m, 4H), 3,35 – 3,08(m, 4H), 2,95 – 2,93(m, 7H), 2,87 – 2,80(m, 7H), 1,81 – 1,37(m, 22H), 1,07 – 0,81(m, 28H).

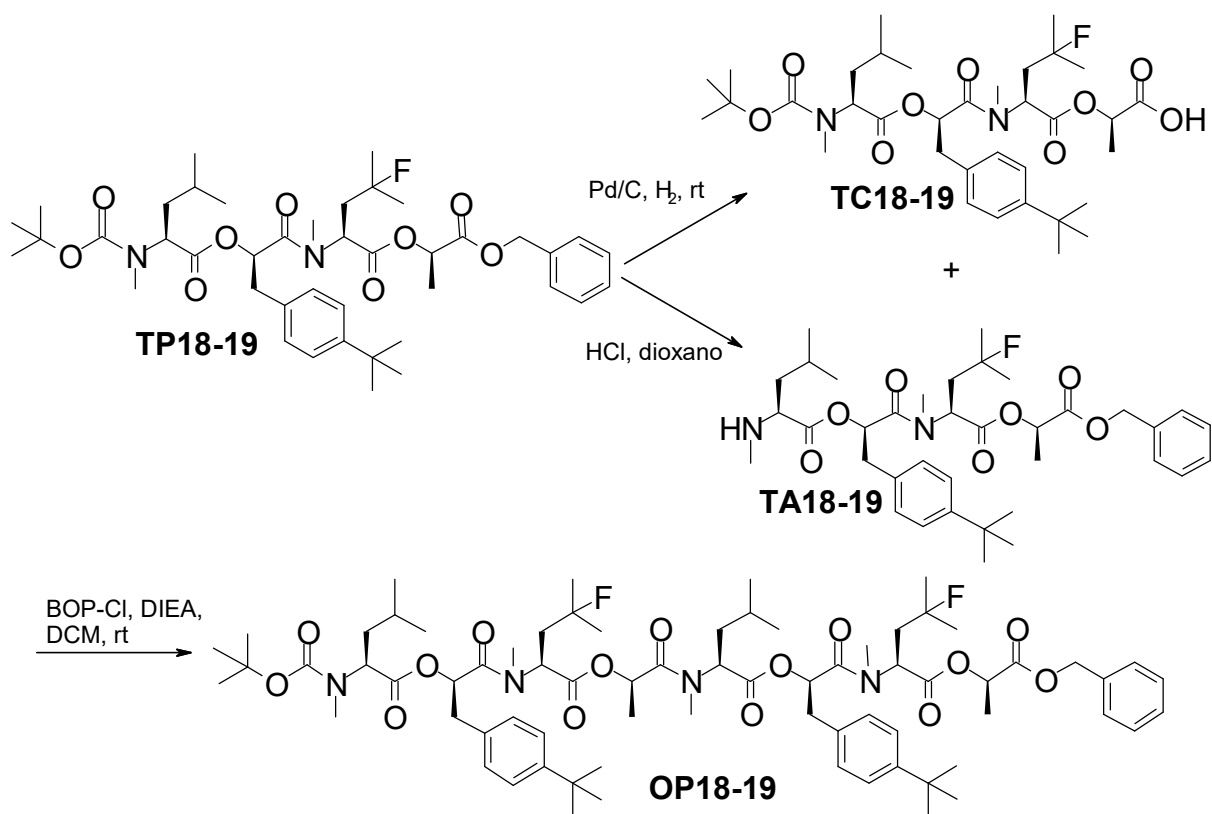
Ejemplo de Preparación 86: Preparación del Compuesto 18-19



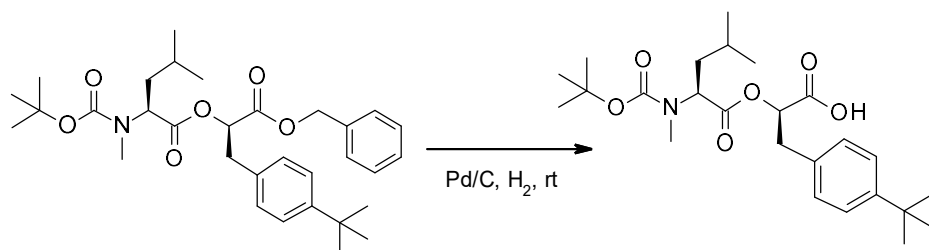
El Compuesto 18-19 se preparó de acuerdo con los Esquemas 40-42

Esquema 40

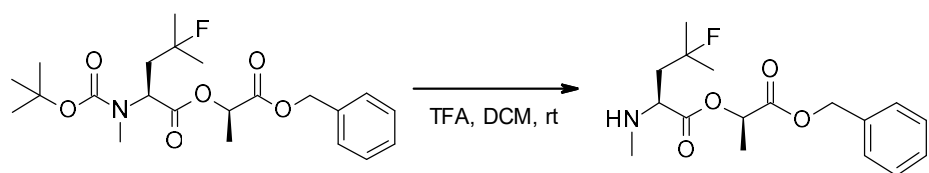
Esquema 41



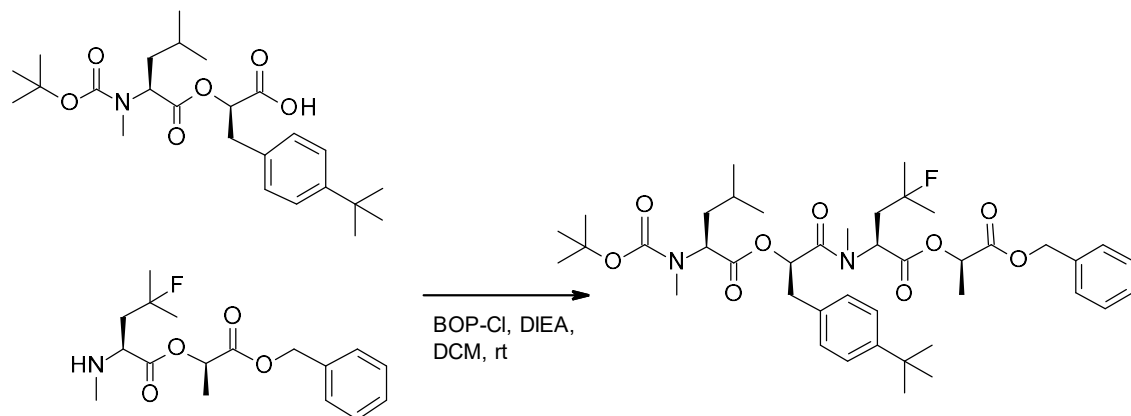
Detalles Experimentales



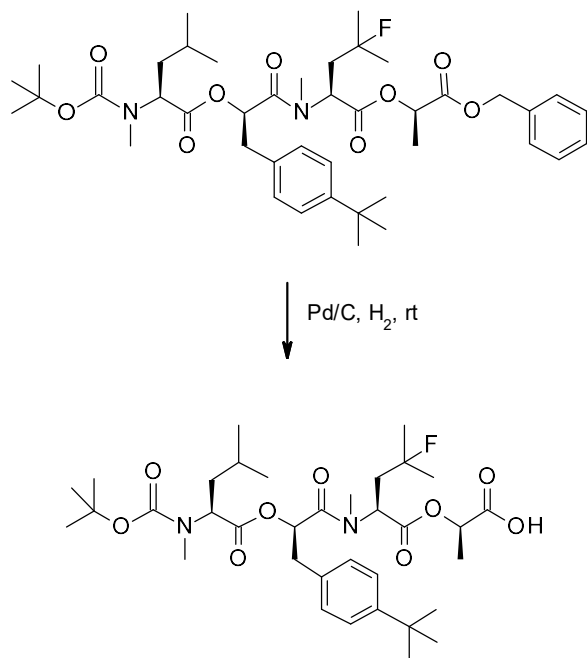
ácido (2R)-2-[[[(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonyl](metil)amino]-4-metilpentanoil]oxi]-3-(4-tert-butilfenil)propanoico: En un balón de 100 mL, se colocó (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonyl](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-(4-tert-butilfenil)-1-oxopropan-2-ilo (1 g, 1,85 mmol, 1,00 equiv), paladio sobre carbono (200 mg), metanol (30 mL). Se introdujo gas hidrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. Esto resultó en 830 mg (100%) de ácido (2R)-2-[[[(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonyl](metil)amino]-4-metilpentanoil]oxi]-3-(4-tert-butilfenil)propanoico como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 450 (M+H).



ácido (2R)-2-[[[(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonyl](metil)amino]-4-metilpentanoil]oxi]-3-(4-tert-butilfenil)propanoico: En un balón de 100 mL, se colocó (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonyl](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-(4-tert-butilfenil)-1-oxopropan-2-ilo (1 g, 1,85 mmol, 1,00 equiv), paladio sobre carbono (200 mg), metanol (30 mL). Se introdujo gas hidrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. Esto resultó en 830 mg (100%) de ácido (2R)-2-[[[(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonyl](metil)amino]-4-metilpentanoil]oxi]-3-(4-tert-butilfenil)propanoico como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 450 (M+H).

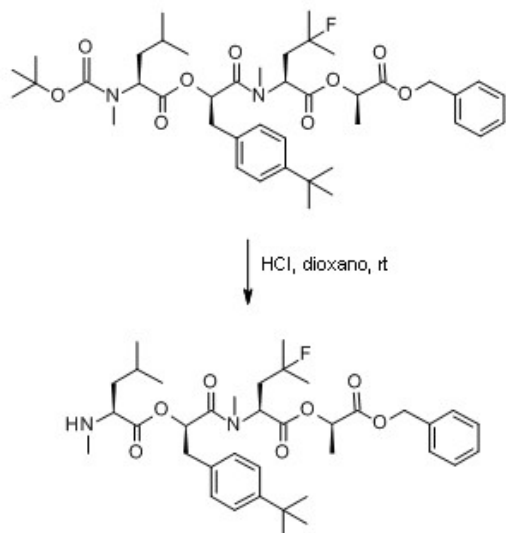


TP18-19: En un balón de 3 bocas de 250 mL, se colocó ácido (2R)-2-[[[(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonyl](metil)amino]-4-metilpentanoil]oxi]-3-(4-tert-butilfenil)propanoico (1 g, 2,22 mmol, 1,00 equiv), (2S)-4-fluoro-4-metil-2-(metilamino)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (760 mg, 2,34 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (100 mL). Luego se agregó BOP-Cl (1,2 g, 4,71 mmol, 2,00 equiv) en porciones y DIEA (603 mg, 4,67 mmol, 2,00 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto resultó en 900 mg (53%) de TP18-19 como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 757 (M+H).

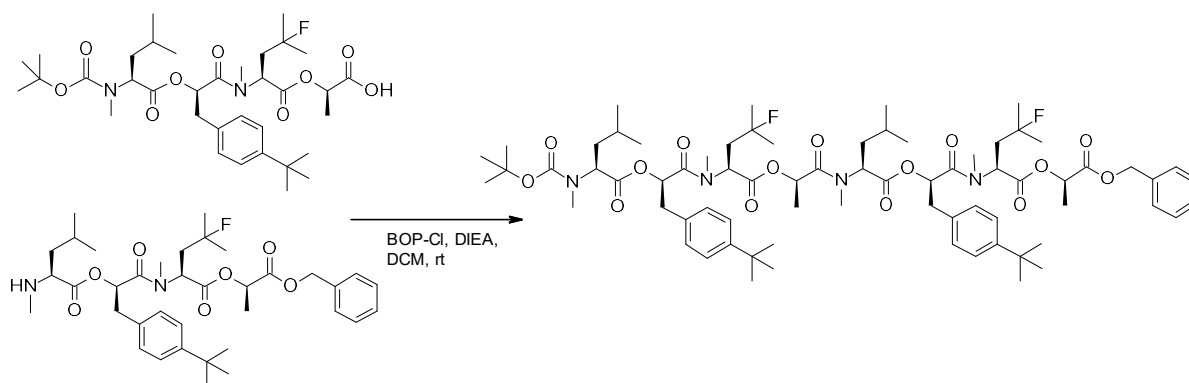


TC18-19: En un balón de 100 mL, se colocó TP18-19 (450 mg, 0,59 mmol, 1,00 equiv), paladio

sobre carbono (200 mg), y metanol (40 mL). Se introdujo gas hidrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. Esto resultó en 420 mg (crudo) de TC18-19 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 667 (M+H).

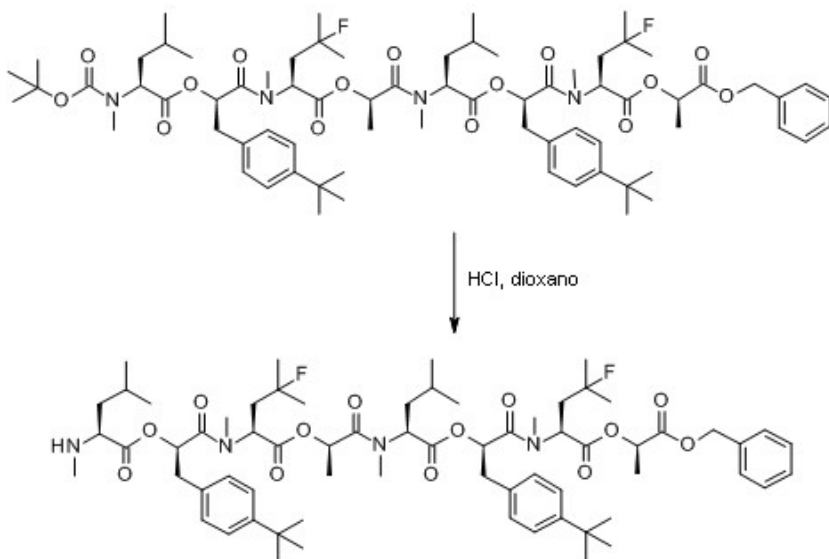


TA18-19: En un balón de 3 bocas de 100 mL, se colocó TP18-19 (450 mg, 0,59 mmol, 1,00 equiv), dioxano (16 mL), y se introdujo HCl_(g). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 8 con bicarbonato de sodio (sat.). La solución resultante se extrajo con 3x15 mL de diclorometano, las fases orgánicas se combinaron y se lavó con 3x20 mL de salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 400 mg (crudo) de TA18-19 como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 657 (M+H).

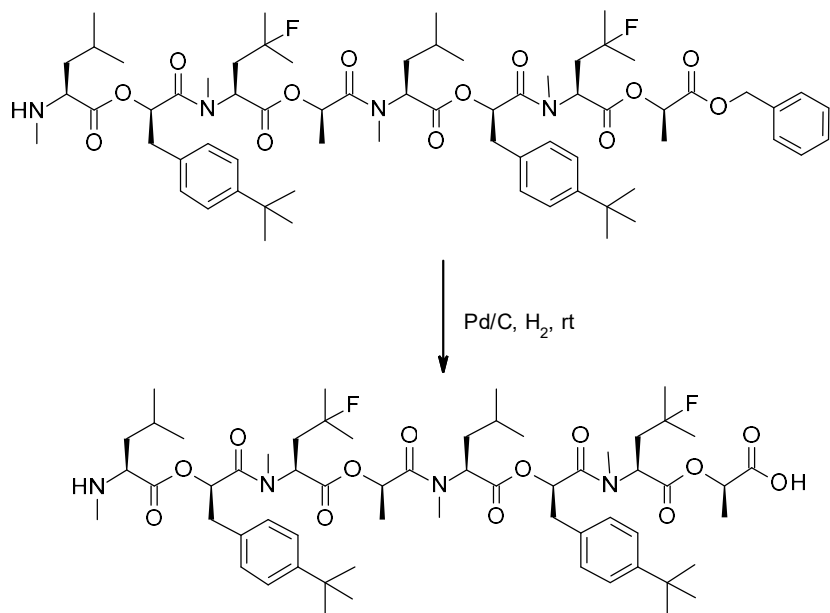


OP18-19: En un balón de 3 bocas de 100 mL, se colocó TC18-19 (406 mg, 0,61 mmol, 1,00 equiv), TA18-19 (400 mg, 0,61 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (25 mL). Luego se agregó

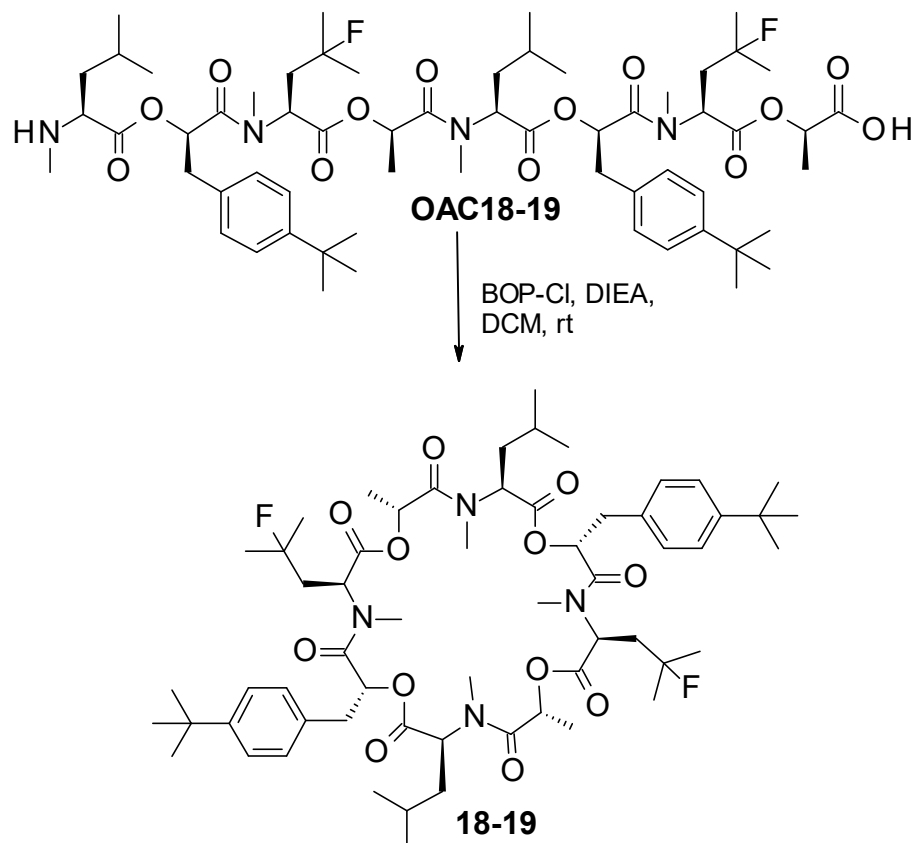
BOP-Cl (311 mg, 2,00 equiv) en porciones y DIEA (157,4 mg, 1,22 mmol, 2,00 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Esto resultó en 460 mg (58%) de OP18-19 como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 1306 (M+H).



OA18-19: En un balón de 3 bocas de 100 mL, se colocó OP18-19 (460 mg, 0,35 mmol, 1,00 equiv), dioxano (15 mL). Se introdujo HCl_(g). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 8 con bicarbonato de sodio (sat.). La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de diclorometano, las fases orgánicas se combinaron y se lavó con 3x30 mL de salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 350 mg (82%) de OA18-19 como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 1206 (M+H).

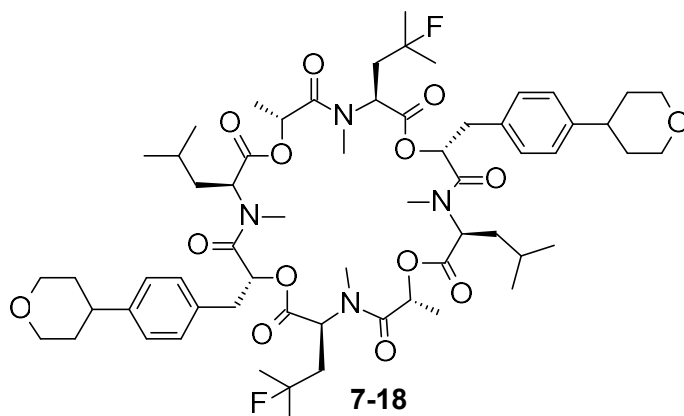


OAC18-19: En un balón de 100 mL, se colocó OC18-19 (350 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv), paladio sobre carbono (300 mg), y metanol (30 mL). Se introdujo gas hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. Esto resultó en 300 mg (93%) de OAC18-19 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 1116 (M+H).

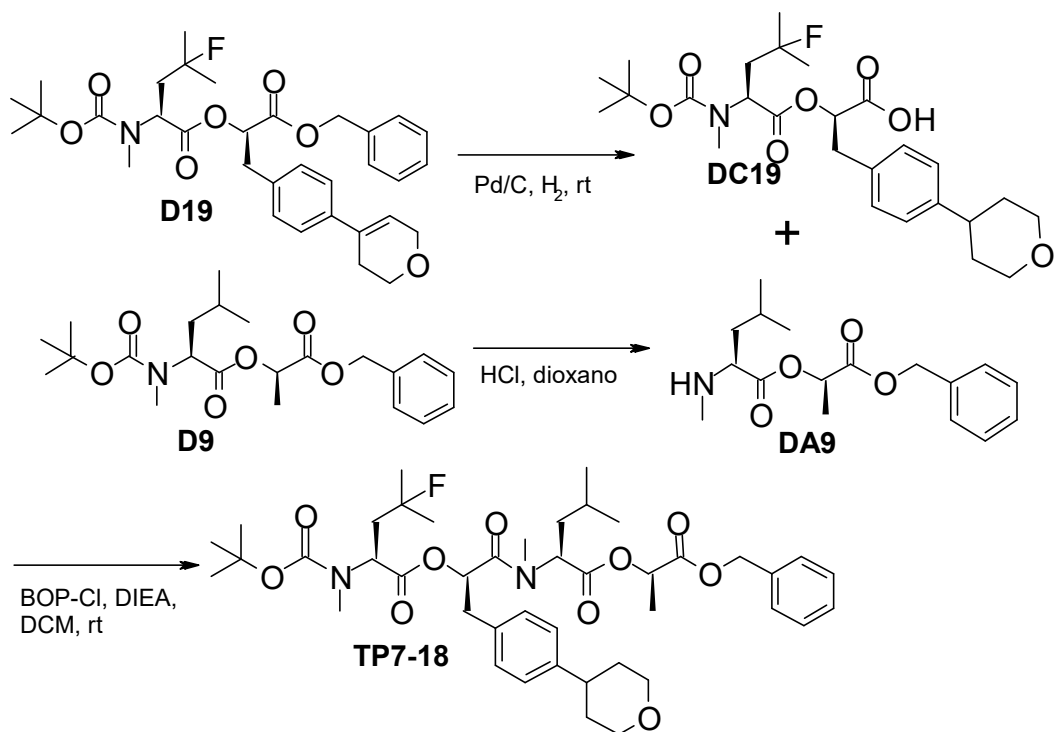


18-19: En un balón de 3 bocas de 500 mL, se colocó OAC18-19 (300 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (300 mL). Luego se agregó BOP-Cl (137,2 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv) en porciones y DIEA (69,4 mg, 0,54 mmol, 3,00 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, SunFire Prep C18 5um 19*150mm; fase móvil, agua y CH₃CN; Gradiente: 90% a 95% en 20 min; Detector, 220 nm. Esto resultó en 37,4 mg (13%) de 18-19 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): 1096,7 (calculado, M), 1098,0 (encontrado, M+H); ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,50-7,30 (m, 4H), 7,30-7,21 (m, 4H), 5,90-5,10 (m, 7H), 4,87-4,70 (m, 1H), 3,34-2,80 (m, 16H), 2,50-1,92 (m, 4H), 1,71-1,20 (m, 40H), 1,10-0,80 (m, 14H); [α]_D²⁵ = -45,82°, T = 27,2°C (C = 0,625 g/100mL en MeOH).

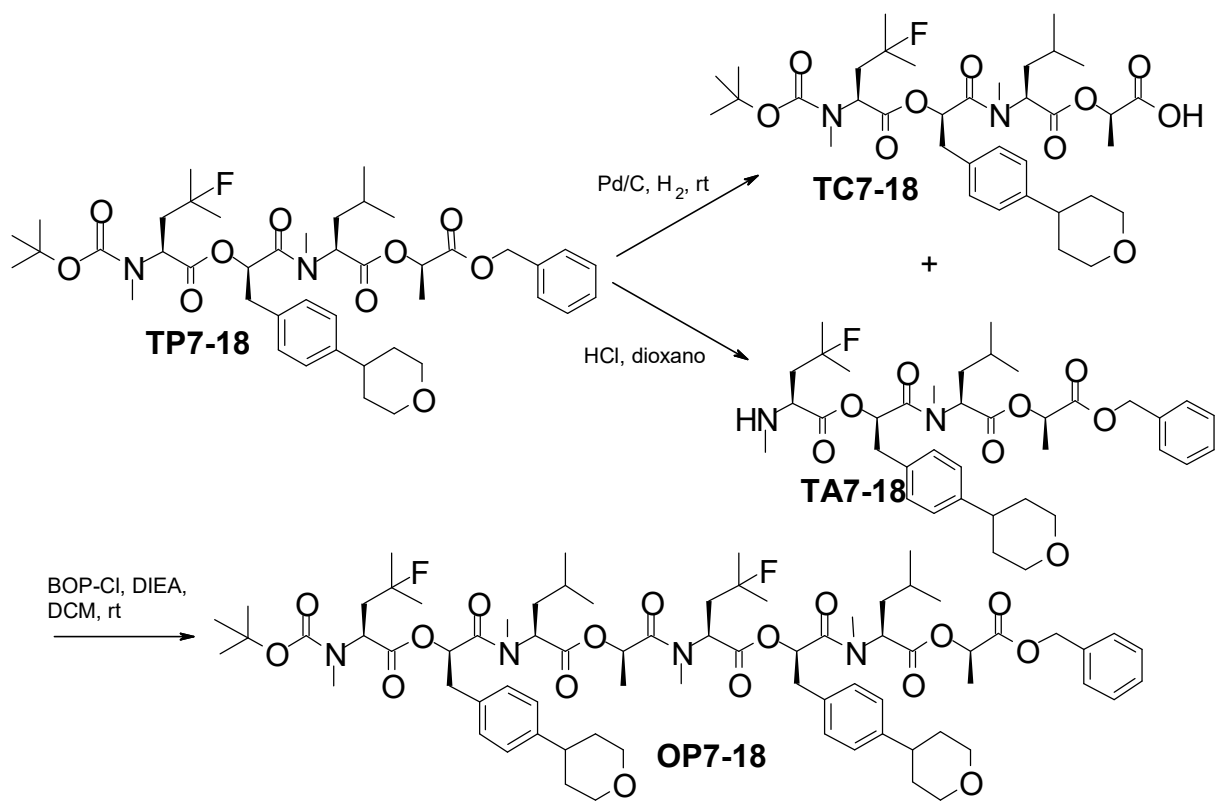
Ejemplo de Preparación 87: Preparación del Compuesto 7-18



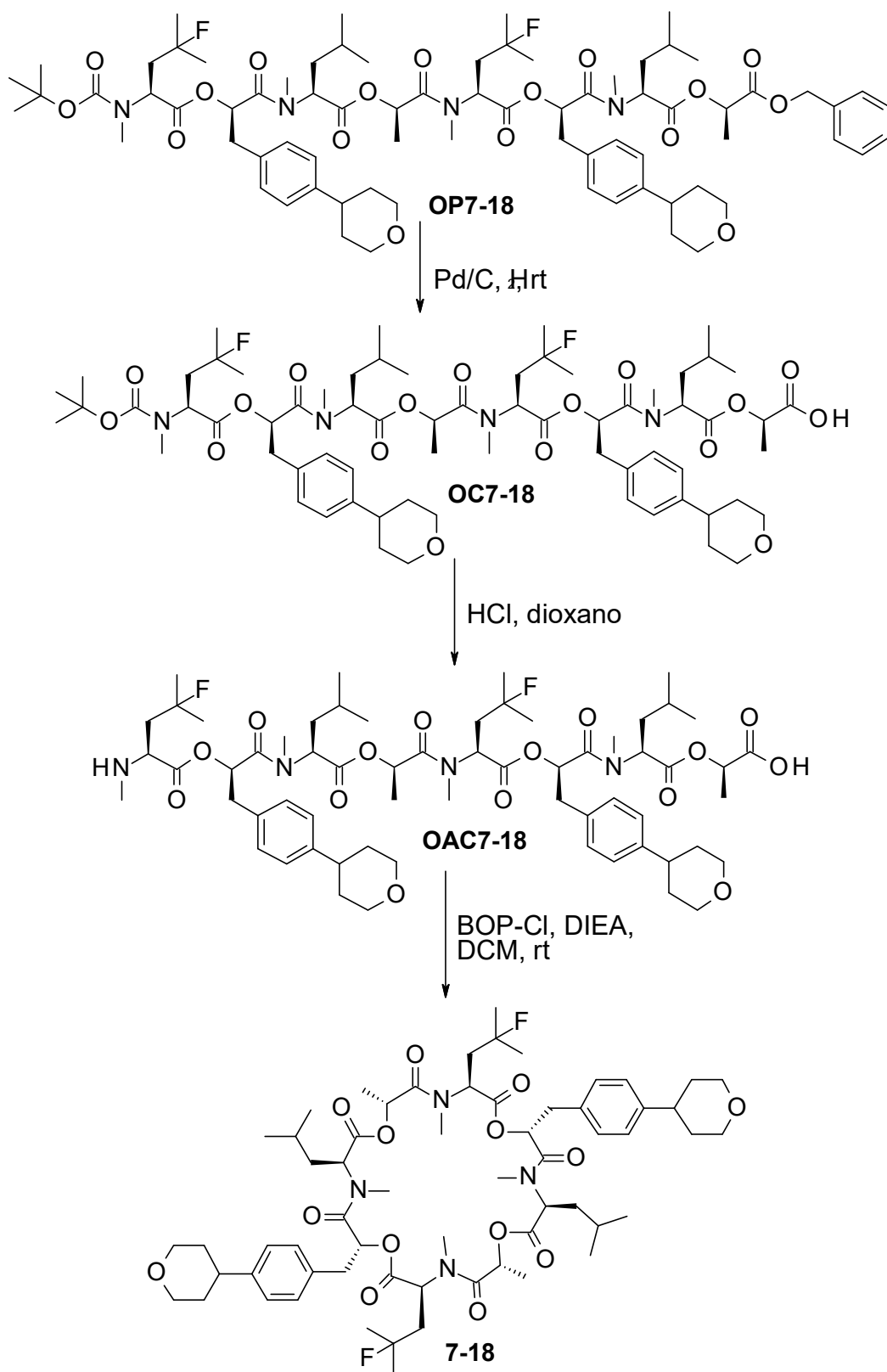
El Compuesto 7-18 se preparó de acuerdo con los Esquemas 43-45 a continuación:

Esquema 43

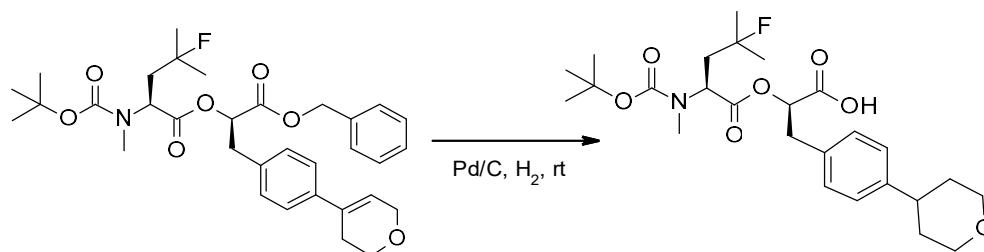
Esquema 44



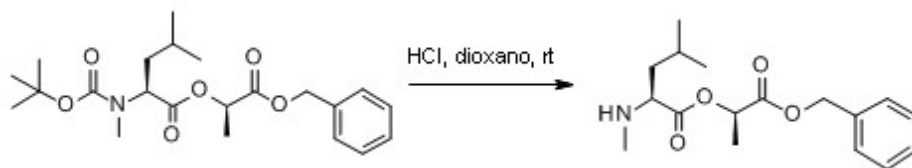
Esquema 45



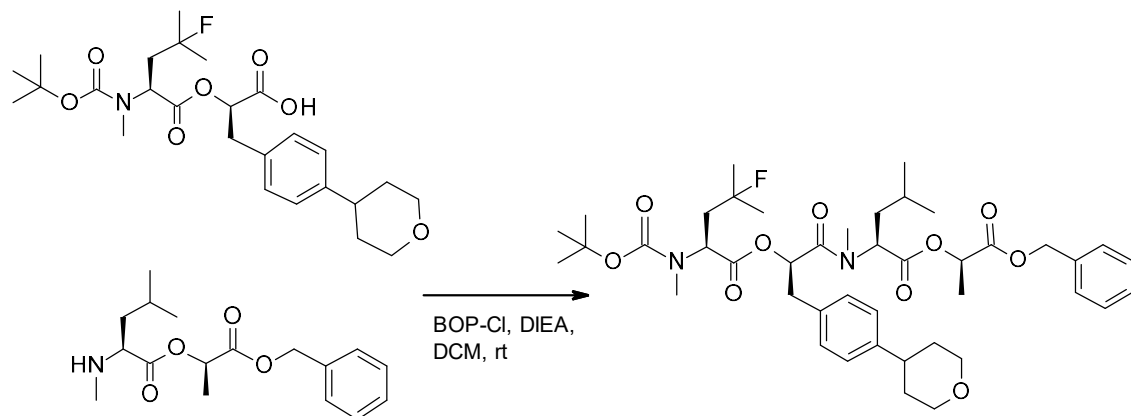
Detalles Experimentales



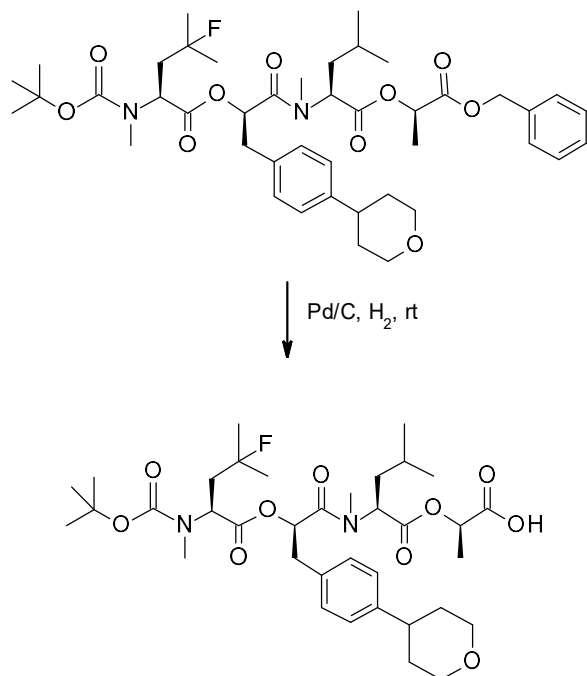
ácido (2R)-2-[[[(2S)-2-[[tert-butoxi]carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoil]oxi]-3-[4-(oxan-4-il)fenil]propanoico: En un balón de 250 mL, se colocó paladio sobre carbono (1,8 g), acetato de etilo (150 mL), (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil]-1-oxopropan-2-ilo (8,8 g, 15,08 mmol, 1,00 equiv). El recipiente se evacuó y se llenó tres veces con nitrógeno, y luego se llenó con hidrógeno. La mezcla se agitó 2h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 7 g (crudo) de ácido (2R)-2-[[[(2S)-2-[[tert-butoxi]carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoil]oxi]-3-[4-(oxan-4-il)fenil]propanoico como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 496 (M+H).



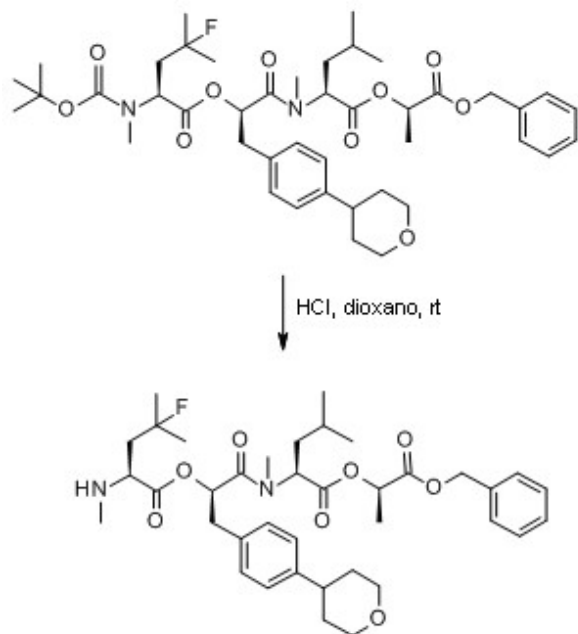
(2S)-4-metil-2-(metilamino)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo: En un balón de 50 mL, se colocó dioxano/HCl (10 mL), (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonyl](metil)amino]-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (460 mg, 1,13 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La reacción luego se detuvo por adición de 10 mL de NaHCO₃ (aq). La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de diclorometano y las fases orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x5 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 340 mg (98%) de (2S)-4-metil-2-(metilamino)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 308 (M+H).



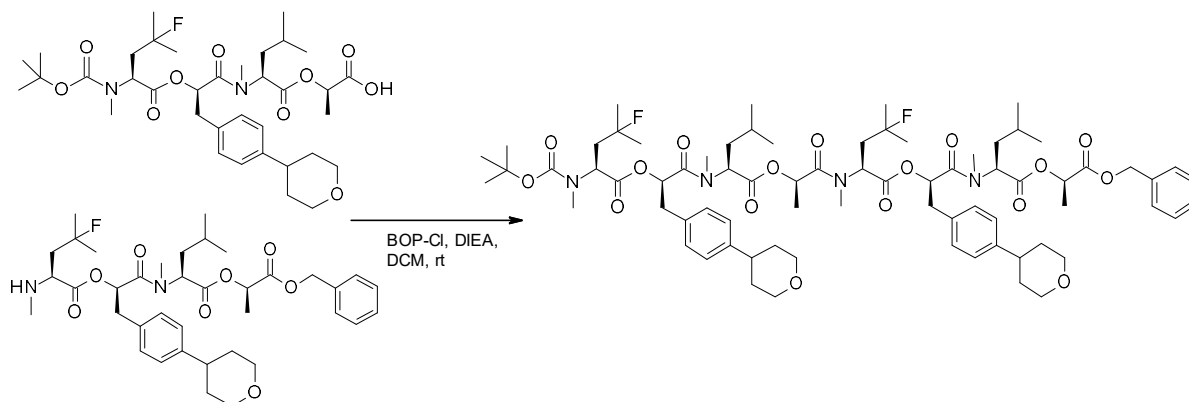
TP7-18: En un balón de 8 mL, se colocó diclorometano (80 mL), ácido (2R)-2-[[[(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoil]oxi]-3-[4-(oxan-4-il)fenil]propanoico (3,8 g, 7,67 mmol, 1,00 equiv), (2S)-4-metil-2-(metilamino)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (2,8 g, 9,11 mmol, 1,20 equiv). Luego se agregó BOP-Cl (3,9 g, 15,32 mmol, 2,00 equiv) en porciones a 0°C. A esto se agregó DIEA (3 g, 23,22 mmol, 3,00 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó en 200 mL de DCM y se lavó con salmuera 50 mLx3. Las fases orgánicas se combinaron y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10-1:3). Esto resultó en 4,5 g (75%) de TP7-18 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 785 (M+H).



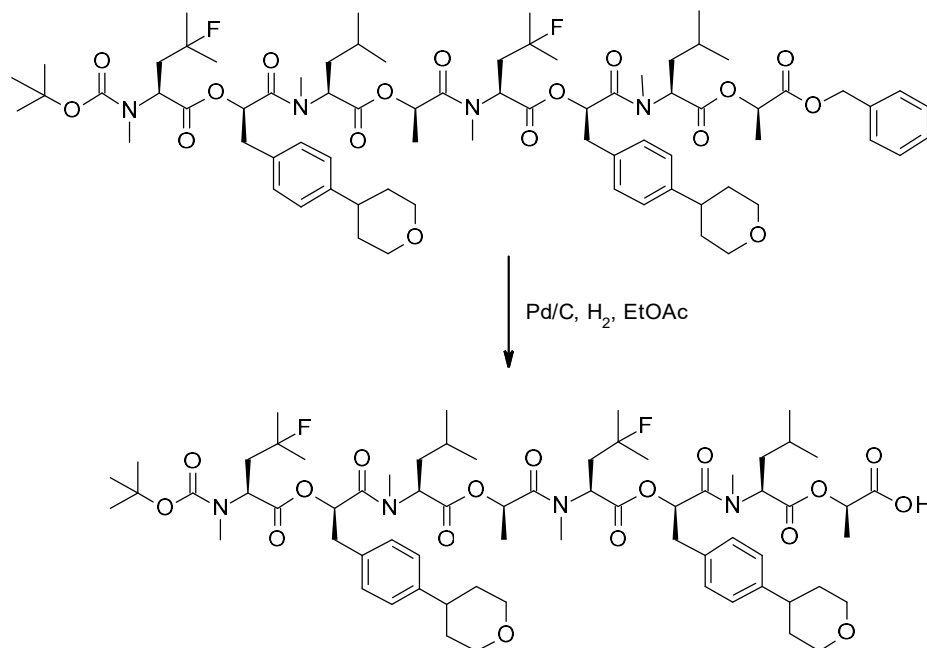
TC7-18: A una solución de TP7-18 (1 g, 1,27 mmol, 1,00 equiv) en acetato de etilo (10 mL) se agregó paladio sobre carbono (200 mg). El recipiente se evacuó y se llenó tres veces con nitrógeno, y luego se llenó con hidrógeno. La mezcla se agitó 1,5h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 880 mg (crudo) de TC7-18 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 695 (M+H).



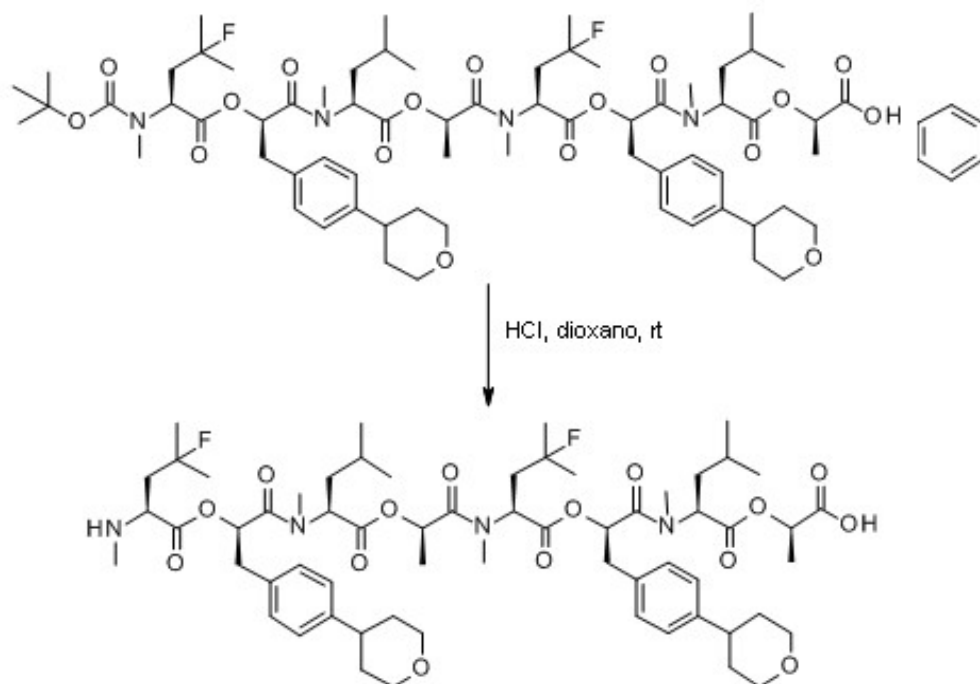
TA7-18: En un balón de 50 mL, se colocó cloruro de hidrógeno en dioxano (10 mL), TP7-18 (500 mg, 0,64 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 470 mg (crudo) de TA7-18 como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 685 (M+H).



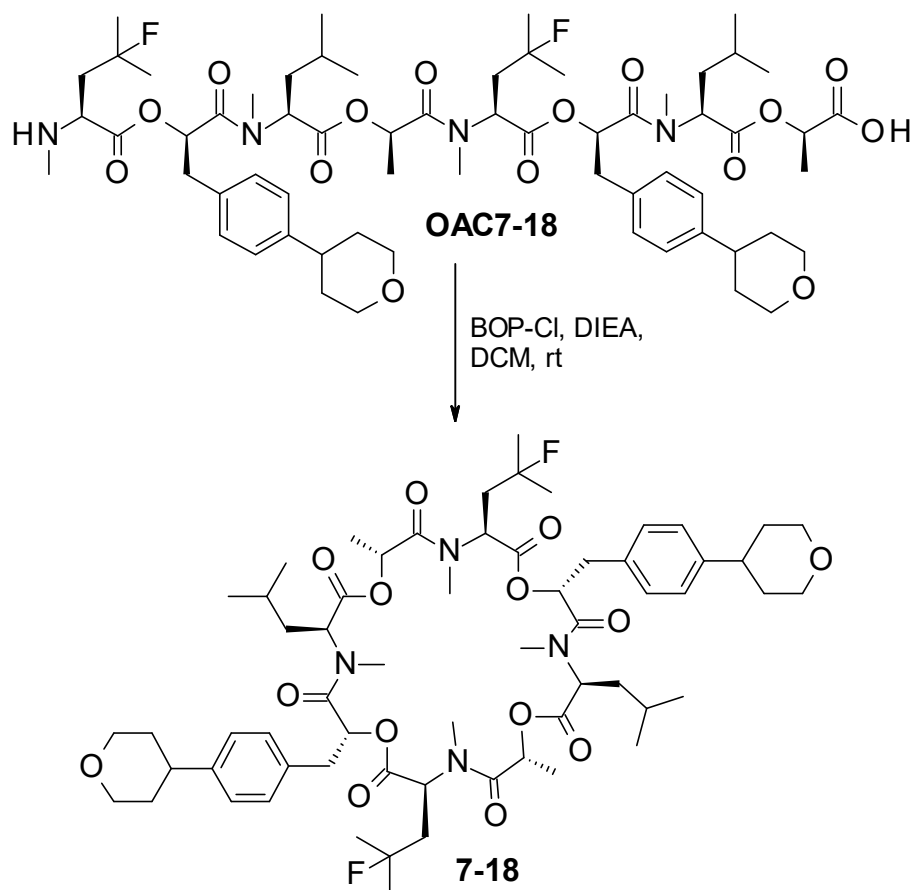
OP7-18: A una solución de TC7-18 (440 mg, 0,63 mmol, 1,00 equiv), TA7-18 (433 mg, 0,63 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (8 mL) se agregó BOP-Cl (403 mg, 1,58 mmol, 2,00 equiv) en porciones a 0°C. Luego se agregó DIEA (408 mg, 3,16 mmol, 4,00 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó en 50 mL de DCM y se lavó con 10 mLx3 de salmuera. Las fases orgánicas se combinaron y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5-1:1). Esto resultó en 760 mg (88%) de OP7-18 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 1384 (M+Na).



OC7-18: A una solución de OP7-18 (760 mg, 0,56 mmol, 1,00 equiv) en acetato de etilo (10 mL) se se agregó paladio sobre carbono (150 mg). El recipiente se evacuó y se llenó tres veces con nitrógeno, y luego se llenó con hidrógeno. La mezcla se agitó 1,5 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. Esto resultó en 710 mg (100%) de OC7-18 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 1262 (M_s+H - Boc).

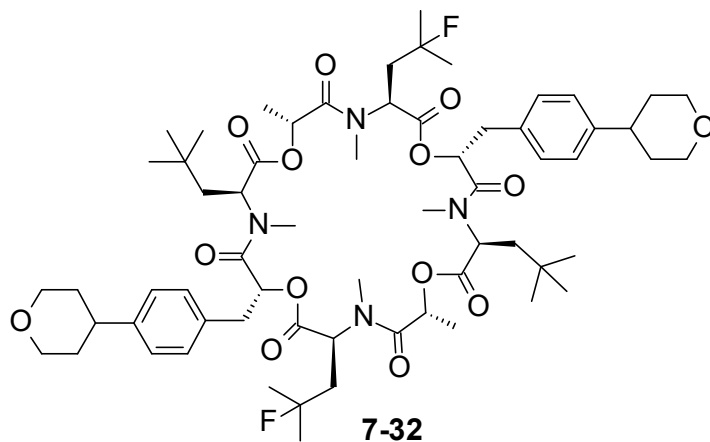


OAC7-18: En un balón de 50 mL, se colocó cloruro de hidrógeno/dioxano (10 mL), OC7-18 (710 mg, 0,56 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 678 mg (crudo) de OAC7-18 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 1172 (M+H).



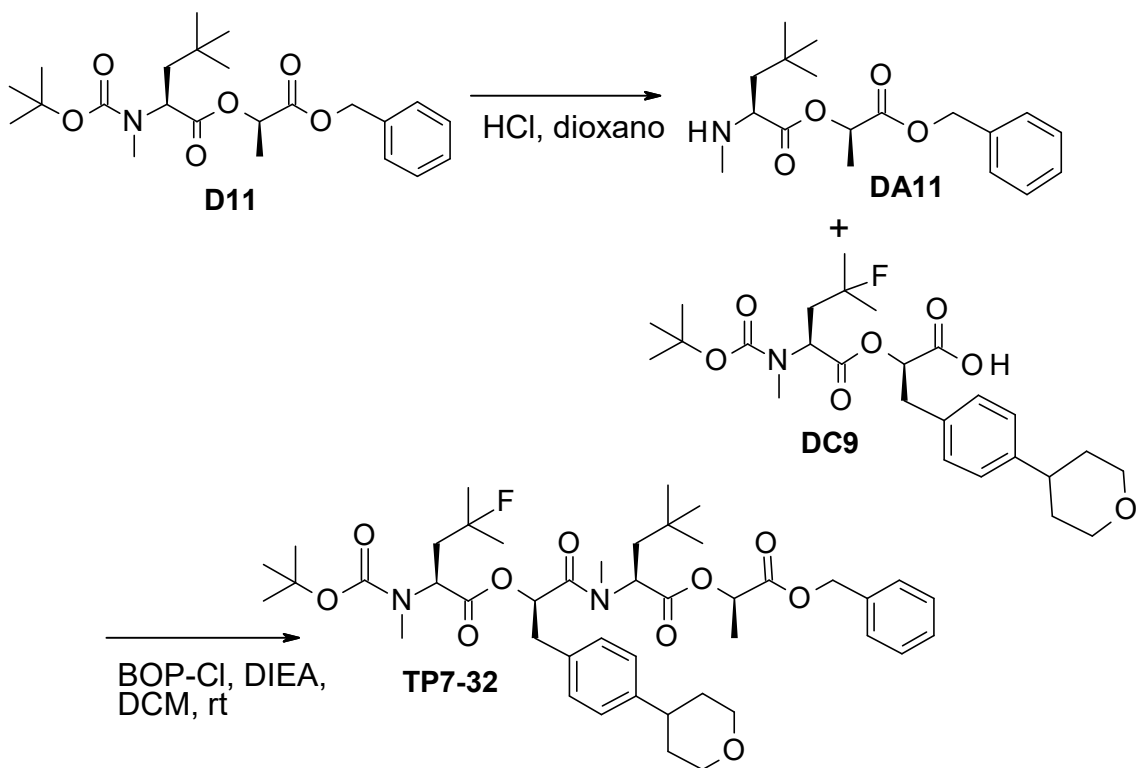
7-18: A una solución de OAC7-18 (500 mg, 0,43 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (40 mL) se agregó BOP-Cl (217 mg, 0,85 mmol, 2,00 equiv) en porciones a 0°C. Luego se agregó DIEA (275 mg, 2,125 mmol, 5,00 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se diluyó en 50 mL de DCM y se lavó con 10 mLx3 de salmuera. Las fases orgánicas se combinaron y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC flash preparativa con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, C18; fase móvil, CH₃CN/H₂O=50% aumentando a CH₃CN/H₂O=80% a lo largo de 20 min; Detector, UV 254 nm. Esto resultó en 294 mg (60%) de 7-18 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): 1152,6 (calculado, M), 1154,0 (encontrado, M+H); ¹H RMN(300 MHz, CD₃OD₃): δ 7,28-7,22 (m, 8H), 5,73-5,24 (m, 7H), 4,88 (m, 1H), 4,06-4,02 (d, *J* = 11,1 Hz, 4H), 3,60-3,52 (m, 4H), 3,33-3,31 (m, 4H), 3,11-2,80 (m, 14H), 2,30-1,91 (m, 4H), 1,80-1,63 (m, 12H), 1,51-1,29 (m, 17H), 0,97-0,82 (m, 15H); [α]_D²⁵ = -61,3° (T=24,7°C, c=0,82 g/100 mL en MeOH).

Ejemplo de Preparación 88: Preparación del Compuesto 7-32:

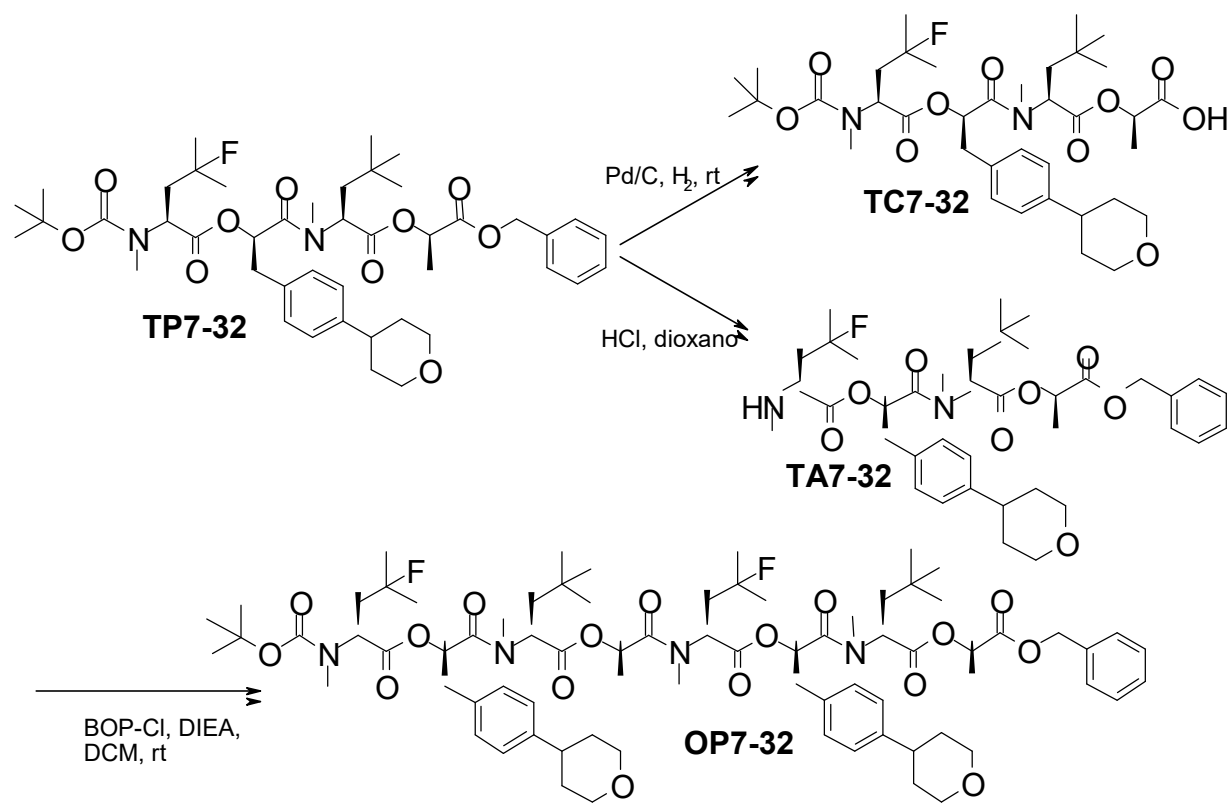


El Compuesto 7-32 se preparó de acuerdo con los Esquemas 46-48 a continuación.

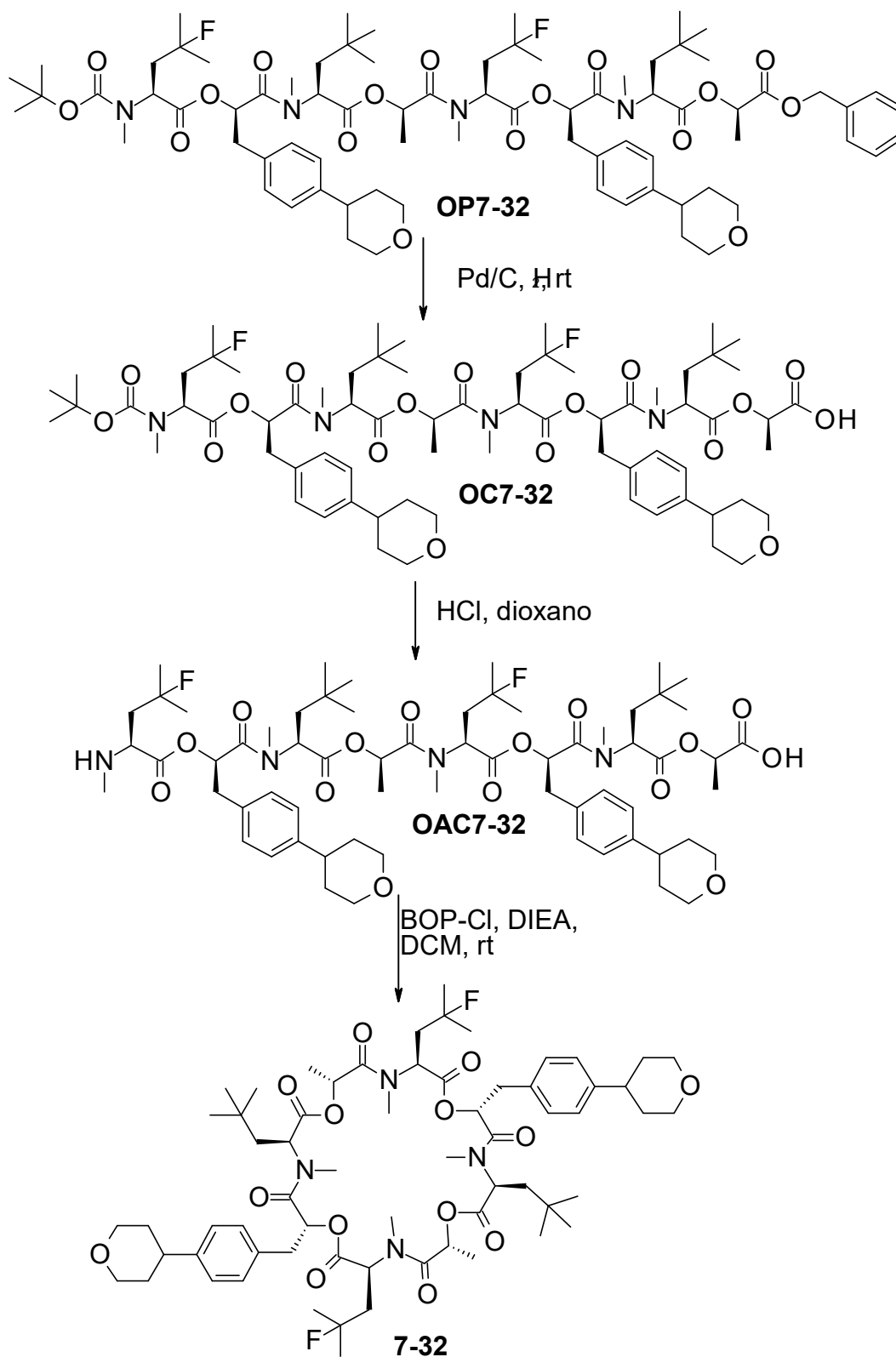
Esquema 46



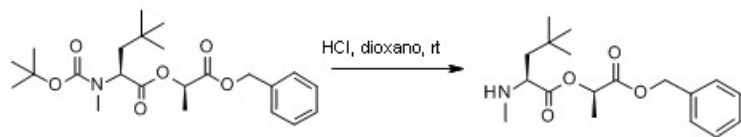
Esquema 47



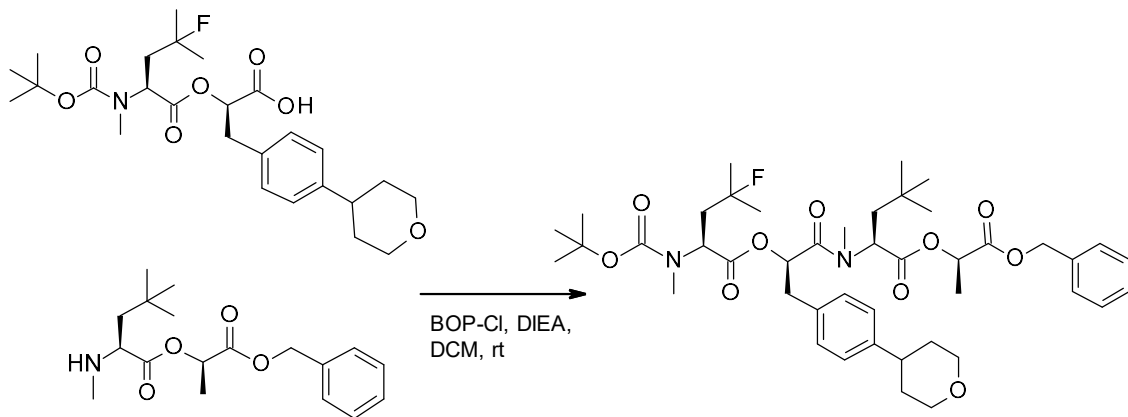
Esquema 48



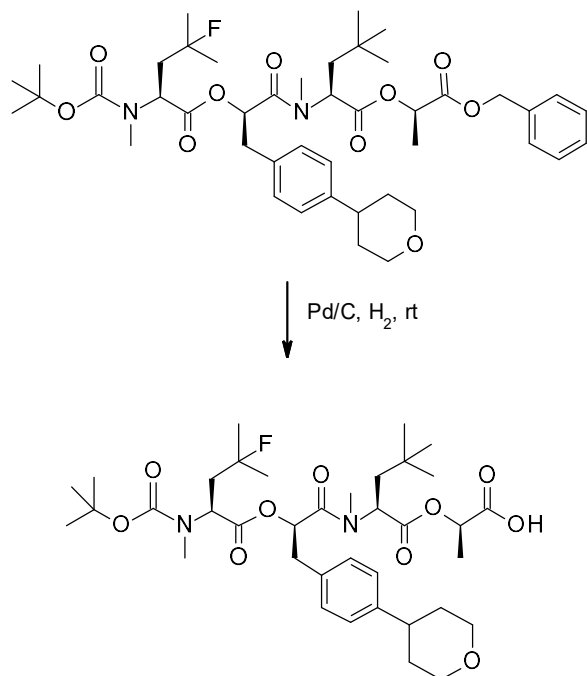
Detalles Experimentales



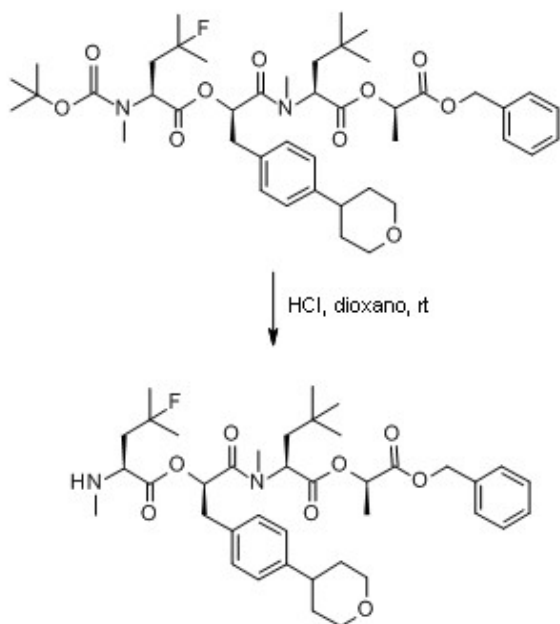
(2S)-4,4-dimetil-2-(metilamino)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo: En un balón de 500 mL, se colocó cloruro de hidrógeno (gas) en dioxano (200 mL), (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonyl](metil)amino]-4,4-dimetilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (23 g, 54,56 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 26 g (crudo) de (2S)-4,4-dimetil-2-(metilamino)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 322 (M+H).



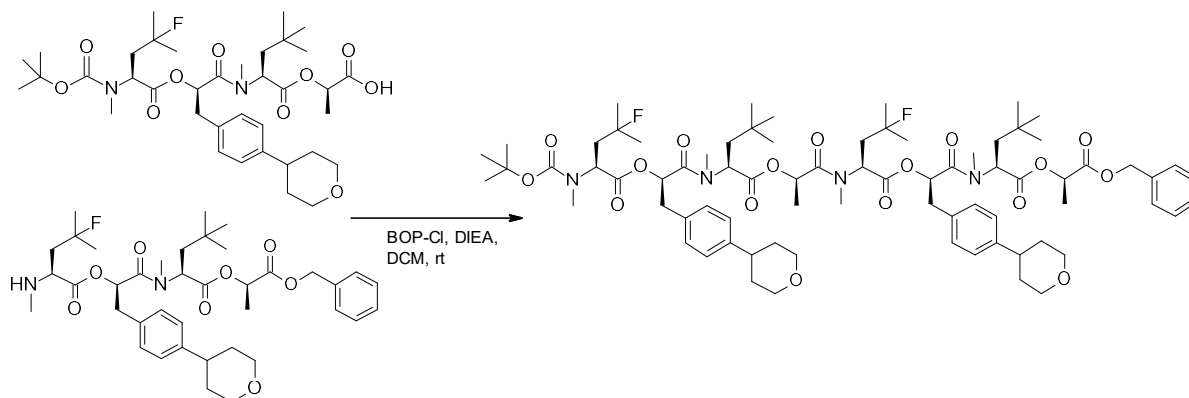
TP7-32: En un balón de 3 bocas de 500 mL, se colocó diclorometano (400 mL), (2S)-4,4-dimetil-2-(metilamino)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (14 g, 43,56 mmol, 1,00 equiv), ácido (2R)-2-[[[(2S)-2-[[tert-butoxi]carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoil]oxi]-3-[4-(oxan-4-il)fenil]propanoico (21,58 g, 43,54 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó BOP-Cl (22 g, 86,42 mmol, 2,00 equiv) en porciones a 0°C. A esto se agregó DIEA (22 g, 170,23 mmol, 4,00 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10-1:5). Esto resultó en 32 g (92%) de TP7-32 como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): 799 (M+H).



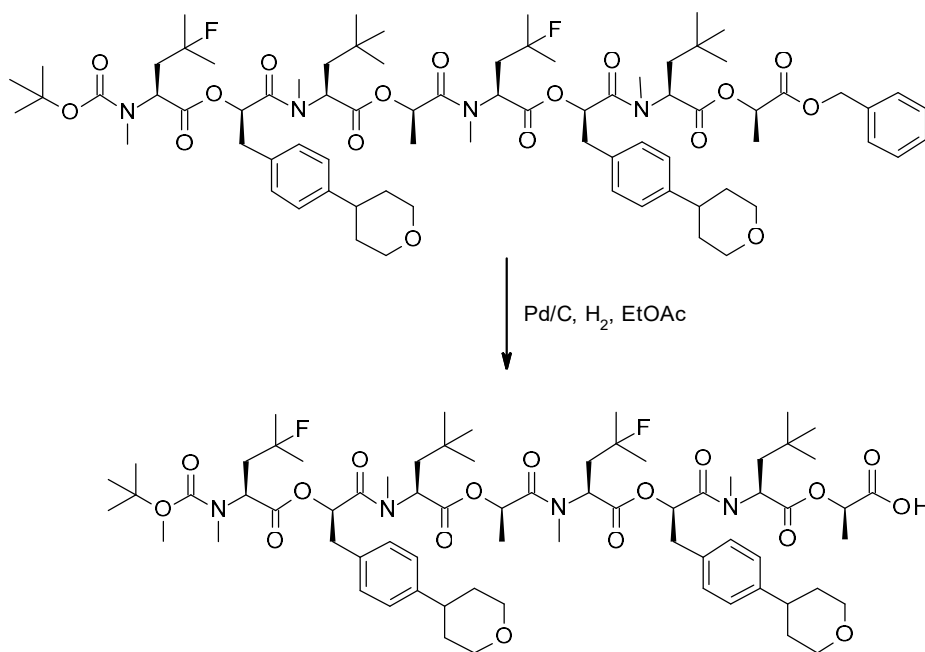
TC7-32: En un balón de 500 mL, se colocó paladio sobre carbono (3,2 g), acetato de etilo (300 mL), TP7-32 (16 g, 20,03 mmol, 1,00 equiv). El recipiente se evacuó y se llenó tres veces con nitrógeno, y luego se llenó con hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. Esto resultó en 14 g (99%) de TC7-32 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 709 (M+H).



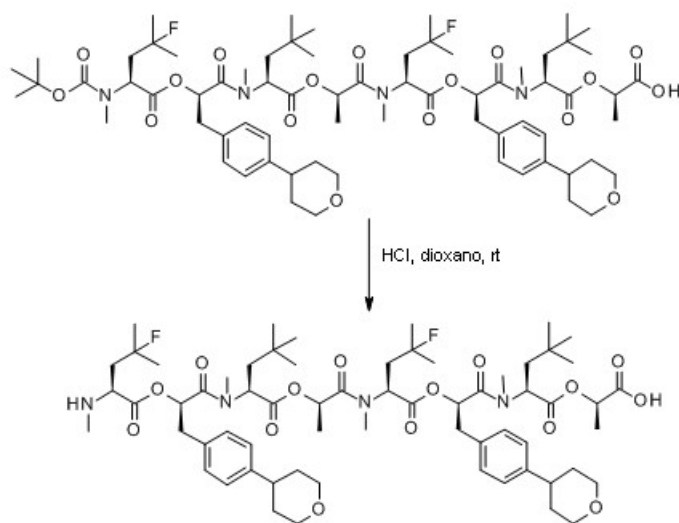
TA7-32: En un balón de 500 mL, se colocó cloruro de hidrógeno en dioxano (300 mL), TP7-32 (16 g, 20,03 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 15 g (crudo) de TA7-32 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 699 (M+H).



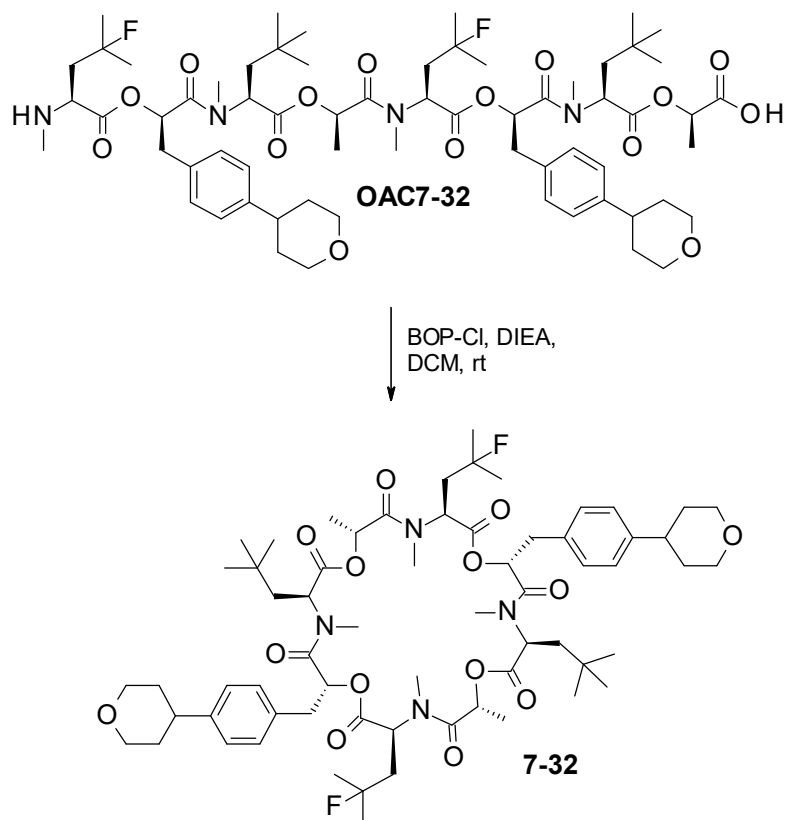
OP7-32: En un balón de 500 mL, se colocó diclorometano (400 mL), TA7-32 (14 g, 20,03 mmol, 1,00 equiv), TC7-32 (13,8 g, 19,47 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó BOP-Cl (10 g, 39,28 mmol, 2,00 equiv) en porciones a 0°C. A esto se agregó DIEA (10 g, 77,38 mmol, 4,00 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10-1:2). Esto resultó en 26,7 g (96%) de OP7-32 como un aceite blancuzco. MS (ES, m/z): 1412 (M+Na).



OC7-32: En un balón de 1 L, se colocó paladio sobre carbono (5 g), acetato de etilo (500 mL), OP7-32 (26,7 g, 19,22 mmol, 1,00 equiv). El recipiente se evacuó y se llenó tres veces con nitrógeno, y luego se llenó con hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 24,8 g (99%) de OC7-32 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 1300 (M+H).



OAC7-32: En un balón de 1 L, se colocó cloruro de hidrógeno/dioxano (500 mL), OC7-32 (24,8 g, 19,09 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 24 g (crudo) de OAC7-32 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 1200 (M+H).

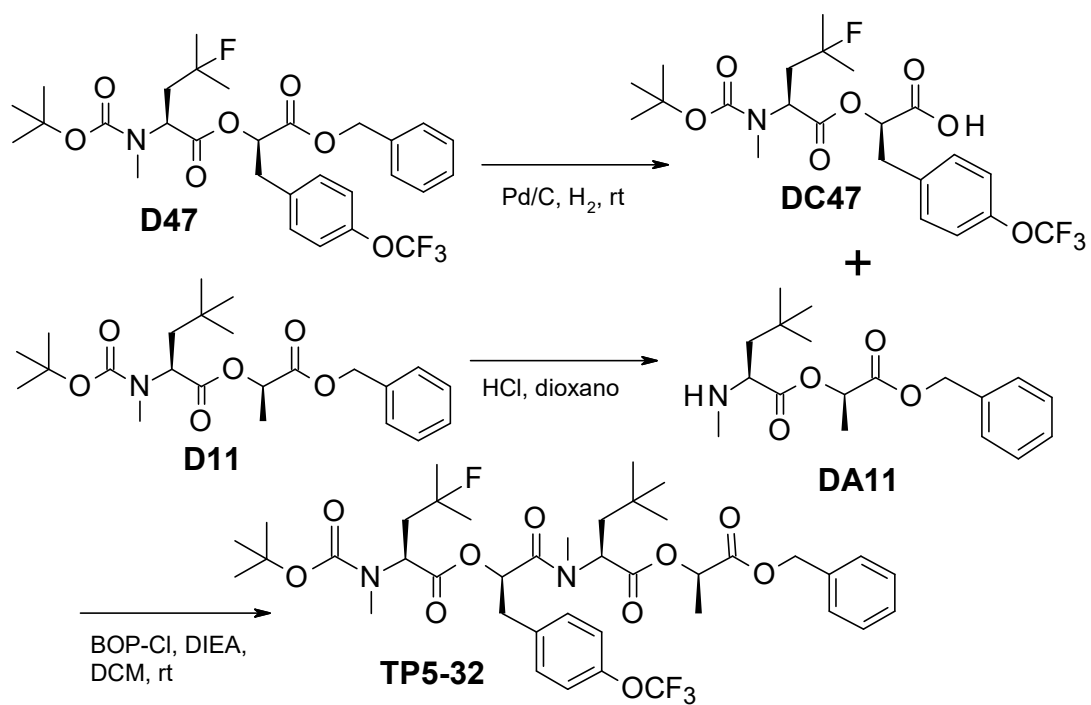


7-32: En un balón de 1 L, se colocó diclorometano (800 mL), OAC7-32 (24 g, 20,02 mmol, 1,00 equiv). Luego se agregó BOP-Cl (10 g, 39,28 mmol, 2,00 equiv) en porciones a 0°C. A esto se agregó DIEA (10 g, 77,38 mmol, 4,00 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC flash preparativa con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, gel de sílice C18; fase móvil, CH₃CN/H₂O=60% aumentando a CH₃CN/H₂O=90% a lo largo de 20 min; Detector, UV 220 nm. Esto resultó en 14,5 g (61%) de 7-32 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): 1180,7 (calculado, M), 1182,0 (encontrado, M+H); ¹H RMN: (300MHz, CDCl₃, *ppm*): δ 7,22-7,09 (m, 8H), 5,77-5,31 (m, 8H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,11-4,07 (m, 4H), 3,57-3,50 (m, 4H), 3,18-3,0 (m, 6H), 2,83-2,72 (m, 12H), 2,4-1,7 (m, 15H), 1,52-0,78 (m, 40H); [α]_D²⁵ = -53,26° (T=27,2°C, c= 0,52g/100mL en MeOH).

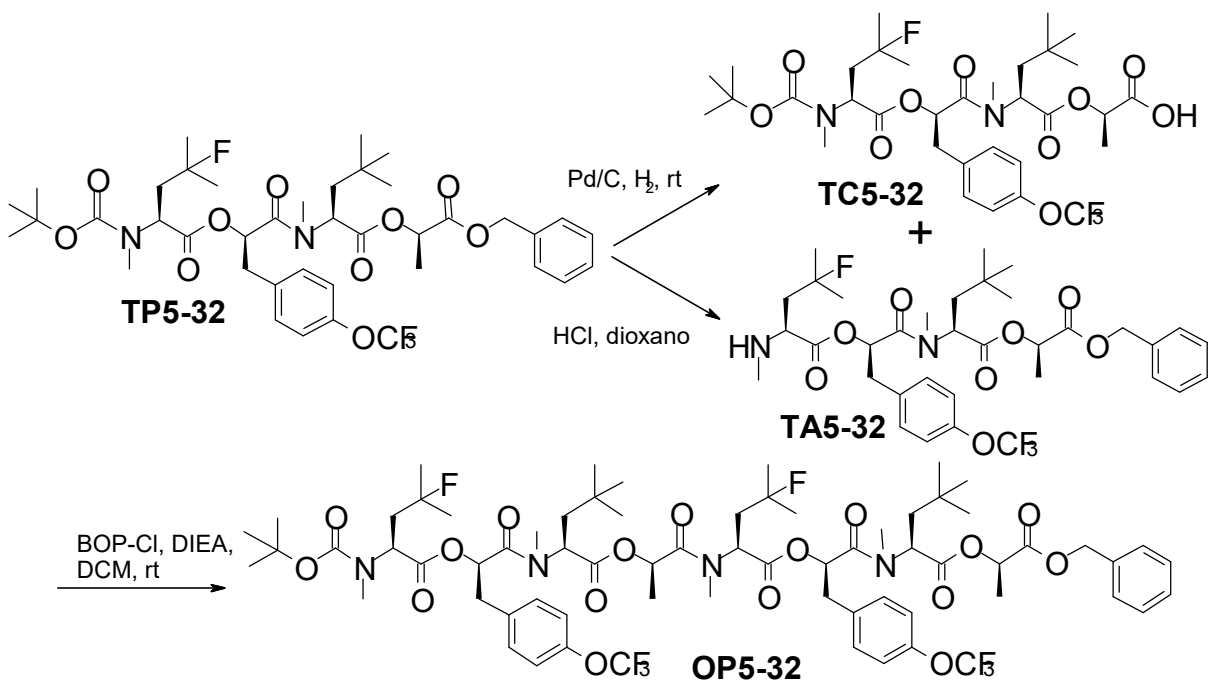
Preparación ejemplo 89: Preparación del Compuesto 5-32

El Compuesto 5-32 se preparó de acuerdo con el proceso mostrado en los esquemas 49-51 a continuación.

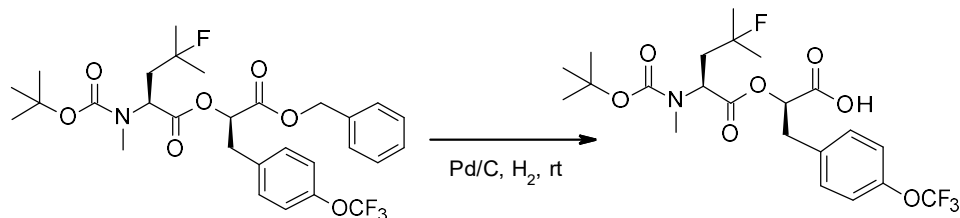
Esquema 49



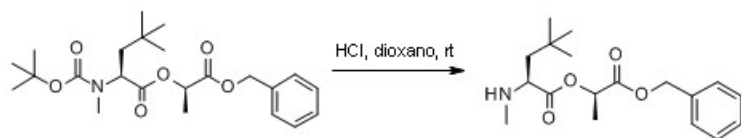
Esquema 50



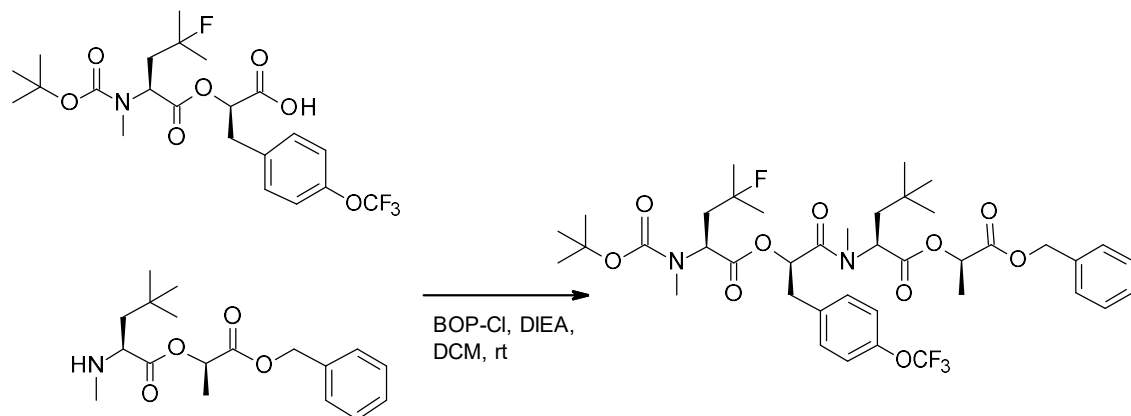




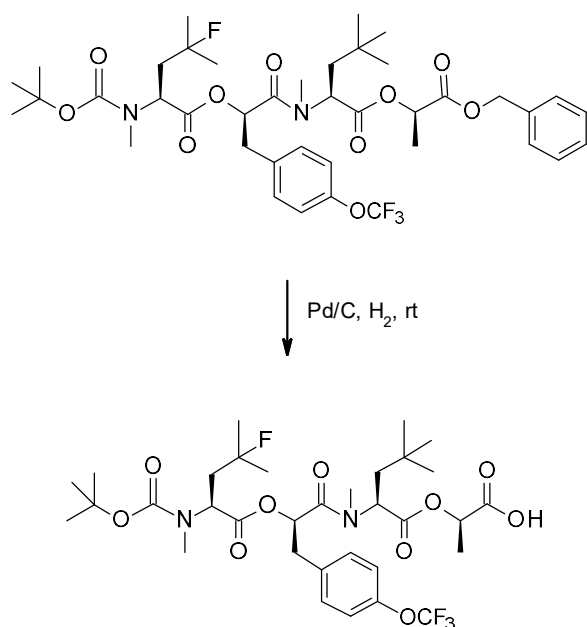
ácido (2R)-2-[[2-[[2-[[tert-butoxi]carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoil]oxi]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico: En un balón de 250 mL, se colocó (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propan-2-ilo (3 g, 5,25 mmol, 1,00 equiv), Pd/C (500 mg), metanol (80 mL). Se introdujo gas hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. Esto resultó en 2 g (77%) de ácido (2R)-2-[[2-[[2-[[tert-butoxi]carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoil]oxi]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 496 (M+H).



(2S)-4,4-dimetil-2-(metilamino)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo: En un balón de 250 mL, se colocó (2S)-2-[[tert-butoxi]carbonyl](metil)amino]-4,4-dimetilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (3 g, 7,12 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (80 mL). Se introdujo HCl (gas). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 8 con bicarbonato de sodio (sat.). La solución resultante se extrajo con 3x70 mL de diclorometano, las fases orgánicas se combinaron y se lavó con 3x100 mL de salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 2,1 g (92%) de (2S)-4,4-dimetil-2-(metilamino)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 322 (M+H).

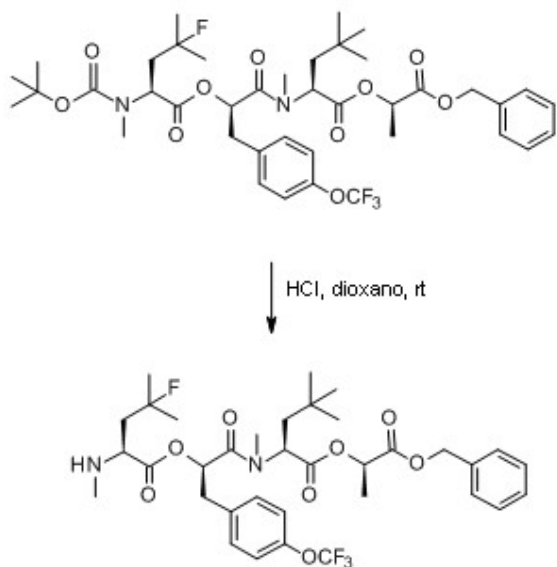


TP5-32: En un balón de 3 bocas de 250 mL, se colocó ácido (2R)-2-[[[(2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonil](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoil]oxi]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico (2 g, 4,04 mmol, 1,00 equiv), (2S)-4,4-dimetil-2-(metilamino)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (1,3 g, 4,04 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (100 mL). Luego se agregó BOP-Cl (2,1 g, 8,25 mmol, 2,00 equiv) con agitación a 0°C en porciones. A esto se agregó DIEA (1,1 g, 8,51 mmol, 2,00 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto resultó en 1,4 g (43%) de TP5-32 como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 799 (M+H).

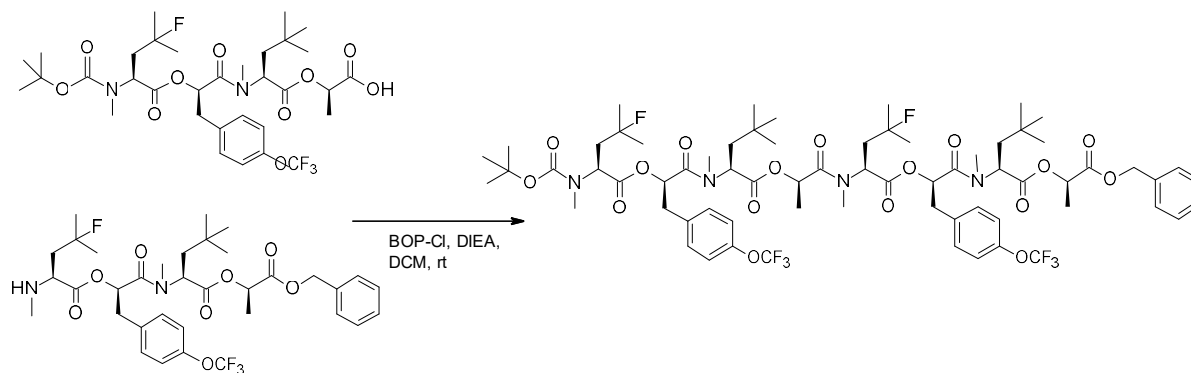


TC5-32: En un balón de 100 mL, se colocó TP5-32 (700 mg, 0,88 mmol, 1,00 equiv), paladio

sobre carbono (120 mg), metanol (30 mL). Se introdujo gas hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 610 mg (98%) de TC5-32 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 709 (M+H).

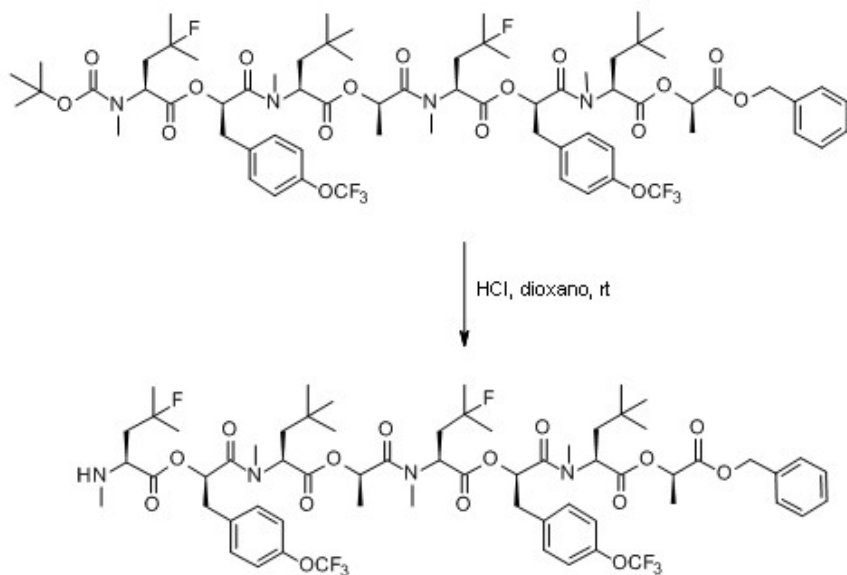


TA5-32: En un balón de 100 mL, se colocó TP5-32 (700 mg, 0,88 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (35 mL). Se introdujo HCl (gas). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 8 con bicarbonato de sodio (sat.). La solución resultante se extrajo con 3x30 mL de diclorometano, las fases orgánicas se combinaron y se lavó con 3x30 mL de salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 600 mg (98%) de TA5-32 como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 699 (M+H).

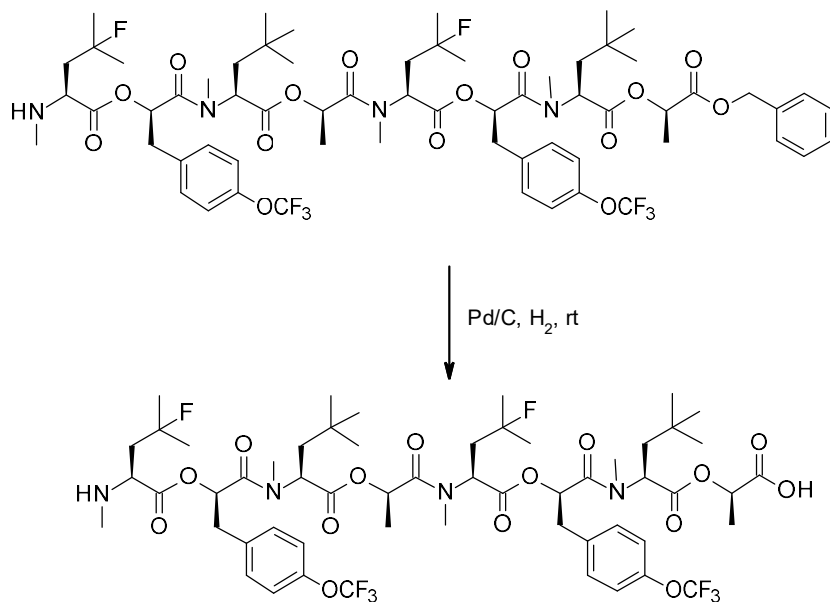


OP5-32: En un balón de 3 bocas de 250 mL, se colocó TA5-32 (600 mg, 0,86 mmol, 1,00 equiv), TC5-32 (609 mg, 0,86 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (80 mL). Luego se agregó

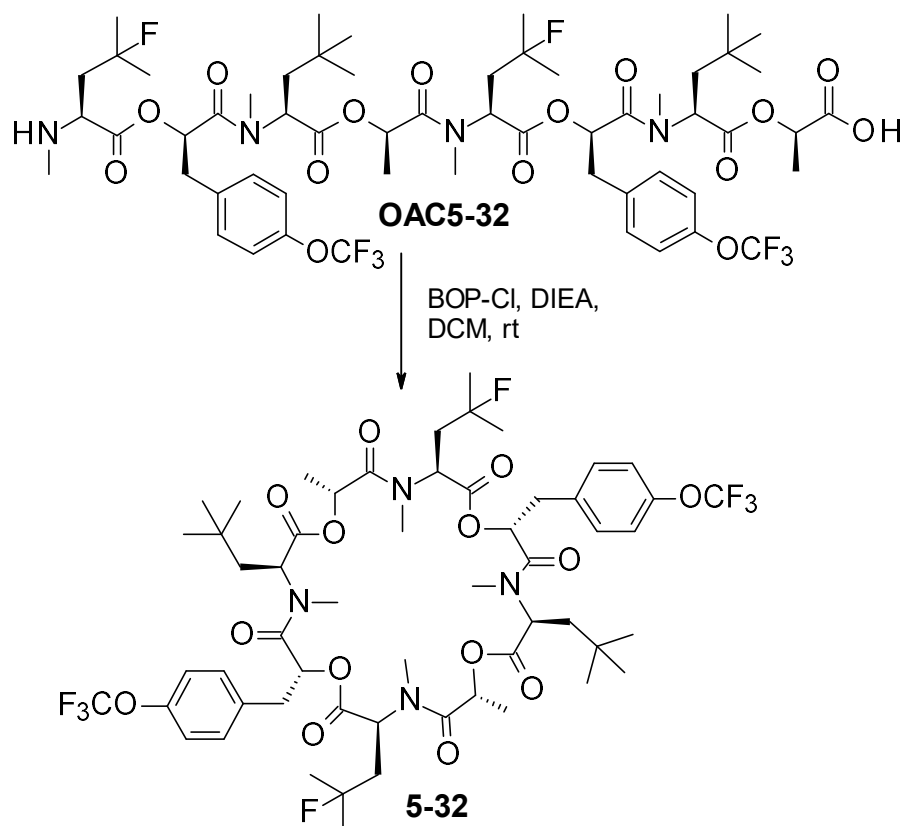
BOP-Cl (439 mg, 1,72 mmol, 2,00 equiv) con agitación a 0°C en porciones. A esto se agregó DIEA (222 mg, 1,72 mmol, 2,00 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto resultó en 830 mg (70%) de OP5-32 como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 1390 (M+H).



OA5-32: En un balón de 100 mL, se colocó OP5-32 (830 mg, 0,60 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (50 mL). Se introdujo H₂ (gas). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 8 con bicarbonato de sodio (sat.). La solución resultante se extrajo con 3x30 mL de diclorometano y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 3x30 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 700 mg (91%) de OA5-32 como un aceite amarillo. MS (ES, m/z): 1290 (M+H).



OAC5-32: En un balón de 100 mL, se colocó OA5-32 (700 mg, 0,54 mmol, 1,00 equiv), paladio sobre carbono (150 mg), metanol (40 mL). Se introdujo H₂ (gas). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. Esto resultó en 600 mg (92%) de OAC5-32 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 1200 (M+H).

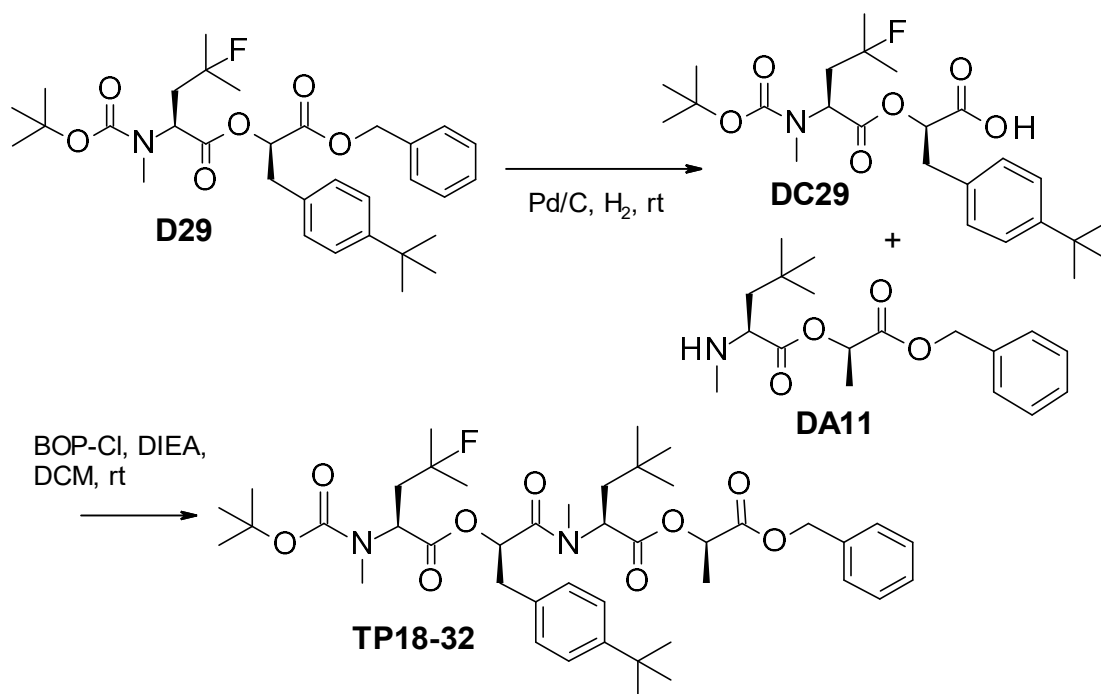


5-32: En un balón de 3 bocas de 250 mL, se colocó el producto OAC5-32 (600 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (120 mL). Luego se agregó BOP-Cl (255 mg, 1,00 mmol, 2,00 equiv) con agitación a 0°C en porciones. A esto se agregó DIEA (129 mg, 1,00 mmol, 2,00 equiv) por goteo con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, SunFire Prep C18 5um 19*150mm; fase móvil, agua y CH₃CN; Gradiente: 90% a 95% en 20 min; Detector, 220 nm. Esto resultó en 350 mg (59%) de 5-32 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): 1180,5 (calculado, M), 1181,5 (encontrado, M+H); ¹H RMN(300 MHz, CD₃OD): δ 7,48-7,40 (m, 4H), 7,29-7,22 (m, 4H), 5,68-4,89 (m, 8H), 3,34-2,82 (m, 16H), 2,30-1,70 (m, 8H), 1,60-1,10 (m, 18H), 1,05 - 1,02 (m, 2H), 0,99-0,80 (m, 16H); [α]_D = -34,64° (T=27,2°C, c=1,085g/100mL en MeOH).

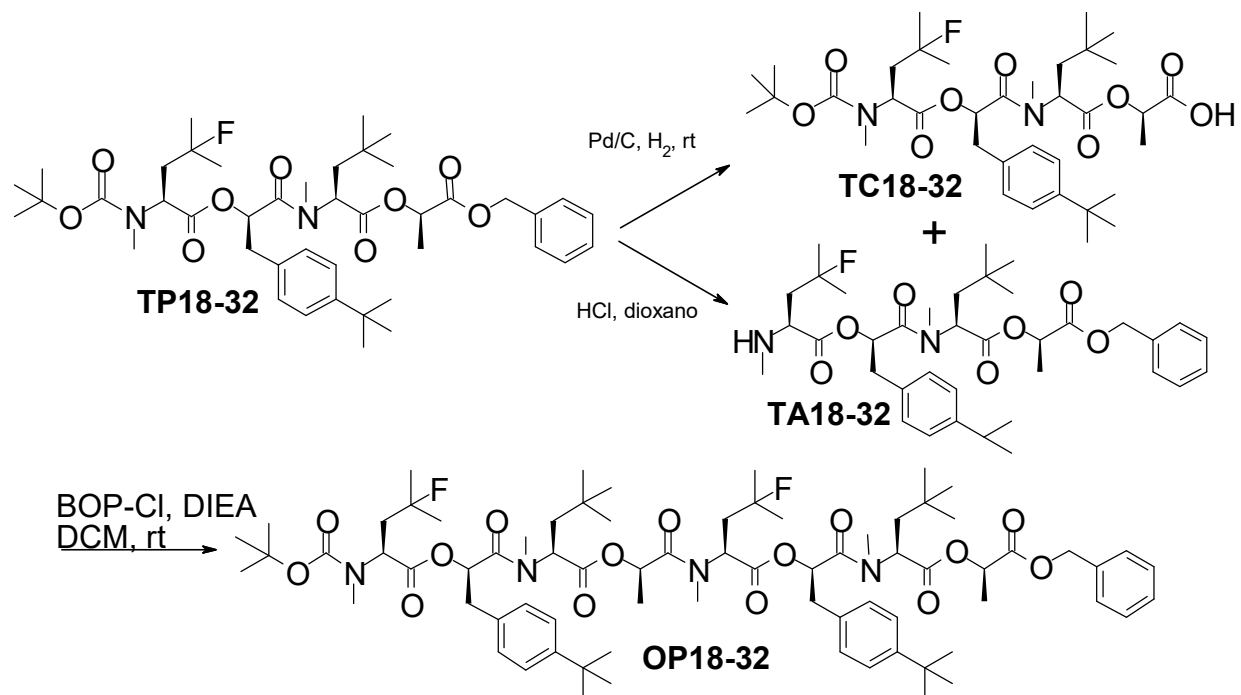
Ejemplo de Preparación 90: Compuesto 18-32

El Compuesto 18-32 se preparó de acuerdo con el proceso descrito en los esquemas 52-54 a continuación.

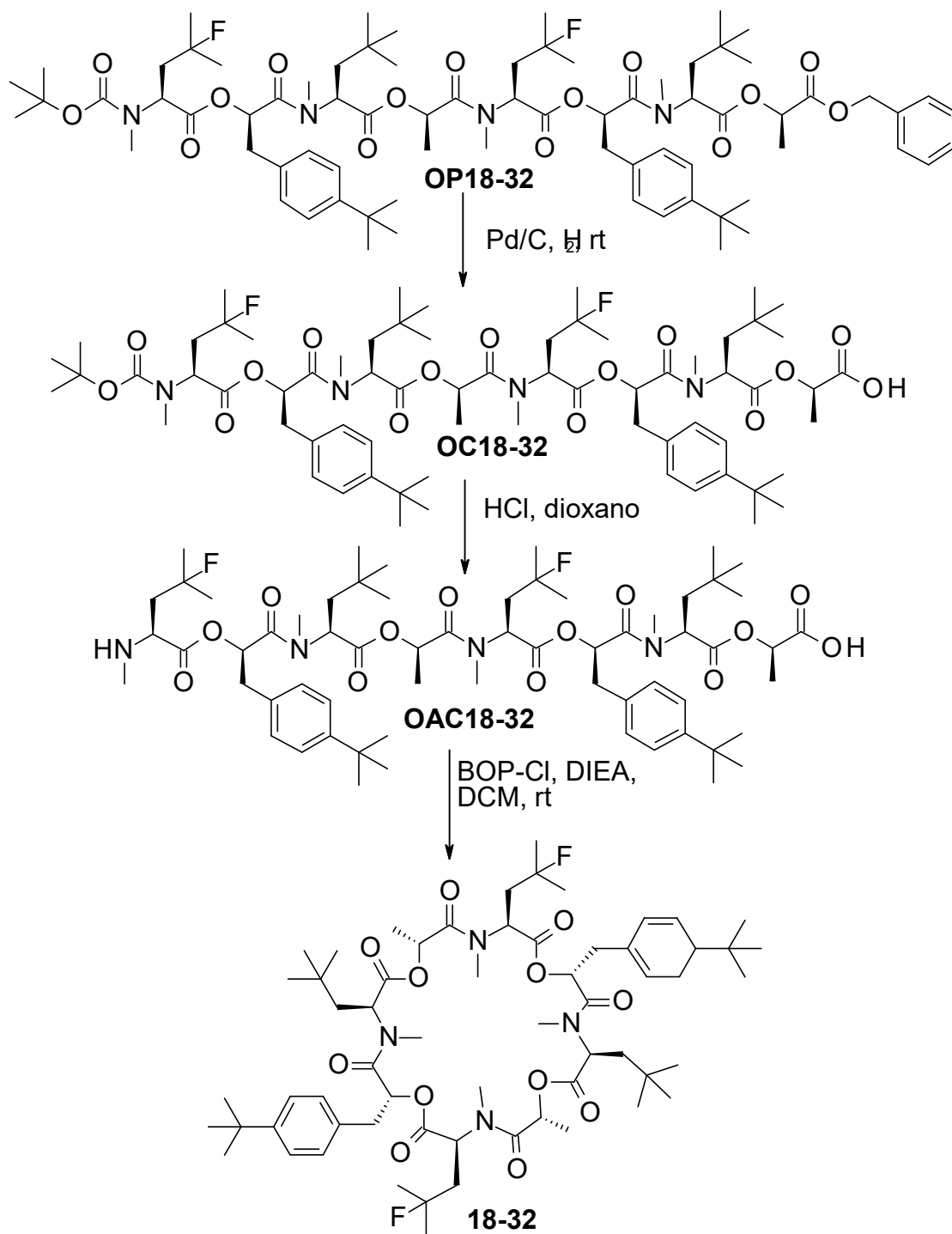
Esquema 52



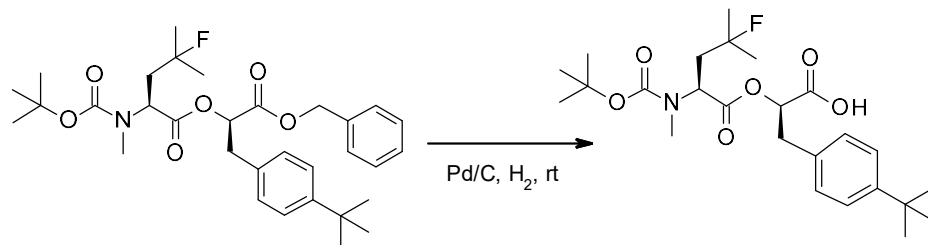
Esquema 53



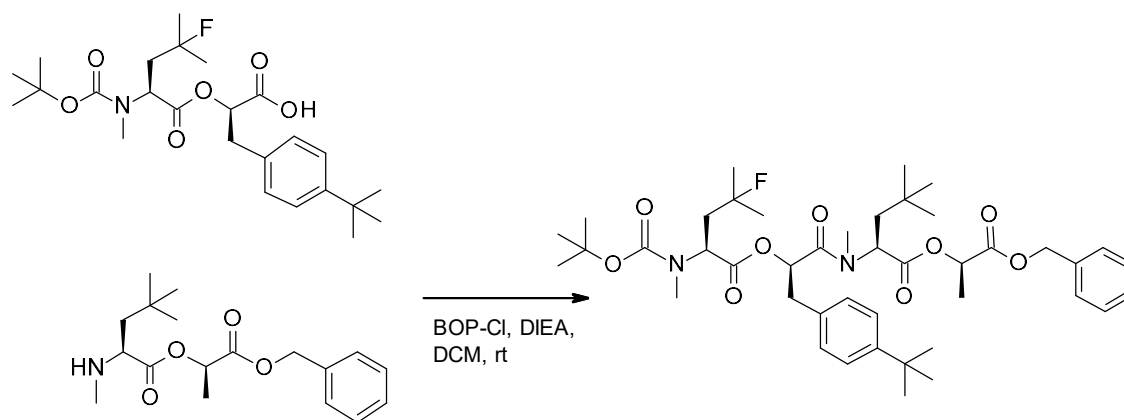
Esquema 54



Detalles Experimentales

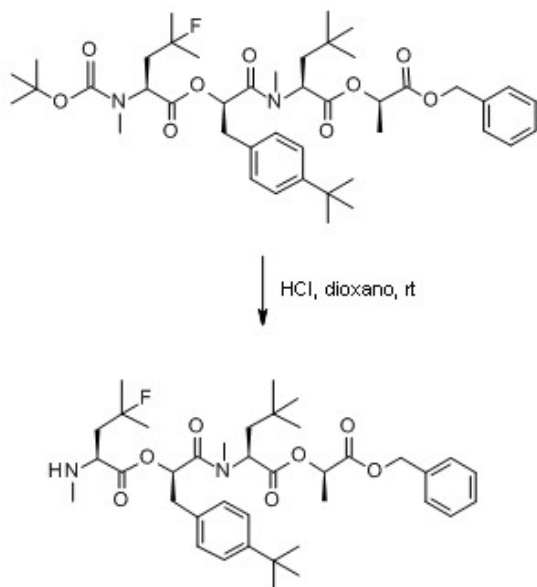


ácido (2R)-2-[[[(2S)-2-[[tert-butoxi]carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoil]oxi]-3-(4-tert-butilfenil)propanoico: A una solución de (2S)-2-[[[(tert-butoxi)carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-3-(4-tert-butilfenil)-1-oxopropan-2-ilo (15 g, 26,90 mmol, 1,00 equiv) en metanol (150 mL) se agregó paladio sobre carbono (1,5 g, 0,10 equiv). El recipiente se evacuó y se llenó tres veces con nitrógeno, y luego se llenó con hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. Esto resultó en 12,0 g (95%) de ácido (2R)-2-[[[(2S)-2-[[tert-butoxi]carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoil]oxi]-3-(4-tert-butilfenil)propanoico como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 488 (M+H).

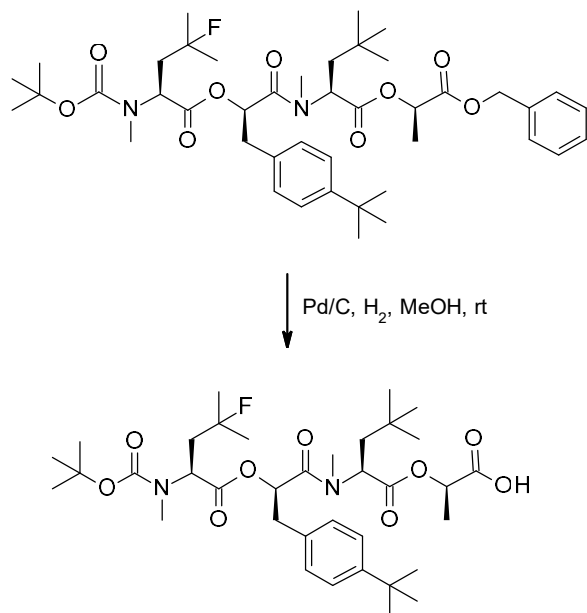


TP18-32: En un balón de 3 bocas de 500 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de ácido (2R)-2-[[[(2S)-2-[[tert-butoxi]carbonyl](metil)amino]-4-fluoro-4-metilpentanoil]oxi]-3-(4-tert-butilfenil)propanoico (12 g, 25,66 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (150 mL), clorhidrato de (2S)-4,4-dimetil-2-(metilamino)pentanoato de (2R)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilo (9,13 g, 25,51 mmol, 1,00 equiv), BOP-Cl (13,0 g, 51,07 mmol, 2,00 equiv), DIEA (6,6 g, 51,07 mmol, 2,00 equiv) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100~1:10). Esto

resultó en 17,14 g (87%) de TP18-32 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 771 (M+H).

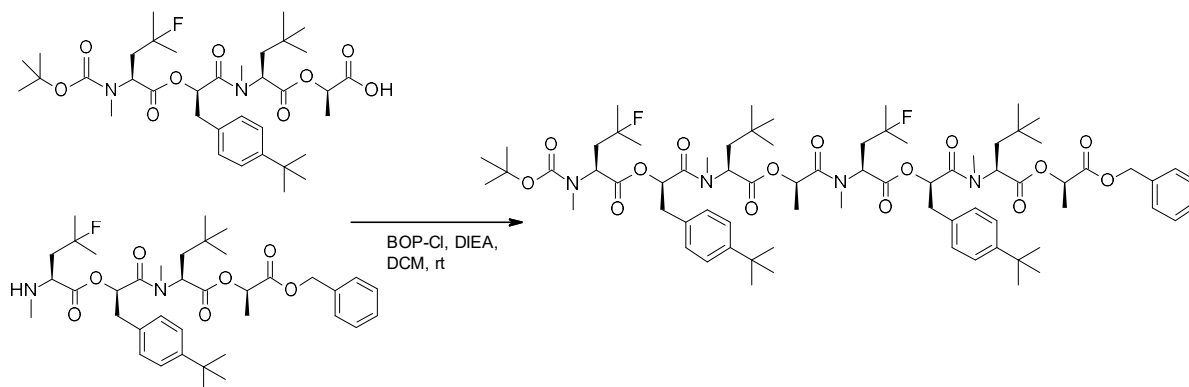


TA18-32: En un balón de 3 bocas de 500 mL, se colocó una solución de TP18-32 (9,57 g, 12,41 mmol, 1,00 equiv) en cloruro de hidrógeno (gas)/dioxano (200 mL). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 9,22 g (crudo) de TA18-32 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 671 (M+H).

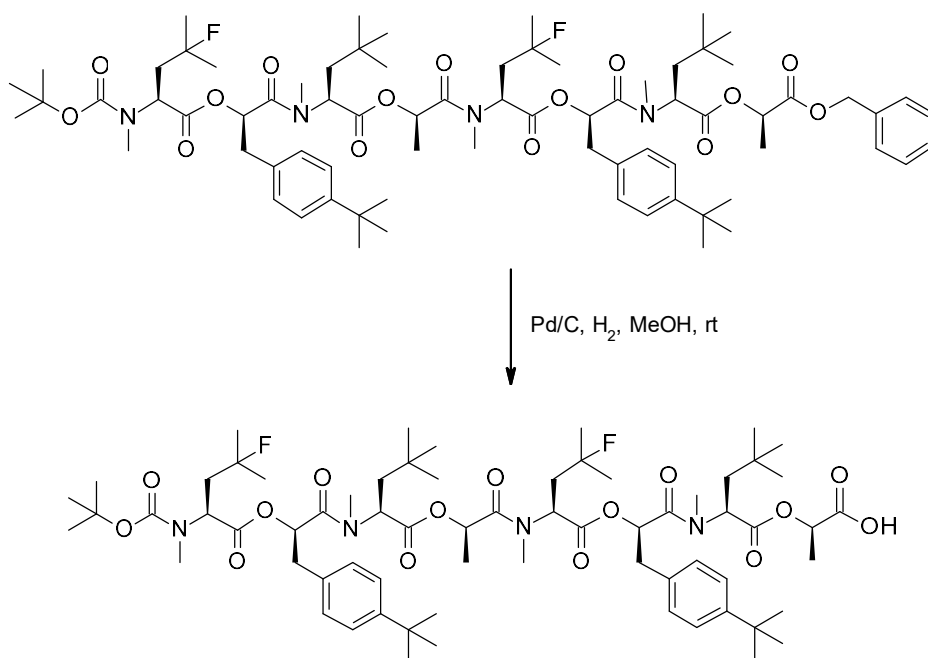


TC18-32: A una solución de TP18-32 (9,57 g, 12,41 mmol, 1,00 equiv) en metanol (100 mL) se agregó paladio sobre carbono (957 mg, 0,10 equiv). El recipiente se evacuó y se llenó tres veces

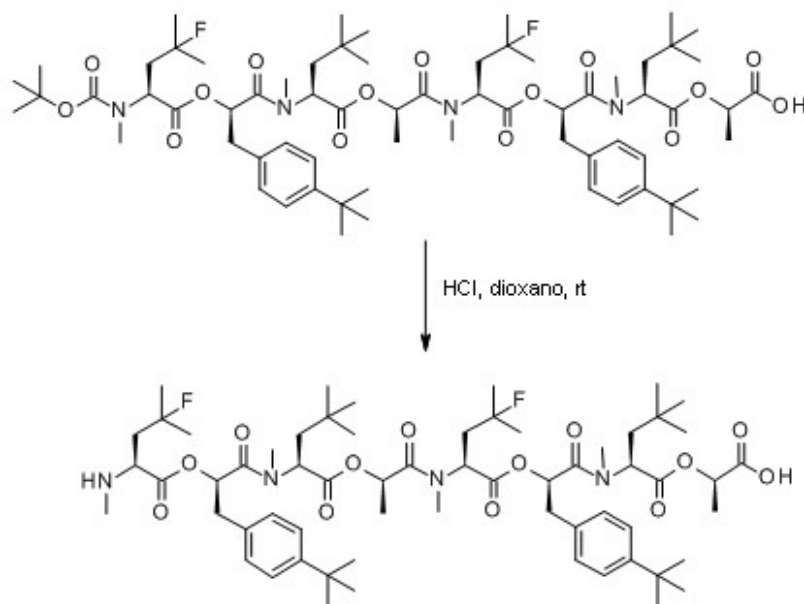
con nitrógeno, y luego se llenó con hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El material filtrado se concentró bajo vacío. Esto resultó en 8,33 g (99%) de TC18-32 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 681 (M+H).



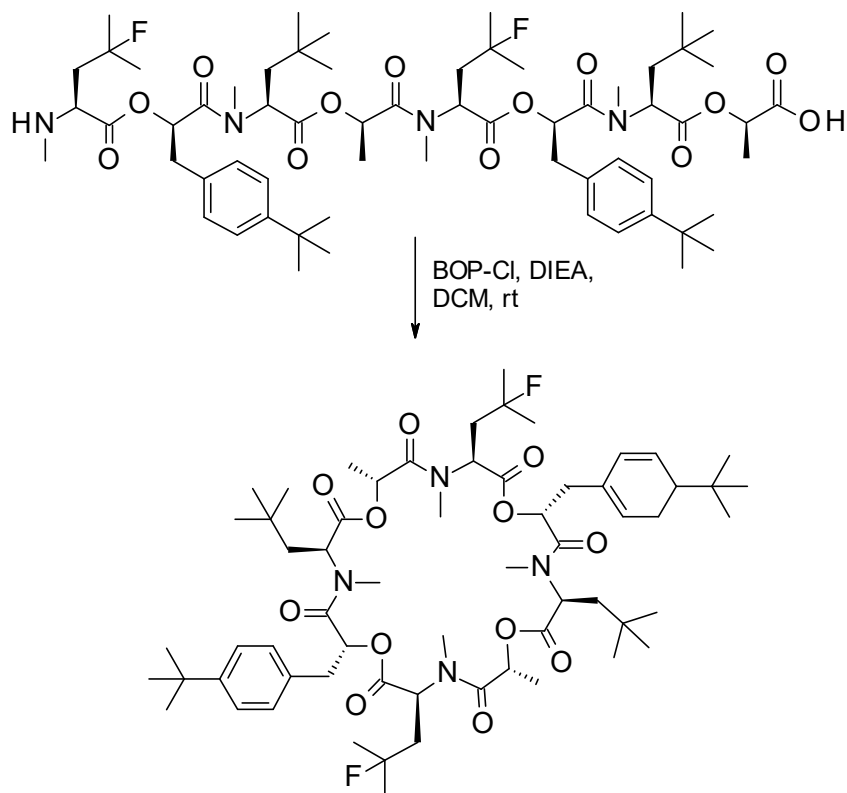
OP18-32: En un balón de 3 bocas de 500 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de TA18-32 (8,54 g, 12,07 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (150 mL), TC18-32 (8,23 g, 12,09 mmol, 1,00 equiv), BOP-Cl (6,15 g, 24,16 mmol, 2,00 equiv), DIEA (3,12 g, 24,14 mmol, 2,00 equiv) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50~1:10). Esto resultó en 13,0 g (81%) de OP18-32 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 1356 (M+Na).



OC18-32: A una solución de OP18-32 (13 g, 9,75 mmol, 1,00 equiv) en metanol (150 mL) se agregó paladio sobre carbono (1,3 g, 0,10 equiv). El recipiente se evacuó y se llenó tres veces con nitrógeno, y luego se llenó con hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 11,52 g (95%) de OC18-32 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 1266 (M+Na).



OAC18-32: A una solución de OC18-32 (11,52 g, 9,27 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (150 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (gas) en dioxano. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto resultó en 10,1 g (95%) de OAC18-32 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 1144 (M+H).

**18-32**

18-32: En un balón de 3 bocas de 500 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de OAC18-32 (10,1 g, 8,84 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (150 mL), BOP-Cl (4,5 g, 17,68 mmol, 2,00 equiv), DIEA (2,3 g, 17,80 mmol, 2,00 equiv) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100~1:20). Esto resultó en 5,452 g (55%) de 18-32 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): 1124,7 (calculado, M), 1126,0 (encontrado, M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,33-7,27 (m, 4H), 7,18-7,14 (m, 4H), 5,80-5,75 (m, 1H), 5,70-5,55 (m, 1H), 5,49-5,29 (m, 5H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,72-4,60 (m, 1H), 3,16-3,03 (m, 6H), 2,98-2,60 (m, 10H), 2,26-2,15 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 4H), 1,51-0,70 (m, 56H); $[\alpha] = -37^\circ$ ($T=27,2^\circ\text{C}$, $c=1,0\text{g}/100\text{mL}$ en MeOH).

Además de los compuestos depsipeptídicos de la invención que se describen en los ejemplos 83-90, se prepararon los compuestos adicionales numerados que se muestra en la Tabla 113 más adelante (que se describen en las Tablas 2 a 112 previas, en donde R', R'', R''' y R'''' son en cada caso metilo), de acuerdo con los procedimientos de síntesis que se describen en los

ejemplos con la excepción que se seleccionaron compuestos diméricos diferentes (por ejemplo a partir de los dímeros D1 a D57) con la funcionalidad deseada, para preparar los compuestos depsipeptídicos deseados. Los dímeros seleccionados se preparan a su vez a partir de los compuestos monoméricos requeridos (por ejemplo a partir de los compuestos monoméricos M1 a M49). Será evidente para las personas con experiencia en el arte que, usando esta metodología, se pueden preparar compuestos depsipeptídicos adicionales de la invención usando otros componentes monoméricos y diméricos.

Tabla 113: Compuestos adicionales de Fórmula (I) preparados

Compuesto Nro.	Masa observada	Comentario sobre la masa
2-1	1005,2	M+H
2-3	963,2	M+H
2-4	963,2	M+H
2-6	977,2	M+H
2-8	977,2	M+H
2-10	991,2	M+H
2-15	967,6	M+H
2-16	967,6	M+H
2-18	986	M+H
2-20	985,2	M+H
3-6	1014	M+H
3-7	1014	M+H
3-8	1013,6	M+H
3-18	1021,6	M+H
3-19	1021,6	M+H
3-20	1022	M+H
3-26	1057,6	M+H
3-27	985,5	M+H
3-31	1021,6	M+H
4-6	1113,6	M+H

4-7	1114	M+H
4-8	1114	M+H
4-18	1121,5	M+H
4-19	1121,6	M+H
4-20	1121,4	M+H
4-26	1157,5	M+H
4-27	1085,6	M+H
4-32	1150	M+H
4-31	1122	M+H
5-6	1146	M+H
5-27	1117,6	M+H
5-32	1181,5	M+H
6-33	1164	M+H
6-34	1172	M+H
6-35	1336	M+H
6-49	1072	M+H
6-37	1150	M+Na
6-43	1128	M+H
6-44	1128	M+H
6-24	1156	M+H
6-42	1156	M+H
6-45	1156	M+H
6-46	1156	M+H
6-18	1156	M+H
6-38	1184	M+H
6-32	1205,7	M+Na
6-36	1192	M+H
6-26	1213,2	M+Na
6-3	567,4	(M+2H)/2
6-40	1114	M+Na

6-27	1120,1	M+H
6-16	1138	M+H
6-41	1148	M+H
6-8	1148	M+H
6-6	1147,8	M+H
6-20	1177	M+Na
6-39	1156	M+H
6-19	1178	M+Na
6-7	1148	M+H
6-1	588,8	$(M+2H)/2$
7-34	1170	M+H
7-49	1070	M+H
7-37	1126	M+H
7-50	1126	M+H
7-44	1126	M+H
7-18	1154	M+H
7-42	1154	M+H
7-45	1154	M+H
7-46	1154	M+H
7-38	1182	M+H
7-32	1182	M+H
7-48	1334	M+H
7-47	1374	M+H
7-40	1090	M+H
7-27	1118	M+H
7-41	1146	M+H
7-31	1153,7	M+H
7-51	1209,8	M+H
7-52	1181,8	M+H
9-18	579,3	$(M+2H)/2$

9-19	579,3	(M+2H)/2
9-27	1122	M+H
9-6	1150	M+H
10-18	1124	M+H
10-27	543	(M+2H)/2
11-18	1123	M+H
11-27	1087,2	M+H
13-18	1155,4	M+H
14-27		
15-27	1177,5	M+H
16-27		
17-27		
18-18	1119,7	M+Na
18-32	1126	M+H
18-6	1111,8	M+Na
18-19	1098	M+H
19-18	1180	M+H
19-27	1144	M+H
20-27	1057	M+H
21-27		
22-27		
23-27	1105,3	M+H
24-18	1036	M+H
24-27	999,45	M+H
24-6	1027,5	M+H
25-8	532	(M+2H)/2
25-6	532	(M+2H)/2
26-27	1189,4	M+H
27-27	1063,5	M+H
28-27	1039,2	M+H

29-18	1186	M+H
30-18	1192	M+H
30-32	1242,1	M+Na
30-27	1156	M+H
31-18	1190	M+H
31-27	1154	M+H
32-18	1222	M+H
32-32	1250	M+H
32-27	1186	M+H
33-18	1228	M+Na
34-18	1235,6	M+H
34-27	1199,6	M+H
35-18	1223,7	M+H
35-32	1252	M+H
35-27	1187,8	M+H
36-18	1196	M+H
37-18	1174	M+H
38-18	1256	M+H

Los datos de LCMS que se mostraron previamente en la Tabla 113 se adquirieron en múltiples instrumentos y se usaron programas diferentes para su análisis. Por lo tanto, algunos de los puntos de datos se han redondeado/recortado automáticamente para mostrar el monoisótopo y algunos muestran en defecto de masa.

Ejemplos de actividad biológica

Método A: Método de cribado para ensayar la actividad de los compuestos contra *Haemonchus contortus*.

Se agregaron veinte larvas L1 de *Haemonchus contortus* a los pocillos de una placa de microtitulación que contienen un medio nutritivo y el compuesto de prueba en DMSO. Se llevó a cabo un análisis a los 4 días para determinar la extensión del desarrollo de las larvas. Larvas expuestas solo a DMSO sirvieron como controles. Las potencias de los compuestos se evaluaron en un formato de MIC₉₀ y/o EC₅₀. Los compuestos 2-3, 2-4, 2-15, 3-20, 3-26, 3-27, 3-31, 4-20,

4-27, 6-3, 6-7, 6-24, 6-26, 6-33, 6-39, 7-38, 7-49, 7-50, 10-18, 11-18, 15-27, 16-27, 18-19, y 23-27 exhibieron valores mediana de MIC₉₀ de entre 1,0 y 10 μ M, los compuestos 2-16, 2-20, 33-18, 4-26, 4-31, 5-27, 6-20, 6-32, 7-42, 26-27, 27-27, 35-27, y 36-18 exhibieron valores mediana de MIC₉₀ de entre 0,1 μ M y 1,0 μ M, y los compuestos 2-18, 30-18, y 30-27 exhibieron valores mediana de MIC₉₀ de menos de 0,1 μ M cuando se ensayaron en el punto de tiempo de 4 días. Como comparación, el PF1022A y el emodépsido exhiben valores mediana de MIC₉₀ de entre 1 μ M y 0,1 μ M en este ensayo. Los compuestos 6-16, 6-42, 6-45, 7-18, 7-27, 7-40, 7-45, 18-18, 18-32, 32-27, 35-32, y 37-18 exhibieron valores mediana de EC₅₀ de entre 1,0 y 10 μ M, los compuestos 3-18, 4-18, 5-32, 6-18, 6-44, 7-31, 7-37, y 30-32 exhibieron valores mediana de EC₅₀ de entre 0,1 μ M y 1,0 μ M, y los compuestos 7-32, 7-44, 31-18, 31-27, y 35-18 exhibieron valores mediana de EC₅₀ de menos de 0,1 μ M cuando se ensayaron en el punto de tiempo de 4 días. Como comparación, el emodépsido exhibió un valor mediana de EC₅₀ de entre 1 μ M y 0,1 μ M en este ensayo.

Método B: Método de cribado para ensayar la actividad de los compuestos contra microfilarias de *Dirofilaria immitis*.

Se agregaron microfilarias de *Dirofilaria immitis* a los pocillos de una placa de microtitulación conteniendo solución amortiguadora y los compuestos de prueba en DMSO. Se llevó a cabo una evaluación a las 72 horas para determinar la supervivencia de las microfilarias. Microfilarias expuestas solo a DMSO sirvieron como controles. Los compuestos 3-6, 3-7, 3-19, 3-26, 6-18, 6-19, 6-26, 6-36, 6-37, 6-38, 6-40, 6-41, 6-43, 6-45, 6-46, 7-41, -19, 9-27, 10-27, 13-18, 14-27, 18-6, 19-18, 19-27, 21-27, 24-18, 24-27, y 32-32 exhibieron valores mediana de EC₅₀ de entre 1 μ M y 10 μ M, los compuestos 2-10, 3-8, 4-19, 4-32, 5-32, 6-3, 6-6, 6-7, 6-8, 6-20, 6-24, 6-33, 6-39, 6-42, 7-38, 7-46, 7-49, 7-50, 9-6, 9-18, 10-18, 11-27, 20-27, 22-27, 25-8, 28-27, 32-27, 35-32, 37-18, y 38-18 exhibieron valores mediana de EC₅₀ de entre 0,1 μ M y 1,0 μ M, y los compuestos 2-3, 2-4, 2-6, 2-8, 2-15, 2-16, 2-18, 2-20, 3-18, 3-20, 3-27, 3-31, 4-18, 4-20, 4-26, 4-27, 4-31, 5-27, 6-16, 6-18, 6-32, 6-44 7-18, 7-27, 7-31, 7-32, 7-37, 7-40, 7-42, 7-44, 7-45, 11-18, 15-27, 16-27, 18-18, 18-19, 18-32, 23-27, 25-6, 26-27, 27-27, 30-18, 30-27, 30-32, 31-18, 31-27, 32-18, 35-18, y 36-18 exhibieron valores mediana de EC₅₀ de menos de 0,1 μ M. Como comparación, el emodépsido exhibió un valor mediana de ECC₅₀ de entre 1 μ M y 0,1 μ M en este ensayo y el PF1022A exhibió un valor mediana de EC₅₀ de menos de 0,1 μ M.

Método C: Método de cribado para ensayar la actividad de los compuestos contra pulgas

después de ingestión.

Un recipiente cilíndrico de prueba se llenó con 10 *Ctenocephalides felis* adultos. Un pocillo cilíndrico se selló en un extremo con una película flexible autosellable y se colocó en la parte superior del recipiente de prueba en una posición tal que las pulgas pudiesen agujerear la película y alimentarse con los contenidos del cilindro. Luego se pipeteó la solución de compuesto de prueba dentro de sangre boina y se agregó al pocillo. La parte del recipiente con los *Ctenocephalides felis* se mantuvo a entre 20 y 22°C y entre 40 y 60% de humedad relativa mientras que la parte del pocillo que contenía la sangre tratada se mantuvo a 37°C y entre 40 y 60% de humedad relativa. La evaluación se llevó a cabo a las 72 horas después de la aplicación en comparación con controles no tratados. Los compuestos 6-7, 6-8, 6-16, 6-19, 6-20, 7-27, 7-32, & 7-42 exhibieron todos valores medios de EC₅₀ de entre 10-50 ppm. Los compuestos 3-18, 4-26, 5-27, 6-32, 6-39, 6-41, 27-27, 30-27, & 36-18 exhibieron todos valores medios de EC₅₀ de entre 50 y 200 ppm. Como comparación el emodépsido exhibió un valor medio de EC₅₀ de entre 10 y 50 ppm.

Método D: Método de cribado para evaluar la eficacia de los compuestos contra *Dirofilaria immitis* in vivo.

Se ensayaron perros Beagle para antígeno de microfilaria y gusano del corazón y recibieron un examen físico completo antes de su inclusión en el estudio. Cada perro se inoculó con 50 larvas ineficaces de tercera etapa de *D. immitis* en el día -30 o en el día -29 (usando aislados con sensibilidad reducida a lactonas macrocíclicas incluyendo ivermectina (*R*) o aquéllos que son sensibles a lactonas macrocíclicas a dosis estándar (*S*) en los estudios 1 o 2, respectivamente). Las pruebas antigénicas llevadas a cabo en sangre recolectada en el Día 90 confirmaron que los animales no se habían expuesto a *D. immitis* antes de la infección inducida.

En el estudio 1, se formaron cinco bloques de cuatro perros cada uno en base a los pesos corporales descendientes entre el Día -14 y el Día -7. Dentro de los bloques, se localizaron al azar los perros en uno de los cinco grupos de tratamiento por sorteo y se trataron por vía oral cinco veces en intervalos mensuales con una solución oral de ivermectina y un compuesto de esta invención en dosificaciones mensuales de acuerdo a la siguiente tabla **114**.

En el estudio 2, se formaron dos bloques de cuatro perros cada uno en base a los pesos corporales descendientes entre el Día -3 y el Día 0. Dentro de los bloques, se localizaron al azar los perros a uno de los dos grupos de tratamiento por sorteo y se trataron con una solución oral de un

compuesto de esta invención a dos dosis y con dos intervalos de dosificación diferentes: usando 3 dosis mensuales más una dosis 1 día antes de la necropsia o bien usando 5 intervalos de dosificación mensual como se describe en la siguiente tabla 41.

Tabla 114. Eficacia contra *D. immitis* en beagles.

estudio	Grupo de tratamiento	Aislado de HW	Material de investigación	Dosis	Días de dosificación	Eficacia
1	1	<i>R</i>	(-) control	n/a	n/a	n/a
1	2	<i>R</i>	emodépsido + ivermectina	2,5 mg/kg + 6 µg/kg	0, 32, 60, 90, & 119	98.8%
1	3	<i>R</i>	comp4-18 + ivermectina	2,5 mg/kg + 6 µg/kg	0, 32, 60, 90, & 119	100%
1	4	<i>R</i>	comp7-27 + ivermectina	2,5 mg/kg + 6 µg/kg	0, 32, 60, 90, & 119	100%
1	5	<i>R</i>	comp6-18 + ivermectina	2,5 mg/kg + 6 µg/kg	0, 32, 60, 90, & 119	100%
1	6	<i>R</i>	comp7-18 + ivermectina	1,0 mg/kg + 6 µg/kg	0, 32, 60, 90, & 119	100%
2	1	<i>S</i>	(-) control	n/a	n/a	n/a
2	2	<i>S</i>	comp7-18	2,5 mg/kg	0, 30, 60, & 154	100%
2	3	<i>S</i>	comp7-18	0,5 mg/kg	0, 30, 60, 90, & 120	100%

Todos los animales se sacrificaron en condiciones humanitarias en el Día 150 o el Día 155 (estudios 1 y 2 respectivamente) y se llevó a cabo una necropsia para recuperación de parásitos y conteos de *D. immitis* vivas para perros individuales. Los porcentajes de eficacia por

grupo de tratamiento se listan en la Tabla **114**.

En el estudio Nro. 1, los compuestos de esta invención (@ 1,0 o 2,5 mg/kg) administrados por vía oral (en solución) en combinación con ivermectina (@ 6 µg/kg) durante cinco dosis mensuales, proporcionaron 100% de eficacia contra infecciones inducidas con el aislado *R* de *Dirofilaria immitis*. El emodépsido proporcionó 98,8% de eficacia administrado de la misma manera (en solución @ 2,5 mg/kg con 6 µg/kg de ivermectina).

En el estudio Nro. 2, los compuestos 7-18 de esta invención (@ 2,5 o 0,5 mg/kg) administrados por vía oral (en solución) durante cuatro o cinco dosis respectivamente, proporcionaron 100% de eficacia contra infecciones inducidas con el aislado *S* de *Dirofilaria immitis*.

* * *

Habiendo descrito en detalle las formas de realización preferidas de la presente invención, ha de comprenderse que la invención definida por los párrafos previos no se limita a detalles particulares establecidos en la descripción previa, ya que son posibles muchas variaciones evidentes de los mismos sin alejarse del espíritu y alcance de la presente invención.