



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 975 234**

⑫ Int. Cl.:

A61K 31/525 (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2005 E 19168693 (0)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2024 EP 3560499**

④ Título: **Dihidropteridinonas para el tratamiento de enfermedades cancerosas**

⑩ Prioridad:

14.08.2004 EP 04019359

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.07.2024

⑦ Titular/es:

ONCOHEROES BIOSCIENCES INC. (100.0%)
43 Kent Street 1
Brookline, Massachusetts 02445, US

⑦ Inventor/es:

**MUNZERT, GERD MICHAEL y
STEEGMAIER, MARTIN**

⑦ Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

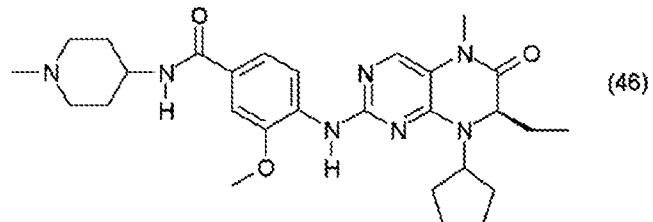
ES 2 975 234 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

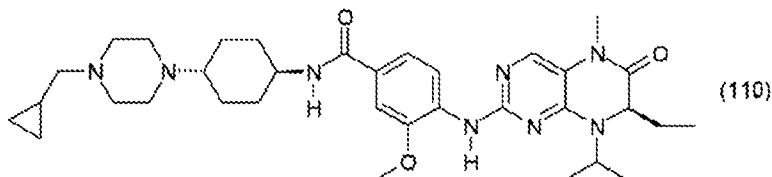
DESCRIPCIÓN

Dihidropteridinonas para el tratamiento de enfermedades cancerosas

La presente invención se refiere a dihidropteridinonas representadas por la fórmula estructural seleccionada entre



5 y



opcionalmente en forma de sus tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y las mezclas de los mismos y opcionalmente en forma de sales de adición de ácido, solvatos, hidratos o polimorfos de los mismos farmacológicamente aceptables,

10 para su uso en el tratamiento en un cuerpo de mamífero humano o no humano mediante la inhibición de cinasas tipo polo como reguladores mitóticos de neoplasias hematológicas, linfomas y sarcomas seleccionados de sarcoma de Ewing, osteosarcoma o sarcoma osteogénico, condrosarcoma, sarcoma sinovial, leiomiosarcoma, rhabdomiosarcoma, sarcoma mesotelial o mesotelioma, fibrosarcoma, angiosarcoma o hemangioendotelioma, liposarcoma, glioma o astrocitoma, mixosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, tumor mesodérmico 15 mesenquimatoso o mixto y neuroblastoma.

Antecedentes de la invención

Las cinasas tipo polo (PLK) son serina/treonina cinasas que desempeñan funciones importantes en la regulación de procedimientos en el ciclo celular. Hay cuatro PLK divulgadas en el estado de la técnica, es decir, PLK-1, PLK-2, PLK-3 y PLK-4. Las PLK desempeñan un papel en la regulación del ciclo celular eucariota (por ejemplo, regulación de la maquinaria mitótica en células de mamíferos). Especialmente para PLK-1 se muestra un papel central con respecto a la regulación de la mitosis (Glover et al. 1998, Genes Dev. 12:3777-87; Qian et al. 2001, Mol Biol Cell. 12:1791-9). La sobreexpresión de PLK-1 parece estar fuertemente asociada con células neoplásicas, incluidos los cánceres (WO 2004/014899). Se ha documentado la sobreexpresión de PLK1 para diversos tipos de tumores, tales como cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinomas de células escamosas, carcinomas de mama, de ovario o papilares, así como cánceres colorrectales (Wolf et al. 1997, Oncogene 14, páginas 543-549; Knecht et al. 1999, Cancer Res. 59, páginas 2794-2797; Wolf et al. 2000, Pathol Res Pract. 196, páginas 753-759; Weichert et al. 2004, Br. J. Cancer 90, páginas 815-821; Ito et al. 2004, Br. J. Cancer 90, páginas 414-418; Takahashi et al. 2003, Cancer Sci. 94, páginas 148-152).

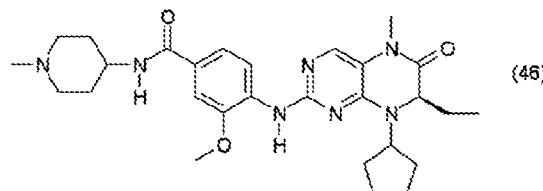
30 El documento WO03/020722 divulga dihidropteridinonas similares a las de la presente invención y su uso como medicamentos.

El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos para el tratamiento de diversas enfermedades cancerosas.

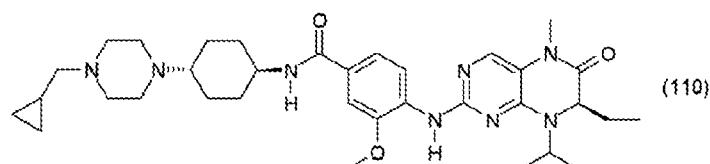
Descripción detallada de la invención

35 La referencia a procedimientos de tratamiento en esta descripción debe interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

La invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula estructural seleccionada entre



y



5 opcionalmente en forma de sus tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y las mezclas de los mismos y opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos, solvatos, hidratos o polimorfos de los mismos farmacológicamente aceptables,

10 para su uso en el tratamiento en el cuerpo de un mamífero humano o no humano mediante la inhibición de cinasas tipo polo como reguladores mitóticos de neoplasias hematológicas, linfomas y sarcomas seleccionados entre sarcoma de Ewing, osteosarcoma o sarcoma osteogénico, condrosarcoma, sarcoma sinovial, leiomiosarcoma, rhabdomiosarcoma, sarcoma mesotelial o mesotelioma, fibrosarcoma, angiosarcoma o hemangioendotelioma, liposarcoma, glioma o astrocitoma, mixosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, tumor mesodérmico mesenquimatoso o mixto y neuroblastoma.

En una realización preferente, la invención se refiere a un compuesto para su uso según la invención, en el que la cinasa tipo polo es PLK-1.

15 La invención se refiere al uso de un compuesto según la invención, en el que la enfermedad es como se define en las reivindicaciones y se caracteriza por una proliferación celular inapropiada, migración, apoptosis o angiogénesis, preferentemente por una proliferación celular inapropiada. Proliferación celular inapropiada significa proliferación celular resultante de un crecimiento celular inapropiado, de una división celular excesiva, de una división celular a un ritmo acelerado y/o de una supervivencia celular inapropiada.

20 En otra realización preferente, la invención se refiere al uso de un compuesto según la invención, en el que la enfermedad es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en sarcomas, neoplasias hematológicas y linfomas como se define en las reivindicaciones.

25 Los sarcomas según la invención se seleccionan entre sarcoma de Ewing, osteosarcoma o sarcoma osteogénico, condrosarcoma, sarcoma sinovial, leiomiosarcoma, rhabdomiosarcoma, sarcoma mesotelial o mesotelioma, fibrosarcoma, angiosarcoma o hemangioendotelioma, liposarcoma, glioma o astrocitoma, mixosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, tumor mesodérmico mesenquimatoso o mixto y neuroblastoma.

En otra realización preferente, la invención se refiere al uso según la invención, en el que la neoplasia hematológica es leucemia.

30 Ejemplos adicionales de neoplasias hematológicas dentro del ámbito de la invención incluyen leucemias agudas o crónicas de origen mieloide, eritroide o linfático, síndromes mielodisplásicos (MDS) y síndromes mieloproliferativos (MPS, tales como leucemia mielógena crónica, osteomielofibrosis, policitemia vera o trombocitemia esencial).

Los ejemplos de linfomas dentro del ámbito de la invención incluyen:

- Linfoma de Hodgkin;
- Linfomas no Hodgkin: linfomas de células T y B

35 o Linfomas de células B:

- Grado bajo e intermedio: leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia prolinfocítica (PLL), linfoma linfocítico pequeño, leucemia de células pilosas, linfoma plasmocitoide, linfoma de células del manto, linfoma folicular, linfoma de zona marginal, incluido el linfoma MALT;
- Grado alto: linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, incluidas las variantes inmunoblastica y centroblastica), linfoblastico, linfoma de Burkitt;

- Linfomas de células T:
 - Grado bajo: T-CLL, T-PLL, micosis fungoide, síndrome de Sézary;
 - Grado alto: Anaplásico de células grandes, T-inmunoblástico y linfoblástico.

En un aspecto no reivindicado, la divulgación se refiere al tratamiento del cáncer seleccionado del grupo que 5 consiste en tumores mixtos, tumores no diferenciados y metástasis de los mismos.

Los ejemplos de tumores mixtos dentro del ámbito de la divulgación incluyen carcinomas adenoescamosos, tumores mesodérmicos mixtos, carcinosarcomas y teratocarcinomas.

10 Los ejemplos de otros tumores no diferenciados o metástasis de los mismos dentro del ámbito de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, tumores no diferenciados, carcinomas de origen primario desconocido (CUP), metástasis de origen primario desconocido (MUP) y feocromocitoma, carcinoïdes.

15 En un aspecto adicional no reivindicado, la divulgación se refiere a un procedimiento para tratar una enfermedad caracterizada por una proliferación celular anormal en un cuerpo de mamífero humano o no humano que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la fórmula estructural (46) o (110), opcionalmente en forma de sus tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y las mezclas de los mismos y opcionalmente en forma de sales de adición de ácido, solvatos, hidratos, polimorfos o derivados fisiológicamente funcionales de los mismos farmacológicamente aceptables.

20 En un aspecto adicional no reivindicado, la divulgación se refiere a un procedimiento para tratar pacientes que padecen una o más enfermedades citadas anteriormente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la fórmula estructural (46) o (110), opcionalmente en forma de sus tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y las mezclas de los mismos y opcionalmente en forma de las sales de adición de ácidos, solvatos, hidratos, polimorfos o derivados fisiológicamente funcionales de los mismos farmacológicamente aceptables.

25 Un procedimiento no reivindicado para tratar una enfermedad caracterizada por una proliferación celular anormal en un cuerpo de mamífero humano o no humano mediante la inhibición de cinasas tipo polo como reguladores mitóticos en un mamífero comprende regular, modular, unir o inhibir la actividad de PLK y/o sobreexpresión de PLK o una de las otras isoformas de PLK, preferentemente PLK-1

30 En una realización adicional, el compuesto para su uso según la invención, opcionalmente en forma de sus tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y las mezclas de los mismos y opcionalmente en forma de las sales de adición de ácido, solvatos, hidratos o polimorfos de los mismos farmacológicamente aceptables, se administra por vía oral, entérica, transdérmica, intravenosa, peritoneal o mediante inyección, preferentemente intravenosa.

35 En un aspecto no reivindicado, un compuesto según la divulgación, opcionalmente en forma de sus tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y las mezclas de los mismos y opcionalmente en forma de las sales de adición de ácido, solvatos, hidratos y polimorfos farmacológicamente aceptables, derivados fisiológicamente funcionales o profármacos de los mismos, inhibe la proliferación de diversas líneas celulares tumorales humanas que incluyen, entre otras, Saos-2, H4, MDA-MB-435S, MDA-MB453, MCF7, HeLa S3, HCT116, Colo 205, HT29, FaDu, HL-60, K-562, THP-1, HepG2, A549, NCI-H460, NCI-H520, GRANTA-519, Raji, Ramos, BRO, SKOV-3, BxPC-3, Mia CaPa-2, DU145, PC-3, NCI-N87, MES-SA, SK-UT-1B and A431.

40 El siguiente ejemplo ilustra la presente invención sin restringir su ámbito. La actividad de 4-[(7R)-8-ciclopentil-7-etyl-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-N-(1-metil-4-piperidinil)-benzamida, que es un compuesto según la invención (compuesto ejemplificado No. 46 en la tabla 2) se puede determinar en pruebas de citotoxicidad en células tumorales humanas cultivadas y/o mediante análisis FACS donde se controla su efecto inhibidor sobre la progresión del ciclo celular. En ambos procedimientos de prueba, este compuesto presenta una actividad de buena a muy buena (véase, la tabla 1).

45 Ensayos de citotoxicidad Alamar Blue™

El ensayo Alamar Blue™ está diseñado para medir cuantitativamente la proliferación de células incorporando un indicador de crecimiento fluorométrico/colorimétrico basado en la detección de actividad metabólica.

50 Cultivo celular: Las diversas líneas celulares de tumores humanos pueden adquirirse en la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) o en la Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos Celulares (DSMZ) y cultivarse en matraces de cultivo de tejidos de 75 a 175 cm² en el medio indicado por el proveedor. Las células se mantienen a 37 °C y 5 % de CO₂ en una atmósfera humidificada, con una proporción de división adecuada. Para los ensayos se utilizan células que crecen logarítmicamente.

Condiciones del ensayo: El primer día del experimento se siembran de 1000-4000 células (en 100 μ l de medio) en cada pocillo de una placa estéril de 96 pocillos. La cantidad de células utilizadas depende de la tasa de crecimiento y el tamaño de las células. Se dejan libres ocho pocillos en cada placa para acomodar los controles (4 pocillos para AlamarBlue™ medio más reducido y 4 pocillos para AlamarBlue™ medio más oxidado). Las placas se mantienen en la incubadora durante la noche. El segundo día del experimento se preparan diluciones en serie del inhibidor en un medio que contiene DMSO al 0,1 %. Las concentraciones típicas utilizadas son 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003 y 0,001 μ M. Se agregan 100 μ l de la dilución (concentrado 2x) a cada pocillo para producir un volumen final de 200 μ l por pocillo. Como controles, se agregan a los pocillos designados medio simple y medio que contiene DMSO al 0,1 %. Todos los puntos de datos se realizan por cuadruplicado. Luego las células se incuban durante 72 h. Después de este período de incubación, se agregan 20 μ l de AlamarBlue™ a cada pocillo. Como control, se agregan 20 μ l de AlamarBlue™ reducido (AlamarBlue™ esterilizado en autoclave durante 30 min) a 4 pocillos sin células, y se agregan 20 μ l de AlamarBlue™ a los 4 pocillos restantes sin células. Después de 4-5 h de incubación, las placas se miden en un espectrofotómetro de fluorescencia (excitación 530 nm, emisión 590 nm, rendijas 15, tiempo de integración 0,1).

15 Análisis de datos: Para el cálculo se toma el valor medio de los cuadruplicados y se resta el fondo. El valor de DMSO al 0,1 % (la media obtenida de 8 pocillos con células en medio con DMSO al 0,1 % pero sin compuesto) se toma como control del 100 %. Los datos se ajustan mediante cálculos iterativos utilizando un programa de análisis de curva sigmoidal (Graph Pad Prism versión 3.03) con pendiente de Hill variable.

Análisis FACS en células tumorales teñidas con PI

20 El yodo de propidio (PI) se une estequiométricamente al ADN de doble hebra y, por tanto, es un agente adecuado para medir el contenido de ADN de las células con el fin de determinar el porcentaje de células que residen en diversas etapas del ciclo celular (fases G0/1-, S y G2 M), mientras que las células en la fase G0 o G1 tienen un contenido de ADN diploide (2N), las células en las fases G2 y M (mitosis) tienen un contenido de ADN duplicado (4N).

25 Cultivo celular: Las diversas líneas celulares de tumores humanos pueden adquirirse en la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) o en la Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos Celulares (DSMZ) y cultivarse en matraces de cultivo de tejidos de 75 a 175 cm^2 en el medio indicado por el proveedor. Las células se mantienen a 37 °C y 5 % de CO₂ en una atmósfera humidificada, con una proporción de división adecuada. Para los ensayos se utilizan células que crecen logarítmicamente.

30 Condiciones del ensayo: El día uno del experimento, se siembran 1X10⁶ células tumorales en 15 ml de medio en cada matraz de cultivo de tejidos de 75 cm^2 y los cultivos se devuelven a la incubadora. Al día siguiente, se preparan diluciones dobles en serie (concentradas 100x) del inhibidor en medio de cultivo de tejidos que contiene DMSO al 10 %. Se agregan 150 μ l de la dilución concentrada 100x a los 15 ml de medio del matraz. Como control se introduce DMSO en un matraz aparte para producir una concentración final del 0,1 %. Las concentraciones finales típicas utilizadas son 1,6, 0,8, 0,4, 0,2, 0,1, 0,05, 0,025, 0,0125, 0,00625 μ M en medio que contiene 0,1 % de DMSO. Después de 24 horas de incubación, las células se recolectan mediante lavado 2x con PBS y posterior adición de tripsina/EDTA. Las células tripsinizadas se eliminan del plástico por lavado con BSA al 1 % en PBS. Las células no adherentes en el medio y las células en los fluidos de lavado de PBS se pelletizan junto con las células tripsinizadas centrifugándolas durante 5 minutos a 1000 rpm a 4 °C. Se descartan los sobrenadantes y las pellas se lavan dos veces con PBS. Después de la aspiración de los sobrenadantes, las pellas se vuelven a suspender en el PBS residual (~100 μ l). Para la fijación celular, se preparan tubos de ensayo de 15 ml (Falcon) con 5 ml de etanol frío al 80 % y la suspensión celular se agrega lentamente y se mantiene durante al menos 2 h o durante la noche a menos 20 °C. Las células fijadas se pelletizan, se lavan una vez con PBS y luego las pellas celulares se vuelven a suspender en 2 ml de Triton X-100 al 0,25 % en PBS. Después de 5 minutos de incubación en hielo, se agregan 5 ml de PBS a cada muestra y la muestra se centrifuga nuevamente a 1000 rpm durante 5 minutos a 4 °C. Se descarta el sobrenadante y las pellas se vuelven a suspender en 0,5 ml de solución de tinción de yodo de propidio (PI) (RNase al 0,1 % y 10 μ g/ml de yodo de propidio en PBS). Las células se incuban durante 20 minutos en la oscuridad y posteriormente se transfieren a tubos de fondo redondo de poliestireno de 5 ml.

50 Análisis de datos: El análisis del contenido de ADN de las células se puede realizar usando un analizador FACS equipado con un láser de argón (500 mW, emisión 488 nm) y el uso del software de análisis DNA Cell Quest (Beckton Dickinson). La fluorescencia logarítmica del PI se determina en un filtro de paso de banda (Beckton Dickinson 585/43). La cuantificación de las poblaciones celulares que residen en las fases individuales del ciclo celular (por ejemplo, fases G0/G1, S y G2/M) se realiza con el paquete de software ModFit LT de Becton Dickinson. Se calcula un valor de EC₅₀ para las células detenidas en la fase G2/M del ciclo celular utilizando un programa de análisis de curva sigmoidal (Graph Pad Prism versión 3.03).

Tabla 1

Datos de eficacia in vitro de 4-[(7R)-8-ciclopentil-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3 -metoxi-N-(1-metil-4-piperidinil)-benzamida

Origen del tejido	Líneas celulares	Alamar Blue	Análisis FACS
		Ensayo de citotoxicidad	G2M-Arrest
		EC50 [μ M]	EC50 [μ M]
Hueso	Saos-2	0,008	0,011
Cerebro	H4	0,022	0,039
Mama	MDA-MB-435S	0,017	0,038
	MCF7	0,009	
Cuello uterino	HeLa S3	0,012	0,016
Colon	HCT116	0,009	0,009
	Colo 205	0,009	
	HT29	0,004	
Cabeza y cuello	FaDu	0,006	0,007
Leucemia	HL-60	0,014	
	THP-1	0,009	
Hígado	HepG2	0,010	0,039
Pulmón	A549	0,006	0,014
	NCI-H460	0,014	0,032
	NCI-H520	0,010	0,018
Linfoma	GRANTA-519	0,005	0,012
	Raji	0,014	0,020
Melanoma	BRO	0,004	
Ovario	SKOV-3	0,004	0,011
Páncreas	BxPC-3	0,025	0,022
	Mia CaPa-2	0,007	
Próstata	DU145	0,006	
	PC-3	0,007	0,012
Estómago	NCI-N87	0,014	
Útero	MES-SA	0,010	
	SK-UT-1B	0,008	
Vulva	A431	0,002	0,006

Un compuesto según la invención, sus tautómeros, los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros y las mezclas de los mismos, y opcionalmente las sales de adición de ácido, solvatos, hidratos o polimorfos de los mismos farmacológicamente aceptables, se pueden usar solos o combinados con otras sustancias activas según la invención, opcionalmente también en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas.

Las preparaciones farmacéuticas adecuadas para el uso de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones y particularmente soluciones para inyección (s.c., i.v., i.m.) e infusión, jarabes, emulsiones o polvos dispersables. La cantidad de compuesto farmacéuticamente activo en cada caso debe estar en el intervalo desde 0,1 - 90 % en peso, preferentemente 0,5 - 50 % en peso de la composición total, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación indicado a continuación. Las dosis especificadas pueden administrarse, en caso necesario, varias veces al día.

Los comprimidos adecuados se pueden obtener, por ejemplo, mezclando la(s) sustancia(s) activa(s) con excipientes conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para retardar la liberación, tales como carboximetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa o acetato de polivinilo. Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

Los comprimidos recubiertos se pueden preparar correspondientemente recubriendo los núcleos fabricados de forma análoga a los comprimidos con sustancias normalmente utilizadas para el recubrimiento de comprimidos, por ejemplo, colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr una liberación retardada o evitar incompatibilidades, el núcleo también puede constar de varias capas. De manera similar, el recubrimiento del comprimido puede consistir en varias capas para lograr una liberación retardada, posiblemente usando los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

Los jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o combinaciones de las mismas según la invención pueden contener adicionalmente un edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un potenciador del sabor, por ejemplo, un saborizante tal como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno o conservantes tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección e infusión se preparan de la manera habitual, por ejemplo, con la adición de conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizadores tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiaminotetraacético, opcionalmente usando emulsionantes y/o dispersantes, mientras que, si se usa agua como diluyente, opcionalmente se pueden usar disolventes orgánicos como solubilizantes o disolventes auxiliares. y transferido a viales, ampollas o frascos de infusión para inyección.

Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas se pueden preparar, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con portadores inertes tales como lactosa o sorbitol y envasándolas en cápsulas de gelatina.

Se pueden preparar supositorios adecuados, por ejemplo, mezclándolos con portadores proporcionados para este fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de los mismos.

Los excipientes adecuados pueden ser, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites de origen vegetal (por ejemplo, aceite de maní o de sésamo), alcoholes mono o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerol), portadores tales como por ejemplo, polvos minerales naturales (por ejemplo, caolín, arcillas, talco, tiza), polvos minerales sintéticos (por ejemplo, sílice y silicatos altamente dispersos), azúcar (por ejemplo, glucosa, lactosa y dextrosa), emulsionantes (por ejemplo, lignina, licores de sulfito usados, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril sulfato de sodio).

Los preparados se administran del modo habitual, preferentemente por vía oral o transdérmica, de forma especialmente preferente por vía oral. Cuando se administran por vía oral, los comprimidos pueden, por supuesto, contener aditivos, tales como, por ejemplo, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico junto con diversos aditivos, tales como almidón, preferentemente almidón de patata, gelatina y similares, además de los portadores antes mencionados. También se pueden usar lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco para formar comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas se pueden combinar con distintos potenciadores del sabor o colorantes además de los excipientes antes mencionados.

Para uso parenteral, se pueden preparar soluciones de las sustancias activas usando materiales portadores líquidos adecuados.

La dosificación para su uso intravenoso es de 1 - 2000 mg por hora, preferentemente entre 5 - 1000 mg por hora.

Sin embargo, opcionalmente puede ser necesario desviarse de las cantidades especificadas, dependiendo del peso corporal o el procedimiento de administración, la respuesta individual al medicamento, la naturaleza de la formulación utilizada y el tiempo o intervalo durante el cual se administra. Por tanto, en algunos casos, puede ser suficiente utilizar menos de la cantidad mínima especificada anteriormente, mientras que en otros casos será necesario superar el límite superior especificado. Cuando se administran grandes cantidades, puede ser aconsejable repartirlas a lo largo del día en varias dosis únicas.

Los ejemplos de formulación que siguen ilustran la presente invención; no forman parte de la invención reivindicada:

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

A)

Comprimidos	por comprimido
sustancia activa	100 mg
lactosa	140 mg
almidón de maíz	240 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
estearato de magnesio	5 mg
	500 mg

Se mezclan la sustancia activa finamente molida, la lactosa y una parte del almidón de maíz. La mezcla se tamiza, luego se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Se tamizan y se mezclan el granulado, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio. La mezcla se comprime para producir comprimidos de forma y tamaño adecuados.

5 B)

Comprimidos	por comprimido
sustancia activa	80 mg
lactosa	55 mg
almidón de maíz	190 mg
celulosa microcristalina	35 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
Almidón carboximetil de sodio	23 mg
estearato de magnesio	2 mg
	400 mg

Se mezclan entre sí la sustancia activa finamente molida, algo de almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona, se tamiza la mezcla y se trabaja con el almidón de maíz restante y agua para formar un granulado que se seca y se tamiza. Se agregan y se mezclan el carboximetil almidón de sodio y el estearato de magnesio y la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño adecuado.

10 C) Solución en ampolla

sustancia activa	50 mg
cloruro de sodio	50 mg
agua para inyección	5 ml

La sustancia activa se disuelve en agua a su propio pH u opcionalmente a un pH de 5,5 a 6,5 y se agrega cloruro de sodio para hacerla isotónica. La solución obtenida se filtra libre de piógenos y el filtrado se transfiere en condiciones asépticas a ampollas que luego se esterilizan y se sellan por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de principio activo.

15

D) Soluciones inyectables adicionales

Ejemplo 1

Sustancia activa	2 mg/ml
Ácido clorhídrico IN	6,8 µl
NaCl	0,009 g/ml
WFI (agua para inyección) agregada	1 ml
pH	4,5
mOsmol / kg	295

Ejemplo 2

Sustancia activa	10,0000 g
Ácido clorhídrico IN	36,6735 g
NaCl	45,0000 g
WFI	4934,8265 g
pH	4,3
mOsmol / kg	300

Ejemplo 3

Sustancia activa	500 mg
Ácido clorhídrico IN	1,6 ml
NaCl	450,0 mg
WFI agregada	50 ml
pH	4,0
mOsmol / kg	290

Ejemplo 4

Sustancia activa	0,5 mg
Ácido clorhídrico IN	1,705 µl
NaCl	9 mg
WFI agregada	1 ml
pH	4,8
mOsmol / kg	285

Ejemplo 5

Sustancia activa	1 mg
Ácido clorhídrico 1N	3,6125 µl
NaCl	0,009 g
WFI agregada	1 ml
pH	4,8
mOsmol / kg	295

Ejemplo 6

Sustancia activa	2 mg
Ácido fosfórico (85%)	0,440 µl
NaCl	9 mg
WFI agregada	1ml
pH	4,0
mOsmol / kg	298

Ejemplo 7

Sustancia activa	100 mg
Ácido acético	16,4 µl
Dextrosa	2,5 g
WFI agregada	50 ml
pH	4,4
mOsmol / kg	305

Ejemplo 8

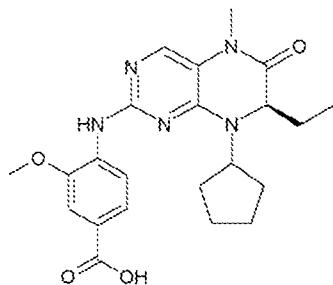
Sustancia activa	10 mg
Ácido tartárico	4,32 mg
Manit	0,25 g
WFI agregada	5 ml
pH	4,0
mOsmol / kg	298

Un procedimiento de fabricación del compuesto 4-[(7A)-8-ciclopentil-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-N-(1-metil-4-piperidinil)-benzamida se describe en el documento WO 03/20722 así como en el documento WO 04/76454.

5 Sin embargo, en aras de la exhaustividad, un procedimiento de fabricación del compuesto 4-[(7R)-8-ciclopentil-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-N-(1-metil-4-piperidinil)-benzamida también se describe a continuación. Este procedimiento debe entenderse como una ilustración de la invención; no forma parte del objeto reivindicado.

10 Síntesis de 4-[(7R)-8-ciclopentil-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-N-(1-metil-4-piperidinil)-benzamida

Para la síntesis se prepara en primer lugar un compuesto intermedio Z3 como se describe a continuación.



15 Se suspenden 54,0 g (0,52 mol) de ácido D-2-aminobutírico en 540 ml de metanol y se combinan lentamente con 132 g (1,1 mol) de cloruro de tionilo mientras se enfria con hielo. La mezcla se lleva a refluo durante 1,5 horas y luego se evapora. El aceite restante se combina con 540 ml de terc-butilmetiléter y los cristales incoloros formados se filtran con succión.

Rendimiento: 78,8 g de un compuesto Z3a (cristales incoloros)

Se disuelven 74,2 g del compuesto Z3a y 43,5 ml (0,49 mol) de ciclopentanona en 800 ml de diclorometano. Despues de la adición de 40,0 g (0,49 mol) de acetato de sodio y 150,0 g (0,71 mol) de triacetoxiborohidruro de

sodio a 0 °C, la mezcla se agita durante 12 h a temperatura ambiente y luego se agregan 500 ml de solución de hidrogenocarbonato de sodio al 20 %. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre MgSO₄ y se evapora.

Rendimiento: 85,8 g de un compuesto Z3b (aceite de color amarillo claro)

- 5 Se suspenden 40,0 g del compuesto Z3b y 30,0 g (0,22 mol) de carbonato potásico en 600 ml de acetona y se combinan con 45,0 g (0,23 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina en 200 ml de acetona mientras se enfria con hielo. Despues de 12 h se agregan otros 5,0 g de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina y se agita durante 3 h. La mezcla de reacción se evapora, se recoge en 800 ml de acetato de etilo y 600 ml de agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre MgSO₄ y se evapora.

10 Rendimiento: 75,0 g de un compuesto Z3c (aceite de color marrón)

Se disuelven 100 g del compuesto Z3c en 650 ml de ácido acético glacial y a 70 °C se agregan por lotes 20 g de polvo de hierro. La mezcla se agita durante 1 h a 70 °C, luego durante 1,5 h a 100 °C y luego se filtra en caliente a través de diatomita (kieselguhr). La mezcla de reacción se evapora, se recoge en metanol/diclorometano, se aplica sobre gel de sílice y se purifica con acetato de etilo mediante extracción Soxhlet. Se elimina el disolvente y el residuo se agita con metanol.

15 Rendimiento: 30,0 g de un compuesto Z3d (cristales de color marrón claro)

Se colocan 25,0 g del compuesto Z3d y 6,5 ml (0,1 mol) de yoduro de metilo en 250 ml de dimetilacetamida y a -10 °C se agregan 3,8 g (0,95 mol) de hidruro de sodio como una dispersión al 60 % en aceite mineral. Se agita durante 20 min a 0 °C, luego durante 30 min a temperatura ambiente y finalmente se agrega hielo. La mezcla de reacción se evapora y se combina con 300 ml de agua. El precipitado formado se filtra con succión y se lava con éter de petróleo.

20 Rendimiento: 23,0 g de un compuesto Z3e (sólido incoloro)

Se suspenden 6,0 g del compuesto Z3e y 5,1 g (31 mmol) de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico en 90 ml de etanol y 350 ml de agua, se combinan con 3,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y se someten a reflujo durante 48 h.

25 La mezcla de reacción se evapora, el residuo se agita con metanol/éter dietílico y el precipitado formado se filtra con succión.

Rendimiento: 6,3 g de un compuesto Z3 (cristales de color beige claro)

La 4-[(7R)-8-ciclopentil-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-N-(1-metil-4-piperidinil)-benzamida se obtiene como se describe a continuación.

30 Se disuelven 0,15 g del compuesto Z3, 0,12 g de TBTU, 0,12 ml de DIPEA en 5 ml de diclorometano y se agitan durante 30 minutos a 25 °C. Luego se agregan 50 mg de 1-metil-4-aminopiperidina y la mezcla se agita durante 2,5 horas más a 25 °C. A continuación, se extrae la solución con agua y después se evapora. El residuo se disuelve en acetato de etilo caliente y se cristaliza en éter y éter de petróleo.

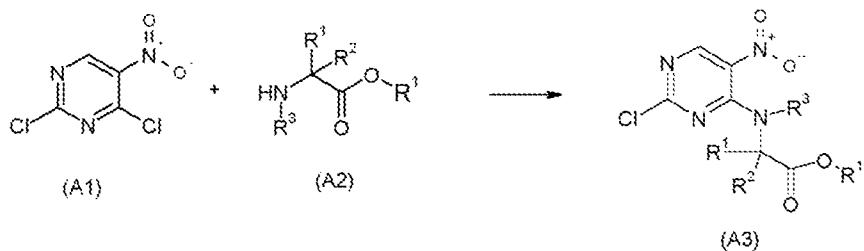
Rendimiento: 0,025 g de cristales de color blanco. P.f.: 203 °C como base.

35 Todos los compuestos según la invención pueden prepararse mediante los procedimientos de síntesis A descritos a continuación, mientras que los sustituyentes de fórmula general (A1) a (A9) son los correspondientes a los compuestos 46 y 110 como se reivindican. Este procedimiento debe entenderse como una ilustración de la invención; no forma parte del objeto reivindicado.

Procedimiento A

40 Etapa 1A

Se hace reaccionar un compuesto de fórmula (A1) con un compuesto de fórmula (A2) para obtener un compuesto de fórmula (A3) (Diagrama 1A). Esta reacción se puede llevar a cabo según los documentos WO 00/43369 o WO 00/43372. El compuesto (A1) se puede obtener comercialmente, por ejemplo, de City Chemical LLC, 139 Allings Crossing Road, West Haven, CT, 06516, EE.UU. El compuesto (A2) puede prepararse mediante procedimientos conocidos en la literatura: (a) F. Effenberger, U. Burkhardt, J. Willfahrt Liebigs Ann. Chem. 1986, 314-333; (b) T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, Tetrahedron Lett. 1995, 36, 6373-6374; (c) R. K. Olsen, J. Org. Chem. 1970, 35, 1912-1915; (d) F.E. Dutton, B.H. Byung Tetrahedron Lett. 1998, 30, 5313-5316; (e) J. M. Ranajhi, M. M. Joullie Synth. Commun. 1996, 26, 1379-1384.).

Diagrama 1A

En la etapa 1A, 1 equivalente del compuesto (A1) y de 1 a 1,5 equivalentes, preferentemente 1,1 equivalentes de una base, preferentemente carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio o hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, más preferentemente carbonato de potasio, se agitan en un diluyente, dado el caso mezclado con agua, por ejemplo, acetona, tetrahidrofurano, dietiléter, ciclohexano, éter de petróleo o dioxano, preferentemente ciclohexano o dietiléter.

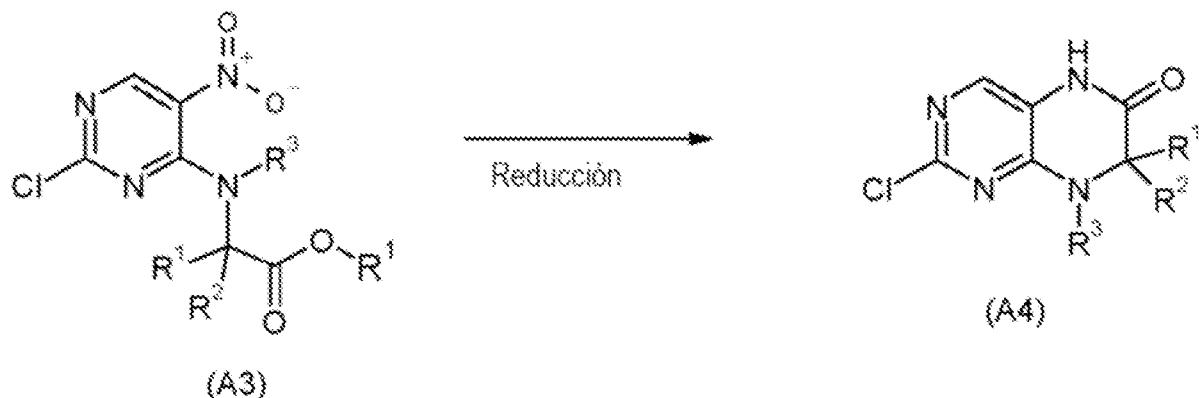
5

A una temperatura de 0 a 15 °C, preferentemente de 5 a 10 °C, 1 equivalente de un aminoácido de fórmula (A2), disuelto en un disolvente orgánico, por ejemplo, acetona, tetrahidrofurano, dietiléter, ciclohexano o dioxano, se agrega gota a gota. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura de 18 °C a 30 °C, de preferencia aproximadamente 22 °C, con agitación y luego se agita durante 10 a 24 horas más, de preferencia aproximadamente 12 horas. Luego se elimina por destilación el diluyente, se combina el residuo con agua y se extrae la mezcla dos o tres veces con un disolvente orgánico, tal como dietiléter o acetato de etilo, preferentemente acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan y el disolvente se elimina por destilación. El residuo (compuesto A3) se puede utilizar en la etapa 2 sin ninguna purificación previa.

10

15 Etapa 2A

El compuesto obtenido en la etapa 1A (A3) se reduce en el grupo nitróxido y se cicla para formar el compuesto de fórmula (A4) (Diagrama 2A).

Diagrama 2A

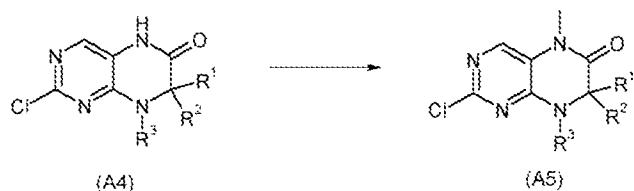
20 En la etapa 2A, se disuelve 1 equivalente del compuesto nitro (A3) en un ácido, preferentemente ácido acético glacial, ácido fórmico o ácido clorhídrico, preferentemente ácido acético glacial, y se calienta de 50 a 70 °C, de preferencia aproximadamente 60 °C. Luego se agrega un agente reductor, por ejemplo, zinc, estaño o hierro, preferentemente virutas de hierro, para completar la reacción exotérmica y la mezcla se agita durante 0,2 a 2 horas, preferentemente 0,5 horas, de 100 a 125 °C, preferentemente a aproximadamente 117 °C. Despues de enfriar a temperatura ambiente se filtra la sal de hierro y se destila el disolvente. El residuo se recoge en un disolvente o en una mezcla de disolventes, por ejemplo, acetato de etilo o diclorometano/metanol 9/1 y solución semisaturada de NaCl, y se filtra, por ejemplo, a través de kieselgur. La fase orgánica se seca y se evapora. El residuo (compuesto (A4)) puede purificarse mediante cromatografía o mediante cristalización o usarse como producto en bruto en la etapa 3A de la síntesis.

25

20

25 Etapa 3A

El compuesto obtenido en la etapa 2A (A4) se puede hacer reaccionar mediante sustitución electrofílica como se muestra en el diagrama 3A para obtener el compuesto de fórmula (A5).

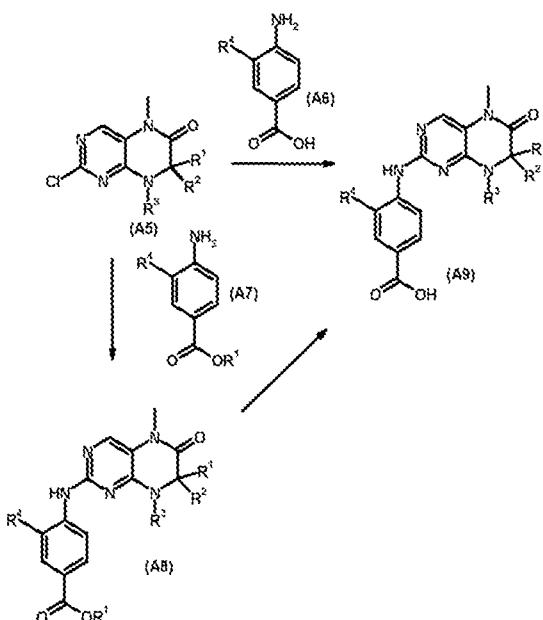
Diagrama 3A

En la etapa 3A se disuelve 1 equivalente de la amida de fórmula (A4) en un disolvente orgánico, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida, preferentemente dimetilacetamida, y se enfria hasta aproximadamente -5 a 5 °C, preferentemente 0 °C.

- 5 Luego, de 0,9 a 1,3 equivalentes de hidruro de sodio y de 0,9 a 1,3 equivalentes de un reactivo de metilación, por ejemplo, se agregan yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agita durante 0,1 - 3 horas, de preferencia aproximadamente 1 hora, de aproximadamente 0 a 10 °C, preferentemente a aproximadamente 5 °C, y opcionalmente se puede dejar reposar durante 12 horas más a esta temperatura. La mezcla de reacción se vierte sobre agua helada y se aísla el precipitado. El residuo (compuesto (A5)) puede purificarse mediante chromatografía, preferentemente sobre gel de sílice, o mediante cristalización, o usarse como producto en bruto en la etapa 4A de la síntesis.
- 10

Etapa 4A

- 15 La aminación del compuesto (A5) obtenido en la etapa 3A para producir el compuesto de fórmula (A9) (Diagrama 4A) se puede llevar a cabo usando los procedimientos conocidos en la bibliografía, para las variantes 4.1 A de, por ejemplo, (a) M.P.V. Boarland, J.F.W. McOmie J. Chem. Soc. 1951, 1218-1221 o (b) F. H. S. Curd, F. C. Rose J. Chem. Soc. 1946, 343-348, para las variantes 4.2 A de, por ejemplo, (a) Banks J. Am. Chem. Soc. 1944, 66, 1131, (b) Ghosh and Dolly J. Indian Chem. Soc. 1981, 58, 512-513 o (c) N. P. Reddy and M. Tanaka Tetrahedron Lett. 1997, 38, 4807-4810.

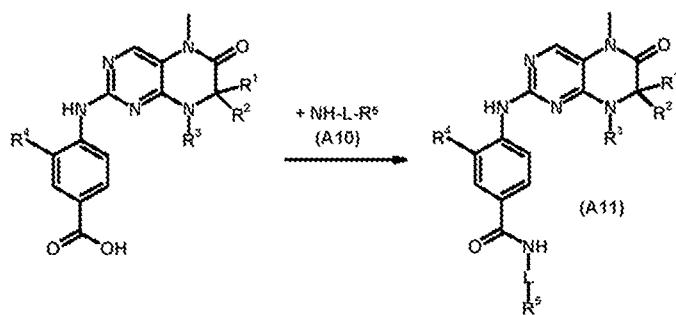
Diagrama 4A

- 20 Por ejemplo, en la variante 4.1 A, se calientan 1 equivalente del compuesto (A5) y de 1 a 3 equivalentes, de preferencia aproximadamente 2 equivalentes del compuesto (A6) sin disolvente o en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, sulfolano, dimetilformamida, dimetilacetamida, tolueno, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido o dioxano, preferentemente sulfolano, durante 0,1 a 4 horas, preferentemente 1 hora, de 100 a 220 °C, de preferencia a aproximadamente 160 °C. Después de enfriar, el producto (A9) se cristaliza mediante la adición de disolventes orgánicos o mezclas de disolventes, por ejemplo, dietiléter/metanol, acetato de etilo, cloruro de metíleno o dietiléter, preferentemente dietiléter/metanol 9/1, o purificado mediante chromatografía.

- 25 Por ejemplo, en la variante 4.2 A, 1 equivalente del compuesto (A5) y 1 a 3 equivalentes del compuesto (A6) se agitan con ácido, por ejemplo, 1-10 equivalentes de ácido clorhídrico al 10-38 % y/ o un alcohol, por ejemplo, etanol, propanol, butanol, preferentemente etanol, a temperatura de reflujo durante 1 a 48 horas, de preferencia aproximadamente 5 horas. El producto precipitado (A9) se filtra y opcionalmente se lava con agua, se seca y se cristaliza en un disolvente orgánico adecuado.

- Por ejemplo, en la variante 4.3 A, se disuelven 1 equivalente del compuesto (A5) y de 1 a 3 equivalentes del compuesto (A7) en un disolvente, por ejemplo, tolueno o dioxano, y se combinan con un ligando de fosfina, por ejemplo, 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y un catalizador de paladio, por ejemplo, tris(dibencilideno-acetona)-dipaladio(0) y una base, por ejemplo, carbonato de cesio, y se sometió a reflujo durante 1-24 h, preferentemente 5 17 h. La mezcla de reacción se purifica, por ejemplo, sobre gel de sílice y el producto (A8) se aísla de la solución o se obtiene mediante cristalización adecuada. El producto (A8) se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo, dioxano y se mezcla con ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico semiconcentrado, por ejemplo, en una proporción de disolvente a ácido de 3:1. Luego la mezcla se somete a reflujo durante 1 - 48 h., por ejemplo, 12 h, y se aísla el precipitado formado. Si se desea, el producto (A9) se purifica mediante cristalización.

10 Etapa 5A

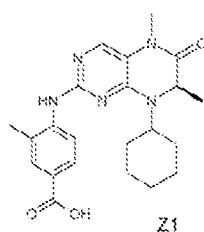
Diagrama 5A

- 15 Por ejemplo, se disuelve 1 equivalente del compuesto (A9) con 1 equivalente de un reactivo activador, por ejemplo, tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y una base, por ejemplo, 1,5 equivalentes de diisopropiletilamina (DIPEA) en un diluyente orgánico, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilacetamida, preferentemente diclorometano o dimetilformamida. Despues de la adición de 1 equivalente de la amina (A10), la mezcla de reacción se agita durante 0,1 a 24 horas, de preferencia aproximadamente 2 horas, de 20 °C a 100 °C. El producto de fórmula (A11) se obtiene, por ejemplo, mediante cristalización o purificación cromatográfica.

- 20 Los compuestos de la invención se pueden sintetizar de forma análoga a los siguientes ejemplos de síntesis. La numeración de los ejemplos corresponde a la numeración utilizada en la tabla 2. Sin embargo, estos ejemplos pretenden ser sólo ejemplos de procedimientos para ilustrar la invención. Los compuestos (46) y (110) son para su uso en la invención reivindicada; su síntesis no forma parte de las reivindicaciones. Todos los demás compuestos son compuestos de referencia. La preparación de algunos compuestos intermedios utilizados para sintetizar los compuestos también se describe a continuación.
- 25

Preparación de los ácidos.

Para sintetizar los compuestos de los ejemplos 94 y 95 de la tabla 2, en primer lugar, un compuesto intermedio Z 1



- 30 se prepara como se describe a continuación.

Se colocan 50,0 g (0,48 mol) de éster metílico de D-alanina x HCl y 49,1 g (0,50 mol) de ciclohexanona en 300 ml de diclorometano y luego se combinan con 41,0 g (0,50 mol) de acetato de sodio y 159,0 g (0,75 mol) de triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla se agita durante la noche y luego se agregan 300 ml de solución de hidrogenocarbonato de sodio al 10 %. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución de bicarbonato de sodio al 10 %, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan. Rendimiento: 72,5 g de un compuesto Z1a (líquido transparente)

Se colocan 72,5 g del compuesto Z1a en 500 ml de agua y se agregan 76,6 g (0,39 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina en 500 ml de éter dietílico. A una temperatura de -5 °C se agregan gota a gota 100 ml de una solución

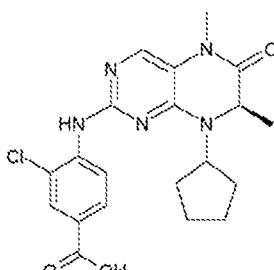
de hidrogenocarbonato de potasio al 10 %. La mezcla se agita durante 3 h a -5 °C y durante 12 h más a temperatura ambiente. La fase orgánica se separa y se seca sobre Na_2SO_4 . Al evaporarse, el producto cristaliza. Rendimiento: 48,0 g de un compuesto Z1b (cristales de color amarillo)

5 Se disuelven 48,0 g del compuesto Z1b en 350 ml de ácido acético glacial y se calientan a 60 °C. Se agregan 47,5 g de polvo de hierro, mientras la temperatura aumenta hasta 105 °C. La mezcla de reacción se agita durante tres horas a 80 °C, después se filtra en caliente a través de celulosa y se evapora. El residuo se agita en agua y acetato de etilo, se filtra con succión y el precipitado gris claro se lava con acetato de etilo. El filtrado se lava con amoníaco diluido y agua, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra sobre carbón activado y se evapora. Se obtienen algunos sólidos más de color gris claro. Rendimiento: 29,5 g de un compuesto Z1c (cristales de color gris claro)

10 Se colocan 32,1 g del compuesto Z1c en 300 ml de dimetilacetamida y se combinan con 13 ml (0,2 moles) de yoduro de metilo. A -5 °C se agregan por lotes 6,4 g (0,16 moles) de hidruro de sodio como una dispersión al 60 % en aceite mineral. Después de 2 h, la mezcla de reacción se vierte sobre 800 ml de agua helada. El precipitado formado se filtra con succión y se lava con éter de petróleo. Rendimiento: 33,0 g de un compuesto Z1d (cristales de color beige)

15 Se suspenden 4,0 g del compuesto Z1d y 2,3 g (15 mmol) de ácido 4-amino-3-metilbenzoico en 50 ml de etanol y 120 ml de agua, se combinan con 2 ml de ácido clorhídrico concentrado y se someten a reflujo durante 48 h. El precipitado formado al enfriar se filtra con succión y se lava con agua, etanol y éter dietílico. Rendimiento: 2,9 g de un compuesto Z1 (cristales incoloros)

20 Para sintetizar los compuestos del ejemplo 188 y el ejemplo 203 de la tabla 2, en primer lugar, un compuesto intermedio Z2



Z2

se prepara como se describe a continuación.

25 Una solución de 128,2 g (0,83 mol) de éster etílico de D-alanina x HCl y 71,5 g (0,85 mol) de ciclopantanona en 1500 ml de diclorometano se combina con 70,1 (0,85 mol) de acetato de sodio y 265,6 g (1,25 mol) de triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 12 h y luego se vierte en 1,5 l de una solución de hidrogenocarbonato de sodio al 10 %. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan. Rendimiento: 143,4 g de un compuesto Z2a (aceite incoloro)

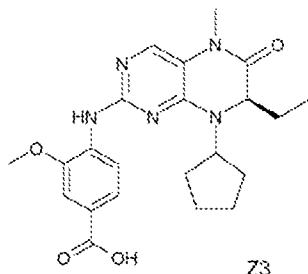
30 Se colocan 66,0 g del compuesto Z2a en 500 ml de agua y se combinan con 85,0 g (0,44 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina en 500 ml de éter dietílico. A -5 °C se agregan gota a gota 100 ml de una solución de hidrogenocarbonato de potasio al 10 % y la mezcla de reacción se agita durante 48 h a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrae con dietileter, las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan. El sólido de color rojo oscuro se agita con éter de petróleo y se filtra con succión. Rendimiento: 88,0 g de un compuesto Z2b (cristales de color amarillo)

35 Se disuelven 88,0 g del compuesto Z2b en 1000 ml de ácido acético glacial y a 60 °C se combinan por lotes con 85 g de polvo de hierro, mientras la temperatura aumenta a 110 °C. Se agita durante 1 h a 60 °C, después se filtra con succión en caliente a través de celulosa y se evapora. El sólido marrón se agita con 700 ml de agua y se filtra con succión. Rendimiento: 53,3 g de un compuesto Z2c (cristales de color marrón claro)

40 Se disuelven 53,3 g del compuesto Z2c en 300 ml de dimetilacetamida y se combinan con 13 ml (0,21 mol) de yoduro de metilo. A -5 °C se agregan por lotes 5,0 g (0,21 moles) de hidruro de sodio como una dispersión al 60 % en aceite mineral. Después de 12 h, la mezcla de reacción se vierte sobre 1000 ml de agua helada y el precipitado formado se filtra con succión. Rendimiento: 40,0 g de un compuesto Z2d (cristales incoloros)

Se suspenden 4,0 g del compuesto Z2d y 2,8 g (16 mmol) de ácido 4-amino-3-clorbenzoico en 25 ml de etanol y 60 ml de agua, se combinan con 3 ml de ácido clorhídrico concentrado y se calientan a reflujo durante 43 h. El precipitado formado al enfriar se filtra con succión y se lava con agua, etanol y éter dietílico.
Rendimiento: 0,9 g de un compuesto Z2 (cristales incoloros)

- 5 Para sintetizar los compuestos de los ejemplos 19, 21, 22, 23, 45, 46, 55, 58, 116, 128, 131, 133, 134, 136, 138, 177, 217, 231, 239, 46, 184, 166 y 187 de la tabla 2, en primer lugar, un compuesto intermedio Z3



se prepara como se describe a continuación.

- 10 Se suspenden 54,0 g (0,52 mol) de ácido D-2-aminobutírico en 540 ml de metanol y se combinan lentamente con 132 g (1,1 mol) de cloruro de tionilo mientras se enfriá con hielo. La mezcla se lleva a reflujo durante 1,5 horas y luego se evapora. El aceite restante se combina con 540 ml de terc-butilmetylér y los cristales incoloros formados se filtran con succión.
Rendimiento: 78,8 g de un compuesto Z3a (cristales incoloros)

- 15 Se disuelven 74,2 g del compuesto Z3a y 43,5 ml (0,49 mol) de ciclopentanona en 800 ml de diclorometano. Después de la adición de 40,0 g (0,49 mol) de acetato de sodio y 150,0 g (0,71 mol) de triacetoxiborohidruro de sodio a 0 °C, la mezcla se agita durante 12 h a temperatura ambiente y luego se agregan 500 ml de solución de hidrogenocarbonato de sodio al 20 %. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre $MgSO_4$ y se evaporan.
Rendimiento: 85,8 g de un compuesto Z3b (aceite de color amarillo claro)

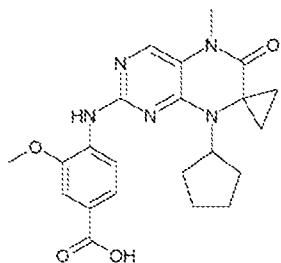
- 20 Se suspenden 40,0 g del compuesto Z3b y 30,0 g (0,22 mol) de carbonato potásico en 600 ml de acetona y se combinan con 45,0 g (0,23 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina en 200 ml de acetona mientras se enfriá con hielo. Después de 12 h se agregan otros 5,0 g de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina y se agita durante 3 h. La mezcla de reacción se evapora, se recoge en 800 ml de acetato de etilo y 600 ml de agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre $MgSO_4$ y se evaporan.
Rendimiento: 75,0 g de un compuesto Z3c (aceite de color marrón)

- 25 Se disuelven 100 g del compuesto Z3c en 650 ml de ácido acético glacial y a 70 °C se agregan por lotes 20 g de polvo de hierro. La mezcla se agita durante 1 h a 70 °C, luego durante 1,5 h a 100 °C y luego se filtra en caliente a través de kieselgur. La mezcla de reacción se evapora, se recoge en metanol/diclorometano, se aplica sobre gel de sílice y se purifica con acetato de etilo mediante extracción Soxhlet. Se elimina el disolvente y el residuo se agita con metanol.
Rendimiento: 30,0 g de un compuesto Z3d (cristales de color marrón claro)

- 30 Se colocan 25,0 g del compuesto Z3d y 6,5 ml (0,1 mol) de yoduro de metilo en 250 ml de dimetilacetamida y a -10 °C se agregan 3,8 g (0,95 mol) de hidruro de sodio como una dispersión al 60 % en aceite mineral. Se agita durante 20 min a 0 °C, luego durante 30 min a temperatura ambiente y finalmente se agrega hielo. La mezcla de reacción se evapora y se combina con 300 ml de agua. El precipitado formado se filtra con succión y se lava con éter de petróleo.
Rendimiento: 23,0 g de un compuesto Z3e (sólido incoloro)

- 35 Se suspenden 6,0 g del compuesto Z3e y 5,1 g (31 mmol) de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico en 90 ml de etanol y 350 ml de agua, se combinan con 3,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y se someten a reflujo durante 48 h.
40 La mezcla de reacción se evapora, el residuo se agita con metanol/éter dietílico y el precipitado formado se filtra con succión.
Rendimiento: 6,3 g de un compuesto Z3 (cristales de color beige claro)

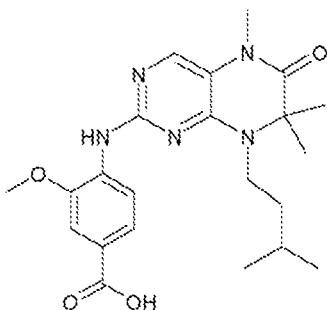
Para sintetizar el compuesto de los ejemplos 81, 82, 93 y 137 de la tabla 2, en primer lugar, un compuesto intermedio Z4.



Z4

se prepara como se describe a continuación.

- 5 Se disuelven 25,0 g (0,19 mol) de 1-aminociclopropano-1-carboxilato de etilo x HCl y 16,8 g (0,20 mol) de ciclopentanona en 300 ml de diclorometano y se combinan con 16,4 g (0,20 mol) de acetato de sodio y 61,7 g (0,29 moles) de triacetoxiborohidruro de sodio. Se agita durante la noche y luego la mezcla de reacción se vierte sobre 400 ml de solución de hidrogenocarbonato de sodio al 10 %. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan.
Rendimiento: 34,5 g de un compuesto Z4a (aceite incoloro)
- 10 Se agregan 42,5 g (0,22 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina en 350 ml de éter dietílico a una mezcla de 34,5 g del compuesto Z4a en 350 ml de agua. A -5 °C, la mezcla se combina con 80 ml de una solución de hidrogenocarbonato de potasio al 10 % y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrae con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan. Rendimiento: 53,8 g de un compuesto Z4b (aceite de color marrón)
- 15 Se disuelven 20,1 g del compuesto Z4b en 200 ml de ácido acético glacial y se combinan por lotes a 60 °C con 19,1 g de polvo de hierro, tiempo durante el cual la temperatura se eleva a 100 °C. La mezcla se agita durante 3 h a 60 °C, luego se filtra con succión a través de celulosa y se evapora. El residuo se agita en agua y acetato de etilo y el precipitado de color amarillo se filtra con succión. El filtrado se lava con amoníaco diluido y agua, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora. Después de la adición de éter dietílico cristalizó más producto.
Rendimiento: 4,0 g de un compuesto Z4c (cristales de color amarillo)
- 20 Se disuelven 7,8 g del compuesto Z4c y 2,6 ml (0,04 mol) de yoduro de metilo en 100 ml de dimetilacetamida y a -5 °C se agregan 1,5 g (0,04 mol) de hidruro de sodio en forma discontinua como una dispersión al 60 % en aceite mineral. Después de 2 h se vierte la mezcla de reacción sobre agua helada y el precipitado formado se filtra con succión.
Rendimiento: 7,5 g de un compuesto Z4d (cristales de color marrón claro)
- 25 Se suspenden 3,0 g del compuesto Z4d y 1,9 g (11 mmol) de ácido 4-amino-3-metoxibenczoico en 40 ml de etanol y 80 ml de agua, se combinan con 2 ml de ácido clorhídrico concentrado y se someten a refljo durante 20 h. Se agregan otros 0,5 g de ácido 4-amino-3-metoxibenczoico y se calienta a refljo durante 48 h. El precipitado formado al enfriar se filtra con succión y se lava con agua, etanol y éter dietílico.
Rendimiento: 2,1 g de un compuesto Z4 (cristales incoloros) p.f.: 222-223 °C
- 30 Para sintetizar los compuestos de los ejemplos 162, 43, 53, 161, 202, 211, 215 y 212 de la tabla 2, en primer lugar, un compuesto intermedio Z5



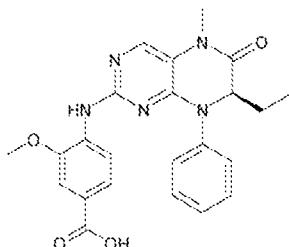
Z5

se prepara como se describe a continuación.

Una mezcla de 73,4 ml (0,5 mol) de 2-bromoisobutirato de etilo, 87,1 ml (0,75 mol) de 3-metil-1-butilamina, 82,5 g (0,6 mol) de yoduro de sodio y 76,0 g (0,6 mol) de carbonato de potasio en 1000 ml de acetato de etilo se mantiene a reflujo durante 3 días. Las sales presentes se filtran y el filtrado se evapora.

Rendimiento: 97,0 g de un compuesto Z5a (aceite de color rojo)

- 5 Se suspenden 49,0 g (0,25 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina y 38,3 g (0,28 mol) de carbonato potásico en 500 ml de acetona y a 0 °C se combinan con 93,0 g del compuesto Z5a en 375 ml de acetona. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, se filtra y se evapora. El residuo disuelto en acetato de etilo se lava con agua, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. Rendimiento: 102,7 g de un compuesto Z5b (aceite de color marrón)
- 10 Se disuelven 22,7 g del compuesto Z5b en 350 ml de ácido acético glacial y a 60 °C se combinan por lotes con 17,4 g de hierro en polvo. Una vez finalizada la adición, la mezcla se lleva a reflujo durante 0,5 h, se filtra en caliente y se evapora. El residuo se recoge en 200 ml de diclorometano/metanol (9:1) y se lava con solución de cloruro sódico. La fase orgánica se filtra con succión a través de Kieselguhr, se seca sobre $MgSO_4$, se evapora y se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 1:1).
- 15 Rendimiento: 1,9 g de un compuesto Z5c (cristales incoloros)
- Se disuelven 1,9 g del compuesto Z5c en 32 ml de dimetilacetamida y mientras se enfriá con hielo se combinan con 0,3 g (7 mmol) de hidruro de sodio como una dispersión al 60 % en aceite mineral. Después de 10 min, se agregan 0,5 ml (7 mmol) de yoduro de metilo y se agita durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora y se combina con agua. El precipitado formado se filtra con succión y se lava con éter de petróleo.
- 20 Rendimiento: 1,6 g de un compuesto Z5d (cristales incoloros)
- Se suspenden 14,0 g del compuesto Z5d y 10,0 g (0,06 mol) de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico en 200 ml de dioxano y 80 ml de agua, se combinan con 10 ml de ácido clorhídrico concentrado y se someten a reflujo durante 40 h. El precipitado formado al enfriar se filtra con succión y se lava con agua, dioxano y éter dietílico.
- Rendimiento: 13,9 g de un compuesto Z5 (cristales incoloros)
- 25 Para sintetizar los compuestos de los ejemplos 88, 194, 229 y 89 de la tabla 2, en primer lugar, un compuesto intermedio Z6



Z6

se prepara como se describe a continuación.

- 30 Se colocan 6,0 g (0,06 mol) de ácido L-2-aminobutírico en 80 ml de ácido sulfúrico 0,5 M y a 0 °C se combinan con 5,5 g (0,08 mol) de nitrito de sodio en 15 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante 22 h a 0 °C, se combina con sulfato de amonio y se filtra. El filtrado se extrae con éter dietílico y los compuestos orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$ y se evaporan.
- Rendimiento: 6,0 g de un compuesto Z6a (aceite de color amarillo)
- 35 Se combinan sucesivamente 200 ml de metanol con 65,0 ml (0,89 mol) de cloruro de tionilo y 76,0 g del compuesto Z6a en 50 ml de metanol mientras se enfriá con hielo. La mezcla resultante se agita durante 1 h a 0 °C y 2 h a temperatura ambiente y luego el metanol y el cloruro de tionilo restante se eliminan al vacío a 0 °C.
- Rendimiento: 40,0 g de un compuesto Z6b (aceite de color amarillo). Se colocan 30,0 ml (0,17 mol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico en 150 ml de diclorometano y mientras se enfriá con hielo se coloca una solución de 20,0 g del compuesto Z6b y 14,0 ml (0,17 mol) de piridina en 50 ml de diclorometano se agrega en el plazo de una hora. La mezcla se agita durante 2 h a temperatura ambiente, cualquier sal formada se filtra con succión y luego se lava con 100 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora.
- Rendimiento: 42,0 g de un compuesto Z6c (aceite de color amarillo claro)
- 40 Se agregan gota a gota 42,0 g del compuesto Z6c en 200 ml de diclorometano en el plazo de una hora a una solución de 15,5 ml (0,17 mol) de anilina y 24,0 ml (0,17 mol) de trietilamina en 400 ml de diclorometano mientras se enfriá con hielo. La mezcla se agita durante 1 h a temperatura ambiente y 2 h más a 35 °C. La mezcla de reacción se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. El residuo restante se purifica por destilación (95-100 °C, 1×10^{-3} mbar).
- 45 Rendimiento: 42,0 g de un compuesto Z6d (aceite de color amarillo)

Rendimiento: 14,0 de un compuesto Z6d (aceite incoloro)

Se suspenden 14,0 g del compuesto Z6d y 16,0 g (0,1 mol) de carbonato potásico en 100 ml de acetona y a 10 °C se combinan con 16,0 g (0,08 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina. La mezcla se agita durante 4 h a 40 °C, las sales formadas se filtran con succión y el filtrado se evapora. El residuo se recoge en 300 ml de acetato de etilo y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora.

5 Rendimiento: 31,0 g de un compuesto Z6e (aceite de color marrón)

Se disuelven 31,0 g del compuesto Z6e en 200 ml de ácido acético glacial y a 60 °C se combinan por lotes con 10 g de polvo de hierro, tiempo durante el cual la temperatura se eleva a 85 °C. La mezcla se agita durante una hora más a 60 °C, se filtra a través de kieselguhr y se evapora. El residuo se agita con metanol.

10 Rendimiento: 4,5 g de un compuesto Z6f (cristales de color marrón)

A -20 °C se agregan por lotes 0,6 g (16 mmol) de hidruro de sodio como una dispersión al 60 % en aceite mineral a una mezcla de 4,5 g del compuesto Z6f y 1,0 ml (16 mmol) de yoduro de metilo en 100 ml de dimetilacetamida. Después de 1 h, la mezcla de reacción se combina con 50 ml de agua y se evapora. El residuo se agita con 200 ml de agua, el precipitado se filtra con succión y se lava con éter de petróleo.

15 Rendimiento: 4,5 g de un compuesto Z6g (cristales incoloros)

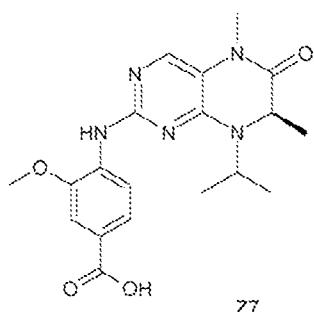
Se combina una suspensión de 1,5 g del compuesto Z6g y 1,4 g (8 mmol) de 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo en 30 ml de tolueno con 0,4 g (0,6 mmol) de 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 0,23 g (0,3 mmol) de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) y 7,0 g (21 mmol) de carbonato de cesio y se calentó a reflujo durante 17 h. La mezcla de reacción se aplica sobre gel de sílice y se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente: diclorometano/metanol 9:1).

20 Rendimiento: 1,7 g de un compuesto Z6h (cristales de color amarillo)

Se disuelven 1,7 g del compuesto Z6h en 50 ml de dioxano, se combinan con 15 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado y se calientan a reflujo durante 12 h. Después de enfriar, el precipitado formado se filtra con succión.

25 Rendimiento: 1,1 g de un compuesto Z6 (sólido incoloro)

Para sintetizar los compuestos de los ejemplos 26, 20, 32, 56, 101, 112 y 209 de la tabla 2, en primer lugar, un compuesto intermedio Z7.



se prepara como se describe a continuación.

30 Se suspenden 50,0 g (0,36 mol) de éster metílico de D-alanina x HCl en 500 ml de diclorometano y 35 ml de acetona y se combinan con 30,0 g (0,37 mol) de acetato de sodio y 80,0 g (0,38 mol) de triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla se agita durante 12 h y luego se vierte sobre 400 ml de una solución de hidrogenocarbonato de sodio al 10 %. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora.

Rendimiento: 51,0 g de un compuesto Z7a (aceite de color amarillo)

35 Se combina una suspensión de 51,0 g del compuesto Z7a en 450 ml de agua con 80,0 g (0,41 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina en 450 ml de éter dietílico. A -5 °C se agregan gota a gota 100 ml de solución de hidrogenocarbonato de potasio al 10 %. La mezcla de reacción se agita durante 3 h, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. Rendimiento: 74 g de un compuesto Z7b (aceite de color amarillo).

40 Se disuelven 18,6 g del compuesto Z7b en 200 ml de ácido acético glacial y a 60 °C se combinan por lotes con 20,0 g de polvo de hierro. La mezcla se agita durante 2 h a 60 °C y luego se filtra con succión a través de celulosa. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua y amoníaco concentrado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El residuo se cristaliza en éter dietílico.

Rendimiento: 9,8 g de un compuesto Z7c (cristales incoloros)

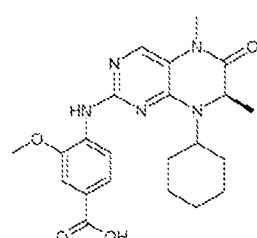
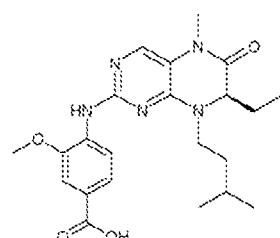
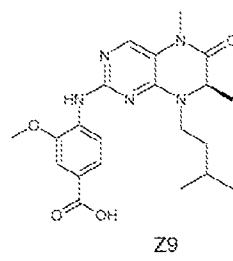
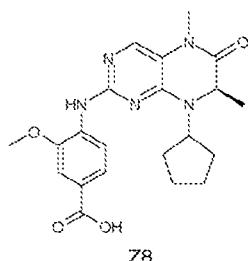
45 Se disuelven 17,0 g del compuesto Z7c y 7 ml (0,1 mol) de yoduro de metilo en 200 ml de dimetilacetamida y a -5 °C se combinan con 4,0 g (0,1 mol) de hidruro de sodio como una dispersión al 60 % en aceite mineral. La mezcla

de reacción se agita durante 30 min y luego se vierte sobre 300 ml de agua helada. El precipitado formado se filtra con succión y se agita con éter de petróleo.

Rendimiento: 14,8 g de un compuesto Z7d (cristales de color beige)

- 5 Se calientan 0,9 g del compuesto Z7d y 1,5 g (9 mmol) de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico a 210 °C durante 30 min. Después de enfriar, el residuo se agita con acetato de etilo y el precipitado obtenido se filtra con succión. Rendimiento: 1,2 g de un compuesto Z7 (cristales de color gris)

Los siguientes ácidos se pueden preparar, por ejemplo, de forma análoga a los procedimientos de síntesis descritos anteriormente en este documento.

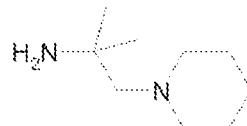
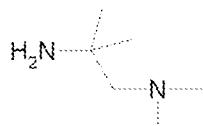


10

Síntesis de los componentes amino LR5.

Las siguientes aminas,

1,1-dimetil-2-dimetilamino-1-il-etilamina y 1,1-dimetil-2-piperidin-1-il-etilamina,

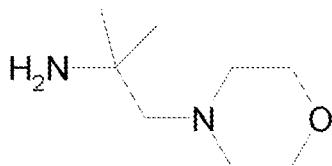


- 15 se pueden obtener de la siguiente manera.

Los compuestos se pueden preparar según las siguientes referencias: (a) S. Schuetz et al. Arzneimittel-Forschung 1971, 21, 739-763, (b) V. M. Belikov et al. Tetrahedron 1970, 26, 1199-1216 y (c) E.B. Butler and McMillan J. Amer. Chem. Soc. 1950, 72, 2978.

- 20 Se pueden preparar otras aminas como sigue, de una manera modificada en comparación con la bibliografía descrita anteriormente.

1,1 -dimethyl-2-morfolin-1 -il-etilamina



- 25 Se preparan 8,7 ml de morfolina y 9,3 ml de 2-nitropropano mientras se enfriá la reacción con hielo, se agregan lentamente gota a gota 7,5 ml de formaldehído (37 %) y 4 ml de una solución de NaOH de 0,5 mol/L (<10 °C). Luego la mezcla se agita durante 1 h a 25 °C y 1 h a 50 °C. La solución se trata con agua y éter y la fase acuosa se extrae 3 veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre NaSO₄, se combinan con HCl en dioxano (4 mol/l) y el precipitado formado se filtra con succión. Rendimiento: 21,7 de polvo de color blanco. Se

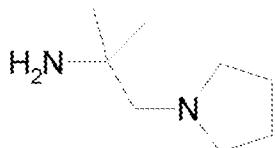
disuelven 5 g del polvo de color blanco en 80 ml de metanol y con la adición de 2 g de RaNi se tratan con hidrógeno a 35 °C y 50 psi durante 40 minutos. Se obtienen 3,6 g de 1,1-dimetil-2-morfolin-1-il-etilamina.

De forma análoga se pueden preparar las siguientes aminas.

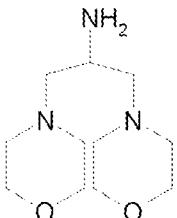
1,1-dimetil-N-metilpiperazin-1-il-etilamina



1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etilamina

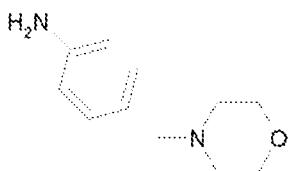


1,3-dimorfolin-2-amino-propano



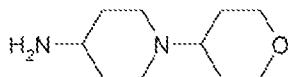
- 10 Se disuelven 5 g de 1,3 dimorfolina-2-nitropropano obtenidos de Messrs. Aldrich en 80 ml de metanol y se tratan con hidrógeno durante 5,5 h a 30 °C y 50 psi con la adición de 2 g de RaNi. Esto produce 4,2 g de 1,3 dimorfolin-2-amino-propano.

4-aminobencilmorfolina



- 15 La preparación de esta amina se describe en la siguiente referencia: S. Mitsuru et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 2049-2063.

4-amino-1-tetrahidro-4H-piran-4-il-piperidina



- 20 Se disuelven 20 g (100 mmol) de 4-tert-butiloxicarboni-aminopiperidina en 250 ml de CH_2Cl_2 y se agitan durante 12 h a RT con 10 g (100 mmol) de tetrahidro-4H-piran-4-ona y 42 g (200 mmol) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. A continuación se agregan agua y carbonato potásico, se separa la fase orgánica, se seca y se elimina el disolvente al vacío. El residuo se disuelve en 200 ml de CH_2Cl_2 y se agita durante 12 h a RT con 100 ml de ácido trifluoroacético. El disolvente se elimina al vacío, el residuo se recoge con CHCl_3 y se evapora de nuevo, después se recoge en acetona y el clorhidrato se precipita con HCl etéreo. Rendimiento: 14,3 g (56 %).

Cis- y trans-4-morfolino-ciclohexilamina



Dibencil-4-morfolino-ciclohexilamina

Se disuelven 3,9 g (30 mmol) de 4-dibencilciclohexanona en 100 ml de CH_2Cl_2 y se agitan durante 12 h a RT con 3,9 g (45 mmol) de morfolina y 9,5 g (45 mmol) de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. A continuación se agregan agua y carbonato potásico, se separa la fase orgánica, se seca y se elimina el disolvente al vacío. El residuo se purifica a través de una columna de gel de sílice (aproximadamente 20 ml de gel de sílice; aproximadamente 500 ml de acetato de etilo 90/metanol 10 + amoniaco concentrado al 1 %). Las fracciones apropiadas se evaporan al vacío. Rendimiento: 6,6 g (60 %) de isómero cis y 2 g (18 %) de isómero trans.

Alternativamente, la trans-dibencil-4-morfolino-ciclohexilamina se puede preparar mediante el siguiente procedimiento: se disuelven 33 g (112 mmol) de 4-dibencilciclohexanona en 300 ml de MeOH, combinados con 17,4 g (250 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y se agitó durante 4 h a 60 °C. El disolvente se evapora al vacío, se combina con 500 ml de agua y 50 g de carbonato potásico y se extrae dos veces con 300 ml de diclorometano. La fase orgánica se seca, se evapora al vacío, el residuo se cristaliza en éter de petróleo, se disuelve en 1,5 l de EtOH y se calienta a 70 °C. Se agregan por lotes 166 g de sodio y se lleva a refljo hasta que se disuelve el sodio. El disolvente se elimina al vacío, el residuo se combina con 100 ml de agua y se extrae dos veces con 400 ml de éter. La fase orgánica se lava con agua, se seca, se evapora al vacío y el isómero trans se aísla usando una columna (aproximadamente 1,5 L de gel de sílice; aproximadamente 2 L de acetato de etilo 80/metanol 20 + amoníaco concentrado al 2 %). Rendimiento: 12,6 g (41,2 %).

Se disuelven 6,8 g (23 mmol) de trans-1-amino-4-dibencilaminociclohexano en 90 ml de DMF y se agitan durante 8 h a 100 °C con 5 ml (42 mmol) de 2,2'-dicloroetiléter y 5 g de carbonato de potasio. Después de enfriar, se agregan 30 ml de agua, los cristales precipitados se filtran con succión y se purifican a través de una columna corta (aproximadamente 20 ml de gel de sílice, aproximadamente 100 ml de acetato de etilo). El residuo se cristaliza en metanol y HCl concentrado como diclorhidrato. Rendimiento: 7,3 g (72,4 %).

Trans-4-morfolino-ciclohexilamina

Se disuelven 7,2 g (16,4 mmol) de trans-dibencil-4-morfolino-ciclohexilamina en 100 ml de MeOH y se hidrogenan en 1,4 g de Pd/C (10 %) a 30-50 °C. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se cristaliza en etanol y HCl concentrado. Rendimiento: 3,9 g (93 %).

El isómero cis se puede preparar de manera análoga.

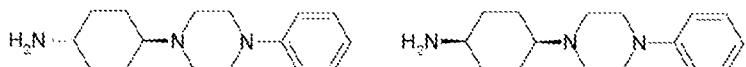
Cis- y trans-4-piperidino-ciclohexilaminaTrans-dibencil-4-piperidino-ciclohexilamina

Se disuelven 2,0 g (6,8 mmol) de trans-1amino-4-dibencilaminociclohexano (véase el ejemplo 2) en 50 ml de DMF y se agita durante 48 h a RT con 1,6 g (7 mmol) de 1,5-dibromopentano y 2 g de carbonato de potasio. La mezcla se enfriá, se combina con agua, se extrae dos veces con 100 ml de diclorometano, se seca y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se purifica en una columna (aproximadamente 100 ml de gel de sílice, aproximadamente 500 ml de acetato de etilo 80/metanol 20 + amoniaco concentrado al 1 %). Las fracciones deseadas se evaporan al vacío y se cristalizan en éter de petróleo. Rendimiento: 1,2 g (49 %).

Trans-4-piperidino-ciclohexilamina

Se disuelven 1,7 g (4,8 mmol) de trans-dibencil-4-piperidino-ciclohexilamina en 35 ml de MeOH y se hidrogenan en 350 mg de Pd/C (10 %) a 20 °C. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se cristaliza en etanol y HCl concentrado. Rendimiento: 1,1 g (78 %).

El isómero cis se puede preparar de manera análoga.

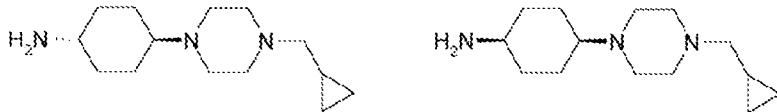
Cis- y trans-4-(4-fenil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina

Se disuelven 4,1 g (25,3 mmol) de 4-dibencilciclohexanona en 50 ml de diclorometano y se agitan durante 12 h a RT con 7,4 g (25,3 mmol) de N-fenilpiperazina y 7,4 g (35 mmol) de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. A continuación se agregan agua y carbonato potásico, se separa la fase orgánica, se seca y se elimina el disolvente al vacío. El residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo 80/metanol 20 + amoniaco concentrado al 0,5 %). Rendimiento: 1,7 g (15,8 %) de isómero cis y 0,27 (2,5 %) de isómero trans.

Trans-4-(4-fenil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina

Se disuelven 270 mg (0,61 mmol) de trans-dibencil-[4-(4-fenil-piperazin-1-il)-ciclohexil]-amina en 5 ml de MeOH y se hidrogenan en 40 mg de Pd/C. (10 %) a 20-30 °C. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se cristaliza en etanol y HCl concentrado. Rendimiento: 110 mg (69 %).

5 El isómero cis se puede preparar de manera análoga.

Cis- y trans-4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina

10 Se disuelven 9,8 g (33,4 mmol) de 4-dibencilciclohexanona en 100 ml de diclorometano y se agitan durante 12 h a RT con 5,6 g (40 mmol) de N-ciclopropilmetilpiperazina y 8,5 g (40 mmol) de NaBH(OAc)₃. A continuación se agregan agua y carbonato potásico, se separa la fase orgánica, se seca y se elimina el disolvente al vacío. El residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice (aproximadamente 50 ml de gel de sílice, aproximadamente 3 litros de acetato de etilo 95/metanol 5 + amoniaco concentrado al 0,25 %). Las fracciones apropiadas se evaporan al vacío. El compuesto cis que eluyó más rápido cristalizó en acetato de etilo. El compuesto trans se cristaliza en etanol + HCl concentrado. Rendimiento: 8,5 g (61 %) de isómero cis y 2,2 (13 %) de isómero trans.

15 Cis-4-(4-ciclopropil metil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina

Se disuelven 8,5 g (20 mmol) de cis-dibencil-[4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-ciclohexil]-amina en 170 ml de MeOH y se hidrogenan en 1,7 g de Pd/C (10 %) a 30-50 °C. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se cristaliza en etanol y HCl concentrado. Rendimiento: 4,4 g (91 %).

El isómero trans se puede preparar de forma análoga.

Síntesis de los ejemplosEjemplo 152 (no forma parte de la invención)

Se disuelven 0,15 g del compuesto Z10, 0,14 g de TBTU y 0,13 ml de DIPEA en diclorometano y se agitan durante 20 minutos a 25 °C. Luego se agregan 90 µl de 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina y se agita durante 2 horas más a 25 °C. Luego se diluye la solución con diclorometano y se extrae con agua. El producto se precipita agregando éter de petróleo, éter y acetato de etilo a la fase orgánica. Rendimiento: 0,16 g de sólido de color beige.

Ejemplo 164 (no forma parte de la invención)

30 Se disuelven 0,10 g del compuesto Z10, 0,1 g de TBTU, 0,08 ml de DIPEA en 4 ml de diclorometano y se agitan durante 20 minutos a 25 °C. Luego se agregan 44 µl de dimetilaminopropilamina y se agita durante 2 horas más a 25 °C. Luego se diluye la solución con diclorometano y se extrae con agua. El producto se precipita agregando éter de petróleo, éter y acetona a la fase orgánica. Rendimiento: 0,08 g de sólido de color amarillo.

Ejemplo 242 (no forma parte de la invención)

35 Se disuelven 0,15 g del compuesto Z10, 0,14 g de TBTU, 0,13 ml de DIPEA en 5 ml de diclorometano y se agitan durante 20 minutos a 25 °C. Luego se agregan 75 µl de 1-(2-aminoethyl)piperidina y se agita durante 2 horas más a 25 °C. Luego se diluye la solución con diclorometano y se extrae con agua. El producto se precipita agregando éter de petróleo, éter y acetona a la fase orgánica. Rendimiento: 0,14 g de sólido de color amarillo.

Ejemplo 188 (no forma parte de la invención)

40 Se disuelven 0,1 g del compuesto Z2, 0,09 g de TBTU, 0,05 ml de DIPEA en 15 ml de diclorometano y se agitan durante 20 minutos a 25 °C. Luego se agregan 33 mg de 1-metil-4-aminopiperidina y la mezcla se agita durante 3 horas más a 25 °C. La solución se extrae con 20 ml de agua y luego se evapora al vacío. El producto se cristaliza con éter. Rendimiento: 0,047 g de cristales de color blanco.

Ejemplo 203 (no forma parte de la invención)

45 Se disuelven 0,1 g del compuesto Z2, 0,09 g de TBTU, 0,5 ml de DIPEA en 15 ml de diclorometano y se agitan durante 30 minutos a 25 °C. Luego se agregan 50 mg de 4-amino-1-bencilpiperidina y la mezcla se agita durante 3 horas más a 25 °C. La solución se extrae con 20 ml de agua y luego se evapora al vacío. Luego se analiza por cromatografía el residuo sobre gel de sílice y el producto aislado se cristaliza con éter. Rendimiento: 0,015 g de cristales de color blanco.

Ejemplo 94 (no forma parte de la invención)

Se disuelven 0,17 g del compuesto Z1, 0,19 g de TBTU, 0,11 ml de DIPEA en 50 ml de diclorometano y se agitan durante 30 minutos a 25 °C. Luego se agregan 63 mg de 1-metil-4-aminopiperidina y la mezcla se agita durante 17 horas más a 25 °C. A la solución se le agregan 50 ml de agua y 1 g de carbonato potásico y la fase orgánica se separa usando un cartucho de separación de fases y luego se evapora al vacío. Luego el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y el producto purificado se cristaliza con éter. Rendimiento: 0,1 g de cristales de color blanco.

Ejemplo 95 (no forma parte de la invención)

Se disuelven 0,17 g del compuesto Z1, 0,19 g de TBTU, 0,11 ml de DIPEA en 50 ml de diclorometano y se agitan durante 30 minutos a 25 °C. Luego se agregan 77 mg de exo-3-β-aminotropano y la mezcla se agita durante 17 horas más a 25 °C. A la solución se le agregan 50 ml de agua y 1 g de carbonato potásico y la fase orgánica se separa usando un cartucho de separación de fases y luego se evapora al vacío. Luego el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y el producto purificado se cristaliza con éter. Rendimiento: 0,03 g de cristales de color blanco.

15 Ejemplo 46

Se disuelven 0,15 g del compuesto Z3, 0,12 g de TBTU, 0,12 ml de DIPEA en 5 ml de diclorometano y se agitan durante 30 minutos a 25 °C. Luego se agregan 50 mg de 1-metil-4-aminopiperidina y la mezcla se agita durante 2,5 horas más a 25 °C. A continuación, se extrae la solución con agua y después se evapora. El residuo se disuelve en acetato de etilo caliente y se cristaliza en éter y éter de petróleo. Rendimiento: 0,025 g de cristales de color blanco.

20 Ejemplo 80 (no forma parte de la invención)

Se disuelven 0,2 g del compuesto Z8, 0,2 g de TBTU y 0,1 ml de DIPEA en 10 ml de diclorometano y se agitan durante 30 minutos a 25 °C. Luego se agregan 100 mg de 1-metil-4-aminopiperidina y la mezcla se agita durante 17 horas más a 25 °C. A continuación, se extrae la solución con una solución diluida de carbonato potásico y se evapora. El residuo se cristaliza con éter. Rendimiento: 0,12 g de cristales de color blanco.

25 Ejemplo 190 (no forma parte de la invención)

Se disuelven 0,2 g del compuesto Z8, 0,2 g de TBTU y 0,3 ml de DIPEA en 5 ml de diclorometano y se agitan durante 1 h a 25 °C. Luego se agregan 0,13 g de 4-amino-1-bencilpiperidina y la mezcla se agita durante una hora más a 25 °C. Luego la solución se diluye con 10 ml de cloruro de metileno y se extrae con 20 ml de agua. Luego el producto se purifica sobre gel de sílice y se cristaliza en acetato de etilo y éter. Rendimiento: 0,23 g del compuesto Z8.

30 Se disuelven 0,23 g de bencilamina Z8 en 10 ml de metanol, se combinan con 50 mg de Pd/C y se hidrogenan a 3 bar durante 3 h a 25 °C. Agregando éter de petróleo y acetato de etilo se producen cristales de color blanco. Éstos se analizan por cromatografía sobre gel de sílice y se cristalizan en acetato de etilo y éter. Rendimiento: 0,075 g de cristales de color blanco.

35 Ejemplo 196 (no forma parte de la invención)

Se disuelven 0,1 g del compuesto Z10, 0,09 g de TBTU y 0,3 ml de DIPEA en 4 ml de diclorometano y se agitan durante 20 minutos a 25 °C. Luego se agregan 67 mg de amina xx y se agita durante 2 horas más a 25 °C. Luego se diluye la solución con diclorometano y se extrae con agua. A continuación, se analiza por cromatografía sobre gel de sílice y el residuo se disuelve en acetona, se combina con HCl etéreo y se aísla el precipitado formado. Rendimiento: 0,09 g de sólido de color amarillo claro.

40 Ejemplo 166 (no forma parte de la invención)

Se disuelven 0,1 g del compuesto Z10, 0,11 g de TBTU y 0,14 ml de DIPEA en 2 ml de dimetilformamida y se agitan durante 3 h a 50 °C. Luego se agregan 55 mg de 4-morfolinometilfenilamina. Luego se enfriá la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente en 17 h. Luego se elimina la dimetilformamida al vacío, el residuo se recoge en diclorometano y se extrae con agua. A continuación, se analiza por cromatografía sobre gel de sílice y el producto se cristaliza en acetato de etilo y éter. Rendimiento: 0,06 g de cristales amarillentos.

45 Ejemplo 81 (no forma parte de la invención)

Se disuelven 0,2 g del compuesto Z4, 0,2 g de TBTU y 0,1 ml de DIPEA en 10 ml de diclorometano y se agitan durante 30 minutos a 25 °C. Luego se agregan 0,1 g de 1-metil-4-aminopiperidina y la mezcla se agita durante 17 horas más a 25 °C. A continuación, se extrae la solución con una solución acuosa de carbonato potásico y después se evapora. El producto se cristaliza con éter. Rendimiento: 0,16 g de cristales de color blanco.

Ejemplo 162 (no forma parte de la invención)

Se disuelven 0,1 g del compuesto Z5, 0,07 g de TBTU y 0,15 ml de DIPEA en 5 ml de diclorometano y se agitan durante 20 minutos a 25 °C. Luego se agregan 0,04 g de 1-metil-4-aminopiperidina y la mezcla se agita durante 2 horas más a 25 °C. Luego la solución se diluye con 15 ml de diclorometano y se extrae con 20 ml de agua. El residuo se disuelve en MeOH y acetona, se combina con 1 ml de HCl etéreo y se evapora. Se obtiene un producto cristalino utilizando éter, acetato de etilo y un poco de MeOH. Rendimiento: 0,1 g de cristales de color blanco.

Ejemplo 88 (no forma parte de la invención)

Se disuelven 0,1 g del compuesto Z6, 0,12 g de TBTU, 0,12 ml de DIPEA en 10 ml de diclorometano y se agitan durante 30 minutos a 25 °C. Luego se agregan 0,04 g de 1-metil-4-aminopiperidina y la mezcla se agita durante 2 horas más a 25 °C. Luego la solución se diluye con 10 ml de diclorometano y se extrae con 10 ml de agua. Se produce un producto cristalino utilizando éter, acetato de etilo y éter de petróleo. Rendimiento: 0,6 g de cristales de color blanco.

Ejemplo 89 (no forma parte de la invención)

Se disuelven 0,1 g del compuesto Z6, 0,08 g de TBTU, 0,08 ml de DIPEA en 10 ml de diclorometano y se agitan durante 30 minutos a 25 °C. Luego se agregan 37 µl de N,N-dimetilneopentanodiamina y la mezcla se agita durante 2 horas más a 25 °C. Luego la solución se diluye con 10 ml de diclorometano y se extrae con 10 ml de agua. A continuación, se analiza por cromatografía el producto sobre gel de sílice y se cristaliza en acetato de etilo, éter y éter de petróleo. Rendimiento: 0,005 g de cristales de color blanco.

Ejemplo 26 (no forma parte de la invención)

Se disuelven 0,15 g del compuesto Z7, 0,16 g de TBTU, 1 ml de DIPEA en 5 ml de diclorometano y se agitan durante 30 minutos a 25 °C. Luego se agregan 0,1 g de 4-morfolinociclohexilamina y la mezcla se agita durante 17 horas más a 25 °C. Luego se combina el residuo con 10 ml de solución de carbonato potásico al 10 %, se aísla el precipitado y se lava con agua. Luego se disuelve en diclorometano y se evapora nuevamente. El producto se cristaliza en acetato de etilo. Rendimiento: 0,1 g de cristales de color blanco.

Ejemplo 9 (no forma parte de la invención)

Se disuelven 150 mg del compuesto Z9 y 93 mg de amina en 5 ml de diclorometano y se agitan con 160 mg de TBTU y 1 ml de DIPEA durante 12 h a RT. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se combina con 10 ml de solución de carbonato potásico al 10 %. El precipitado se filtra con succión, se lava con agua, se recoge en diclorometano, se seca y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se cristaliza en acetato de etilo. Rendimiento: 82,0 mg.

Ejemplo 16 (no forma parte de la invención)

Se disuelven 150 mg del compuesto Z8 y 73 mg de trans-4-piperidino-ciclohexilamina en 5 ml de diclorometano y se agitan con 160 mg (0,50 mmol) de TBTU y 1 ml de DIPEA durante 12 h a RT. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se combina con 10 ml de solución de carbonato potásico al 10 %. El precipitado se filtra con succión, se lava con agua, se recoge en diclorometano, se seca y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se cristaliza en acetato de etilo. Rendimiento: 87,0 mg.

Ejemplo 37 (no forma parte de la invención)

Se disuelven 100 mg del compuesto Z9 y 42 mg de 3-amino-1-etil-pirrolidina en 10 ml de diclorometano y se agitan con 90 mg de TBTU y 0,5 ml de DIPEA durante 12 h a RT. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se combina con 10 ml de solución de carbonato potásico al 10 %. El precipitado se filtra con succión, se lava con agua, se recoge en diclorometano, se seca y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se cristaliza en acetato de etilo/éter de petróleo. Rendimiento: 24,0 mg.

Ejemplo 120 (no forma parte de la invención)

Se disuelven 100 mg del compuesto Z11 y 73 mg de 4-amino-1-tetrahidro-4H-piran-4-il-piperidina en 10 ml de diclorometano y se agitan con 90 mg de TBTU y 0,5 ml de DIPEA durante 1 h a RT. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se combina con 10 ml de solución de carbonato potásico al 10 %. El precipitado se filtra con succión, se lava con agua, se recoge en diclorometano, se seca y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se cristaliza en acetato de etilo/éter de petróleo. Rendimiento: 89 mg.

Ejemplo 212 (no forma parte de la invención)

Se disuelven 150 mg del compuesto Z5 y 150 mg de trans-4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina (como clorhidrato) en 5 ml de diclorometano y se agitan con 160 mg de TBTU y 2 ml de DIPEA durante 2 h a RT.

El disolvente se elimina al vacío y el residuo se combina con 10 ml de solución de carbonato potásico al 10 %. El precipitado se filtra con succión, se lava con agua, se recoge en diclorometano, se seca y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se purifica sobre una columna (20 ml de gel de sílice, 300 ml de acetato de etilo 90/metanol 10 + amoniaco concentrado al 2 %). Las fracciones apropiadas se evaporan al vacío y se cristalizan en acetato de etilo. Rendimiento: 140 mg.

5

Ejemplo 232 (no forma parte de la invención)

Se disuelven 390 mg del compuesto Z 11 y 240 mg de trans-4-(4-tbutiloxicarbonil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina en 2,5 ml de NMP y se agitan con 482 mg de TBTU y 1 ml de trietilamina durante 2 h a RT. Luego se agregan 100 ml de agua y 200 mg de carbonato de potasio, el precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se purifica a través de una columna de gel de sílice. Las fracciones apropiadas se evaporan al vacío, se disuelven en 2 ml de diclorometano, se combinan con 2 ml de ácido trifluoroacético y se agitan durante 2 h a RT, se combinan con otros 100 ml de agua y 200 mg de carbonato potásico y el precipitado se filtra con succión y se lava con agua. Luego el precipitado se purifica a través de una columna de gel de sílice. Las fracciones apropiadas se evaporan al vacío y el residuo se cristaliza en etanol y ácido clorhídrico concentrado. Rendimiento: 95 mg.

10

Ejemplo 213 (no forma parte de la invención)

Se disuelven 60 mg del compuesto del ejemplo 232 en 10 ml de acetato de etilo y se agitan con 1 ml de anhídrido acético y 1 ml de trietilamina durante 30 min. a RT. El disolvente se elimina al vacío, el residuo se combina con agua y amoniaco, los cristales precipitados se filtran con succión y se lavan con agua y un poco de acetona fría. Rendimiento: 40 mg.

15

Ejemplo 218 (no forma parte de la invención)

Se disolvieron 1,2 g del compuesto Z9 y 0,5 g de 1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilamina en 20 ml de diclorometano y se agitaron con 1,28 g de TBTU y 4 ml de trietilamina durante 12 h a RT. Luego se agregan 50 ml de agua y 0,5 g de carbonato potásico, la fase orgánica se separa, se seca y se evapora al vacío. El residuo se cristaliza en acetato de etilo, se combina con 25 ml de ácido clorhídrico 1 N y 20 ml de metanol y se agita durante 30 min a 50 °C. El metanol se elimina al vacío, el precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca.

20

El residuo se recoge en 20 ml de diclorometano, se agita con 0,5 g de tiomorfolina y 0,5 g de NaBH(OAc)₃ durante 12 h a RT. A continuación, se agregan agua y carbonato potásico, se separa la fase orgánica, se seca y se elimina el disolvente al vacío. El residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice. Las fracciones correspondientes se evaporan al vacío y el clorhidrato se precipita con HCl etéreo. Rendimiento: 86 mg de isómero trans; polvo amorfó.

25

Ejemplo 187 (no forma parte de la invención)

Se combinan 200 mg del compuesto Z3 en 5 ml de diclorometano con 0,1 ml de diisopropiletilamina y 180 mg de TBTU y se agitan durante 30 min. Luego se agregan 191 mg de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se combina con agua y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente: diclorometano/metanol 100:7).

30

Rendimiento: 128 mg (cristales de color amarillo claro).

35

Los compuestos de fórmula (I) enumerados en la tabla 2, entre otros, se obtienen de manera análoga al procedimiento descrito anteriormente. Las abreviaturas X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ utilizadas en la Tabla 2 indican en cada caso un enlace a una posición en la fórmula general mostrada en la tabla 2 en lugar de los grupos correspondientes R¹, R², R³, R⁴ y L-R⁵.

40

Tabla 2. (sólo los compuestos 46 y 110 son parte de la invención)

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²		R ³	R ⁴	L _m R _m
			R	X ₂ —CH ₃			
1	H	X ₂ —CH ₃	R	X ₂ —CH ₃	X ₂	X ₄ —O—CH ₃	X ₂ —CH ₃
2	H	X ₂ —CH ₃	R	X ₂ —CH ₃	X ₂	X ₄ —O—CH ₃	X ₂ —CH ₃
3	H	X ₂ —CH ₃	R	X ₂ —CH ₃	X ₂	H	X ₂ —CH ₃
4	H	X ₂ —CH ₃	R	X ₂ —CH ₃	X ₂	H	X ₂ —CH ₃
5	H	X ₂ —CH ₃	R	X ₂ —CH ₃	X ₂	X ₄ —O—CH ₃	X ₂ —CH ₃

(Continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²	R ³	R ⁴	L _n R _m
6	H		R			
7	H		R			
8	H		R			
9	H		R			

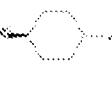
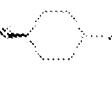
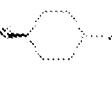
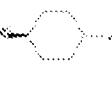
(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²	R ³	R ⁴	L _n R ⁵
						Config. R ¹ o R ²
10	H		R		H	
11	H		R		H	
12	H		R		H	
13	H		R			

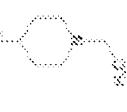
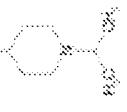
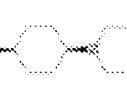
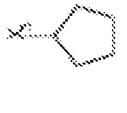
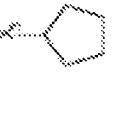
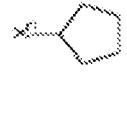
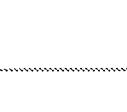
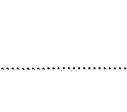
(Continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²	R ³		R ⁴	
				R	H	R	H
14	H		Config. R ¹				
15	H		Config. R ¹				
16	H		Config. R ¹				
17	H		Config. R ¹				

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ₂	Config. R ¹ o R ²	R ₃	R ₄	R ₅ o R ₆
18	H				H	
19	H					
20	H					
21	H					
						

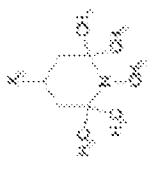
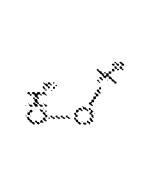
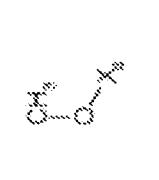
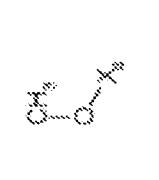
(continuación)

Ejemplo	R^1	R^2	Config. R^1 o R^2	R^3	R^4	$L_6 R^5_m$	
						R^1	R^2
23	R^1	CH_3	R^1	R	R		
24	R^1	CH_3	R^1	R	R		
25	R^1	CH_3	R^1	R	R		
							
							
							
							
							
							
							
							
							
							
							
							

(continuation)

Ejemplo	R ³	R ⁶	R ⁷	C ₆ H ₅ R ¹ R ²		R ³	R ⁴
				R ¹	R ²		
26	R						
27	R						
28	R						
29	R						

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Carbonyl R ¹ o R ²	R ³	R ⁴	L _n R ⁵ _m
30	H		R			
31	H		R			
32	H		R			
33	H		R			

CONVERSATION

Exemplo	R^1	R^2	Config.	R^1 o R^2	R^3	R^4	L_nR^5
34	H	$X_2^2-CH_3$			X_2^2	$X_2^2-O-CH_3$	
35	H	$X_2^2-CH_3$			X_2^2	$X_2^2-O-CH_3$	
36	H	$X_2^2-CH_3$			X_2^2	$X_2^2-O-CH_3$	
37	H	$X_2^2-CH_3$			X_2^2	$X_2^2-O-CH_3$	

(continuation)

Example	R ₁	R ₂	Centg R ₁ o R ₂	R ₃	R ₄	Centg R ₄ o R ₅
38						
39						
40						
41						

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
42	H	X_2-CH_3		X_2	CH_3-O-X_2	X_2-O-CH_3
43	X_1-CH_3	X_2-CH_3		X_2	H_3C-O-X_2	X_2-O-CH_3
44	H			X_2	H	X_2-O-CH_3
45	H	CH_3		X_2	H_3C-O-X_2	X_2-O-CH_3

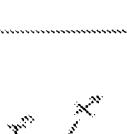
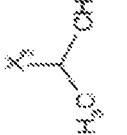
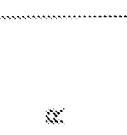
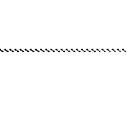
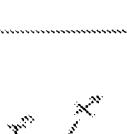
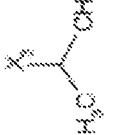
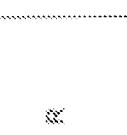
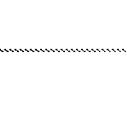
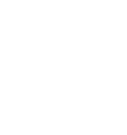
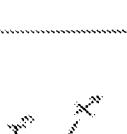
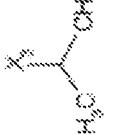
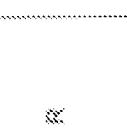
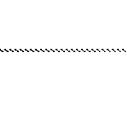
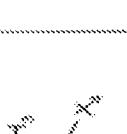
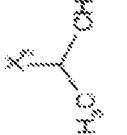
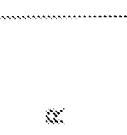
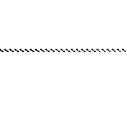
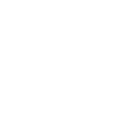
(continuación)

Ejemplos	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
48	H						
47	H						
49	H						
49	H						

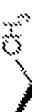
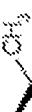
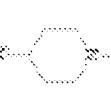
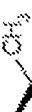
(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ³ o R ²	R ³	R ⁴	L _n R _m ⁵
60	H		Config. R ¹ o R ²			
61	H		Config. R ¹ o R ²			
62	H		Config. R ¹ o R ²			
63	H		Config. R ¹ o R ²			

(continuación)

Ejemplo	R ₁	R ₂	Configuración R ¹ o R ²		R ₃	R ⁴	R ₅	R ₆	
			Confg. R ¹ o R ²	Confg. R ¹ o R ²					
64	H								
65	H								
66	H								
67	H								

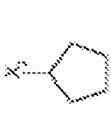
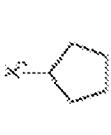
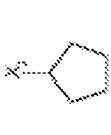
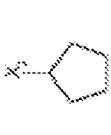
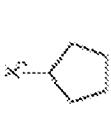
{continuación}

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ₁ o R ₂	R ³	R ⁴	L _n R _m
58	H		CH ₃	R		
59	H		CH ₃	R		
60	H		CH ₃	R		
61			CH ₃			

(continuación)

Ejemplo	R¹	R²	Config. R¹ o R²	R₃	R⁴	R₅	R₆	R₇	R₈	R₉	R₁₀	R₁₁	R₁₂	R₁₃	R₁₄	R₁₅	R₁₆	R₁₇	R₁₈	R₁₉	R₂₀	R₂₁	R₂₂	R₂₃	R₂₄	R₂₅	R₂₆	R₂₇	R₂₈	R₂₉	R₃₀	R₃₁	R₃₂	R₃₃	R₃₄	R₃₅	R₃₆	R₃₇	R₃₈	R₃₉	R₄₀	R₄₁	R₄₂	R₄₃	R₄₄	R₄₅	R₄₆	R₄₇	R₄₈	R₄₉	R₅₀	R₅₁	R₅₂	R₅₃	R₅₄	R₅₅	R₅₆	R₅₇	R₅₈	R₅₉	R₆₀	R₆₁	R₆₂	R₆₃	R₆₄	R₆₅	R₆₆	R₆₇	R₆₈	R₆₉	R₇₀	R₇₁	R₇₂	R₇₃	R₇₄	R₇₅	R₇₆	R₇₇	R₇₈	R₇₉	R₈₀	R₈₁	R₈₂	R₈₃	R₈₄	R₈₅	R₈₆	R₈₇	R₈₈	R₈₉	R₉₀	R₉₁	R₉₂	R₉₃	R₉₄	R₉₅	R₉₆	R₉₇	R₉₈	R₉₉	R₁₀₀	R₁₀₁	R₁₀₂	R₁₀₃	R₁₀₄	R₁₀₅	R₁₀₆	R₁₀₇	R₁₀₈	R₁₀₉	R₁₁₀	R₁₁₁	R₁₁₂	R₁₁₃	R₁₁₄	R₁₁₅	R₁₁₆	R₁₁₇	R₁₁₈	R₁₁₉	R₁₂₀	R₁₂₁	R₁₂₂	R₁₂₃	R₁₂₄	R₁₂₅	R₁₂₆	R₁₂₇	R₁₂₈	R₁₂₉	R₁₃₀	R₁₃₁	R₁₃₂	R₁₃₃	R₁₃₄	R₁₃₅	R₁₃₆	R₁₃₇	R₁₃₈	R₁₃₉	R₁₄₀	R₁₄₁	R₁₄₂	R₁₄₃	R₁₄₄	R₁₄₅	R₁₄₆	R₁₄₇	R₁₄₈	R₁₄₉	R₁₅₀	R₁₅₁	R₁₅₂	R₁₅₃	R₁₅₄	R₁₅₅	R₁₅₆	R₁₅₇	R₁₅₈	R₁₅₉	R₁₆₀	R₁₆₁	R₁₆₂	R₁₆₃	R₁₆₄	R₁₆₅	R₁₆₆	R₁₆₇	R₁₆₈	R₁₆₉	R₁₇₀	R₁₇₁	R₁₇₂	R₁₇₃	R₁₇₄	R₁₇₅	R₁₇₆	R₁₇₇	R₁₇₈	R₁₇₉	R₁₈₀	R₁₈₁	R₁₈₂	R₁₈₃	R₁₈₄	R₁₈₅	R₁₈₆	R₁₈₇	R₁₈₈	R₁₈₉	R₁₉₀	R₁₉₁	R₁₉₂	R₁₉₃	R₁₉₄	R₁₉₅	R₁₉₆	R₁₉₇	R₁₉₈	R₁₉₉	R₂₀₀	R₂₀₁	R₂₀₂	R₂₀₃	R₂₀₄	R₂₀₅	R₂₀₆	R₂₀₇	R₂₀₈	R₂₀₉	R₂₁₀	R₂₁₁	R₂₁₂	R₂₁₃	R₂₁₄	R₂₁₅	R₂₁₆	R₂₁₇	R₂₁₈	R₂₁₉	R₂₂₀	R₂₂₁	R₂₂₂	R₂₂₃	R₂₂₄	R₂₂₅	R₂₂₆	R₂₂₇	R₂₂₈	R₂₂₉	R₂₃₀	R₂₃₁	R₂₃₂	R₂₃₃	R₂₃₄	R₂₃₅	R₂₃₆	R₂₃₇	R₂₃₈	R₂₃₉	R₂₄₀	R₂₄₁	R₂₄₂	R₂₄₃	R₂₄₄	R₂₄₅	R₂₄₆	R₂₄₇	R₂₄₈	R₂₄₉	R₂₅₀	R₂₅₁	R₂₅₂	R₂₅₃	R₂₅₄	R₂₅₅	R₂₅₆	R₂₅₇	R₂₅₈	R₂₅₉	R₂₆₀	R₂₆₁	R₂₆₂	R₂₆₃	R₂₆₄	R₂₆₅	R₂₆₆	R₂₆₇	R₂₆₈	R₂₆₉	R₂₇₀	R₂₇₁	R₂₇₂	R₂₇₃	R₂₇₄	R₂₇₅	R₂₇₆	R₂₇₇	R₂₇₈	R₂₇₉	R₂₈₀	R₂₈₁	R₂₈₂	R₂₈₃	R₂₈₄	R₂₈₅	R₂₈₆	R₂₈₇	R₂₈₈	R₂₈₉	R₂₉₀	R₂₉₁	R₂₉₂	R₂₉₃	R₂₉₄	R₂₉₅	R₂₉₆	R₂₉₇	R₂₉₈	R₂₉₉	R₃₀₀	R₃₀₁	R₃₀₂	R₃₀₃	R₃₀₄	R₃₀₅	R₃₀₆	R₃₀₇	R₃₀₈	R₃₀₉	R₃₁₀	R₃₁₁	R₃₁₂	R₃₁₃	R₃₁₄	R₃₁₅	R₃₁₆	R₃₁₇	R₃₁₈	R₃₁₉	R₃₂₀	R₃₂₁	R₃₂₂	R₃₂₃	R₃₂₄	R₃₂₅	R₃₂₆	R₃₂₇	R₃₂₈	R₃₂₉	R₃₃₀	R₃₃₁	R₃₃₂	R₃₃₃	R₃₃₄	R₃₃₅	R₃₃₆	R₃₃₇	R₃₃₈	R₃₃₉	R₃₄₀	R₃₄₁	R₃₄₂	R₃₄₃	R₃₄₄	R₃₄₅	R₃₄₆	R₃₄₇	R₃₄₈	R₃₄₉	R₃₅₀	R₃₅₁	R₃₅₂	R₃₅₃	R₃₅₄	R₃₅₅	R₃₅₆	R₃₅₇	R₃₅₈	R₃₅₉	R₃₆₀	R₃₆₁	R₃₆₂	R₃₆₃	R₃₆₄	R₃₆₅	R₃₆₆	R₃₆₇	R₃₆₈	R₃₆₉	R₃₇₀	R₃₇₁	R₃₇₂	R₃₇₃	R₃₇₄	R₃₇₅	R₃₇₆	R₃₇₇	R₃₇₈	R₃₇₉	R₃₈₀	R₃₈₁	R₃₈₂	R₃₈₃	R₃₈₄	R₃₈₅	R₃₈₆	R₃₈₇	R₃₈₈	R₃₈₉	R₃₉₀	R₃₉₁	R₃₉₂	R₃₉₃	R₃₉₄	R₃₉₅	R₃₉₆	R₃₉₇	R₃₉₈	R₃₉₉	R₄₀₀	R₄₀₁	R₄₀₂	R₄₀₃	R₄₀₄	R₄₀₅	R₄₀₆	R₄₀₇	R₄₀₈	R₄₀₉	R₄₁₀	R₄₁₁	R₄₁₂	R₄₁₃	R₄₁₄	R₄₁₅	R₄₁₆	R₄₁₇	R₄₁₈	R₄₁₉	R₄₂₀	R₄₂₁	R₄₂₂	R₄₂₃	R₄₂₄	R₄₂₅	R₄₂₆	R₄₂₇	R₄₂₈	R₄₂₉	R₄₃₀	R₄₃₁	R₄₃₂	R₄₃₃	R₄₃₄	R₄₃₅	R₄₃₆	R₄₃₇	R₄₃₈	R₄₃₉	R₄₄₀	R₄₄₁	R₄₄₂	R₄₄₃	R₄₄₄	R₄₄₅	R₄₄₆	R₄₄₇	R₄₄₈	R₄₄₉	R₄₅₀	R₄₅₁	R₄₅₂	R₄₅₃	R₄₅₄	R₄₅₅	R₄₅₆	R₄₅₇	R₄₅₈	R₄₅₉	R₄₆₀	R₄₆₁	R₄₆₂	R₄₆₃	R₄₆₄	R₄₆₅	R₄₆₆	R₄₆₇	R₄₆₈	R₄₆₉	R₄₇₀	R₄₇₁	R₄₇₂	R₄₇₃	R₄₇₄	R₄₇₅	R₄₇₆	R₄₇₇	R₄₇₈	R₄₇₉	R₄₈₀	R₄₈₁	R₄₈₂	R₄₈₃	R₄₈₄	R₄₈₅	R₄₈₆	R₄₈₇	R₄₈₈	R₄₈₉	R₄₉₀	R₄₉₁	R₄₉₂	R₄₉₃	R₄₉₄	R₄₉₅	R₄₉₆	R₄₉₇	R₄₉₈	R₄₉₉	R₅₀₀	R₅₀₁	R₅₀₂	R₅₀₃	R₅₀₄	R₅₀₅	R₅₀₆	R₅₀₇	R₅₀₈	R₅₀₉	R₅₁₀	R₅₁₁	R₅₁₂	R₅₁₃	R₅₁₄	R₅₁₅	R₅₁₆	R₅₁₇	R₅₁₈	R₅₁₉	R₅₂₀	R₅₂₁	R₅₂₂	R₅₂₃	R₅₂₄	R₅₂₅	R₅₂₆	R₅₂₇	R₅₂₈	R₅₂₉	R₅₃₀	R₅₃₁	R₅₃₂	R₅₃₃	R₅₃₄	R₅₃₅	R₅₃₆	R₅₃₇	R₅₃₈	R₅₃₉	R₅₄₀	R₅₄₁	R₅₄₂	R₅₄₃	R₅₄₄	R₅₄₅	R₅₄₆	R₅₄₇	R₅₄₈	R₅₄₉	R₅₅₀	R₅₅₁	R₅₅₂	R₅₅₃	R₅₅₄	R₅₅₅	R₅₅₆	R₅₅₇	R₅₅₈	R₅₅₉	R₅₆₀	R₅₆₁	R₅₆₂	R₅₆₃	R₅₆₄	R₅₆₅	R₅₆₆	R₅₆₇	R₅₆₈	R₅₆₉	R₅₇₀	R₅₇₁	R₅₇₂	R₅₇₃	R₅₇₄	R₅₇₅	R₅₇₆	R₅₇₇	R₅₇₈	R₅₇₉	R₅₈₀	R₅₈₁	R₅₈₂	R₅₈₃	R₅₈₄	R₅₈₅	R₅₈₆	R₅₈₇	R₅₈₈	R₅₈₉	R₅₉₀	R₅₉₁	R₅₉₂	R₅₉₃	R₅₉₄	R₅₉₅	R₅₉₆	R₅₉₇	R₅₉₈	R₅₉₉	R₆₀₀	R₆₀₁	R₆₀₂	R₆₀₃	R₆₀₄	R₆₀₅	R₆₀₆	R₆₀₇	R₆₀₈	R₆₀₉	R₆₁₀	R₆₁₁	R₆₁₂	R₆₁₃	R₆₁₄	R₆₁₅	R₆₁₆	R₆₁₇	R₆₁₈	R₆₁₉	R₆₂₀	R₆₂₁	R₆₂₂	R₆₂₃	R₆₂₄	R₆₂₅	R₆₂₆	R₆₂₇	R₆₂₈	R₆₂₉	R₆₃₀	R₆₃₁	R₆₃₂	R₆₃₃	R₆₃₄	R₆₃₅	R₆₃₆	R₆₃₇	R₆₃₈	R₆₃₉	R₆₄₀	R₆₄₁	R₆₄₂	R₆₄₃	R₆₄₄	R₆₄₅	R₆₄₆	R₆₄₇	R₆₄₈	R₆₄₉	R₆₅₀	R₆₅₁	R₆₅₂	R₆₅₃	R₆₅₄	R₆₅₅	R<sub

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²	R ³	R ⁴		L _n -R _m
					X ₁	X ₂	
67	H	X ₂ -CH ₃	R				
68	H	X ₂ -CH ₃	R				
69	H	X ₂ -CH ₃	R				
70	H	X ₂ -CH ₃	R				
71	H	X ₂ -CH ₃	R				

(Continuación)

Ejemplo	R_1	R_2	Config. R_1 o R_2	R_3	R_4	$L_n R_6^m$	Diagrama	
							R	H_3C-O-X_4
32	H	X_4	R	H_3C-CH_2-	H_3C-O-X_4			
33	H	X_4	R	H_3C-CH_2-	H			
34	H	X_4	R	H_3C-CH_2-	H			
35	H	X_4	R	H_3C-CH_2-	H			
36	H	X_4	R	H_3C-CH_2-	H			

Exemplo	R ₁	R ₂	C ₆ H ₅ CO ₂ R ₂	R ₃	L _n X _m	
					Y	Y'
77	H	H	CH ₃	H		
78	H	H	CH ₃	H		
79	H	H	CH ₃	H		
80	H	H	CH ₃	H		
81	H	H	CH ₃	H		
82	H	H	CH ₃	H		
83	H	H	CH ₃	H		
84	H	H	CH ₃	H		
85	H	H	CH ₃	H		
86	H	H	CH ₃	H		
87	H	H	CH ₃	H		
88	H	H	CH ₃	H		
89	H	H	CH ₃	H		
90	H	H	CH ₃	H		
91	H	H	CH ₃	H		
92	H	H	CH ₃	H		
93	H	H	CH ₃	H		
94	H	H	CH ₃	H		
95	H	H	CH ₃	H		
96	H	H	CH ₃	H		
97	H	H	CH ₃	H		
98	H	H	CH ₃	H		
99	H	H	CH ₃	H		
100	H	H	CH ₃	H		
101	H	H	CH ₃	H		
102	H	H	CH ₃	H		
103	H	H	CH ₃	H		
104	H	H	CH ₃	H		
105	H	H	CH ₃	H		
106	H	H	CH ₃	H		
107	H	H	CH ₃	H		
108	H	H	CH ₃	H		
109	H	H	CH ₃	H		
110	H	H	CH ₃	H		
111	H	H	CH ₃	H		
112	H	H	CH ₃	H		
113	H	H	CH ₃	H		
114	H	H	CH ₃	H		
115	H	H	CH ₃	H		
116	H	H	CH ₃	H		
117	H	H	CH ₃	H		
118	H	H	CH ₃	H		
119	H	H	CH ₃	H		
120	H	H	CH ₃	H		
121	H	H	CH ₃	H		
122	H	H	CH ₃	H		
123	H	H	CH ₃	H		
124	H	H	CH ₃	H		
125	H	H	CH ₃	H		
126	H	H	CH ₃	H		
127	H	H	CH ₃	H		
128	H	H	CH ₃	H		
129	H	H	CH ₃	H		
130	H	H	CH ₃	H		
131	H	H	CH ₃	H		
132	H	H	CH ₃	H		
133	H	H	CH ₃	H		
134	H	H	CH ₃	H		
135	H	H	CH ₃	H		
136	H	H	CH ₃	H		
137	H	H	CH ₃	H		
138	H	H	CH ₃	H		
139	H	H	CH ₃	H		
140	H	H	CH ₃	H		
141	H	H	CH ₃	H		
142	H	H	CH ₃	H		
143	H	H	CH ₃	H		
144	H	H	CH ₃	H		
145	H	H	CH ₃	H		
146	H	H	CH ₃	H		
147	H	H	CH ₃	H		
148	H	H	CH ₃	H		
149	H	H	CH ₃	H		
150	H	H	CH ₃	H		
151	H	H	CH ₃	H		
152	H	H	CH ₃	H		
153	H	H	CH ₃	H		
154	H	H	CH ₃	H		
155	H	H	CH ₃	H		
156	H	H	CH ₃	H		
157	H	H	CH ₃	H		
158	H	H	CH ₃	H		
159	H	H	CH ₃	H		
160	H	H	CH ₃	H		
161	H	H	CH ₃	H		
162	H	H	CH ₃	H		
163	H	H	CH ₃	H		
164	H	H	CH ₃	H		
165	H	H	CH ₃	H		
166	H	H	CH ₃	H		
167	H	H	CH ₃	H	<img alt="Chemical structure of a cyclohexane ring with an X substituent at	

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²	R ³	R ⁴	$\text{R}_{\text{p}}^{\text{a}}\text{R}_{\text{p}}^{\text{b}}$
32	H	CH ₃	α	CH ₃	CH ₃	CH ₃ CH ₃
33	H	CH ₃	α	CH ₃	CH ₃	CH ₃ CH ₃
34	H	CH ₃	α	CH ₃	CH ₃	CH ₃ CH ₃
35	H	CH ₃	α	CH ₃	CH ₃	CH ₃ CH ₃

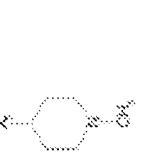
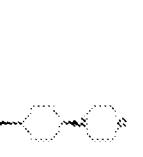
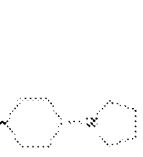
(continuación)

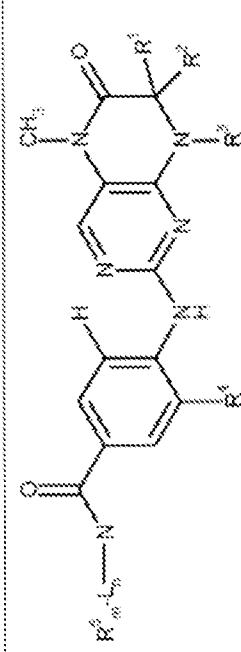
Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
86	H		Config. R ¹ o R ²				
87	H		Config. R ¹ o R ²				
88	H		Config. R ¹ o R ²				
89	H		Config. R ¹ o R ²				

{continuación}

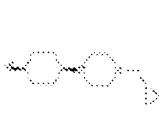
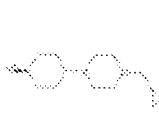
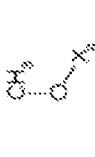
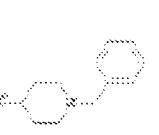
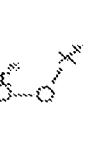
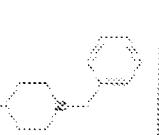
Exemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ & R ²	R3	R4	R ₅ R ₆ R ₇
90	H		Config. R ¹ & R ²			
91	H		Config. R ¹ & R ²			
92	H		Config. R ¹ & R ²			
93	H		Config. R ¹ & R ²			
94	H		Config. R ¹ & R ²			

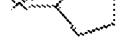
(continuación)

Ejemplo	R ₁	R ₂	Config. R ₁ a R ₂	R ₃	R ₄	L _n -R ₅ _n
85	H	H	RR	X	X	
86	H	H	RR	X	X	
87	H	H	RR	X	X	
88	H	H	RR	X	X	

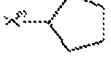
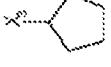
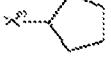
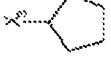


(continuación)

Número	Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²	R ³	R ⁴	I _α -R _m
					Carb	Carb	
99		H					
100		H					
101		H					
102		H					

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²	R ³	R ⁴	L ₁ R ₂ S ₃ R ₄
						Conjunto
103	H					
104	H					
105	H					
106	H					

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ³ o R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	L ₆ R ⁶ m
107	H						
108	H						
109	H						
110	H						

(continuación)

Exemplo	R ₁	R ₂	CxR ₃ , R ³ o R ²	R ₄	R ₅
Ex 1	H		X ₂ CH ₃		X ₂ CH ₃
Ex 2	H		X ₂ CH ₃		X ₂ CH ₃
Ex 3	H		X ₂ CH ₃		X ₂ CH ₃
Ex 4	H		X ₂ CH ₃		X ₂ CH ₃

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²		R ³	R ⁴	L ₁ R ⁵ m
			R	X ₂ CH ₃			
115	H			X ₂ CH ₃			
116	H			X ₂ CH ₃			
117	H			X ₂ CH ₃			
118	H			X ₂ CH ₃			

Ejemplo	R ₁	R ₂	Config. R ¹ o R ²	R ₃	R ⁴	L _m -R ₅ _m	(combinación)	
							CH ₃	CH ₃
119	H	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃		
120	H	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃		
121	H	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃		
122	H	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃		

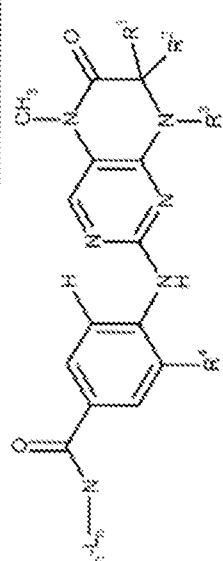
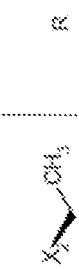
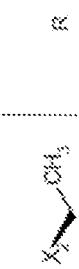
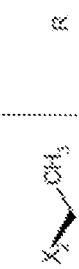
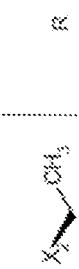
(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Composición R ¹ o R ²		R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
			Compos.	Compos.				
123	R							
124	R							
125	R							
126	R							
127	R							
							<	

{continuation}

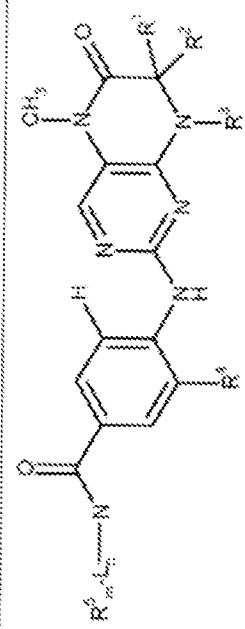
Ejemplo	R ₁	R ₂	Config. R ¹ & R ²			R ₃	R ₄	E _n R ₂ R _n
			R	S	S			
127	H							
128	H							
129	H							
130	H							

(continuación)

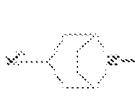
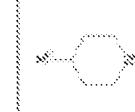
Example	R ¹	R ²	Config. R ¹ e R ²	R ³	R ⁴	L _n R ⁵ m		
							Config. R ¹ e R ²	R ³
131	H		R					
132	H		R					
133	H		R					
134	H		R					

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Codig. R ¹ o R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ R ⁶
	H	H		H	X ^a O CH ₃	X ^a O CH ₃
135	H	H		H	X ^a C(CH ₃) ₃	
136	H	H		H	X ^a C(CH ₃) ₃	
137	H	H		H	X ^a C(CH ₃) ₃	
138	H	H		H	X ^a C(CH ₃) ₃	



(continuación)

Ejemplo	R^1	R^2	$Cambo, R^1 > R^2$	R^3	R^4	$L_m^+ R^5_m$
	H	CH_3	H	CH_3	CH_3	CH_3
139	H	CH_3		H	CH_3	
140	H	CH_3		H	CH_3	
141	H	CH_3		H	CH_3	
142	H	CH_3		H	CH_3	

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Conting R ¹ o R ²		R ³	R ⁴	L _p -R ⁵ _m
			R	H			
142	H		R	H			
144	H		R				
145	H		R				
146	H		R				
147	H		R				

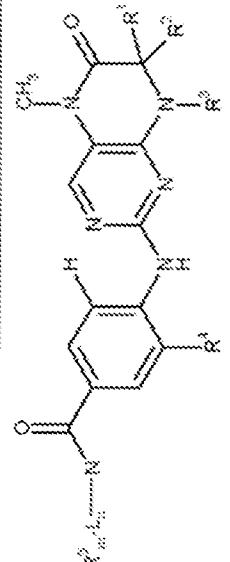
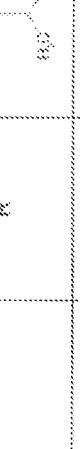
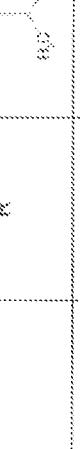
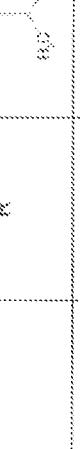
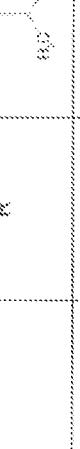
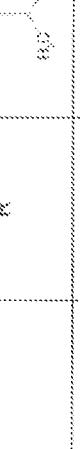
(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Comp. R ¹ o R ²	R ³	R ⁴	L _n R ⁵
				CH ₃	CH ₃	CH ₃
148	H	X ₂ —CH ₃		X ₃	CH ₃ —O—X ₄	
149	H	X ₂ —CH ₃		X ₃	CH ₃ —O—X ₄	
150	H	X ₂ —CH ₃		X ₃	CH ₃ —O—CH ₃	
151	H	X ₂ —CH ₃		X ₃	CH ₃ —O—CH ₃	
152	H	X ₂ —CH ₃		X ₃	CH ₃ —O—CH ₃	

(continuación)

Example	R₁	R₂	Conteo. R₁ o R₂	R₃	R₄		R₅	R₆	R₇	R₈	R₉	R₁₀	R₁₁	R₁₂	R₁₃	R₁₄	R₁₅	R₁₆	R₁₇	R₁₈	R₁₉	R₂₀	R₂₁	R₂₂	R₂₃	R₂₄	R₂₅	R₂₆	R₂₇	R₂₈	R₂₉	R₃₀	R₃₁	R₃₂	R₃₃	R₃₄	R₃₅	R₃₆	R₃₇	R₃₈	R₃₉	R₄₀	R₄₁	R₄₂	R₄₃	R₄₄	R₄₅	R₄₆	R₄₇	R₄₈	R₄₉	R₅₀	R₅₁	R₅₂	R₅₃	R₅₄	R₅₅	R₅₆	R₅₇	R₅₈	R₅₉	R₆₀	R₆₁	R₆₂	R₆₃	R₆₄	R₆₅	R₆₆	R₆₇	R₆₈	R₆₉	R₇₀	R₇₁	R₇₂	R₇₃	R₇₄	R₇₅	R₇₆	R₇₇	R₇₈	R₇₉	R₈₀	R₈₁	R₈₂	R₈₃	R₈₄	R₈₅	R₈₆	R₈₇	R₈₈	R₈₉	R₉₀	R₉₁	R₉₂	R₉₃	R₉₄	R₉₅	R₉₆	R₉₇	R₉₈	R₉₉	R₁₀₀	R₁₀₁	R₁₀₂	R₁₀₃	R₁₀₄	R₁₀₅	R₁₀₆	R₁₀₇	R₁₀₈	R₁₀₉	R₁₁₀	R₁₁₁	R₁₁₂	R₁₁₃	R₁₁₄	R₁₁₅	R₁₁₆	R₁₁₇	R₁₁₈	R₁₁₉	R₁₂₀	R₁₂₁	R₁₂₂	R₁₂₃	R₁₂₄	R₁₂₅	R₁₂₆	R₁₂₇	R₁₂₈	R₁₂₉	R₁₃₀	R₁₃₁	R₁₃₂	R₁₃₃	R₁₃₄	R₁₃₅	R₁₃₆	R₁₃₇	R₁₃₈	R₁₃₉	R₁₄₀	R₁₄₁	R₁₄₂	R₁₄₃	R₁₄₄	R₁₄₅	R₁₄₆	R₁₄₇	R₁₄₈	R₁₄₉	R₁₅₀	R₁₅₁	R₁₅₂	R₁₅₃	R₁₅₄	R₁₅₅	R₁₅₆	R₁₅₇	R₁₅₈	R₁₅₉	R₁₆₀	R₁₆₁	R₁₆₂	R₁₆₃	R₁₆₄	R₁₆₅	R₁₆₆	R₁₆₇	R₁₆₈	R₁₆₉	R₁₇₀	R₁₇₁	R₁₇₂	R₁₇₃	R₁₇₄	R₁₇₅	R₁₇₆	R₁₇₇	R₁₇₈	R₁₇₉	R₁₈₀	R₁₈₁	R₁₈₂	R₁₈₃	R₁₈₄	R₁₈₅	R₁₈₆	R₁₈₇	R₁₈₈	R₁₈₉	R₁₉₀	R₁₉₁	R₁₉₂	R₁₉₃	R₁₉₄	R₁₉₅	R₁₉₆	R₁₉₇	R₁₉₈	R₁₉₉	R₂₀₀	R₂₀₁	R₂₀₂	R₂₀₃	R₂₀₄	R₂₀₅	R₂₀₆	R₂₀₇	R₂₀₈	R₂₀₉	R₂₁₀	R₂₁₁	R₂₁₂	R₂₁₃	R₂₁₄	R₂₁₅	R₂₁₆	R₂₁₇	R₂₁₈	R₂₁₉	R₂₂₀	R₂₂₁	R₂₂₂	R₂₂₃	R₂₂₄	R₂₂₅	R₂₂₆	R₂₂₇	R₂₂₈	R₂₂₉	R₂₃₀	R₂₃₁	R₂₃₂	R₂₃₃	R₂₃₄	R₂₃₅	R₂₃₆	R₂₃₇	R₂₃₈	R₂₃₉	R₂₄₀	R₂₄₁	R₂₄₂	R₂₄₃	R₂₄₄	R₂₄₅	R₂₄₆	R₂₄₇	R₂₄₈	R₂₄₉	R₂₅₀	R₂₅₁	R₂₅₂	R₂₅₃	R₂₅₄	R₂₅₅	R₂₅₆	R₂₅₇	R₂₅₈	R₂₅₉	R₂₆₀	R₂₆₁	R₂₆₂	R₂₆₃	R₂₆₄	R₂₆₅	R₂₆₆	R₂₆₇	R₂₆₈	R₂₆₉	R₂₇₀	R₂₇₁	R₂₇₂	R₂₇₃	R₂₇₄	R₂₇₅	R₂₇₆	R₂₇₇	R₂₇₈	R₂₇₉	R₂₈₀	R₂₈₁	R₂₈₂	R₂₈₃	R₂₈₄	R₂₈₅	R₂₈₆	R₂₈₇	R₂₈₈	R₂₈₉	R₂₉₀	R₂₉₁	R₂₉₂	R₂₉₃	R₂₉₄	R₂₉₅	R₂₉₆	R₂₉₇	R₂₉₈	R₂₉₉	R₃₀₀	R₃₀₁	R₃₀₂	R₃₀₃	R₃₀₄	R₃₀₅	R₃₀₆	R₃₀₇	R₃₀₈	R₃₀₉	R₃₁₀	R₃₁₁	R₃₁₂	R₃₁₃	R₃₁₄	R₃₁₅	R₃₁₆	R₃₁₇	R₃₁₈	R₃₁₉	R₃₂₀	R₃₂₁	R₃₂₂	R₃₂₃	R₃₂₄	R₃₂₅	R₃₂₆	R₃₂₇	R₃₂₈	R₃₂₉	R₃₃₀	R₃₃₁	R₃₃₂	R₃₃₃	R₃₃₄	R₃₃₅	R₃₃₆	R₃₃₇	R₃₃₈	R₃₃₉	R₃₄₀	R₃₄₁	R₃₄₂	R₃₄₃	R₃₄₄	R₃₄₅	R₃₄₆	R₃₄₇	R₃₄₈	R₃₄₉	R₃₅₀	R₃₅₁	R₃₅₂	R₃₅₃	R₃₅₄	R₃₅₅	R₃₅₆	R₃₅₇	R₃₅₈	R₃₅₉	R₃₆₀	R₃₆₁	R₃₆₂	R₃₆₃	R₃₆₄	R₃₆₅	R₃₆₆	R₃₆₇	R₃₆₈	R₃₆₉	R₃₇₀	R₃₇₁	R₃₇₂	R₃₇₃	R₃₇₄	R₃₇₅	R₃₇₆	R₃₇₇	R₃₇₈	R₃₇₉	R₃₈₀	R₃₈₁	R₃₈₂	R₃₈₃	R₃₈₄	R₃₈₅	R₃₈₆	R₃₈₇	R₃₈₈	R₃₈₉	R₃₉₀	R₃₉₁	R₃₉₂	R₃₉₃	R₃₉₄	R₃₉₅	R₃₉₆	R₃₉₇	R₃₉₈	R₃₉₉	R₄₀₀	R₄₀₁	R₄₀₂	R₄₀₃	R₄₀₄	R₄₀₅	R₄₀₆	R₄₀₇	R₄₀₈	R₄₀₉	R₄₁₀	R₄₁₁	R₄₁₂	R₄₁₃	R₄₁₄	R₄₁₅	R₄₁₆	R₄₁₇	R₄₁₈	R₄₁₉	R₄₂₀	R₄₂₁	R₄₂₂	R₄₂₃	R₄₂₄	R₄₂₅	R₄₂₆	R₄₂₇	R₄₂₈	R₄₂₉	R₄₃₀	R₄₃₁	R₄₃₂	R₄₃₃	R₄₃₄	R₄₃₅	R₄₃₆	R₄₃₇	R₄₃₈	R₄₃₉	R₄₄₀	R₄₄₁	R₄₄₂	R₄₄₃	R₄₄₄	R₄₄₅	R₄₄₆	R₄₄₇	R₄₄₈	R₄₄₉	R₄₅₀	R₄₅₁	R₄₅₂	R₄₅₃	R₄₅₄	R₄₅₅	R₄₅₆	R₄₅₇	R₄₅₈	R₄₅₉	R₄₆₀	R₄₆₁	R₄₆₂	R₄₆₃	R₄₆₄	R₄₆₅	R₄₆₆	R₄₆₇	R₄₆₈	R₄₆₉	R₄₇₀	R₄₇₁	R₄₇₂	R₄₇₃	R₄₇₄	R₄₇₅	R₄₇₆	R₄₇₇	R₄₇₈	R₄₇₉	R₄₈₀	R₄₈₁	R₄₈₂	R₄₈₃	R₄₈₄	R₄₈₅	R₄₈₆	R₄₈₇	R₄₈₈	R₄₈₉	R₄₉₀	R₄₉₁	R₄₉₂	R₄₉₃	R₄₉₄	R₄₉₅	R₄₉₆	R₄₉₇	R₄₉₈	R₄₉₉	R₅₀₀	R₅₀₁	R₅₀₂	R₅₀₃	R₅₀₄	R₅₀₅	R₅₀₆	R₅₀₇	R₅₀₈	R₅₀₉	R₅₁₀	R₅₁₁	R₅₁₂	R₅₁₃	R₅₁₄	R₅₁₅	R₅₁₆	R₅₁₇	R₅₁₈	R₅₁₉	R₅₂₀	R₅₂₁	R₅₂₂	R₅₂₃	R₅₂₄	R₅₂₅	R₅₂₆	R₅₂₇	R₅₂₈	R₅₂₉	R₅₃₀	R₅₃₁	R₅₃₂	R₅₃₃	R₅₃₄	R₅₃₅	R₅₃₆	R₅₃₇	R₅₃₈	R₅₃₉	R₅₄₀	R₅₄₁	R₅₄₂	R₅₄₃	R₅₄₄	R₅₄₅	R₅₄₆	R₅₄₇	R₅₄₈	R₅₄₉	R₅₅₀	R₅₅₁	R₅₅₂	R₅₅₃	R₅₅₄	R₅₅₅	R₅₅₆	R₅₅₇	R₅₅₈	R₅₅₉	R₅₆₀	R₅₆₁	R₅₆₂	R₅₆₃	R₅₆₄	R₅₆₅	R₅₆₆	R₅₆₇	R₅₆₈	R₅₆₉	R₅₇₀	R₅₇₁	R₅₇₂	R₅₇₃	R₅₇₄	R₅₇₅	R₅₇₆	R₅₇₇	R₅₇₈	R₅₇₉	R₅₈₀	R₅₈₁	R₅₈₂	R₅₈₃	R₅₈₄	R₅₈₅	R₅₈₆	R₅₈₇	R₅₈₈	R₅₈₉	R₅₉₀	R₅₉₁	R₅₉₂	R₅₉₃	R₅₉₄	R₅₉₅	R₅₉₆	R₅₉₇	R₅₉₈	R₅₉₉	R₆₀₀	R₆₀₁	R₆₀₂	R₆₀₃	R₆₀₄	R₆₀₅	R₆₀₆	R₆₀₇	R₆₀₈	R₆₀₉	R₆₁₀	R₆₁₁	R₆₁₂	R₆₁₃	R₆₁₄	R₆₁₅	R₆₁₆	R₆₁₇	R₆₁₈	R₆₁₉	R₆₂₀	R₆₂₁	R₆₂₂	R₆₂₃	R₆₂₄	R₆₂₅	R₆₂₆	R₆₂₇	R₆₂₈	R₆₂₉	R₆₃₀	R₆₃₁	R₆₃₂	R₆₃₃	R₆₃₄	R₆₃₅	R₆₃₆	R₆₃₇	R₆₃₈	R₆₃₉	R₆₄₀	R₆₄₁	R₆₄₂	R₆₄₃	R₆₄₄	R₆₄₅	R₆₄₆	R₆₄₇	R₆₄₈	R₆₄₉	R₆₅₀	R₆₅₁	R₆₅₂	R₆₅₃	R₆₅₄	R₆₅₅	R

(continuación)

		R^1	R^2	Config. R^1 o R^2	R^3	R^4	$h_{in} \beta_{B_m}$
157	H		R				
158	H		R				
159	H		R				
160	H		R				
161							

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	Config. R ¹ o R ²	R ⁴	R ⁵ R ⁶	
162				Config. R ¹ o R ²			
163				Config. R ¹ o R ²			
164				Config. R ¹ o R ²			
165				Config. R ¹ o R ²			

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²	R ³	R ⁴	L _n R ⁵ m
				CH ₃	CH ₃	CH ₃
166	H			R		
167	H			R		
168	H			R		
169	H			R		

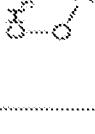
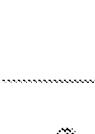
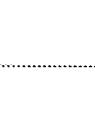
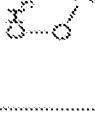
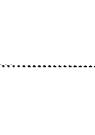
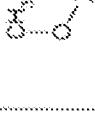
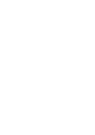
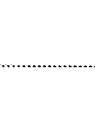
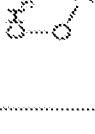
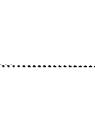
(continuación)

Ejemplo	R¹	R²	Config. R¹ o R²	R³	R⁴	R⁵	R⁶	R⁷	R⁸	R⁹	R¹⁰	R¹¹	R¹²	R¹³	R¹⁴	R¹⁵	R¹⁶	R¹⁷	R¹⁸	R¹⁹	R²⁰	R²¹	R²²	R²³	R²⁴	R²⁵	R²⁶	R²⁷	R²⁸	R²⁹	R³⁰	R³¹	R³²	R³³	R³⁴	R³⁵	R³⁶	R³⁷	R³⁸	R³⁹	R⁴⁰	R⁴¹	R⁴²	R⁴³	R⁴⁴	R⁴⁵	R⁴⁶	R⁴⁷	R⁴⁸	R⁴⁹	R⁵⁰	R⁵¹	R⁵²	R⁵³	R⁵⁴	R⁵⁵	R⁵⁶	R⁵⁷	R⁵⁸	R⁵⁹	R⁶⁰	R⁶¹	R⁶²	R⁶³	R⁶⁴	R⁶⁵	R⁶⁶	R⁶⁷	R⁶⁸	R⁶⁹	R⁷⁰	R⁷¹	R⁷²	R⁷³	R⁷⁴	R⁷⁵	R⁷⁶	R⁷⁷	R⁷⁸	R⁷⁹	R⁸⁰	R⁸¹	R⁸²	R⁸³	R⁸⁴	R⁸⁵	R⁸⁶	R⁸⁷	R⁸⁸	R⁸⁹	R⁹⁰	R⁹¹	R⁹²	R⁹³	R⁹⁴	R⁹⁵	R⁹⁶	R⁹⁷	R⁹⁸	R⁹⁹	R¹⁰⁰	R¹⁰¹	R¹⁰²	R¹⁰³	R¹⁰⁴	R¹⁰⁵	R¹⁰⁶	R¹⁰⁷	R¹⁰⁸	R¹⁰⁹	R¹¹⁰	R¹¹¹	R¹¹²	R¹¹³	R¹¹⁴	R¹¹⁵	R¹¹⁶	R¹¹⁷	R¹¹⁸	R¹¹⁹	R¹²⁰	R¹²¹	R¹²²	R¹²³	R¹²⁴	R¹²⁵	R¹²⁶	R¹²⁷	R¹²⁸	R¹²⁹	R¹³⁰	R¹³¹	R¹³²	R¹³³	R¹³⁴	R¹³⁵	R¹³⁶	R¹³⁷	R¹³⁸	R¹³⁹	R¹⁴⁰	R¹⁴¹	R¹⁴²	R¹⁴³	R¹⁴⁴	R¹⁴⁵	R¹⁴⁶	R¹⁴⁷	R¹⁴⁸	R¹⁴⁹	R¹⁵⁰	R¹⁵¹	R¹⁵²	R¹⁵³	R¹⁵⁴	R¹⁵⁵	R¹⁵⁶	R¹⁵⁷	R¹⁵⁸	R¹⁵⁹	R¹⁶⁰	R¹⁶¹	R¹⁶²	R¹⁶³	R¹⁶⁴	R¹⁶⁵	R¹⁶⁶	R¹⁶⁷	R¹⁶⁸	R¹⁶⁹	R¹⁷⁰	R¹⁷¹	R¹⁷²	R¹⁷³	R¹⁷⁴	R¹⁷⁵	R¹⁷⁶	R¹⁷⁷	R¹⁷⁸	R¹⁷⁹	R¹⁸⁰	R¹⁸¹	R¹⁸²	R¹⁸³	R¹⁸⁴	R¹⁸⁵	R¹⁸⁶	R¹⁸⁷	R¹⁸⁸	R¹⁸⁹	R¹⁹⁰	R¹⁹¹	R¹⁹²	R¹⁹³	R¹⁹⁴	R¹⁹⁵	R¹⁹⁶	R¹⁹⁷	R¹⁹⁸	R¹⁹⁹	R²⁰⁰	R²⁰¹	R²⁰²	R²⁰³	R²⁰⁴	R²⁰⁵	R²⁰⁶	R²⁰⁷	R²⁰⁸	R²⁰⁹	R²¹⁰	R²¹¹	R²¹²	R²¹³	R²¹⁴	R²¹⁵	R²¹⁶	R²¹⁷	R²¹⁸	R²¹⁹	R²²⁰	R²²¹	R²²²	R²²³	R²²⁴	R²²⁵	R²²⁶	R²²⁷	R²²⁸	R²²⁹	R²³⁰	R²³¹	R²³²	R²³³	R²³⁴	R²³⁵	R²³⁶	R²³⁷	R²³⁸	R²³⁹	R²⁴⁰	R²⁴¹	R²⁴²	R²⁴³	R²⁴⁴	R²⁴⁵	R²⁴⁶	R²⁴⁷	R²⁴⁸	R²⁴⁹	R²⁵⁰	R²⁵¹	R²⁵²	R²⁵³	R²⁵⁴	R²⁵⁵	R²⁵⁶	R²⁵⁷	R²⁵⁸	R²⁵⁹	R²⁶⁰	R²⁶¹	R²⁶²	R²⁶³	R²⁶⁴	R²⁶⁵	R²⁶⁶	R²⁶⁷	R²⁶⁸	R²⁶⁹	R²⁷⁰	R²⁷¹	R²⁷²	R²⁷³	R²⁷⁴	R²⁷⁵	R²⁷⁶	R²⁷⁷	R²⁷⁸	R²⁷⁹	R²⁸⁰	R²⁸¹	R²⁸²	R²⁸³	R²⁸⁴	R²⁸⁵	R²⁸⁶	R²⁸⁷	R²⁸⁸	R²⁸⁹	R²⁹⁰	R²⁹¹	R²⁹²	R²⁹³	R²⁹⁴	R²⁹⁵	R²⁹⁶	R²⁹⁷	R²⁹⁸	R²⁹⁹	R³⁰⁰	R³⁰¹	R³⁰²	R³⁰³	R³⁰⁴	R³⁰⁵	R³⁰⁶	R³⁰⁷	R³⁰⁸	R³⁰⁹	R³¹⁰	R³¹¹	R³¹²	R³¹³	R³¹⁴	R³¹⁵	R³¹⁶	R³¹⁷	R³¹⁸	R³¹⁹	R³²⁰	R³²¹	R³²²	R³²³	R³²⁴	R³²⁵	R³²⁶	R³²⁷	R³²⁸	R³²⁹	R³³⁰	R³³¹	R³³²	R³³³	R³³⁴	R³³⁵	R³³⁶	R³³⁷	R³³⁸	R³³⁹	R³⁴⁰	R³⁴¹	R³⁴²	R³⁴³	R³⁴⁴	R³⁴⁵	R³⁴⁶	R³⁴⁷	R³⁴⁸	R³⁴⁹	R³⁵⁰	R³⁵¹	R³⁵²	R³⁵³	R³⁵⁴	R³⁵⁵	R³⁵⁶	R³⁵⁷	R³⁵⁸	R³⁵⁹	R³⁶⁰	R³⁶¹	R³⁶²	R³⁶³	R³⁶⁴	R³⁶⁵	R³⁶⁶	R³⁶⁷	R³⁶⁸	R³⁶⁹	R³⁷⁰	R³⁷¹	R³⁷²	R³⁷³	R³⁷⁴	R³⁷⁵	R³⁷⁶	R³⁷⁷	R³⁷⁸	R³⁷⁹	R³⁸⁰	R³⁸¹	R³⁸²	R³⁸³	R³⁸⁴	R³⁸⁵	R³⁸⁶	R³⁸⁷	R³⁸⁸	R³⁸⁹	R³⁹⁰	R³⁹¹	R³⁹²	R³⁹³	R³⁹⁴	R³⁹⁵	R³⁹⁶	R³⁹⁷	R³⁹⁸	R³⁹⁹	R⁴⁰⁰	R⁴⁰¹	R⁴⁰²	R⁴⁰³	R⁴⁰⁴	R⁴⁰⁵	R⁴⁰⁶	R⁴⁰⁷	R⁴⁰⁸	R⁴⁰⁹	R⁴¹⁰	R⁴¹¹	R⁴¹²	R⁴¹³	R⁴¹⁴	R⁴¹⁵	R⁴¹⁶	R⁴¹⁷	R⁴¹⁸	R⁴¹⁹	R⁴²⁰	R⁴²¹	R⁴²²	R⁴²³	R⁴²⁴	R⁴²⁵	R⁴²⁶	R⁴²⁷	R⁴²⁸	R⁴²⁹	R⁴³⁰	R⁴³¹	R⁴³²	R⁴³³	R⁴³⁴	R⁴³⁵	R⁴³⁶	R⁴³⁷	R⁴³⁸	R⁴³⁹	R⁴⁴⁰	R⁴⁴¹	R⁴⁴²	R⁴⁴³	R⁴⁴⁴	R⁴⁴⁵	R⁴⁴⁶	R⁴⁴⁷	R⁴⁴⁸	R⁴⁴⁹	R⁴⁵⁰	R⁴⁵¹	R⁴⁵²	R⁴⁵³	R⁴⁵⁴	R⁴⁵⁵	R⁴⁵⁶	R⁴⁵⁷	R⁴⁵⁸	R⁴⁵⁹	R⁴⁶⁰	R⁴⁶¹	R⁴⁶²	R⁴⁶³	R⁴⁶⁴	R⁴⁶⁵	R⁴⁶⁶	R⁴⁶⁷	R⁴⁶⁸	R⁴⁶⁹	R⁴⁷⁰	R⁴⁷¹	R⁴⁷²	R⁴⁷³	R⁴⁷⁴	R⁴⁷⁵	R⁴⁷⁶	R⁴⁷⁷	R⁴⁷⁸	R⁴⁷⁹	R⁴⁸⁰	R⁴⁸¹	R⁴⁸²	R⁴⁸³	R⁴⁸⁴	R⁴⁸⁵	R⁴⁸⁶	R⁴⁸⁷	R⁴⁸⁸	R⁴⁸⁹	R⁴⁹⁰	R⁴⁹¹	R⁴⁹²	R⁴⁹³	R⁴⁹⁴	R⁴⁹⁵	R⁴⁹⁶	R⁴⁹⁷	R⁴⁹⁸	R⁴⁹⁹	R⁵⁰⁰	R⁵⁰¹	R⁵⁰²	R⁵⁰³	R⁵⁰⁴	R⁵⁰⁵	R⁵⁰⁶	R⁵⁰⁷	R⁵⁰⁸	R⁵⁰⁹	R⁵¹⁰	R⁵¹¹	R⁵¹²	R⁵¹³	R⁵¹⁴	R⁵¹⁵	R⁵¹⁶	R⁵¹⁷	R⁵¹⁸	R⁵¹⁹	R⁵²⁰	R⁵²¹	R⁵²²	R⁵²³	R⁵²⁴	R⁵²⁵	R⁵²⁶	R⁵²⁷	R⁵²⁸	R⁵²⁹	R⁵³⁰	R⁵³¹	R⁵³²	R⁵³³	R⁵³⁴	R⁵³⁵	R⁵³⁶	R⁵³⁷	R⁵³⁸	R⁵³⁹	R⁵⁴⁰	R⁵⁴¹	R⁵⁴²	R⁵⁴³	R⁵⁴⁴	R⁵⁴⁵	R⁵⁴⁶	R⁵⁴⁷	R⁵⁴⁸	R⁵⁴⁹	R⁵⁵⁰	R⁵⁵¹	R⁵⁵²	R⁵⁵³	R⁵⁵⁴	R⁵⁵⁵	R⁵⁵⁶	R⁵⁵⁷	R⁵⁵⁸	R⁵⁵⁹	R⁵⁶⁰	R⁵⁶¹	R⁵⁶²	R⁵⁶³	R⁵⁶⁴	R⁵⁶⁵	R⁵⁶⁶	R⁵⁶⁷	R⁵⁶⁸	R⁵⁶⁹	R⁵⁷⁰	R⁵⁷¹	R⁵⁷²	R⁵⁷³	R⁵⁷⁴	R⁵⁷⁵	R⁵⁷⁶	R⁵⁷⁷	R⁵⁷⁸	R⁵⁷⁹	R⁵⁸⁰	R⁵⁸¹	R⁵⁸²	R⁵⁸³	R⁵⁸⁴	R⁵⁸⁵	R⁵⁸⁶	R⁵⁸⁷	R⁵⁸⁸	R⁵⁸⁹	R⁵⁹⁰	R⁵⁹¹	R⁵⁹²	R⁵⁹³	R⁵⁹⁴	R⁵⁹⁵	R⁵⁹⁶	R⁵⁹⁷	R⁵⁹⁸	R⁵⁹⁹	R⁶⁰⁰	R⁶⁰¹	R⁶⁰²	R⁶⁰³	R⁶⁰⁴	R⁶⁰⁵	R⁶⁰⁶	R⁶⁰⁷	R⁶⁰⁸	R⁶⁰⁹	R⁶¹⁰	R⁶¹¹	R⁶¹²	R⁶¹³	R⁶¹⁴	R⁶¹⁵	R⁶¹⁶	R⁶¹⁷	R⁶¹⁸	R⁶¹⁹	R⁶²⁰	R⁶²¹	R⁶²²	R⁶²³	R⁶²⁴	R⁶²⁵	R⁶²⁶	R⁶²⁷	R⁶²⁸	R⁶²⁹	R⁶³⁰	R⁶³¹	R⁶³²	R⁶³³	R⁶³⁴	R⁶³⁵	R⁶³⁶	R⁶³⁷	R⁶³⁸	R⁶³⁹	R⁶⁴⁰	R⁶⁴¹	R⁶⁴²	R⁶⁴³	R⁶⁴⁴	R⁶⁴⁵	R⁶⁴⁶	R⁶⁴⁷	R⁶⁴⁸	R⁶⁴⁹	R⁶⁵⁰	R⁶⁵¹	R⁶⁵²	R⁶⁵³	R⁶⁵⁴	R⁶⁵⁵	R<sup

(continuation)

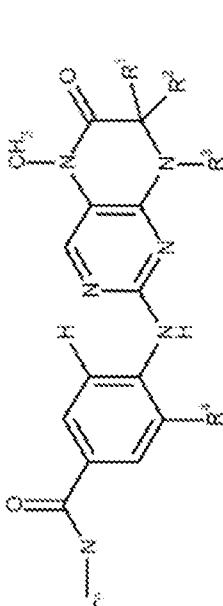
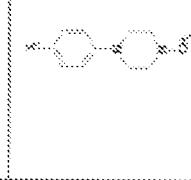
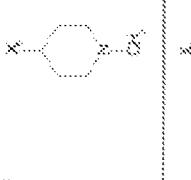
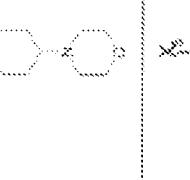
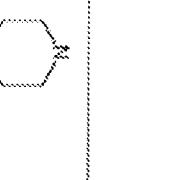
| Ejemplo | R¹ | R² | Carbonyl R³ o R⁴ | R⁵ | R⁶ | R⁷ | R⁸ | R⁹ | R¹⁰ | R¹¹ | R¹² | R¹³ | R¹⁴ | R¹⁵ | R¹⁶ | R¹⁷ | R¹⁸ | R¹⁹ | R²⁰ | R²¹ | R²² | R²³ | R²⁴ | R²⁵ | R²⁶ | R²⁷ | R²⁸ | R²⁹ | R³⁰ | R³¹ | R³² | R³³ | R³⁴ | R³⁵ | R³⁶ | R³⁷ | R³⁸ | R³⁹ | R⁴⁰ | R⁴¹ | R⁴² | R⁴³ | R⁴⁴ | R⁴⁵ | R⁴⁶ | R⁴⁷ | R⁴⁸ | R⁴⁹ | R⁵⁰ | R⁵¹ | R⁵² | R⁵³ | R⁵⁴ | R⁵⁵ | R⁵⁶ | R⁵⁷ | R⁵⁸ | R⁵⁹ | R⁶⁰ | R⁶¹ | R⁶² | R⁶³ | R⁶⁴ | R⁶⁵ | R⁶⁶ | R⁶⁷ | R⁶⁸ | R⁶⁹ | R⁷⁰ | R⁷¹ | R⁷² | R⁷³ | R⁷⁴ | R⁷⁵ | R⁷⁶ | R⁷⁷ | R⁷⁸ | R⁷⁹ | R⁸⁰ | R⁸¹ | R⁸² | R⁸³ | R⁸⁴ | R⁸⁵ | R⁸⁶ | R⁸⁷ | R⁸⁸ | R⁸⁹ | R⁹⁰ | R⁹¹ | R⁹² | R⁹³ | R⁹⁴ | R⁹⁵ | R⁹⁶ | R⁹⁷ | R⁹⁸ | R⁹⁹ | R¹⁰⁰ | R¹⁰¹ | R¹⁰² | R¹⁰³ | R¹⁰⁴ | R¹⁰⁵ | R¹⁰⁶ | R¹⁰⁷ | R¹⁰⁸ | R¹⁰⁹ | R¹¹⁰ | R¹¹¹ | R¹¹² | R¹¹³ | R¹¹⁴ | R¹¹⁵ | R¹¹⁶ | R¹¹⁷ | R¹¹⁸ | R¹¹⁹ | R¹²⁰ | R¹²¹ | R¹²² | R¹²³ | R¹²⁴ | R¹²⁵ | R¹²⁶ | R¹²⁷ | R¹²⁸ | R¹²⁹ | R¹³⁰ | R¹³¹ | R¹³² | R¹³³ | R¹³⁴ | R¹³⁵ | R¹³⁶ | R¹³⁷ | R¹³⁸ | R¹³⁹ | R¹⁴⁰ | R¹⁴¹ | R¹⁴² | R¹⁴³ | R¹⁴⁴ | R¹⁴⁵ | R¹⁴⁶ | R¹⁴⁷ | R¹⁴⁸ | R¹⁴⁹ | R¹⁵⁰ | R¹⁵¹ | R¹⁵² | R¹⁵³ | R¹⁵⁴ | R¹⁵⁵ | R¹⁵⁶ | R¹⁵⁷ | R¹⁵⁸ | R¹⁵⁹ | R¹⁶⁰ | R¹⁶¹ | R¹⁶² | R¹⁶³ | R¹⁶⁴ | R¹⁶⁵ | R¹⁶⁶ | R¹⁶⁷ | R¹⁶⁸ | R¹⁶⁹ | R¹⁷⁰ | R¹⁷¹ | R¹⁷² | R¹⁷³ | R¹⁷⁴ | R¹⁷⁵ | R¹⁷⁶ | R¹⁷⁷ | R¹⁷⁸ | R¹⁷⁹ | R¹⁸⁰ | R¹⁸¹ | R¹⁸² | R¹⁸³ | R¹⁸⁴ | R¹⁸⁵ | R¹⁸⁶ | R¹⁸⁷ | R¹⁸⁸ | R¹⁸⁹ | R¹⁹⁰ | R¹⁹¹ | R¹⁹² | R¹⁹³ | R¹⁹⁴ | R¹⁹⁵ | R¹⁹⁶ | R¹⁹⁷ | R¹⁹⁸ | R¹⁹⁹ | R²⁰⁰ | R²⁰¹ | R²⁰² | R²⁰³ | R²⁰⁴ | R²⁰⁵ | R²⁰⁶ | R²⁰⁷ | R²⁰⁸ | R²⁰⁹ | R²¹⁰ | R²¹¹ | R²¹² | R²¹³ | R²¹⁴ | R²¹⁵ | R²¹⁶ | R²¹⁷ | R²¹⁸ | R²¹⁹ | R²²⁰ | R²²¹ | R²²² | R²²³ | R²²⁴ | R²²⁵ | R²²⁶ | R²²⁷ | R²²⁸ | R²²⁹ | R²³⁰ | R²³¹ | R²³² | R²³³ | R²³⁴ | R²³⁵ | R²³⁶ | R²³⁷ | R²³⁸ | R²³⁹ | R²⁴⁰ | R²⁴¹ | R²⁴² | R²⁴³ | R²⁴⁴ | R²⁴⁵ | R²⁴⁶ | R²⁴⁷ | R²⁴⁸ | R²⁴⁹ | R²⁵⁰ | R²⁵¹ | R²⁵² | R²⁵³ | R²⁵⁴ | R²⁵⁵ | R²⁵⁶ | R²⁵⁷ | R²⁵⁸ | R²⁵⁹ | R²⁶⁰ | R²⁶¹ | R²⁶² | R²⁶³ | R²⁶⁴ | R²⁶⁵ | R²⁶⁶ | R²⁶⁷ | R²⁶⁸ | R²⁶⁹ | R²⁷⁰ | R²⁷¹ | R²⁷² | R²⁷³ | R²⁷⁴ | R²⁷⁵ | R²⁷⁶ | R²⁷⁷ | R²⁷⁸ | R²⁷⁹ | R²⁸⁰ | R²⁸¹ | R²⁸² | R²⁸³ | R²⁸⁴ | R²⁸⁵ | R²⁸⁶ | R²⁸⁷ | R²⁸⁸ | R²⁸⁹ | R²⁹⁰ | R²⁹¹ | R²⁹² | R²⁹³ | R²⁹⁴ | R²⁹⁵ | R²⁹⁶ | R²⁹⁷ | R²⁹⁸ | R²⁹⁹ | R³⁰⁰ | R³⁰¹ | R³⁰² | R³⁰³ | R³⁰⁴ | R³⁰⁵ | R³⁰⁶ | R³⁰⁷ | R³⁰⁸ | R³⁰⁹ | R³¹⁰ | R³¹¹ | R³¹² | R³¹³ | R³¹⁴ | R³¹⁵ | R³¹⁶ | R³¹⁷ | R³¹⁸ | R³¹⁹ | R³²⁰ | R³²¹ | R³²² | R³²³ | R³²⁴ | R³²⁵ | R³²⁶ | R³²⁷ | R³²⁸ | R³²⁹ | R³³⁰ | R³³¹ | R³³² | R³³³ | R³³⁴ | R³³⁵ | R³³⁶ | R³³⁷ | R³³⁸ | R³³⁹ | R³⁴⁰ | R³⁴¹ | R³⁴² | R³⁴³ | R³⁴⁴ | R³⁴⁵ | R³⁴⁶ | R³⁴⁷ | R³⁴⁸ | R³⁴⁹ | R³⁵⁰ | R³⁵¹ | R³⁵² | R³⁵³ | R³⁵⁴ | R³⁵⁵ | R³⁵⁶ | R³⁵⁷ | R³⁵⁸ | R³⁵⁹ | R³⁶⁰ | R³⁶¹ | R³⁶² | R³⁶³ | R³⁶⁴ | R³⁶⁵ | R³⁶⁶ | R³⁶⁷ | R³⁶⁸ | R³⁶⁹ | R³⁷⁰ | R³⁷¹ | R³⁷² | R³⁷³ | R³⁷⁴ | R³⁷⁵ | R³⁷⁶ | R³⁷⁷ | R³⁷⁸ | R³⁷⁹ | R³⁸⁰ | R³⁸¹ | R³⁸² | R³⁸³ | R³⁸⁴ | R³⁸⁵ | R³⁸⁶ | R³⁸⁷ | R³⁸⁸ | R³⁸⁹ | R³⁹⁰ | R³⁹¹ | R³⁹² | R³⁹³ | R³⁹⁴ | R³⁹⁵ | R³⁹⁶ | R³⁹⁷ | R³⁹⁸ | R³⁹⁹ | R⁴⁰⁰ | R⁴⁰¹ | R⁴⁰² | R⁴⁰³ | R⁴⁰⁴ | R⁴⁰⁵ | R⁴⁰⁶ | R⁴⁰⁷ | R⁴⁰⁸ | R⁴⁰⁹ | R⁴¹⁰ | R⁴¹¹ | R⁴¹² | R⁴¹³ | R⁴¹⁴ | R⁴¹⁵ | R⁴¹⁶ | R⁴¹⁷ | R⁴¹⁸ | R⁴¹⁹ | R⁴²⁰ | R⁴²¹ | R⁴²² | R⁴²³ | R⁴²⁴ | R⁴²⁵ | R⁴²⁶ | R⁴²⁷ | R⁴²⁸ | R⁴²⁹ | R⁴³⁰ | R⁴³¹ | R⁴³² | R⁴³³ | R⁴³⁴ | R⁴³⁵ | R⁴³⁶ | R⁴³⁷ | R⁴³⁸ | R⁴³⁹ | R⁴⁴⁰ | R⁴⁴¹ | R⁴⁴² | R⁴⁴³ | R⁴⁴⁴ | R⁴⁴⁵ | R⁴⁴⁶ | R⁴⁴⁷ | R⁴⁴⁸ | R⁴⁴⁹ | R⁴⁵⁰ | R⁴⁵¹ | R⁴⁵² | R⁴⁵³ | R⁴⁵⁴ | R⁴⁵⁵ | R⁴⁵⁶ | R⁴⁵⁷ | R⁴⁵⁸ | R⁴⁵⁹ | R⁴⁶⁰ | R⁴⁶¹ | R⁴⁶² | R⁴⁶³ | R⁴⁶⁴ | R⁴⁶⁵ | R⁴⁶⁶ | R⁴⁶⁷ | R⁴⁶⁸ | R⁴⁶⁹ | R⁴⁷⁰ | R⁴⁷¹ | R⁴⁷² | R⁴⁷³ | R⁴⁷⁴ | R⁴⁷⁵ | R⁴⁷⁶ | R⁴⁷⁷ | R⁴⁷⁸ | R⁴⁷⁹ | R⁴⁸⁰ | R⁴⁸¹ | R⁴⁸² | R⁴⁸³ | R⁴⁸⁴ | R⁴⁸⁵ | R⁴⁸⁶ | R⁴⁸⁷ | R⁴⁸⁸ | R⁴⁸⁹ | R⁴⁹⁰ | R⁴⁹¹ | R⁴⁹² | R⁴⁹³ | R⁴⁹⁴ | R⁴⁹⁵ | R⁴⁹⁶ | R⁴⁹⁷ | R⁴⁹⁸ | R⁴⁹⁹ | R⁵⁰⁰ | R⁵⁰¹ | R⁵⁰² | R⁵⁰³ | R⁵⁰⁴ | R⁵⁰⁵ | R⁵⁰⁶ | R⁵⁰⁷ | R⁵⁰⁸ | R⁵⁰⁹ | R⁵¹⁰ | R⁵¹¹ | R⁵¹² | R⁵¹³ | R⁵¹⁴ | R⁵¹⁵ | R⁵¹⁶ | R⁵¹⁷ | R⁵¹⁸ | R⁵¹⁹ | R⁵²⁰ | R⁵²¹ | R⁵²² | R⁵²³ | R⁵²⁴ | R⁵²⁵ | R⁵²⁶ | R⁵²⁷ | R⁵²⁸ | R⁵²⁹ | R⁵³⁰ | R⁵³¹ | R⁵³² | R⁵³³ | R⁵³⁴ | R⁵³⁵ | R⁵³⁶ | R⁵³⁷ | R⁵³⁸ | R⁵³⁹ | R⁵⁴⁰ | R⁵⁴¹ | R⁵⁴² | R⁵⁴³ | R⁵⁴⁴ | R⁵⁴⁵ | R⁵⁴⁶ | R⁵⁴⁷ | R⁵⁴⁸ | R⁵⁴⁹ | R⁵⁵⁰ | R⁵⁵¹ | R⁵⁵² | R⁵⁵³ | R⁵⁵⁴ | R⁵⁵⁵ | R⁵⁵⁶ | R⁵⁵⁷ | R⁵⁵⁸ | R⁵⁵⁹ | R⁵⁶⁰ | R⁵⁶¹ | R⁵⁶² | R⁵⁶³ | R⁵⁶⁴ | R⁵⁶⁵ | R⁵⁶⁶ | R⁵⁶⁷ | R⁵⁶⁸ | R⁵⁶⁹ | R⁵⁷⁰ | R⁵⁷¹ | R⁵⁷² | R⁵⁷³ | R⁵⁷⁴ | R⁵⁷⁵ | R⁵⁷⁶ | R⁵⁷⁷ | R⁵⁷⁸ | R⁵⁷⁹ | R⁵⁸⁰ | R⁵⁸¹ | R⁵⁸² | R⁵⁸³ | R⁵⁸⁴ | R⁵⁸⁵ | R⁵⁸⁶ | R⁵⁸⁷ | R⁵⁸⁸ | R⁵⁸⁹ | R⁵⁹⁰ | R⁵⁹¹ | R⁵⁹² | R⁵⁹³ | R⁵⁹⁴ | R⁵⁹⁵ | R⁵⁹⁶ | R⁵⁹⁷ | R⁵⁹⁸ | R⁵⁹⁹ | R⁶⁰⁰ | R⁶⁰¹ | R⁶⁰² | R⁶⁰³ | R⁶⁰⁴ | R⁶⁰⁵ | R⁶⁰⁶ | R⁶⁰⁷ | R⁶⁰⁸ | R⁶⁰⁹ | R⁶¹⁰ | R⁶¹¹ | R⁶¹² | R⁶¹³ | R⁶¹⁴ | R⁶¹⁵ | R⁶¹⁶ | R⁶¹⁷ | R⁶¹⁸ | R⁶¹⁹ | R⁶²⁰ | R⁶²¹ | R⁶²² | R⁶²³ | R⁶²⁴ | R⁶²⁵ | R⁶²⁶ | R⁶²⁷ | R⁶²⁸ | R⁶²⁹ | R⁶³⁰ | R⁶³¹ | R⁶³² | R⁶³³ | R⁶³⁴ | R⁶³⁵ | R⁶³⁶ | R⁶³⁷ | R⁶³⁸ | R⁶³⁹ | R⁶⁴⁰ | R⁶⁴¹ | R⁶⁴² | R⁶⁴³ | R⁶⁴⁴ | R⁶⁴⁵ | R⁶⁴⁶ | R⁶⁴⁷ | R⁶⁴⁸ | R⁶⁴⁹ | R⁶⁵⁰ | R⁶⁵¹ | R⁶⁵² | R⁶⁵³ | R⁶⁵⁴ | R⁶⁵⁵ | R⁶⁵⁶ | R⁶⁵⁷ |
<th rowspan="
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |

(continuación)

Ejemplo	R ₁	R ₂	Config. R ₁ o R ₂		R ₃	R ^a	$L_{12}R_{23}^S$	
			R	R'				
178	R							
180	R							
181	R							
182	R							

(Continuación)

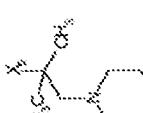
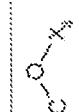
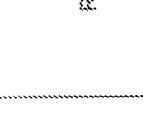
Ejemplo	R¹	R²	Config. R¹ o R²	R³	R⁴	R⁵	R⁶	R⁷	R⁸	R⁹	R¹⁰	R¹¹	R¹²	R¹³	R¹⁴	R¹⁵	R¹⁶	R¹⁷	R¹⁸	R¹⁹	R²⁰	R²¹	R²²	R²³	R²⁴	R²⁵	R²⁶	R²⁷	R²⁸	R²⁹	R³⁰	R³¹	R³²	R³³	R³⁴	R³⁵	R³⁶	R³⁷	R³⁸	R³⁹	R⁴⁰	R⁴¹	R⁴²	R⁴³	R⁴⁴	R⁴⁵	R⁴⁶	R⁴⁷	R⁴⁸	R⁴⁹	R⁵⁰	R⁵¹	R⁵²	R⁵³	R⁵⁴	R⁵⁵	R⁵⁶	R⁵⁷	R⁵⁸	R⁵⁹	R⁶⁰	R⁶¹	R⁶²	R⁶³	R⁶⁴	R⁶⁵	R⁶⁶	R⁶⁷	R⁶⁸	R⁶⁹	R⁷⁰	R⁷¹	R⁷²	R⁷³	R⁷⁴	R⁷⁵	R⁷⁶	R⁷⁷	R⁷⁸	R⁷⁹	R⁸⁰	R⁸¹	R⁸²	R⁸³	R⁸⁴	R⁸⁵	R⁸⁶	R⁸⁷	R⁸⁸	R⁸⁹	R⁹⁰	R⁹¹	R⁹²	R⁹³	R⁹⁴	R⁹⁵	R⁹⁶	R⁹⁷	R⁹⁸	R⁹⁹	R¹⁰⁰	R¹⁰¹	R¹⁰²	R¹⁰³	R¹⁰⁴	R¹⁰⁵	R¹⁰⁶	R¹⁰⁷	R¹⁰⁸	R¹⁰⁹	R¹¹⁰	R¹¹¹	R¹¹²	R¹¹³	R¹¹⁴	R¹¹⁵	R¹¹⁶	R¹¹⁷	R¹¹⁸	R¹¹⁹	R¹²⁰	R¹²¹	R¹²²	R¹²³	R¹²⁴	R¹²⁵	R¹²⁶	R¹²⁷	R¹²⁸	R¹²⁹	R¹³⁰	R¹³¹	R¹³²	R¹³³	R¹³⁴	R¹³⁵	R¹³⁶	R¹³⁷	R¹³⁸	R¹³⁹	R¹⁴⁰	R¹⁴¹	R¹⁴²	R¹⁴³	R¹⁴⁴	R¹⁴⁵	R¹⁴⁶	R¹⁴⁷	R¹⁴⁸	R¹⁴⁹	R¹⁵⁰	R¹⁵¹	R¹⁵²	R¹⁵³	R¹⁵⁴	R¹⁵⁵	R¹⁵⁶	R¹⁵⁷	R¹⁵⁸	R¹⁵⁹	R¹⁶⁰	R¹⁶¹	R¹⁶²	R¹⁶³	R¹⁶⁴	R¹⁶⁵	R¹⁶⁶	R¹⁶⁷	R¹⁶⁸	R¹⁶⁹	R¹⁷⁰	R¹⁷¹	R¹⁷²	R¹⁷³	R¹⁷⁴	R¹⁷⁵	R¹⁷⁶	R¹⁷⁷	R¹⁷⁸	R¹⁷⁹	R¹⁸⁰	R¹⁸¹	R¹⁸²	R¹⁸³	R¹⁸⁴	R¹⁸⁵	R¹⁸⁶	R¹⁸⁷	R¹⁸⁸	R¹⁸⁹	R¹⁹⁰	R¹⁹¹	R¹⁹²	R¹⁹³	R¹⁹⁴	R¹⁹⁵	R¹⁹⁶	R¹⁹⁷	R¹⁹⁸	R¹⁹⁹	R²⁰⁰	R²⁰¹	R²⁰²	R²⁰³	R²⁰⁴	R²⁰⁵	R²⁰⁶	R²⁰⁷	R²⁰⁸	R²⁰⁹	R²¹⁰	R²¹¹	R²¹²	R²¹³	R²¹⁴	R²¹⁵	R²¹⁶	R²¹⁷	R²¹⁸	R²¹⁹	R²²⁰	R²²¹	R²²²	R²²³	R²²⁴	R²²⁵	R²²⁶	R²²⁷	R²²⁸	R²²⁹	R²³⁰	R²³¹	R²³²	R²³³	R²³⁴	R²³⁵	R²³⁶	R²³⁷	R²³⁸	R²³⁹	R²⁴⁰	R²⁴¹	R²⁴²	R²⁴³	R²⁴⁴	R²⁴⁵	R²⁴⁶	R²⁴⁷	R²⁴⁸	R²⁴⁹	R²⁵⁰	R²⁵¹	R²⁵²	R²⁵³	R²⁵⁴	R²⁵⁵	R²⁵⁶	R²⁵⁷	R²⁵⁸	R²⁵⁹	R²⁶⁰	R²⁶¹	R²⁶²	R²⁶³	R²⁶⁴	R²⁶⁵	R²⁶⁶	R²⁶⁷	R²⁶⁸	R²⁶⁹	R²⁷⁰	R²⁷¹	R²⁷²	R²⁷³	R²⁷⁴	R²⁷⁵	R²⁷⁶	R²⁷⁷	R²⁷⁸	R²⁷⁹	R²⁸⁰	R²⁸¹	R²⁸²	R²⁸³	R²⁸⁴	R²⁸⁵	R²⁸⁶	R²⁸⁷	R²⁸⁸	R²⁸⁹	R²⁹⁰	R²⁹¹	R²⁹²	R²⁹³	R²⁹⁴	R²⁹⁵	R²⁹⁶	R²⁹⁷	R²⁹⁸	R²⁹⁹	R³⁰⁰	R³⁰¹	R³⁰²	R³⁰³	R³⁰⁴	R³⁰⁵	R³⁰⁶	R³⁰⁷	R³⁰⁸	R³⁰⁹	R³¹⁰	R³¹¹	R³¹²	R³¹³	R³¹⁴	R³¹⁵	R³¹⁶	R³¹⁷	R³¹⁸	R³¹⁹	R³²⁰	R³²¹	R³²²	R³²³	R³²⁴	R³²⁵	R³²⁶	R³²⁷	R³²⁸	R³²⁹	R³³⁰	R³³¹	R³³²	R³³³	R³³⁴	R³³⁵	R³³⁶	R³³⁷	R³³⁸	R³³⁹	R³⁴⁰	R³⁴¹	R³⁴²	R³⁴³	R³⁴⁴	R³⁴⁵	R³⁴⁶	R³⁴⁷	R³⁴⁸	R³⁴⁹	R³⁵⁰	R³⁵¹	R³⁵²	R³⁵³	R³⁵⁴	R³⁵⁵	R³⁵⁶	R³⁵⁷	R³⁵⁸	R³⁵⁹	R³⁶⁰	R³⁶¹	R³⁶²	R³⁶³	R³⁶⁴	R³⁶⁵	R³⁶⁶	R³⁶⁷	R³⁶⁸	R³⁶⁹	R³⁷⁰	R³⁷¹	R³⁷²	R³⁷³	R³⁷⁴	R³⁷⁵	R³⁷⁶	R³⁷⁷	R³⁷⁸	R³⁷⁹	R³⁸⁰	R³⁸¹	R³⁸²	R³⁸³	R³⁸⁴	R³⁸⁵	R³⁸⁶	R³⁸⁷	R³⁸⁸	R³⁸⁹	R³⁹⁰	R³⁹¹	R³⁹²	R³⁹³	R³⁹⁴	R³⁹⁵	R³⁹⁶	R³⁹⁷	R³⁹⁸	R³⁹⁹	R⁴⁰⁰	R⁴⁰¹	R⁴⁰²	R⁴⁰³	R⁴⁰⁴	R⁴⁰⁵	R⁴⁰⁶	R⁴⁰⁷	R⁴⁰⁸	R⁴⁰⁹	R⁴¹⁰	R⁴¹¹	R⁴¹²	R⁴¹³	R⁴¹⁴	R⁴¹⁵	R⁴¹⁶	R⁴¹⁷	R⁴¹⁸	R⁴¹⁹	R⁴²⁰	R⁴²¹	R⁴²²	R⁴²³	R⁴²⁴	R⁴²⁵	R⁴²⁶	R⁴²⁷	R⁴²⁸	R⁴²⁹	R⁴³⁰	R⁴³¹	R⁴³²	R⁴³³	R⁴³⁴	R⁴³⁵	R⁴³⁶	R⁴³⁷	R⁴³⁸	R⁴³⁹	R⁴⁴⁰	R⁴⁴¹	R⁴⁴²	R⁴⁴³	R⁴⁴⁴	R⁴⁴⁵	R⁴⁴⁶	R⁴⁴⁷	R⁴⁴⁸	R⁴⁴⁹	R⁴⁵⁰	R⁴⁵¹	R⁴⁵²	R⁴⁵³	R⁴⁵⁴	R⁴⁵⁵	R⁴⁵⁶	R⁴⁵⁷	R⁴⁵⁸	R⁴⁵⁹	R⁴⁶⁰	R⁴⁶¹	R⁴⁶²	R⁴⁶³	R⁴⁶⁴	R⁴⁶⁵	R⁴⁶⁶	R⁴⁶⁷	R⁴⁶⁸	R⁴⁶⁹	R⁴⁷⁰	R⁴⁷¹	R⁴⁷²	R⁴⁷³	R⁴⁷⁴	R⁴⁷⁵	R⁴⁷⁶	R⁴⁷⁷	R⁴⁷⁸	R⁴⁷⁹	R⁴⁸⁰	R⁴⁸¹	R⁴⁸²	R⁴⁸³	R⁴⁸⁴	R⁴⁸⁵	R⁴⁸⁶	R⁴⁸⁷	R⁴⁸⁸	R⁴⁸⁹	R⁴⁹⁰	R⁴⁹¹	R⁴⁹²	R⁴⁹³	R⁴⁹⁴	R⁴⁹⁵	R⁴⁹⁶	R⁴⁹⁷	R⁴⁹⁸	R⁴⁹⁹	R⁵⁰⁰	R⁵⁰¹	R⁵⁰²	R⁵⁰³	R⁵⁰⁴	R⁵⁰⁵	R⁵⁰⁶	R⁵⁰⁷	R⁵⁰⁸	R⁵⁰⁹	R⁵¹⁰	R⁵¹¹	R⁵¹²	R⁵¹³	R⁵¹⁴	R⁵¹⁵	R⁵¹⁶	R⁵¹⁷	R⁵¹⁸	R⁵¹⁹	R⁵²⁰	R⁵²¹	R⁵²²	R⁵²³	R⁵²⁴	R⁵²⁵	R⁵²⁶	R⁵²⁷	R⁵²⁸	R⁵²⁹	R⁵³⁰	R⁵³¹	R⁵³²	R⁵³³	R⁵³⁴	R⁵³⁵	R⁵³⁶	R⁵³⁷	R⁵³⁸	R⁵³⁹	R⁵⁴⁰	R⁵⁴¹	R⁵⁴²	R⁵⁴³	R⁵⁴⁴	R⁵⁴⁵	R⁵⁴⁶	R⁵⁴⁷	R⁵⁴⁸	R⁵⁴⁹	R⁵⁵⁰	R⁵⁵¹	R⁵⁵²	R⁵⁵³	R⁵⁵⁴	R⁵⁵⁵	R⁵⁵⁶	R⁵⁵⁷	R⁵⁵⁸	R⁵⁵⁹	R⁵⁶⁰	R⁵⁶¹	R⁵⁶²	R⁵⁶³	R⁵⁶⁴	R⁵⁶⁵	R⁵⁶⁶	R⁵⁶⁷	R⁵⁶⁸	R⁵⁶⁹	R⁵⁷⁰	R⁵⁷¹	R⁵⁷²	R⁵⁷³	R⁵⁷⁴	R⁵⁷⁵	R⁵⁷⁶	R⁵⁷⁷	R⁵⁷⁸	R⁵⁷⁹	R⁵⁸⁰	R⁵⁸¹	R⁵⁸²	R⁵⁸³	R⁵⁸⁴	R⁵⁸⁵	R⁵⁸⁶	R⁵⁸⁷	R⁵⁸⁸	R⁵⁸⁹	R⁵⁹⁰	R⁵⁹¹	R⁵⁹²	R⁵⁹³	R⁵⁹⁴	R⁵⁹⁵	R⁵⁹⁶	R⁵⁹⁷	R⁵⁹⁸	R⁵⁹⁹	R⁶⁰⁰	R⁶⁰¹	R⁶⁰²	R⁶⁰³	R⁶⁰⁴	R⁶⁰⁵	R⁶⁰⁶	R⁶⁰⁷	R⁶⁰⁸	R⁶⁰⁹	R⁶¹⁰	R⁶¹¹	R⁶¹²	R⁶¹³	R⁶¹⁴	R⁶¹⁵	R⁶¹⁶	R⁶¹⁷	R⁶¹⁸	R⁶¹⁹	R⁶²⁰	R⁶²¹	R⁶²²	R⁶²³	R⁶²⁴	R⁶²⁵	R⁶²⁶	R⁶²⁷	R⁶²⁸	R⁶²⁹	R⁶³⁰	R⁶³¹	R⁶³²	R⁶³³	R⁶³⁴	R⁶³⁵	R⁶³⁶	R⁶³⁷	R⁶³⁸	R⁶³⁹	R⁶⁴⁰	R⁶⁴¹	R⁶⁴²	R⁶⁴³	R⁶⁴⁴	R⁶⁴⁵	R⁶⁴⁶	R⁶⁴⁷	R⁶⁴⁸	R⁶⁴⁹	R⁶⁵⁰	R⁶⁵¹	R⁶⁵²	R⁶⁵³	R⁶⁵⁴	R⁶⁵⁵	R<sup

													
		R ¹	R ²	Config R ³ o R ⁴	R ³	R ⁴							
		H		Config R ³ o R ⁴									
187		H											
188		H											
189		H											
190		H											

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ³ o R ²	R ³	R ⁴	L _n R ⁵ _m
						Config. R ³ o R ²
191	H					
192	H					
193	H					
194	H					

(continuación)

Exemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²	R ³	R ⁴	L _n R ⁵ m
195	H					
196	H					
197	H					
198	H					

CONTINUATION

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ & R ²	R ³	R ⁴	R _n -R _m
189	H		R			
200	H		R			
201	H		R			
202						

(continuación)

Ejemplo	R₃	R₂	Config. R₁ & R₂	R₃	R₄	R₅	R₆	R₇	R₈	R₉	R₁₀	R₁₁	R₁₂	R₁₃	R₁₄	R₁₅	R₁₆	R₁₇	R₁₈	R₁₉	R₂₀	R₂₁	R₂₂	R₂₃	R₂₄	R₂₅	R₂₆	R₂₇	R₂₈	R₂₉	R₃₀	R₃₁	R₃₂	R₃₃	R₃₄	R₃₅	R₃₆	R₃₇	R₃₈	R₃₉	R₄₀	R₄₁	R₄₂	R₄₃	R₄₄	R₄₅	R₄₆	R₄₇	R₄₈	R₄₉	R₅₀	R₅₁	R₅₂	R₅₃	R₅₄	R₅₅	R₅₆	R₅₇	R₅₈	R₅₉	R₆₀	R₆₁	R₆₂	R₆₃	R₆₄	R₆₅	R₆₆	R₆₇	R₆₈	R₆₉	R₇₀	R₇₁	R₇₂	R₇₃	R₇₄	R₇₅	R₇₆	R₇₇	R₇₈	R₇₉	R₈₀	R₈₁	R₈₂	R₈₃	R₈₄	R₈₅	R₈₆	R₈₇	R₈₈	R₈₉	R₉₀	R₉₁	R₉₂	R₉₃	R₉₄	R₉₅	R₉₆	R₉₇	R₉₈	R₉₉	R₁₀₀	R₁₀₁	R₁₀₂	R₁₀₃	R₁₀₄	R₁₀₅	R₁₀₆	R₁₀₇	R₁₀₈	R₁₀₉	R₁₁₀	R₁₁₁	R₁₁₂	R₁₁₃	R₁₁₄	R₁₁₅	R₁₁₆	R₁₁₇	R₁₁₈	R₁₁₉	R₁₂₀	R₁₂₁	R₁₂₂	R₁₂₃	R₁₂₄	R₁₂₅	R₁₂₆	R₁₂₇	R₁₂₈	R₁₂₉	R₁₃₀	R₁₃₁	R₁₃₂	R₁₃₃	R₁₃₄	R₁₃₅	R₁₃₆	R₁₃₇	R₁₃₈	R₁₃₉	R₁₄₀	R₁₄₁	R₁₄₂	R₁₄₃	R₁₄₄	R₁₄₅	R₁₄₆	R₁₄₇	R₁₄₈	R₁₄₉	R₁₅₀	R₁₅₁	R₁₅₂	R₁₅₃	R₁₅₄	R₁₅₅	R₁₅₆	R₁₅₇	R₁₅₈	R₁₅₉	R₁₆₀	R₁₆₁	R₁₆₂	R₁₆₃	R₁₆₄	R₁₆₅	R₁₆₆	R₁₆₇	R₁₆₈	R₁₆₉	R₁₇₀	R₁₇₁	R₁₇₂	R₁₇₃	R₁₇₄	R₁₇₅	R₁₇₆	R₁₇₇	R₁₇₈	R₁₇₉	R₁₈₀	R₁₈₁	R₁₈₂	R₁₈₃	R₁₈₄	R₁₈₅	R₁₈₆	R₁₈₇	R₁₈₈	R₁₈₉	R₁₉₀	R₁₉₁	R₁₉₂	R₁₉₃	R₁₉₄	R₁₉₅	R₁₉₆	R₁₉₇	R₁₉₈	R₁₉₉	R₂₀₀	R₂₀₁	R₂₀₂	R₂₀₃	R₂₀₄	R₂₀₅	R₂₀₆	R₂₀₇	R₂₀₈	R₂₀₉	R₂₁₀	R₂₁₁	R₂₁₂	R₂₁₃	R₂₁₄	R₂₁₅	R₂₁₆	R₂₁₇	R₂₁₈	R₂₁₉	R₂₂₀	R₂₂₁	R₂₂₂	R₂₂₃	R₂₂₄	R₂₂₅	R₂₂₆	R₂₂₇	R₂₂₈	R₂₂₉	R₂₃₀	R₂₃₁	R₂₃₂	R₂₃₃	R₂₃₄	R₂₃₅	R₂₃₆	R₂₃₇	R₂₃₈	R₂₃₉	R₂₄₀	R₂₄₁	R₂₄₂	R₂₄₃	R₂₄₄	R₂₄₅	R₂₄₆	R₂₄₇	R₂₄₈	R₂₄₉	R₂₅₀	R₂₅₁	R₂₅₂	R₂₅₃	R₂₅₄	R₂₅₅	R₂₅₆	R₂₅₇	R₂₅₈	R₂₅₉	R₂₆₀	R₂₆₁	R₂₆₂	R₂₆₃	R₂₆₄	R₂₆₅	R₂₆₆	R₂₆₇	R₂₆₈	R₂₆₉	R₂₇₀	R₂₇₁	R₂₇₂	R₂₇₃	R₂₇₄	R₂₇₅	R₂₇₆	R₂₇₇	R₂₇₈	R₂₇₉	R₂₈₀	R₂₈₁	R₂₈₂	R₂₈₃	R₂₈₄	R₂₈₅	R₂₈₆	R₂₈₇	R₂₈₈	R₂₈₉	R₂₉₀	R₂₉₁	R₂₉₂	R₂₉₃	R₂₉₄	R₂₉₅	R₂₉₆	R₂₉₇	R₂₉₈	R₂₉₉	R₃₀₀	R₃₀₁	R₃₀₂	R₃₀₃	R₃₀₄	R₃₀₅	R₃₀₆	R₃₀₇	R₃₀₈	R₃₀₉	R₃₁₀	R₃₁₁	R₃₁₂	R₃₁₃	R₃₁₄	R₃₁₅	R₃₁₆	R₃₁₇	R₃₁₈	R₃₁₉	R₃₂₀	R₃₂₁	R₃₂₂	R₃₂₃	R₃₂₄	R₃₂₅	R₃₂₆	R₃₂₇	R₃₂₈	R₃₂₉	R₃₃₀	R₃₃₁	R₃₃₂	R₃₃₃	R₃₃₄	R₃₃₅	R₃₃₆	R₃₃₇	R₃₃₈	R₃₃₉	R₃₄₀	R₃₄₁	R₃₄₂	R₃₄₃	R₃₄₄	R₃₄₅	R₃₄₆	R₃₄₇	R₃₄₈	R₃₄₉	R₃₅₀	R₃₅₁	R₃₅₂	R₃₅₃	R₃₅₄	R₃₅₅	R₃₅₆	R₃₅₇	R₃₅₈	R₃₅₉	R₃₆₀	R₃₆₁	R₃₆₂	R₃₆₃	R₃₆₄	R₃₆₅	R₃₆₆	R₃₆₇	R₃₆₈	R₃₆₉	R₃₇₀	R₃₇₁	R₃₇₂	R₃₇₃	R₃₇₄	R₃₇₅	R₃₇₆	R₃₇₇	R₃₇₈	R₃₇₉	R₃₈₀	R₃₈₁	R₃₈₂	R₃₈₃	R₃₈₄	R₃₈₅	R₃₈₆	R₃₈₇	R₃₈₈	R₃₈₉	R₃₉₀	R₃₉₁	R₃₉₂	R₃₉₃	R₃₉₄	R₃₉₅	R₃₉₆	R₃₉₇	R₃₉₈	R₃₉₉	R₄₀₀	R₄₀₁	R₄₀₂	R₄₀₃	R₄₀₄	R₄₀₅	R₄₀₆	R₄₀₇	R₄₀₈	R₄₀₉	R₄₁₀	R₄₁₁	R₄₁₂	R₄₁₃	R₄₁₄	R₄₁₅	R₄₁₆	R₄₁₇	R₄₁₈	R₄₁₉	R₄₂₀	R₄₂₁	R₄₂₂	R₄₂₃	R₄₂₄	R₄₂₅	R₄₂₆	R₄₂₇	R₄₂₈	R₄₂₉	R₄₃₀	R₄₃₁	R₄₃₂	R₄₃₃	R₄₃₄	R₄₃₅	R₄₃₆	R₄₃₇	R₄₃₈	R₄₃₉	R₄₄₀	R₄₄₁	R₄₄₂	R₄₄₃	R₄₄₄	R₄₄₅	R₄₄₆	R₄₄₇	R₄₄₈	R₄₄₉	R₄₅₀	R₄₅₁	R₄₅₂	R₄₅₃	R₄₅₄	R₄₅₅	R₄₅₆	R₄₅₇	R₄₅₈	R₄₅₉	R₄₆₀	R₄₆₁	R₄₆₂	R₄₆₃	R₄₆₄	R₄₆₅	R₄₆₆	R₄₆₇	R₄₆₈	R₄₆₉	R₄₇₀	R₄₇₁	R₄₇₂	R₄₇₃	R₄₇₄	R₄₇₅	R₄₇₆	R₄₇₇	R₄₇₈	R₄₇₉	R₄₈₀	R₄₈₁	R₄₈₂	R₄₈₃	R₄₈₄	R₄₈₅	R₄₈₆	R₄₈₇	R₄₈₈	R₄₈₉	R₄₉₀	R₄₉₁	R₄₉₂	R₄₉₃	R₄₉₄	R₄₉₅	R₄₉₆	R₄₉₇	R₄₉₈	R₄₉₉	R₅₀₀	R₅₀₁	R₅₀₂	R₅₀₃	R₅₀₄	R₅₀₅	R₅₀₆	R₅₀₇	R₅₀₈	R₅₀₉	R₅₁₀	R₅₁₁	R₅₁₂	R₅₁₃	R₅₁₄	R₅₁₅	R₅₁₆	R₅₁₇	R₅₁₈	R₅₁₉	R₅₂₀	R₅₂₁	R₅₂₂	R₅₂₃	R₅₂₄	R₅₂₅	R₅₂₆	R₅₂₇	R₅₂₈	R₅₂₉	R₅₃₀	R₅₃₁	R₅₃₂	R₅₃₃	R₅₃₄	R₅₃₅	R₅₃₆	R₅₃₇	R₅₃₈	R₅₃₉	R₅₄₀	R₅₄₁	R₅₄₂	R₅₄₃	R₅₄₄	R₅₄₅	R₅₄₆	R₅₄₇	R₅₄₈	R₅₄₉	R₅₅₀	R₅₅₁	R₅₅₂	R₅₅₃	R₅₅₄	R₅₅₅	R₅₅₆	R₅₅₇	R₅₅₈	R₅₅₉	R₅₆₀	R₅₆₁	R₅₆₂	R₅₆₃	R₅₆₄	R₅₆₅	R₅₆₆	R₅₆₇	R₅₆₈	R₅₆₉	R₅₇₀	R₅₇₁	R₅₇₂	R₅₇₃	R₅₇₄	R₅₇₅	R₅₇₆	R₅₇₇	R₅₇₈	R₅₇₉	R₅₈₀	R₅₈₁	R₅₈₂	R₅₈₃	R₅₈₄	R₅₈₅	R₅₈₆	R₅₈₇	R₅₈₈	R₅₈₉	R₅₉₀	R₅₉₁	R₅₉₂	R₅₉₃	R₅₉₄	R₅₉₅	R₅₉₆	R₅₉₇	R₅₉₈	R₅₉₉	R₆₀₀	R₆₀₁	R₆₀₂	R₆₀₃	R₆₀₄	R₆₀₅	R₆₀₆	R₆₀₇	R₆₀₈	R₆₀₉	R₆₁₀	R₆₁₁	R₆₁₂	R₆₁₃	R₆₁₄	R₆₁₅	R₆₁₆	R₆₁₇	R₆₁₈	R₆₁₉	R₆₂₀	R₆₂₁	R₆₂₂	R₆₂₃	R₆₂₄	R₆₂₅	R₆₂₆	R₆₂₇	R₆₂₈	R₆₂₉	R₆₃₀	R₆₃₁	R₆₃₂	R₆₃₃	R₆₃₄	R₆₃₅	R₆₃₆	R₆₃₇	R₆₃₈	R₆₃₉	R₆₄₀	R₆₄₁	R₆₄₂	R₆₄₃	R₆₄₄	R₆₄₅	R₆₄₆	R₆₄₇	R₆₄₈	R₆₄₉	R₆₅₀	R₆₅₁	R₆₅₂	R₆₅₃	R₆₅₄	R₆₅₅	R

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²	R ₃	R ⁴	L _n R ⁵ _m
207	H		H			
208	H		H			
209	H		H			
210	H		H			

(continued)

Example	R^1	R^2	$Core_2, R^4, R^5$	R^3	R^6	L_n, R^6_m
211	X_4^1, CH_3	X_4^1, CH_3		X_4^1 CH_3	X_4^1 CH_3	
212	X_4^1, CH_3			X_4^1 CH_3	X_4^1 CH_3	
213	H			X_4^1 CH_3	R	
214	H			X_4^1 CH_3	R	

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ² o R ²	R ³	R ⁴		R _n R _m
					X ₂ —CH ₃	X ₂ —CH ₃	
215	X ₁ —CH ₃	X ₂ —CH ₃					
216	H	H					
217	H	H					
218	H	H					

{continuación}

Ejemplo	R_1	R_2	Config. $R_1 \circ R_2$	R_3	R_4	$L_6 R_5 m$
				X_1	X_2	X_3
219	H					
220	H					
221	H					
222	H					

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ , R ²	R ³	R ⁴	L_nR_m^b	
223	H		X ₂ CH ₃	R			
224	H		X ₂ CH ₃	R			
225	H		X ₂ CH ₃	R			
226	H		X ₂ CH ₃	R			

(continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Confg. R ¹ & R ²	R ³	R ⁴	L ₆ -R ⁵ -m	Diagrama	
							CH ₃	CH ₃
227	H							
228	H							
229	H							
230	H							

(Continuación)

Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m
				CH ₃	CH ₃	CH ₃
231	H	CH ₃	R	CH ₃	CH ₃	CH ₃
232	H	CH ₃	R	CH ₃	CH ₃	CH ₃
233	H	CH ₃	R	CH ₃	CH ₃	CH ₃
234	H	CH ₃	R	CH ₃	CH ₃	CH ₃

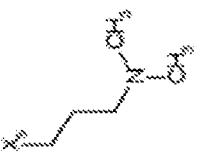
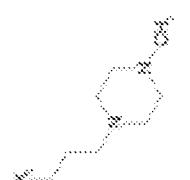
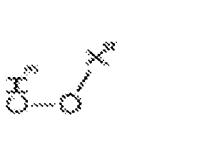
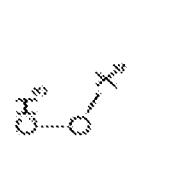
(continuación)

Ejemplo	R ₁	R ₂	Config. R ¹ o R ²	R ₃	R ⁴	L _n R ₅ _n
						Config. R ¹ o R ²
235	H					
236	H					
237	H					
238	H					

(continuación)

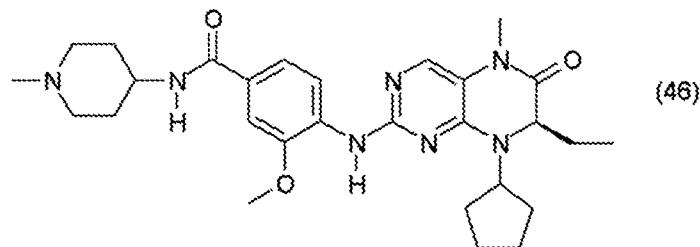
Ejemplo	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²	R ₃		R ₄	R ₅	R ₆
				CH ₃	CH ₃			
238	H							
240								
241	H							
242	H							

(continuación)

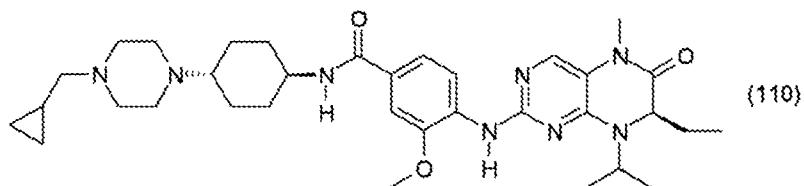
Ejemplo	R ₁	R ₂	Config. R ₁ o P ₂	R ₃	R ₄	<i>l</i> ₆ <i>g</i> ₅ <i>m</i>	<i>l</i> ₆ <i>g</i> ₅ <i>n</i>
243	H	CH ₃	P ₂	X	CH ₃		
244	H	CH ₃	R ₁	X	CH ₃		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural seleccionada entre



y



5 optionalmente en forma de sus tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros y las mezclas de los mismos y optionalmente en forma de las sales de adición de ácido, solvatos, hidratos o polimorfos de los mismos farmacológicamente aceptables,

10 para su uso en el tratamiento en un cuerpo de mamífero humano o no humano mediante inhibición de cinasas tipo polo como reguladores mitóticos de neoplasias hematológicas, linfomas y sarcomas seleccionados de sarcoma de Ewing, osteosarcoma o sarcoma osteogénico, condrosarcoma, sarcoma sinovial, leiomirosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma mesotelial o mesotelioma, fibrosarcoma, angiosarcoma o hemangioendotelioma, liposarcoma, glioma o astrocitoma, mixosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, tumor mesodérmico mesenquimatoso o mixto y neuroblastoma

15 2. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la cinasa tipo polo es PLK-1.

3. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que las neoplasias hematológicas se seleccionan entre leucemias agudas o crónicas de origen mieloide, eritroide o linfático, síndromes mielodisplásicos (MDS) y síndromes mieloproliferativos.

20 4. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que los linfomas se seleccionan entre linfoma de Hodgkin o linfomas no Hodgkin de células T y B seleccionados entre leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia prolinfocítica (PLL), linfoma linfocítico pequeño, leucemia de células pilosas, linfoma plasmocitoide, linfoma de células del manto, linfoma folicular, linfoma de zona marginal, incluido el linfoma MALT, Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, incluidas variantes inmunoblásticas y centroblásticas), linfoblastico, linfoma de Burkitt, T-CLL, T-PLL, micosis fungoide, síndrome de Sézary, linfoma anaplásico de células grandes, inmunoblastico T y linfoblastico.

25 5. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ingrediente activo se administra por vía oral, entérica, transdérmica, intravenosa, peritoneal o mediante inyección.