



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 327 825**

(51) Int. Cl.:

C07D 207/335 (2006.01) **C07D 307/52** (2006.01)
C07D 333/20 (2006.01) **C07F 9/572** (2006.01)
C07F 9/655 (2006.01) **C07F 9/6553** (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01) **A61K 31/40** (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) **A61P 1/00** (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) **A61P 7/00** (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01) **A61P 17/00** (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01) **A61P 21/00** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03701048 .5**

(96) Fecha de presentación : **09.01.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1471054**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **27.10.2004**

(54) Título: **Derivado de aminoalcohol o derivado de ácido fosfónico, y composición medicinal que los contiene.**

(30) Prioridad: **11.01.2002 JP 2002-4456**
11.01.2002 JP 2002-4484

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.11.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.11.2009

(73) Titular/es: **Daiichi Sankyo Company, Limited**
3-5-1, Nihonbashi Honcho
Chuo-ku, Tokyo, JP

(72) Inventor/es: **Nishi, Takahide;**
Shimozato, Takaichi;
Nara, Futoshi y
Miyazaki, Shojiro

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Derivado de aminoalcohol o derivado de ácido fosfónico, y composición medicinal que los contiene.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a derivados de aminoalcohol o derivados de ácido fosfónico que tienen excelente actividad inmunosupresora, sales farmacológicamente aceptables de derivados de aminoalcohol o derivados de ácido fosfónico, ésteres farmacológicamente aceptables de derivados de aminoalcohol o derivados de ácido fosfónico y a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como ingrediente activo.

La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingredientes activos, uno o más compuestos inmunosupresores y uno o más compuestos seleccionados entre el grupo constituido por derivados de aminoalcohol o derivados de ácido fosfónico que tienen excelente actividad inmunosupresora, sus sales farmacológicamente aceptables, y sus ésteres farmacológicamente aceptables. Dichas composiciones son útiles como agentes preventivos o terapéuticos para enfermedades autoinmunes como el rechazo de tejidos o células trasplantadas, artritis reumatoide, u otras enfermedades autoinmunes relacionadas con la actividad inmune.

20 **Antecedentes de la invención**

En el pasado se usaron agentes antiinflamatorios, como los esteroides, se usaron en reacciones inflamatorias producidas por una respuesta inmune anormal en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema inmune tales como artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes. Se trata, sin embargo, de una terapia sintomática, no de un remedio fundamental.

Además, se ha informado de que las anomalías del sistema inmune están también implicadas en el desarrollo de diabetes y nefritis, pero todavía no se han desarrollado agentes que mejoren estas anomalías.

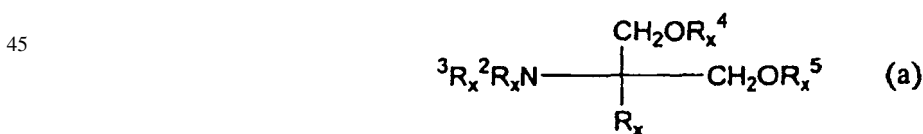
Por otra parte, es crítico desarrollar una solución que suprima la respuesta inmune para evitar el rechazo en tejidos o células trasplantados, así como para tratar y prevenir diferentes enfermedades autoinmunes.

Sin embargo, se sabe que los compuestos inmunosupresores, como ciclosporina A (CsA) y tacrolimus (TRL) conocidos en el pasado presentan toxicidad para el riñón y el hígado. Aunque se usan habitualmente tratamientos que incluyen también esteroides para el alivio de dichas reacciones adversas, en la actualidad dichos agentes no conducen necesariamente a un efecto inmunosupresor satisfactorio sin mostrar ninguna reacción adversa.

A la luz de estos antecedentes, se ha intentado encontrar compuestos excelentes en los que los efectos inmunosupresores sean menos tóxicos.

Como compuestos inmunosupresores se conocen los siguientes compuestos.

(1) Compuestos que tienen la fórmula general (a) desvelada en el documento WO 94/08943 (página 371)



50 { en los anteriores compuestos (a),

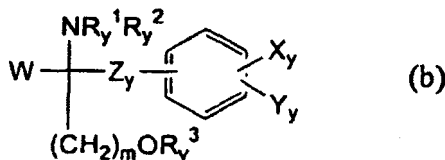
R_x representa una cadena de carbono lineal o ramificada que puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes [dicha cadena puede contener un enlace doble, un enlace triple, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo de fórmula $-\text{N}(\text{R}_x^6)-$ (en la que R_x^6 representa un átomo de hidrógeno), un grupo arileno que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, o un grupo heteroarileno que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, y puede contener, al final de dicha cadena, un grupo arilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, o un grupo heterocíclico aromático que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes], y

R_x^2 , R_x^3 , R_x^4 , y R_x^5 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo] se conocen como compuestos inmunosupresores.

65 Los anteriores compuestos (a) de la técnica anterior contienen dos grupos oximetilo ($-\text{CH}_2\text{OR}_x^4$ y $-\text{CH}_2\text{OR}_x^5$) como grupos esenciales sustituidos en el mismo átomo de carbono. Los compuestos de la presente invención, sin embargo,

contienen un grupo $-\text{CH}_2\text{OR}^3$ y un grupo alquilo inferior como grupos esenciales sustituidos en el mismo átomo de carbono y son diferentes de los compuestos (a) en dichos sustituyentes.

(2) Compuestos que tienen la fórmula general (b) desvelada en el documento WO 96/06068 (página 271)



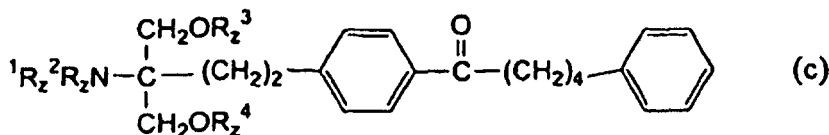
[en los anteriores compuestos (b),

Cada uno de R_y^1 , R_y^2 , y R_y^3 representa un átomo de hidrógeno o similar, W representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o similar, Z_y representa un enlace simple o un grupo alquileo, X_y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxilo, e Y_y representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, alcoxilo, acilo, aciloxi, amino, acilamino o similar] se conocen como compuestos inmunosupresores.

Los anteriores compuestos (b) contienen un grupo fenilo como grupo esencial del esqueleto básico. Los compuestos de la presente invención contienen un grupo heterocíclico como un grupo furilo, un grupo pirrolilo o un grupo pirrolilo que tenga un sustituyente en el átomo de nitrógeno en lugar del grupo fenilo de los compuestos (b) y difieren de los compuestos (b).

Sin embargo, concretamente en dicha publicación no se han descrito hasta el momento compuestos con una estructura química similar a los compuestos (I) de la presente invención.

(3) Compuestos que tienen la fórmula general (c) desvelada en el documento WO 98/45249



[en los anteriores compuestos (c),

R_z^1 , R_z^2 , R_z^3 , y R_z^4 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo] se conocen como compuestos inmunosupresores.

Los anteriores compuestos (c) contienen dos grupos oximetilo ($-\text{CH}_2\text{OR}_z^3$ y $-\text{CH}_2\text{OR}_z^4$) como grupos esenciales sustituidos en el mismo átomo de carbono. Los compuestos de la presente invención, sin embargo, contienen un grupo $-\text{CH}_2\text{OR}^3$ y un grupo alquilo inferior como grupos esenciales sustituidos en el mismo átomo de carbono, y difieren de los compuestos (c) en dichos sustituyentes.

Además, los anteriores compuestos (c) contienen un grupo fenilo entre el grupo $-(\text{CH}_2)_2-$ y el grupo $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4-$ como grupo esencial del esqueleto básico. Los compuestos de la presente invención contienen un grupo heterocíclico tal como un grupo furilo, un grupo pirrolilo, o un grupo pirrolilo que tiene un sustituyente en el átomo de nitrógeno en lugar del grupo fenilo del compuesto (c) y difieren de los compuestos (c).

Por otra parte, un compuesto que tiene la fórmula general (II) de la presente invención que se muestra a continuación en la que X representa un átomo de azufre se desvela en el documento WO 02/06268 como un compuesto en el que el grupo protector del grupo hidroxilo es un grupo residual de un éster de ácido fosfórico.

Adicionalmente, como combinaciones de compuestos inmunosupresores, se desvelan combinaciones de compuestos inmunosupresores de dichos FTY-720 y ciclosporina A o FTY-720 y tacrolimus en la publicación de patente japonesa (Kokai) Número Hei 11-80026.

A la luz de estos antecedentes, se ha deseado encontrar composiciones farmacéuticas excelentes con efectos inmunosupresores que sean menos tóxicas.

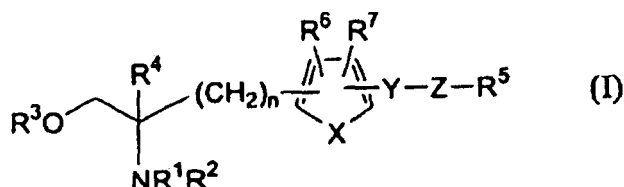
Desvelado de la invención

Los presentes inventores han estudiado con entusiasmo nuevos compuestos que tengan excelente actividad inmunosupresora con baja toxicidad y encontrado nuevos compuestos que son útiles como agentes preventivos o terapéuticos para enfermedades autoinmunes u otras enfermedades relacionadas con el sistema inmune tales como rechazo producido por el trasplante de diferentes órganos o piel, lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide, polimiositis, fibrositis, inflamación del músculo esquelético, artrosteitis, osteoartritis, dermatomiositis, escleroderma, síndrome de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis autoinmune, anemia aplásica, purpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple, bullosis autoinmune, psoriasis vulgar, síndrome vasculitis, granuloma de Wegener, uveítis, síndrome de Sjögren, neumonía intersticial idiopática, síndrome de Goodpasture, sarcoidosis, angitis granulomatosa alérgica, asma bronquial, miocarditis, cardiomiopatía, síndrome de aortitis, síndrome post infarto de miocardio, hipertensión pulmonar primaria, síndrome nefrótico de cambios mínimos, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, esclerosis glomerular focal, glomerulonefritis creciente, miastenia gravis, neuropatía inflamatoria, dermatitis atópica, dermatitis actínica crónica, fotosensibilidad, escaras por presión, corea de Sydenham, esclerosis, diabetes mellitus tipo debut en el adulto, diabetes mellitus insulino dependiente, diabetes mellitus juvenil, aterosclerosis, nefritis glomerular, nefropatía IgA, nefritis tubulointersticial, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis fulminante, hepatitis vírica, GVHD, dermatitis de contacto, y sepsia; enfermedades de infección por hongos, micoplasma, virus, y protozoos y similares; enfermedades cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, arritmia, angina de pecho, isquemia cardíaca, embolismo arterial, aneurisma, trastornos de varices y circulatorios, enfermedades del cerebro como enfermedad de Alzheimer, demencia, enfermedad de Parkinson, apoplejía, infarto cerebral, isquemia cerebral, depresión, enfermedad maniaca depresiva, esquizofrenia, corea de Huntington, epilepsia, convulsiones, trastorno por déficit de atención, encefalitis, meningitis cerebral, pérdida de apetito, e hiperfagia; y diferentes enfermedades como linfoma, leucemia, diuresis, polaquisuria, y retinopatía diabética (en particular enfermedades autoinmunes como rechazo producido por trasplante de diferentes órganos o piel, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, y dermatitis atópica), y completan la presente invención.

Además, los presentes inventores han estudiado con entusiasmo composiciones farmacéuticas que tienen excelente actividad inmunosupresora y han encontrado que las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprende, como ingredientes activos, uno o más compuestos inmunosupresores y uno o más compuestos de la presente invención presentan excelente actividad inmunosupresora con baja toxicidad. Las composiciones farmacéuticas aumentan la actividad más que la de los compuestos inmunosupresores individuales y disminuyen las reacciones adversas de manera que lo son menos que los compuestos inmunosupresores individuales. Como resultado, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles como agentes preventivos o terapéuticos para enfermedades autoinmunes u otras enfermedades relacionadas con el sistema inmune, tal como rechazo producido por trasplante de diferentes órganos o piel, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, polimiositis, fibrositis, inflamación del músculo esquelético, artrosteitis, osteoartritis, dermatomiositis, escleroderma, síndrome de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis autoinmune, anemia aplásica, purpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple, bullosis autoinmune, psoriasis vulgar, síndrome de vasculitis, granuloma de Wegener, uveítis, síndrome de Sjögren, neumonía intersticial idiopática, síndrome de Goodpasture, sarcoidosis, angitis granulomatosa alérgica, asma bronquial, miocarditis, cardiomiopatía, síndrome de aortitis, síndrome post infarto de miocardio, hipertensión pulmonar primaria, síndrome nefrótico de cambios mínimos, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, esclerosis glomerular focal, glomerulonefritis creciente, miastenia gravis, neuropatía inflamatoria, dermatitis atópica, dermatitis actínica crónica, fotosensibilidad, escaras por presión, corea de Sydenham, esclerosis, diabetes mellitus tipo debut en el adulto, diabetes mellitus insulino dependiente, diabetes mellitus juvenil, aterosclerosis, nefritis glomerular, nefropatía IgA, nefritis tubulointersticial, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis fulminante, hepatitis vírica, GVHD, dermatitis de contacto, y sepsia; enfermedades de infección por hongos, micoplasma, virus, y protozoos y similares; enfermedades cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, arritmia, angina de pecho, isquemia cardíaca, embolismo arterial, aneurisma, trastornos de varices y circulatorios, enfermedades del cerebro como enfermedad de Alzheimer, demencia, enfermedad de Parkinson, apoplejía, infarto cerebral, isquemia cerebral, depresión, enfermedad maniaca depresiva, esquizofrenia, corea de Huntington, epilepsia, convulsiones, trastorno por déficit de atención, encefalitis, meningitis cerebral, pérdida de apetito, e hiperfagia; y diferentes enfermedades como linfoma, leucemia, diuresis, polaquisuria, y retinopatía diabética (en particular enfermedades autoinmunes como rechazo producido por trasplante de diferentes órganos o piel, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, y dermatitis atópica), y los presentes inventores completaron la presente invención.

La presente invención se explica en detalle.

(1) Derivados de aminoalcohol de la presente invención son compuestos de fórmula general (I):



[en la que,

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo acilo C_1-C_6 alifático, o un grupo alcoxi C_1-C_6 carbonilo;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo fosfato o un grupo acilo C_1-C_6 alifático;

R^4 representa un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

n representa un número entero entre 1 y 6;

X representa un átomo de oxígeno o un grupo de fórmula $=N-D$ (en la que D representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 , o un grupo fenilo);

Y representa un grupo etileno, un grupo etinileno, un grupo de fórmula: $-CO-CH_2-$, un grupo de fórmula: $-CH(OH)-CH_2-$, un grupo fenileno, o un grupo fenileno sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de halógeno y un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

Z representa un grupo alquileo C_1-C_{10} o un grupo alquileo C_1-C_{10} que tiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en dicha cadena de carbono o al final de dicha cadena de carbono;

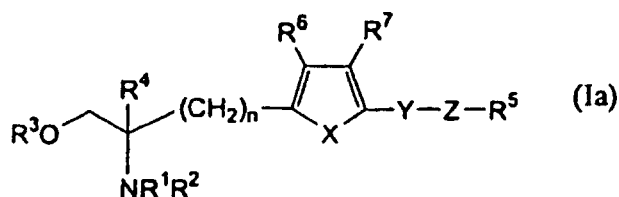
R^5 representa un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo arilo C_6-C_{10} , o un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} o arilo C_6-C_{10} sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halogenado que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono;

R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halogenado que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono o un grupo alquilo que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono; una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptables.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), sus sales farmacológicamente aceptables, y sus ésteres farmacológicamente aceptables.

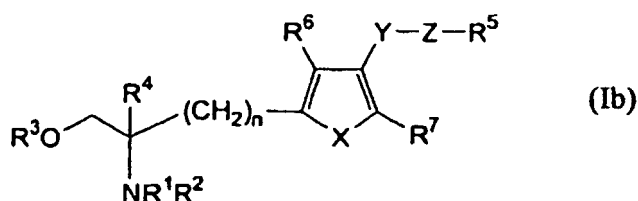
De estos, los compuestos preferidos son:

(2) un compuesto de acuerdo con (1) en el que dicho compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula (Ia):



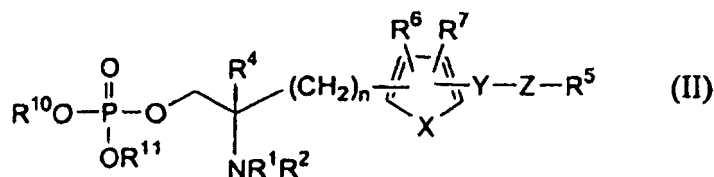
(en la que, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X , Y , Z y n tienen los mismos significados que los anteriormente indicados en el presente documento), una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptables,

(3) un compuesto de acuerdo con (1) en el que dicho compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula (Ib):



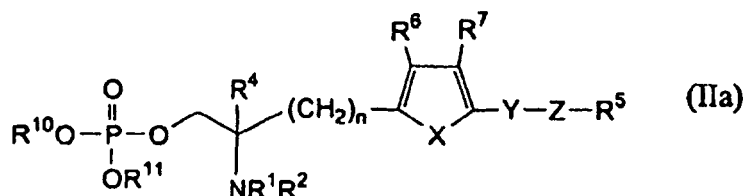
(en la que, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X , Y , Z y n tienen los mismos significados que los anteriormente indicados en el presente documento), una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptables,

(4) un éster farmacológicamente aceptable del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con (1) en el que dicho compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula (II):



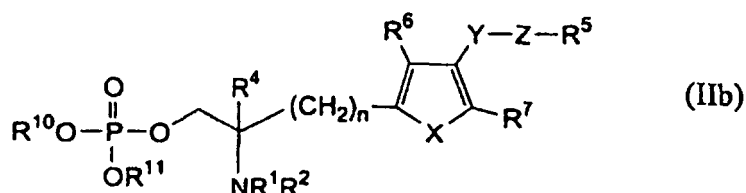
(en la que, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, Y, Z y n tienen los mismos significados que los anteriormente indicados en el presente documento; R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono), o una sal farmacológicamente aceptable,

(5) un éster farmacológicamente aceptable del compuesto de fórmula (II) de acuerdo con (4) en el que dicho éster de fórmula (II) tiene la fórmula (IIa):



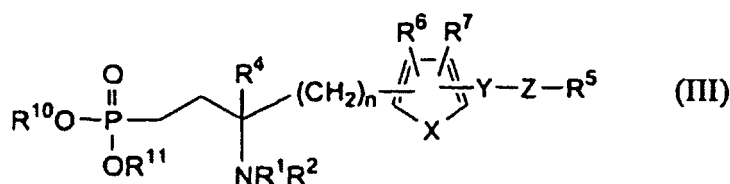
(en la que, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, Y, Z y n tienen los mismos significados que los anteriormente indicados en el presente documento; R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono), o una sal farmacológicamente aceptable, y

(6) un éster farmacológicamente aceptable del compuesto de fórmula (II) de acuerdo con (4) en el que dicho éster de fórmula (II) tiene la fórmula (IIb):



(en la que, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, Y, Z y n tienen los mismos significados que los anteriormente indicados en el presente documento; R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono), o una sal farmacológicamente aceptable.

(7) Derivados de ácido fosfónico de la presente invención son compuestos de la fórmula general (III) que se muestran a continuación:



[en la que,

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

R^4 representa un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

n representa un número entero entre 1 y 6;

X representa un átomo de oxígeno o un grupo de fórmula $=N-D$ (en la que D representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 , o un grupo fenilo);

Y representa un grupo etileno, un grupo etinileno, un grupo de fórmula: $-CO-CH_2-$, un grupo de fórmula: $-CH(OH)-CH_2-$, un grupo fenileno, o un grupo fenileno sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de halógeno y un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

Z representa un grupo alquileo C_1-C_{10} o un grupo alquileo C_1-C_{10} que tiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en dicha cadena de carbono o al final de dicha cadena de carbono;

R^5 representa un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo arilo C_6-C_{10} , o un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} o arilo C_6-C_{10} sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halogenado que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono, y un grupo alcóxido que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono;

R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halogenado que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alcóxido que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono, o un grupo alquilo que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono;

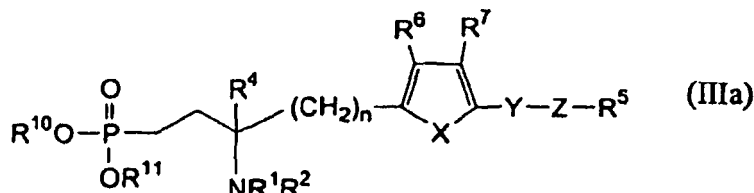
R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o a un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptables.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (III), sus sales farmacológicamente aceptables, y sus ésteres farmacológicamente aceptables.

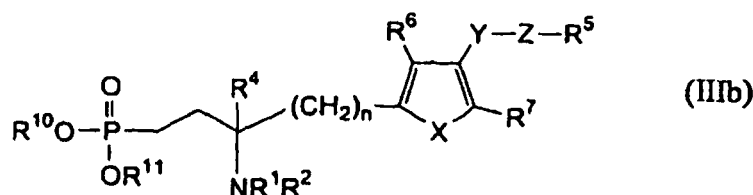
De estos, los compuestos preferidos son:

(8) un compuesto de acuerdo con (7) en el que dicho compuesto de fórmula (III) tiene la fórmula (IIIa):



(en la que, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , X, Y, Z y n tienen los mismos significados que los anteriormente indicados en el presente documento), una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptables,

(9) un compuesto de acuerdo con (7) en el que dicho compuesto de fórmula (III) tiene la fórmula (IIIb):



(en la que, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , X, Y, Z y n tienen los mismos significados que los anteriormente indicados en el presente documento), una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptables.

ES 2 327 825 T3

De estos, los compuestos preferidos son:

- 5 (10) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) en el que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo C_1-C_4 alifático, o un grupo alcoxi C_1-C_4 carbonilo, o una sal farmacológicamente aceptable,
- 10 (11) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) en el que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo C_1-C_2 alifático, o un grupo alcoxi C_1-C_2 carbonilo, o una sal farmacológicamente aceptable,
- 10 (12) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) en el que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, o un grupo metoxycarbonilo, o una sal farmacológicamente aceptable,
- 15 (13) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) en el que R^1 y R^2 representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacológicamente aceptable,
- 20 (14) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) y (10) a (15) en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, o una sal farmacológicamente aceptable,
- 20 (15) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) y (10) a (15) en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 , o una sal farmacológicamente aceptable,
- 25 (16) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3) y (10) a (15) en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo, o una sal farmacológicamente aceptable,
- 25 (17) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3) y (10) a (15) en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacológicamente aceptable,
- 30 (18) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17) en el que R^4 representa un grupo alquilo C_1-C_4 , o una sal farmacológicamente aceptable,
- 30 (19) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17) en el que R^4 representa un grupo alquilo C_1-C_2 , o una sal farmacológicamente aceptable,
- 35 (20) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17) en el que R^4 representa un grupo metilo, o una sal farmacológicamente aceptable,
- 40 (21) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (20) en el que n representa un número entero 2 ó 3, o una sal farmacológicamente aceptable,
- 40 (22) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (20) en el que n representa un número entero 2, o una sal farmacológicamente aceptable,
- 45 (23) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (22) en el que X representa un átomo de oxígeno, o una sal farmacológicamente aceptable,
- 50 (24) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (23) en el que X representa un grupo de fórmula: $=N-D$ (en la que D representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 , o un grupo fenilo), o una sal farmacológicamente aceptable,
- 50 (25) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (23) en el que X representa un grupo de fórmula: $=N-CH_3$, o una sal farmacológicamente aceptable,
- 55 (26) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (25) en el que Y representa un grupo etileno, un grupo etinileno, un grupo de fórmula: $-CO-CH_2-$, un grupo de fórmula: $-CH(OH)-CH_2-$ o un grupo fenileno, o una sal farmacológicamente aceptable,
- 60 (27) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26) en el que Z representa un grupo alquilenos C_1-C_6 , o una sal farmacológicamente aceptable,
- 60 (28) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26) en el que Z representa un grupo alquilenos C_1-C_5 , o una sal farmacológicamente aceptable,
- 65 (29) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26) en el que Z representa un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, o una sal farmacológicamente aceptable,

ES 2 327 825 T3

(30) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26) en el que Z representa un grupo etileno, un grupo trimetileno, o un grupo tetrametileno, o una sal farmacológicamente aceptable,

5 (31) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26) en el que Z representa un grupo etileno o un grupo trimetileno, o una sal farmacológicamente aceptable,

(32) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26) en el que Z representa un grupo alquileo C_1-C_6 que tiene un átomo de oxígeno en dicha cadena de carbono o al final de dicha cadena de carbono, o una sal farmacológicamente aceptable,

10 (33) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26) en el que Z representa un grupo alquileo C_1-C_{10} que tiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en dicha cadena de carbono o al final de dicha cadena de carbono, o una sal farmacológicamente aceptable,

15 (34) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26) en el que Z representa un grupo de fórmula $-O-CH_2-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-CH_2-O-$, $-(CH_2)_2-O-$, ó $-(CH_2)_3-O-$, o una sal farmacológicamente aceptable,

(35) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26) en el que Z representa un grupo de fórmula $-CH_2-O-$ ó $-(CH_2)_2-O-$, o una sal farmacológicamente aceptable,

20 (36) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (35) en el que R^5 representa un grupo cicloalquilo C_5-C_6 , un grupo fenilo, o un grupo naftilo, o una sal farmacológicamente aceptable,

(37) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (35) en el que R^5 representa un grupo ciclohexilo o un grupo fenilo, o una sal farmacológicamente aceptable,

25 (38) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (47) en el que cada uno de R^6 y R^7 representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacológicamente aceptable,

30 (39) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (4) a (13) y (18) a (36) en el que R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, o una sal farmacológicamente aceptable,

35 (40) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (4) a (13) y (18) a (36) en el que R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 , o una sal farmacológicamente aceptable,

(41) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (4) a (13) y (18) a (36) en el que R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo, o una sal farmacológicamente aceptable, y

40 (53) un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (4) a (13) y (18) a (36) en el que cada uno de R^{10} y R^{11} representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacológicamente aceptable.

45 Se prefieren los compuestos de acuerdo con (1) anterior que comprenden cualquier combinación libremente seleccionada entre los grupos constituidos por (2) y (3); (10) a (13); (14) a (17); (18) a (20); (21) y (22); (23) a (25); (26); (27) a (33); (34) y (35); y (36).

50 Se prefieren los compuestos de acuerdo con (4) anterior que comprenden cualquier combinación libremente seleccionada entre los grupos constituidos por (5) y (6); (10) a (13); (18) a (20); (21) y (22); (23) a (25); (26); (27) a (33); (34) y (35); (36); y (37) a (40).

55 Se prefieren los compuestos de acuerdo con (7) anterior que comprenden cualquier combinación libremente seleccionada entre los grupos constituidos por (8) y (9); (10) a (13); (18) a (20); (21) y (22); (23) a (25); (26); (27) a (33); (34) y (35); (36); y (37) a (40).

De estos, los compuestos más preferidos son:

60 (41) un compuesto seleccionado entre los siguientes compuestos, una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable:

2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentil)furan-2-il]butan-1-ol,

65 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpent-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol,

ES 2 327 825 T3

2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpentanoil)furan-2-il]butan-1-ol, y

5 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}butan-1-ol,

(42) un compuesto seleccionado entre los siguientes compuestos, una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable:

10 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]butan-1-ol,
2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(4-metilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
15 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)pirrol-2-il]butan-1-ol,
2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,
20 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,
2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,
2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,
25 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,
30 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,
2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol, y
2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,
35 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
40 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
45 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
50 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-trifluorometilfenil)butil]pirrol-2-il}butan-1-ol.

55 (43) un compuesto de acuerdo con (4) en el que dicho compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos o una sal farmacológicamente aceptable:

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentil)furan-2-il]-1-butilo,

60 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpent-1-inil)furan-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]-1-butilo,

65 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpentanoil)furan-2-il]-1-butilo, y

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}-1-butilo,

ES 2 327 825 T3

(44) un compuesto de acuerdo con (4) en el que dicho compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos o una sal farmacológicamente aceptable:

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]-1-butilo,
monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(4-metilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}-1-butilo,
monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)pirrol-2-il]-1-butilo,
monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}-1-butilo,
monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,
monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,
monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,
monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,
monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}-1-butilo,
monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,
monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,
monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo, y
monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,
monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}-1-butilo,
monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}-1-butilo.

(45) un compuesto de acuerdo con (7) en el que dicho compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos o una sal farmacológicamente aceptable:

ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-fenilpentil)furan-2-il]pentilfosfónico,
ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]pentilfosfónico,
ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-fenilpent-1-inil)furan-2-il]pentilfosfónico,
ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]pentilfosfónico,
ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-ciclohexilpentanoil)furan-2-il]pentilfosfónico, y
ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}pentilfosfónico, y

(46) un compuesto de acuerdo con (7) en el que dicho compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos o una sal farmacológicamente aceptable:

ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,
ácido 3-amino-3-metil-5-{1-metil-5-[3-(4-metilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}pentilfosfónico,
ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,
ácido 3-amino-3-metil-5-{1-metil-5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}pentilfosfónico,
ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,
ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,
ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,
ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

ES 2 327 825 T3

3-amino-3-metil-5-[1-etil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico ácido,

ácido 3-amino-3-metil-5-[1-etil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-[1-etil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico, y

ácido 3-amino-3-metil-5-[1-etil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico.

Adicionalmente, la presente invención proporciona las siguientes composiciones farmacéuticas:

(48) una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto inmunosupresor seleccionado entre el grupo constituido por un agente que tiene la acción de inhibir la transducción de la señal intracelular implicada en la expresión de citoquinas en células T,

un agente que tiene la acción de inhibir la síntesis de nucleósidos en células inmunes,

un agente que tiene la acción de inhibir la acción de citoquinas sobre las células inmunes y que tiene acción antirreumática,

un agente alquilante que produce la muerte celular por rotura de las cadenas de ADN o bloqueo de la síntesis de ADN.

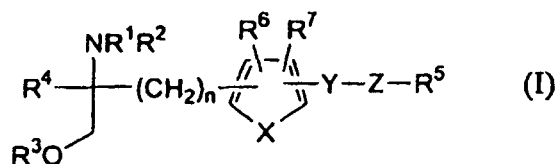
un antagonista metabólico que inhibe el metabolismo de los ácidos nucleicos bloqueando la producción de ácido fólico,

un fármaco proteico que tienen la acción de suprimir $\text{TNF-}\alpha$,

una hormona esteroide que enlaza con receptores esteroides intracelulares para formar un complejo que se une a los emplazamientos de reacción de cromosomas, dando como resultado la síntesis de proteínas que muestran actividad inmunosupresora,

una sustancia que suprime la producción de prostaglandinas y/o fármacos no esteroideos antiinflamatorios que antagonizan la acción de prostaglandina, y

al menos un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por compuestos de la fórmula general (I)



R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo acilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alifático, o un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ carbonilo;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo fosfato o un grupo acilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alifático;

R^4 representa un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

n representa un número entero entre 1 y 6;

X representa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o un grupo de fórmula $=\text{N-D}$ (en la que D representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o un grupo fenilo);

Y representa un grupo etileno, un grupo etinileno, un grupo de fórmula: $-\text{CO-CH}_2-$, un grupo de fórmula: $-\text{CH(OH)-CH}_2-$, un grupo fenileno, o un grupo fenileno sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de halógeno y un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

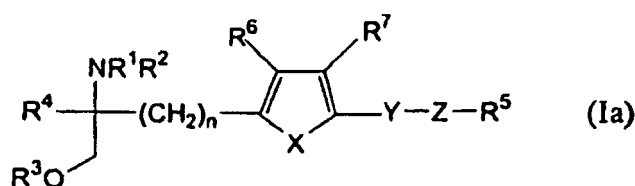
Z representa un grupo alquilenos $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o un grupo alquilenos $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ que tiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en dicha cadena de carbono o al final de dicha cadena de carbono;

R⁵ representa un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₀, o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ o arilo C₆-C₁₀ sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halogenado que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxilo que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono;

R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halogenado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alcoxilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono o un grupo alquiltio que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono; una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptables.

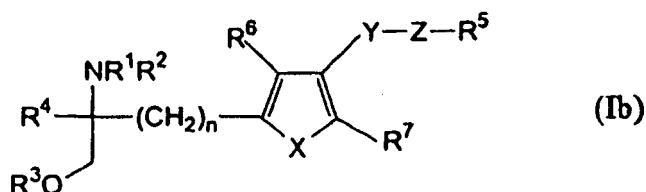
De estos, las composiciones farmacéuticas preferidas son:

(49) una composición farmacéutica de acuerdo con (48) en la que dicho compuesto de la fórmula general (I) tiene la fórmula general (Ia) que se muestra a continuación:



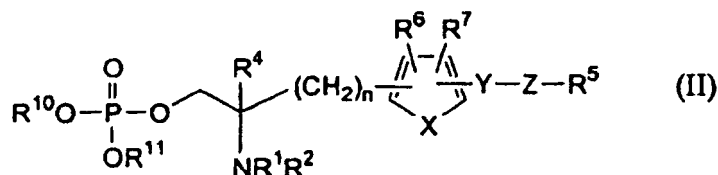
(en la que, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, Y, Z y n tienen los mismos significados que los anteriormente indicados en el presente documento),

(50) una composición farmacéutica de acuerdo con (48) en el que dicho compuesto de la fórmula general (I) tiene la fórmula general (Ib) que se muestra a continuación:



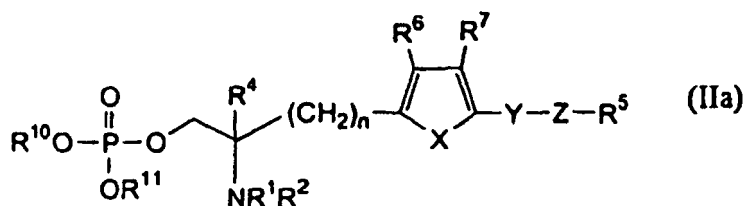
(en la que, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, Y, Z y n tienen los mismos significados que los anteriormente indicados en el presente documento),

(51) una composición farmacéutica de acuerdo con (48) en la que el éster farmacológicamente aceptable del compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula (II):



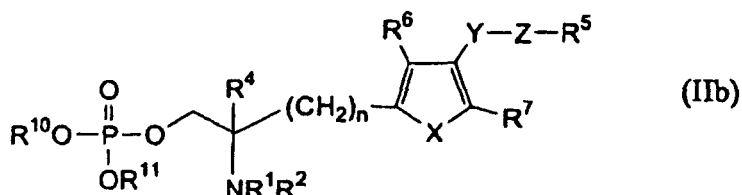
(en la que, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, Y, Z y n tienen los mismos significados que los anteriormente indicados en el presente documento; R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono) o una sal farmacológicamente aceptable,

(52) una composición farmacéutica de acuerdo con (51) en la que el éster del compuesto de fórmula (II) tiene la fórmula (IIa):



(en la que, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹¹, X, Y, Z y n tienen los mismos significados que los anteriormente indicados en el presente documento) o una sal farmacológicamente aceptable, y

(53) una composición farmacéutica de acuerdo con (51) en la que el éster del compuesto de fórmula (II) tiene la fórmula (IIb):



(en la que, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹¹, X, Y, Z y n tienen los mismos significados que los anteriormente indicados en el presente documento) o una sal farmacológicamente aceptable.

Adicionalmente, la presente invención proporciona las siguientes composiciones farmacéuticas:

(54) una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto inmunosupresor seleccionado entre el grupo constituido por

un agente que tiene la acción de inhibir la transducción de la señal intracelular implicada en la expresión de citoquinas en células T,

un agente que tiene la acción de inhibir la síntesis de nucleósidos en células inmunes,

un agente que tiene la acción de inhibir la acción de citoquinas sobre las células inmunes y que tiene acción antirreumática,

un agente alquilante que produce la muerte celular por rotura de las cadenas de ADN o bloqueo de la síntesis de ADN.

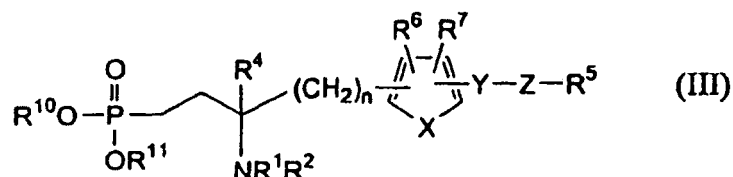
un antagonista metabólico que inhibe el metabolismo de los ácidos nucleicos bloqueando la producción de ácido fólico,

un fármaco proteico que tienen la acción de suprimir TNF- α ,

una hormona esteroide que enlaza con receptores esteroides intracelulares para formar un complejo que se une a los emplazamientos de reacción de cromosomas, dando como resultado la síntesis de proteínas que muestran actividad inmunosupresora,

una sustancia que suprime la producción de prostaglandinas y/o fármacos no esteroideos antiinflamatorios que antagonizan la acción de prostaglandina, y

al menos un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por compuestos de la fórmula general (III) que se muestra a continuación:



[en la que,

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo acilo C₁-C₆ alifático, o un grupo alcoxi C₁-C₆ carbonilo;

R⁴ representa un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

n representa un número entero entre 1 a 6;

X representa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o un grupo de fórmula =N-D (en la que D representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, o un grupo fenilo);

Y representa un grupo etileno, un grupo etinileno, un grupo de fórmula: $-\text{CO}-\text{CH}_2-$, un grupo de fórmula: $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, un grupo fenileno, o un grupo fenileno sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de halógeno y un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

Z representa un grupo alquileo C₁-C₁₀ o un grupo alquileo C₁-C₁₀ que tiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en dicha cadena de carbono o al final de dicha cadena de carbono;

R⁵ representa un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₀, o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ o arilo C₆-C₁₀ sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halogenado que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

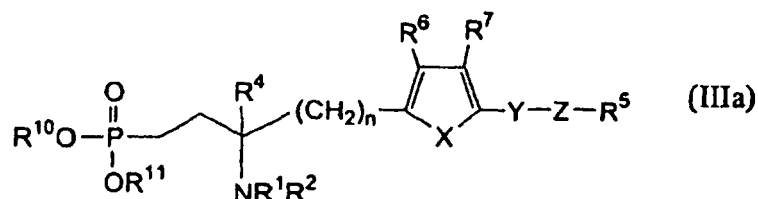
R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halogenado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alcoxilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono o un grupo alquiltio que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptables.

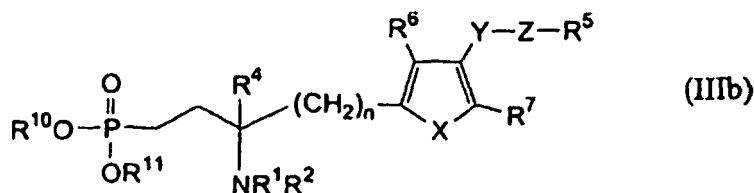
De estas, las composiciones farmacéuticas preferidas son:

(55) una composición farmacéutica de acuerdo con (54) en la que el compuesto de fórmula (III) tiene la fórmula (IIIa):



(en la que, $R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}, X, Y, Z$ y n tienen los mismos significados que los anteriormente indicados en el presente documento), y

(56) una composición farmacéutica de acuerdo con (54) en la que el compuesto de fórmula (III) tiene la fórmula (IIIb):



(en la que, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , X , Y , Z y n tienen los mismos significados que los anteriormente indicados en el presente documento).

De estas, las composiciones farmacéuticas preferidas son:

(57) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (56) que contiene un compuesto en el que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo C_1 - C_4 alifático, o un grupo alcoxi C_1 - C_4 carbonilo, o una sal farmacológicamente aceptable,

(58) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (56) que contiene un compuesto en el que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo C_1 - C_2 alifático, o un grupo alcoxi C_1 - C_2 carbonilo, o una sal farmacológicamente aceptable,

(59) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (56) que contiene un compuesto en el que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, o un grupo metoxycarbonilo, o una sal farmacológicamente aceptable,

(60) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (50) que contiene un compuesto en el que R^1 y R^2 representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacológicamente aceptable,

(61) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (50) y (57) a (60) que contiene un compuesto en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, o una sal farmacológicamente aceptable,

(62) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (50) y (57) a (60) que contiene un compuesto en el que hay un grupo alquilo C_1 - C_4 , o una sal farmacológicamente aceptable,

(63) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (50) y (57) a (60) que contiene un compuesto en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo, o una sal farmacológicamente aceptable,

(64) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (50) y (57) a (60) que contiene un compuesto en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacológicamente aceptable,

(65) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (64) que contiene un compuesto en el que R^4 representa un grupo alquilo C_1 - C_4 , o una sal farmacológicamente aceptable.

(66) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (64) que contiene un compuesto en el que R^4 representa un grupo alquilo C_1 - C_2 , o una sal farmacológicamente aceptable,

(67) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (64) que contiene un compuesto en el que R^4 representa un grupo metilo, o una sal farmacológicamente aceptable,

(68) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (67) que contiene un compuesto en el que n representa un número entero 2 ó 3, o una sal farmacológicamente aceptable,

(69) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (67) que contiene un compuesto en el que n representa un número entero 2, o una sal farmacológicamente aceptable,

(70) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (69) que contiene un compuesto en el que X representa un átomo de azufre, o una sal farmacológicamente aceptable,

(71) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (69) que contiene un compuesto en el que X representa un átomo de oxígeno, o una sal farmacológicamente aceptable,

ES 2 327 825 T3

(72) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (69) que contiene un compuesto en el que X representa un grupo de fórmula $=N-D$ (en la que D representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 , o un grupo fenilo), o una sal farmacológicamente aceptable,

5 (73) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (69) que contiene un compuesto en el que X representa un grupo de fórmula $=N-CH_3$, o una sal farmacológicamente aceptable,

(74) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (73) que contiene un compuesto en el que Y representa un grupo etileno, un grupo etinileno, un grupo de fórmula $-CO-CH_2-$, un grupo de fórmula $-CH$
10 $(OH)-CH_2-$ o un grupo fenileno, o una sal farmacológicamente aceptable,

(75) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (74) que contiene un compuesto en el que Z representa un grupo alquileo C_1-C_6 , o una sal farmacológicamente aceptable,

15 (76) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (74) que contiene un compuesto en el que Z representa un grupo alquileo C_1-C_5 , o una sal farmacológicamente aceptable,

(77) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (74) que contiene un compuesto en el que Z representa un grupo etileno, un grupo trimetileno o un grupo tetrametileno, o una sal farmacológicamente
20 aceptable,

(78) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (74) que contiene un compuesto en el que Z representa un grupo etileno o un grupo trimetileno, o una sal farmacológicamente aceptable,

25 (79) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (74) que contiene un compuesto en el que Z representa un grupo alquileo C_1-C_{10} que tiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en dicha cadena de carbono o al final de dicha cadena de carbono, o una sal farmacológicamente aceptable,

(80) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (74) que contiene un compuesto en el
30 que Z representa un grupo alquileo C_1-C_6 que tiene un átomo de oxígeno en dicha cadena de carbono o al final de dicha cadena de carbono, o una sal farmacológicamente aceptable,

(81) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (74) que contiene un compuesto en el que Z representa un grupo de fórmula $-O-CH_2-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-CH_2-O-$, $-(CH_2)_2-O-$, ó $-(CH_2)_3-O-$, o una
35 sal farmacológicamente aceptable,

(82) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (74) que contiene un compuesto en el que Z representa un grupo de fórmula $-CH_2-O-$ ó $-(CH_2)_2-O-$, o una sal farmacológicamente aceptable,

40 (83) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (82) que contiene un compuesto en el que R^5 representa un grupo cicloalquilo C_5-C_6 , un grupo fenilo, o un grupo naftilo, o una sal farmacológicamente aceptable,

(84) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (82) que contiene un compuesto en el
45 que R^5 representa un grupo ciclohexilo o un grupo fenilo, o una sal farmacológicamente aceptable,

(85) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (82) que contiene un compuesto en el que R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacológicamente
50 aceptable,

(86) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (51) a (60) y (65) a (85) que contiene un compuesto en el que R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, o una sal farmacológicamente aceptable,

55 (87) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (51) a (60) y (65) a (85) que contiene un compuesto en el que R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 , o una sal farmacológicamente aceptable,

(88) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (51) a (60) y (65) a (85) que contiene un
60 compuesto en el que R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, o una sal farmacológicamente aceptable, y

(89) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (51) a (60) y (65) a (85) que contiene un
65 compuesto en el que cada uno de R^{10} y R^{11} representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacológicamente aceptable.

ES 2 327 825 T3

De estas, las composiciones farmacéuticas particularmente preferidas son:

(90) una composición farmacéutica de acuerdo con (48), en el que el compuesto de la fórmula general (I), o una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable se selecciona entre el grupo
5 constituido por los compuestos descritos a continuación, sus sales farmacológicamente aceptables, y sus ésteres farmacológicamente aceptables:

- 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilbutil)tiofen-2-il]butan-1-ol,
- 10 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpentil)tiofen-2-il]butan-1-ol,
- 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentil)tiofen-2-il]butan-1-ol,
- 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibutil)tiofen-2-il]butan-1-ol,
- 15 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-fluorofenoxi)butil]tiofen-2-il}butan-1-ol,
- 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-metoxifenoxi)butil]tiofen-2-il}butan-1-ol
- 20 2-amino-2-metil-4-[5-(4-benciloxibutil)tiofen-2-il]butan-1-ol,
- 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilbut-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,
- 2-amino-2-metil-4-[5-(4-fenilbut-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,
- 25 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilpent-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,
- 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpent-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,
- 30 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-fluorofenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,
- 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-metoxifenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,
- 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-metilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,
- 35 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-etilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,
- 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-metiltiofenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,
- 40 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,
- 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-fluorofenoxi)but-1-inil]-tiofen-2-il}butan-1-ol,
- 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-metilfenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,
- 45 2-amino-2-metil-4-[5-(3-ciclohexilmetoxiprop-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,
- 2-amino-2-metil-4-[5-(4-benciloxibut-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,
- 50 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilbutanoil)tiofen-2-il]butan-1-ol,
- 2-amino-2-metil-4-[5-(4-fenilbutanoil)tiofen-2-il]butan-1-ol,
- 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpentanoil)tiofen-2-il]butan-1-ol,
- 55 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentanoil)tiofen-2-il]butan-1-ol,
- 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-fluorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}butan-1-ol,
- 60 2-amino-2-etil-4-[5-(5-ciclohexilpentil)tiofen-2-il]butan-1-ol,
- 2-amino-2-etil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,
- 2-amino-2-etil-4-[5-(5-ciclohexilpentanoil)tiofen-2-il]butan-1-ol,
- 65 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-clorofenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,
- 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-metilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

ES 2 327 825 T3

2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-metoxifenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

5 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetoxifenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,5-dimetoxifenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

10 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-acetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol, y

2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-acetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

15 (91) una composición farmacéutica de acuerdo con (48), en la que el compuesto de la fórmula general (I), o una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable se selecciona entre el grupo constituido por los compuestos descritos a continuación, sus sales farmacológicamente aceptables, y sus ésteres farmacológicamente aceptables:

20 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentil)furan-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpent-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol,

25 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpentanoil)furan-2-il]butan-1-ol, y

30 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}butan-1-ol,

35 (92) una composición farmacéutica de acuerdo con (48), en la que el compuesto de la fórmula general (I), o una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable se selecciona entre el grupo constituido por los compuestos descritos a continuación, sus sales farmacológicamente aceptables, y sus ésteres farmacológicamente aceptables:

2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

40 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(4-metilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

45 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

50 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

55 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

60 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol, y

2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

65 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

ES 2 327 825 T3

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

5 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

10

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-trifluorometilfenil)butil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

15 (93) una composición farmacéutica de acuerdo con (51), en la que el compuesto de la fórmula general (II), o una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable se selecciona entre el grupo constituido por los compuestos descritos a continuación, sus sales farmacológicamente aceptables, y sus ésteres farmacológicamente aceptables:

20 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilbutil)tiofen-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpentil)tiofen-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentil)tiofen-2-il]-1-butilo,

25 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibutyl)tiofen-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-fluorofenoxi)butil]tiofen-2-il}-1-butilo,

30 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-metoxifenoxi)butil]tiofen-2-il}-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-benciloxibutyl)tiofen-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilbut-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

35 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-fenilbut-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpent-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

40

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-fluorofenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-metoxifenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

45 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-metilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-etilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-metiltiofenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

50

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-fluorofenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

55 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-metilfenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(3-ciclohexilmetoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-benciloxibut-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

60

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilbutanoil)tiofen-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-fenilbutanoil)tiofen-2-il]-1-butilo,

65 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpentanoil)tiofen-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentanoil)tiofen-2-il]-1-butilo,

ES 2 327 825 T3

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-fluorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-etil-4-[5-(5-ciclohexilpentil)tiofen-2-il]-1-butilo,

5 monofosfato de 2-amino-2-etil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-etil-4-[5-(5-ciclohexilpentanoil)tiofen-2-il]-1-butilo,

10 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-clorofenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-metilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

15 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-metoxifenoxil)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetoxifenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

20 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,5-dimetoxifenoxil)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-acetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo, y

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-acetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

25 (94) una composición farmacéutica de acuerdo con (51), en la que el compuesto de la fórmula general (II), o una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable se selecciona entre el grupo constituido por los compuestos descritos a continuación, sus sales farmacológicamente aceptables, y sus ésteres farmacológicamente aceptables:

30 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentil)furan-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]-1-butilo,

35 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpent-1-inil)furan-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpentanoil)furan-2-il]-1-butilo, y

40 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}-1-butilo,

(95) una composición farmacéutica de acuerdo con (51), en la que el compuesto de la fórmula general (II), o una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable se selecciona entre el grupo constituido por los compuestos descritos a continuación, sus sales farmacológicamente aceptables, y sus ésteres farmacológicamente aceptables:

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]-1-butilo,

50 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(4-metilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)pirrol-2-il]-1-butilo,

55 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

60 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

65 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

ES 2 327 825 T3

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}-1-butilo, y

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}-1-butilo.

(96) una composición farmacéutica de acuerdo con (54), en la que el compuesto de la fórmula general (III), o una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable se selecciona entre el grupo constituido por los compuestos descritos a continuación, sus sales farmacológicamente aceptables, y sus ésteres farmacológicamente aceptables:

ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-ciclohexilbutil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-ciclohexilpentil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-fenilpentil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-ciclohexiloxibutil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[4-(4-fluorofenoxi)butil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[4-(4-metoxifenoxi)butil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-benciloxibutil)tiofen-2-il]pentilfosfónico ácido,

ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-ciclohexilbut-1-inil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-fenilbut-1-inil)tiofen-2-il]pentilfosfónico ácido,

ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-fenilpent-1-inil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(4-fluorofenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(4-metoxifenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[3-(4-metilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[3-(4-etilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[3-(4-metiltiofenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[4-(4-fluorofenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[4-(4-metilfenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(3-ciclohexilmetoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il]pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-benciloxibut-1-inil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-ciclohexilbutanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-fenilbutanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-ciclohexilpentanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-fenilpentanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(4-fluorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

ES 2 327 825 T3

ácido 3-amino-3-etil-5-[5-(5-ciclohexilpentil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,
 ácido 3-amino-3-etil-5-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,
 5 ácido 3-amino-3-etil-5-[5-(5-ciclohexilpentanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,
 ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[3-(4-clorofenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,
 ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[3-(3-metilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,
 10 ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,
 ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[3-(3-metoxifenoxil)prop-1-inil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,
 15 ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[3-(3,4-dimetoxifenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,
 ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[3-(3,5-dimetoxifenoxil)prop-1-inil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,
 ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[3-(3-acetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}pentilfosfónico, y
 20 ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[3-(4-acetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

(97) una composición farmacéutica de acuerdo con (54), en la que el compuesto de la fórmula general (III), o una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable se selecciona entre el grupo constituido por los compuestos descritos a continuación, sus sales farmacológicamente aceptables, y sus ésteres farmacológicamente aceptables:

ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-fenilpentil)furan-2-il]pentilfosfónico,
 30 ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]pentilfosfónico,
 ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-fenilpent-1-inil)furan-2-il]pentilfosfónico,
 ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]pentilfosfónico,
 35 ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-ciclohexilpentanoil)furan-2-il]pentilfosfónico, y
 ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}pentilfosfónico,

(98) una composición farmacéutica de acuerdo con (54), en la que el compuesto de la fórmula general (III), o una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable se selecciona entre el grupo constituido por los compuestos descritos a continuación, sus sales farmacológicamente aceptables, y sus ésteres farmacológicamente aceptables:

ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,
 ácido 3-amino-3-metil-5-{1-metil-5-[3-(4-metilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}pentilfosfónico,
 50 ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,
 ácido 3-amino-3-metil-5-{1-metil-5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}pentilfosfónico,
 ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,
 55 ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,
 ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,
 60 ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,
 ácido 3-amino-3-metil-5-[1-etil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,
 ácido 3-amino-3-metil-5-[1-etil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,
 65 ácido 3-amino-3-metil-5-[1-etil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico, y
 ácido 3-amino-3-metil-5-[1-etil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

(99) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (98) en la que dicha composición contiene al menos un compuesto inmunosupresor seleccionado entre el grupo constituido por agentes que tienen la acción de inhibir la transducción de la señal intracelular implicada en la expresión de citoquinas en células T (dichos agentes son ciclosporina A, tacrolimus, rapamicina, gusperimus, everolimus, tresperimus, anispermus, SDZ-281-240, ABT-281, tigderimus, A-119435, o 17-etil-1,14-dihidroxi-12-[2-[4-(2-fenilhidrazinocarbonilo)-3-metoxiciclohexil]-1-metilvinil]-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo[22.3.1.04,9]octacos-18-en-2,3,10,16-tetrona),

agentes que tienen la acción de inhibir la síntesis de nucleósidos en células inmunes (dichos agentes son mizoribina, azatioprina, micofenolato Mofetil, leflunomida, merimempodib, HMR-1279, TSK-204, o SP-100030),

agentes que tienen la acción de inhibir la acción de las citoquinas en las células inmunes y que tienen acción antirreumática (dichos agentes son T-614, actarit, salazosulfapiridina, o CDC-801), agentes alquilantes que causan la muerte celular por rotura de las cadenas de ADN o bloqueo de la síntesis de ADN (dicho agente alquilante es ciclofosfamida),

antagonistas metabólicos que inhiben el mecanismo de los ácidos nucleicos bloqueando la producción de ácido fólico (dicho antagonista metabólico es metotrexato),

fármacos proteicos que tienen la acción de supresión de $\text{TNF-}\alpha$ (dichos fármacos proteicos son remicade, enbrel, daclizumab, basiliximab, alemtuzumab, omalizumab, BMS-188667, CDP-571, inolimomab, ATM-027, o BTI-322),

agentes hormonas esteroideas que se unen a los receptores esteroideos intracelulares para formar un complejo que se une a los emplazamientos de reacción de los cromosomas dando como resultado la síntesis de proteínas que muestran actividad inmunosupresora (dicho agente hormona esteroide es prednisolona), y

sustancias supresoras de la producción de prostaglandinas y/o fármacos antiinflamatorios no esteroideos que antagonizan la acción de la prostaglandina (dichos fármacos antiinflamatorios no esteroideos son loxoprofen sodio, diclofenaco sodio, meloxicam, celecoxib, o rofecoxib), y

(100) una composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (48) a (98) en la que dicha composición contiene al menos un compuesto inmunosupresor seleccionado entre el grupo constituido por ciclosporina A, tacrolimus, rapamicina, leflunomida, metotrexato, remicade, y enbrel.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar las siguientes composiciones farmacéuticas:

(101) una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto, una sal farmacológicamente aceptable o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (47),

(102) una composición farmacéutica de acuerdo con (101) para la prevención o tratamiento de enfermedades autoinmunes,

(103) una composición farmacéutica de acuerdo con (102) en el que dicha enfermedad autoinmune es artritis reumatoide,

una composición farmacéutica de acuerdo con (102) en el que dicha enfermedad autoinmune es esclerosis múltiple,

una composición farmacéutica de acuerdo con (102) en el que dicha enfermedad autoinmune es psoriasis,

una composición farmacéutica de acuerdo con (102) en el que dicha enfermedad autoinmune es dermatitis atópica,

una composición farmacéutica de acuerdo con (102) en el que dicha enfermedad autoinmune es insulino dependiente diabetes mellitus,

una composición farmacéutica de acuerdo con (102) en el que dicha enfermedad autoinmune es glomerular nefritis,

(104) una composición farmacéutica de acuerdo con (100) para la supresión del rechazo causado por el trasplante de diferentes órganos o piel.

En las fórmulas (I), (II) y (III), el resto arilo del “grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ”, el “grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ” que está sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionado entre el grupo de sustituyentes (a), o el “grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ” que está sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halogenado que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono; en la definición de R^5 puede ser, por ejemplo, un grupo como grupo fenilo, indenilo, o naftilo, y es preferiblemente un grupo fenileno o naftileno, y más preferiblemente un grupo fenileno.

El resto alquileo C₁-C₁₀ del “grupo alquileo C₁-C₁₀” en la definición de Z incluye grupos alquileo de cadena lineal o ramificada que tienen entre 1 y 10 átomos de carbono y pueden ser, por ejemplo, un grupo como metileno, metilmetileno, etileno, propileno, trimetileno, 1-metilmetileno, tetrametileno, 1-metiltrimetileno, 2-metiltrimetileno, 3-metiltrimetileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, pentametileno, 1-metiltetrametileno, 2-metiltetrametileno, 3-metiltetrametileno, 4-metiltetrametileno, 1,1-dimetiltrimetileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 3,3-dimetiltrimetileno, hexametileno, 1-metilpentametileno, 2-metilpentametileno, 3-metilpentametileno, 4-metilpentametileno, 5-metilpentametileno, 1,1-dimetiltetrametileno, 2,2-dimetiltetrametileno, 3,3-dimetiltetrametileno, 4,4-dimetiltetrametileno, heptametileno, 1-metilhexametileno, 2-metilhexametileno, 5-metilhexametileno, 3-etilpentametileno, octametileno, 2-metilheptametileno, 5-metilheptametileno, 2-etilhexametileno, 2-etil-3-metilpentametileno, 3-etil-2-metilpentametileno, nonametileno, 2-metiloctametileno, 7-metiloctametileno, 4-etilheptametileno, 3-etil-2-metilhexametileno, 2-etil-1-metilhexametileno o decametileno y es preferiblemente un grupo alquileo C₁-C₆, más preferiblemente un grupo alquileo C₁-C₅, aún más preferiblemente un grupo etileno, trimetileno, o tetrametileno y lo más preferible un grupo etileno o trimetileno.

El “resto alquileno C₁-C₁₀” que contiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en la cadena de carbono o al final de la cadena de carbono del “grupo alquileno C₁-C₁₀ que tiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en dicha cadena de carbono o al final de dicha cadena de carbono” en la definición de Z representa un “grupo alquileno C₁-C₁₀” descrito anteriormente que contiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en la cadena de carbono o al final de la cadena de carbono, y puede ser, por ejemplo, un grupo -O-CH₂-, -O-(CH₂)₂-, -O-(CH₂)₃-, -O-(CH₂)₄-, -O-(CH₂)₅-, -O-(CH₂)₆-, -O-(CH₂)₇-, -O-(CH₂)₈-, -O-(CH₂)₉-, -O-(CH₂)₁₀-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-O-(CH₂)₂-, -CH₂-O-(CH₂)₃-, -CH₂-O-(CH₂)₄-, -CH₂-O-(CH₂)₅-, -CH₂-O-(CH₂)₆-, -CH₂-O-(CH₂)₇-, -CH₂-O-(CH₂)₈-, -CH₂-O-(CH₂)₉-, -CH₂-O-(CH₂)₁₀-, -S-CH₂-, -S-(CH₂)₂-, -S-(CH₂)₃-, -S-(CH₂)₄-, -S-(CH₂)₅-, -S-(CH₂)₆-, -S-(CH₂)₇-, -S-(CH₂)₈-, -S-(CH₂)₉-, -S-(CH₂)₁₀-, -CH₂-S-CH₂-, -CH₂-S-(CH₂)₂-, -CH₂-S-(CH₂)₃-, -CH₂-S-(CH₂)₄-, -CH₂-S-(CH₂)₅-, -CH₂-S-(CH₂)₆-, -CH₂-S-(CH₂)₇-, -CH₂-S-(CH₂)₈-, -CH₂-S-(CH₂)₉-, -CH₂-S-(CH₂)₁₀-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-O-(CH₂)₂-, -CH₂-O-(CH₂)₃-, -CH₂-O-(CH₂)₄-, -CH₂-O-(CH₂)₅-, -CH₂-O-(CH₂)₆-, -CH₂-O-(CH₂)₇-, -CH₂-O-(CH₂)₈-, -CH₂-O-(CH₂)₉-, -CH₂-O-(CH₂)₁₀-, -S-CH₂-, -S-(CH₂)₂-, -S-(CH₂)₃-, -S-(CH₂)₄-, -S-(CH₂)₅-, -S-(CH₂)₆-, -S-(CH₂)₇-, -S-(CH₂)₈-, -S-(CH₂)₉-, -S-(CH₂)₁₀-, -CH₂-S-CH₂-, -CH₂-S-(CH₂)₂-, -CH₂-S-(CH₂)₃-, -CH₂-S-(CH₂)₄-, -CH₂-S-(CH₂)₅-, -CH₂-S-(CH₂)₆-, -CH₂-S-(CH₂)₇-, -CH₂-S-(CH₂)₈-, -CH₂-S-(CH₂)₉-, -CH₂-S-(CH₂)₁₀-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-O-(CH₂)₂-, -CH₂-O-(CH₂)₃-, -CH₂-O-(CH₂)₄-, -CH₂-O-(CH₂)₅-, -CH₂-O-(CH₂)₆-, -CH₂-O-(CH₂)₇-, -CH₂-O-(CH₂)₈-, -CH₂-O-(CH₂)₉-, -CH₂-O-(CH₂)₁₀-, -S-CH₂-, -S-(CH₂)₂-, -S-(CH₂)₃-, -S-(CH₂)₄-, -S-(CH₂)₅-, -S-(CH₂)₆-, -S-(CH₂)₇-, -S-(CH₂)₈-, -S-(CH₂)₉-, -S-(CH₂)₁₀-, -CH₂-S-CH₂-, -CH₂-S-(CH₂)₂-, -CH₂-S-(CH₂)₃-, -CH₂-S-(CH₂)₄-, -CH₂-S-(CH₂)₅-, -CH₂-S-(CH₂)₆-, -CH₂-S-(CH₂)₇-, -CH₂-S-(CH₂)₈-, -CH₂-S-(CH₂)₉-, -CH₂-S-(CH₂)₁₀-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-O-(CH₂)₂-, -CH₂-O-(CH₂)₃-, -CH₂-O-(CH₂)₄-, -CH₂-O-(CH₂)₅-, -CH₂-O-(CH₂)₆-, -CH₂-O-(CH₂)₇-, -CH₂-O-(CH₂)₈-, -CH₂-O-(CH₂)₉-, -CH₂-O-(CH₂)₁₀-, -S-CH₂-, -S-(CH₂)₂-, -S-(CH₂)₃-, -S-(CH₂)₄-, -S-(CH₂)₅-, -S-(CH₂)₆-, -S-(CH₂)₇-, -S-(CH₂)₈-, -S-(CH₂)₉-, -S-(CH₂)₁₀-, -CH₂-S-CH₂-, -CH₂-S-(CH₂)₂-, -CH₂-S-(CH₂)₃-, -CH₂-S-(CH₂)₄-, -CH₂-S-(CH₂)₅-, -CH₂-S-(CH₂)₆-, -CH₂-S-(CH₂)₇-, -CH₂-S-(CH₂)₈-, -CH₂-S-(CH₂)₉-, -CH₂-S-(CH₂)₁₀-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-O-(CH₂)₂-, -CH₂-O-(CH₂)₃-, -CH₂-O-(CH₂)₄-, -CH₂-O-(CH₂)₅-, -CH₂-O-(CH₂)₆-, -CH₂-O-(CH₂)₇-, -CH₂-O-(CH₂)₈-, -CH₂-O-(CH₂)₉-, -CH₂-O-(CH₂)₁₀-, -S-CH₂-, -S-(CH₂)₂-, -S-(CH₂)₃-, -S-(CH₂)₄-, -S-(CH₂)₅-, -S-(CH₂)₆-, -S-(CH₂)₇-, -S-(CH₂)₈-, -S-(CH₂)₉-, -S-(CH₂)₁₀-, -CH₂-S-CH₂-, -CH₂-S-(CH₂)₂-, -CH₂-S-(CH₂)₃-, -CH₂-S-(CH₂)₄-, -CH₂-S-(CH₂)₅-, -CH₂-S-(CH₂)₆-, -CH₂-S-(CH₂)₇-, -CH₂-S-(CH₂)₈-, -CH₂-S-(CH₂)₉-, -CH₂-S-(CH₂)₁₀-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-O-(CH₂)₂-, -CH₂-O-(CH₂)₃-, -CH₂-O-(CH₂)₄-, -CH₂-O-(CH₂)₅-, -CH₂-O-(CH₂)₆-, -CH₂-O-(CH

El resto cicloalquilo C₃-C₁₀ del “grupo cicloalquilo C₃-C₁₀”, en la definición de R⁵ puede estar opcionalmente fusionado con otros grupos cíclicos, y puede ser, por ejemplo, un grupo tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo, adamantilo, o indanilo, y es preferiblemente un grupo cicloalquilo C₅-C₆, y lo más preferible un grupo ciclohexilo.

El “átomo de halógeno” que puede ser un sustituyente del grupo arilo en R⁵ y en el grupo fenileno en la definición de Y puede ser un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, de los que se prefiere átomo de flúor o cloro.

El “grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono” en la definición de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰ R¹¹, X e Y por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo o 2-etilbutilo, y es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄, más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₂, y lo más preferible un grupo metilo.

El “grupo halógeno alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono” en las definiciones de “grupo R⁵, R⁶ y R⁷” es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que está sustituido con un átomo de halógeno. Dicho grupo halógeno alquilo puede ser por ejemplo, un grupo halógeno alquilo C₁-C₆ tal como un grupo trifluorometilo, triclorometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-bromoetilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2-iodoetilo, 3-cloropropilo, 4-fluorobutilo, 6-iodohexil, o 2,2-dibromoetilo, y es preferiblemente un grupo halógeno alquilo C₁-C₄, más preferiblemente un grupo trifluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o 2,2,2-tricloroetilo, y lo más preferible un grupo trifluorometilo.

El “grupo alcóxido que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono” en las definiciones de R⁵, R⁶ y R⁷ es un grupo en el que un grupo alquilo como se ha definido anteriormente está unido a un átomo de oxígeno. Dicho grupo alcóxido inferior puede ser por ejemplo, un grupo alcóxido de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono tal como un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, s-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, isopentoxi, 2-metilbutoxi, 1-etilpropoxi, 2-etilpropoxi, neopentoxi, hexiloxi, 4-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi; 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, o 2,3-dimetilbutoxi y es preferiblemente un grupo alcóxido C₁-C₄, más preferiblemente un grupo alcóxido C₁-C₂, y lo más preferible un grupo metoxi.

El “grupo alquiltio que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono” en las definiciones de R⁵, R⁶ y R⁷ es un grupo en el que un grupo alquilo como se ha definido anteriormente está unido a un átomo de azufre. Dicho grupo alquiltio inferior puede ser, por ejemplo, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono tal como un grupo metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, terc-butiltio, pentiltio, isopentiltio, 2-metilbutiltio, neopentiltio, hexiltio, 4-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 2,2-

dimetilbutiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetilbutiltio, o 2,3-dimetilbutiltio, y es preferiblemente un grupo alquiltio C₁-C₄, más preferiblemente un grupo alquiltio C₁-C₂, y lo más preferible un grupo metiltio.

El “grupo alcoxicarbonilo C₁-6” en la definición de R¹ y R² es un grupo en el que dicho grupo alcóxido como se ha definido anteriormente está unido a un grupo carbonilo. Dicho grupo alcoxicarbonilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono puede ser, por ejemplo, un grupo alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono tal como un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, s-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, isopentoxicarbonilo, 2-metilbutoxicarbonilo, neopentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, 4-metilpentoxicarbonilo, 3-metilpentoxicarbonilo, 2-metilpentoxicarbonilo, 3,3-dimetilbutoxicarbonilo, 2,2-dimetilbutoxicarbonilo, 1,1-dimetilbutoxicarbonilo, 1,2-dimetilbutoxicarbonilo, 1,3-dimetilbutoxicarbonilo, o 2,3-dimetilbutoxicarbonilo, y es preferiblemente un grupo alcóxido C₁-C₄ carbonilo, más preferiblemente un grupo alcóxido C₁-C₂ carbonilo, y lo más preferible un grupo metoxicarbonilo.

El “grupo acilo C₂-C₆ alifático” en la definición de R¹ y R² es un grupo en el que un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ está unido a un grupo carbonilo. Dicho grupo de hidrocarburo alifático inferior puede ser, por ejemplo, un grupo acilo alifático inferior de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 7 átomos de carbono tales como un grupo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, acrililo, metacrililo, o crotonoilo, y es preferiblemente un grupo acilo alifático inferior C₁-C₄, más preferiblemente un grupo acetilo o propionilo, y lo más preferible un grupo acetilo.

Su “sal farmacológicamente aceptable” denota una sal que, cuando los compuestos de fórmula general (I), (II), o (III) de la presente invención tienen un grupo básico como un grupo amino, se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos con un ácido, y cuando los compuestos de fórmula general fórmula (I), (II), o (III) de la presente invención tienen un grupo ácido tal como un grupo carboxilo o un grupo fosfato, se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos con una base.

La sal, cuando, los compuestos de fórmula general (I), (II), o (III) tienen un grupo básico puede ser una sal de ácido inorgánico, por ejemplo, un halohidrato tal como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato o yodhidrato, un nitrato, un perclorato, un sulfato, un fosfato o similar; una sal de ácido orgánico, por ejemplo, un alcanosulfonato inferior tal como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, o etanosulfonato, un arilsulfonato como un bencenosulfonato o p-toluenosulfonato, un acetato, un malato, un fumarato, un succinato, un citrato, un ascorbato, un tartrato, un oxalato, un maleato, o similar; o una sal de aminoácido como una sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, sal de ácido glutámico, o sal de ácido aspártico. La sal es preferiblemente una sal de ácido orgánico (concretamente fumarato, oxalato o maleato) o un halohidrato (concretamente clorhidrato).

La sal, cuando los compuestos de fórmula general (I), (II), o (III) tienen un grupo ácido puede ser una sal de metal, por ejemplo, un metal alcalino tal como una sal de sodio, sal de potasio, sal de litio, una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio o sal de magnesio, una sal de aluminio, una sal de hierro o similar; una sal de amina, por ejemplo, una sal de amina inorgánica tal como una sal de amonio, una sal de amina orgánica tal como una sal de t-octilamina, sal de dibencilamina, sal de morfina, sal de glucosamina, sal de éster alquílico de fenilglicina, sal de etilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal de guanidina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de dicitlohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilenodiamina, sal de cloroprocaína, sal de procaína, sal de dietanolamina, sal de N-bencilfenetilamina, sal de piperazina, sal de tetrametilamonio, sal de tris(hidroximetil)aminometano, o similares; o una sal de aminoácido tal como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, sal de ácido glutámico o sal de ácido aspártico. La sal es preferiblemente una sal de metal alcalino (concretamente sal de sodio).

Cuando los compuestos de fórmula general (I), (II), o (III), sus sales farmacológicamente aceptables, o sus ésteres farmacológicamente aceptables de la presente invención se dejan permanecer en contacto con la atmósfera o se recristalizan, pueden absorber agua o se puede unir agua a los mismos para formar un hidrato. La presente invención abarca dicho hidratos.

Los compuestos de fórmula general (I), (II), o (III), sales farmacológicamente aceptables, o sus ésteres farmacológicamente aceptables de la presente invención tienen uno o más átomos de carbono asimétricos en sus estructuras, y pueden existir como isómeros ópticos debido a dichos átomos de carbono asimétricos. En la presente invención, un isómero óptico individual y mezclas de isómeros ópticos se representan como una única fórmula química (I), (II), o (III) individual. La presente invención abarca tanto los isómeros ópticos individuales como sus mezclas en cualquier relación.

Los compuestos preferidos de la fórmula general (I), (II), o (III) de la presente invención tienen un grupo de fórmula -NR¹R² unido a un átomo de carbono asimétrico y la configuración absoluta de este átomo de carbono asimétrico es la configuración R.

Su “éster farmacológicamente aceptable” descrito anteriormente indica un éster de compuestos de la fórmula general (I), (II), o (III) de la presente invención que tienen un grupo capaz de ser esterificado. El éster farmacológicamente aceptable puede ser un “éster de un grupo hidroxilo” o un “éster farmacológicamente aceptable de un grupo carboxilo”. Cada grupo residual del éster pertenece a un “grupo protector que se puede escindir mediante un procedimiento biológico como la hidrólisis *in vivo*”.

ES 2 327 825 T3

El “grupo protector que se puede escindir mediante un procedimiento biológico como la hidrólisis *in vivo*” relacionado con el “éster de un grupo hidroxilo” tiene el mismo significado que el descrito anteriormente para el “ grupo protector del grupo hidroxilo” como sigue:

- 5 El “grupo protector de hidroxilo que se puede escindir mediante un procedimiento biológico como la hidrólisis *in vivo*” puede ser, por ejemplo,
- un grupo “carboniloxialquilo”, por ejemplo,
- 10 un grupo aciloxialquilo tal como un grupo etilcarbonilximetilo, pivaloilximetilo, dimetilaminoacetoximetilo, o 1-acetoxietil;
- un grupo 1-(alcoxicarboniloxi)alquilo tal como un grupo 1-(metoxicarboniloxi) etilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo, etoxicarboniloximetilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)etilo, 1-(terc-butoxicarboniloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)propilo, o
- 15 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo; un grupo ftalidilo; o
- un grupo oxodioxolenilmetilo tal como un grupo 4-metil-oxodioxolenilmetilo, 4-fenil-oxodioxolenilmetilo, u oxodioxolenilmetilo;
- 20 un “grupo de acilo alifático” descrito anteriormente;
- un “grupo de acilo aromático” descrito anteriormente;
- un “grupo residual de un semiéster de ácido succínico”;
- 25 un “grupo residual de un éster de ácido fosfórico”;
- un “grupo residual que forma un éster de aminoácido similar”;
- 30 un grupo carbamoilo;
- un “grupo protector de dos grupos hidroxilo”, por ejemplo, un grupo aralquilideno como un grupo bencilideno, un grupo alcoxietilideno tal como un grupo metoxietilideno o etoxietilideno, un grupo oxometileno, o un grupo tioxometileno; o
- 35 un “grupo carboniloxialquiloxycarbonilo” tal como un grupo pivaloiloximetiloxycarbonilo.

La adecuación de dicho derivado se puede determinar administrándolo a un animal experimental como una rata o

40 un ratón mediante inyección intravenosa, midiendo un fluido corporal del animal después de lo anterior y detectando el compuesto original o una sal farmacológicamente aceptable.

El “grupo protector del grupo hidroxilo” es preferiblemente un grupo acilo alifático inferior, un grupo acilo aromático, un grupo acilo aromático sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo (a) de sustituyentes,

45 o un grupo sililo, particularmente preferiblemente un grupo acetilo o un grupo tercbutildimetilsililo.

El “grupo protector general en reacciones químicas” relacionado con el “éster de un grupo carboxilo” es preferiblemente un “grupo alquilo inferior” descrito anteriormente; un grupo alquenilo inferior tal como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-etil-2-propenilo, 1-

50 butenilo, 2-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 1-metil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, o 5-hexenilo; un grupo alquinilo inferior tal como etinilo, 2-propinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1-etil-3-

55 butinilo, 2-pentinilo, 1-metil-2-pentinilo, 3-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, o 5-hexinilo; un “grupo halógeno alquilo inferior” descrito anteriormente; un “grupo hidroxialquilo inferior” tal como 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3,4-dihidroxibutilo, o 4-hidroxibutilo; un “acilo alifático inferior”-“grupo alquilo inferior” tal como acetilmetilo; un “grupo aralquilo” descrito anteriormente; o un “grupo sililo” descrito anteriormente.

60

El “grupo protector que se puede escindir mediante un proceso biológico como una hidrólisis *in vivo*” relacionado con el “éster de un grupo carboxilo” es preferiblemente un “grupo alc oxialquilo” al como un grupo alc oxilo inferior alquilo inferior, por ejemplo metoxietilo, 1-etoxietilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-(isopropoxi)etilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, etoximetilo, n-propoximetilo, isopropoximetilo, n-butoximetilo, o t-butoximetilo, un grupo alc oxilo inferior alc oxilado inferior por ejemplo 2-metoxietoximetilo, un grupo “ariloxialquilo”, inferior por ejemplo, fenoximetilo, o

65 un grupo halógeno alc oxilo inferior alquilo inferior, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoximetilo o bis(2-cloroetoxi)metilo; un grupo “alc oxilo inferior” carbonilo “alquilo inferior” tal como metoxicarbonilmetilo; un grupo ciano “alquilo inferior” tal como cianometilo o 2-cianoetilo; un grupo “alquilo inferior” tiometilo tal como metiltiometilo o etiltiometilo;

un grupo "aril" tiometilo tal como feniltiometilo o naftiltiometilo; un "alquilo inferior" sulfonil "grupo alquilo inferior" que puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno tales como 2-metanosulfoniletilo o 2-trifluorometanosulfoniletilo; un grupo "aril" sulfonil "grupo alquilo inferior" tal como 2-bencenosulfoniletilo o 2-toluenosulfoniletilo; un grupo 1-(aciloxi)"alquilo inferior" descrito anteriormente; un "grupo ftalidilo" descrito anteriormente; un "grupo arilo" descrito anteriormente; un "grupo alquilo inferior" descrito anteriormente; un "grupo carboxialquilo" tal como carboximetilo; o un "grupo residual formador de amida de un aminoácido" tal como fenilalanina.

El "grupo protector que se puede escindir mediante un proceso biológico como una hidrólisis *in vivo*" más preferido relacionado con el "éster de un grupo carboxilo" descrito anteriormente es un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono o un grupo aralquilo.

"Compuestos inmunosupresores", que son un ingrediente activo de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, son agentes que previenen o inhiben el progreso de respuestas inmunes así como compuestos con actividad inmunosupresora, y se clasifican en los siguientes grupos sobre la base del mecanismo de acción:

(1) agentes que tienen la acción de inhibir la transducción de la señal intracelular en la expresión de citoquinas en células T, incluyen aquellos que bloquean la producción de citoquinas así como los que evitan que la señalización actúe sobre células inmune inhibiendo la transducción de la señal intracelular. Dichos agentes, que tienen la acción de inhibir la transducción de la señal intracelular en la expresión de citoquinas en células T, incluyen, por ejemplo, S7481/F-1 o una sal farmacológicamente aceptable desvelada en la memoria de la Patente de Estados Unidos Número 4.117.118 [preferiblemente ciclosporina A, cuyo nombre químico es ciclo[3-hidroxi-4-metil-2-(metilamino)-6-octenoil]-2-aminobutiril-metilglicil-metil-leucil-valil-metil-leucil-alanil-alanil-metil-leucil-metil-leucilmetil-valil.],

un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable desvelada en la memoria de la publicación E.P. número 184.162 {preferiblemente tacrolimus, cuyo nombre químico es 17-alil-1,14-dihidroxi-12-[2-(4-hidroxi-3-metoxiciclohexil)-1-metilvinil]-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-ene-2,3,10,16-tetona.},

rapamicina desvelada en la memoria de la Patente de los Estados Unidos número 3.929.992 [cuyo nombre químico es 9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-hexadecahidro-9,27-dihidroxi-3-[2-(4-hidroxi-3-metoxiciclohexil)-1-metiletil]-10,21-dimetoxi-6,8,12,14,20,26-hexametil-23,27-epoxi-3H-pirido[2,1-c][1,4]oxazaciclohentriacotin-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-pentona.],

un compuesto que tiene la fórmula general (II) o una sal farmacológicamente aceptable desvelada en la memoria de la publicación EP número 94,632 (Publicación de Patente japonesa (Kokai) número Sho 58-62152) [preferiblemente gusperimus, cuyo nombre químico es N-[4-(3-aminopropil)aminobutil]carbamoilhidroximetil-7-guanidinoheptanamida, y en la presente invención gusperimus incluye su sal farmacológicamente aceptable (triclórhidrato).],

un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable desvelada en la memoria de la Patente de los Estados Unidos número 5.912.253 {preferiblemente everolimus, cuyo nombre químico es 9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-hexadecahidro-9,27-dihidroxi-3-[2-[4-hidroxi-3-metoxiciclohexil]-1-metiletil]-10,21-dimetoxi-6,8,12,14,20,26-hexametil-23,27-epoxi-3H-pirido[2,1-c][1,4]azaciclohentriacotin-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-pentona.},

un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable desvelada en la memoria de la publicación EP número 600.762 {preferiblemente tresperimus, cuyo nombre químico es 2-[4-(3-aminopropilamino)butil]aminocarbonilo-N-[6-(aminoiminometil)minohehil]acetamida, y en la presente invención tresperimus incluye una sal farmacológicamente aceptable.},

LF15-0195 desvelado en Int. J. Immunopharmacol., vol. 21 (5), 349-358 (1999) {anisperimus, cuyo nombre químico es [(6-guanidinohehil)carbamoil]metil[4-(3-aminobutil)aminobutil]carbamato.},

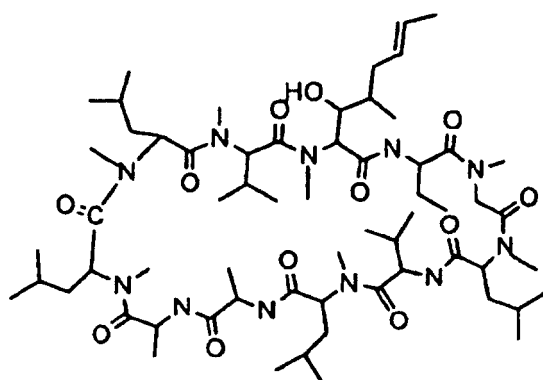
un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable desvelada en la memoria de la publicación EP número 626.385 (número de Patente japonesa 3076724 o Patente de los Estados Unidos número 5.493.019) {preferiblemente SDZ-281-240, cuyo nombre químico es 17-etil-1,14-dihidroxi-12-[2-(4-hidroxi-3-metoxiciclohexil)-1-metilvinil]-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-en-2,3,10,16-tetona, y en la presente invención SDZ-281-240 incluye una sal farmacológicamente aceptable.},

un compuesto que tiene la fórmula general (VII) o una sal farmacológicamente aceptable desvelada en la memoria de la Publicación WO número 93/04680 (la publicación EP número 642.516) {preferiblemente ABT-281, cuyo nombre químico es 17-etil-1,14-dihidroxi-12-[2-(4-tetrazolil-3-metoxiciclohexil)-1-metilvinil]-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-en-2,3,10,16-tetrone.},

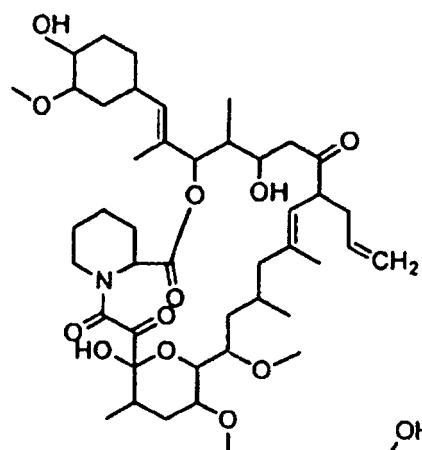
un compuesto que tiene la fórmula general (A) o una sal farmacológicamente aceptable desvelada en la memoria de la publicación EP número 414.632 {preferiblemente tigderimus, cuyo nombre químico es ciclo[[3-hidroxi-4-metil-2-(metilamino)-6-octenoil]-L-2-aminobutiril-N-metilglicil-N-metil-L-leucil-L-valil-N-metil-L-leucil-L-alanil-[3-O-(2-hidroxietyl)-D-seril]-N-metil-L-leucil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-valil.],

un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable desvelada en la memoria de la Publicación WO número 97/11080 {preferiblemente A-119435, cuyo nombre químico es 17-etil-1,14-dihidroxi-12-[2-[4-(acetilaminoacetiltio)-3-metoxiciclohexil]-1-metilvinil]-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-en-2,3,10,16-tetrona.}, y 17-etil-1,14-dihidroxi-12-[2-[4-(2-fenilhidrazino-carboniloxi)-3-metoxiciclohexil]-1-metilvinil]-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-en-2,3,10,16-tetrona desvelada en Bioorg. Med. Chem. Lett., vol. 9 (2), 227-232 (1999).

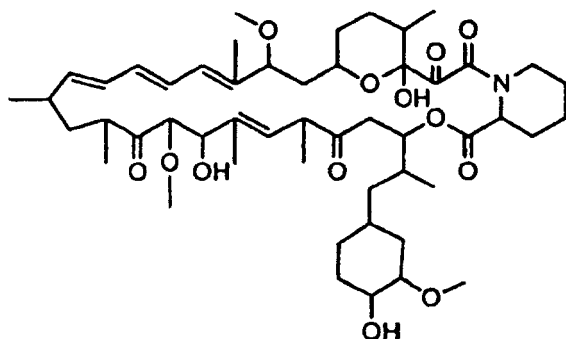
Se muestran a continuación las estructuras químicas planares de los compuestos típicos.



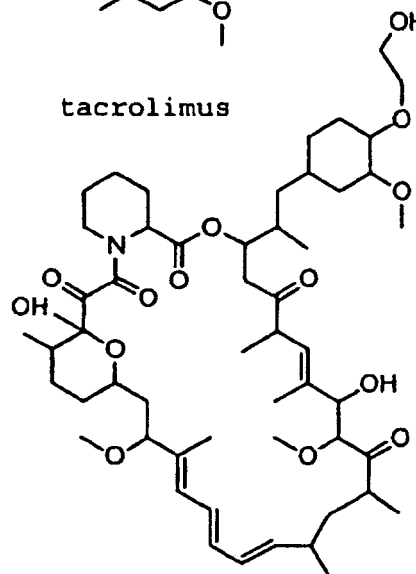
ciclosporina A



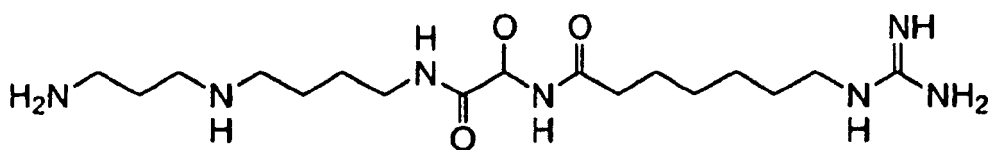
tacrolimus



rapamicina



everolimus



gusperimus



15

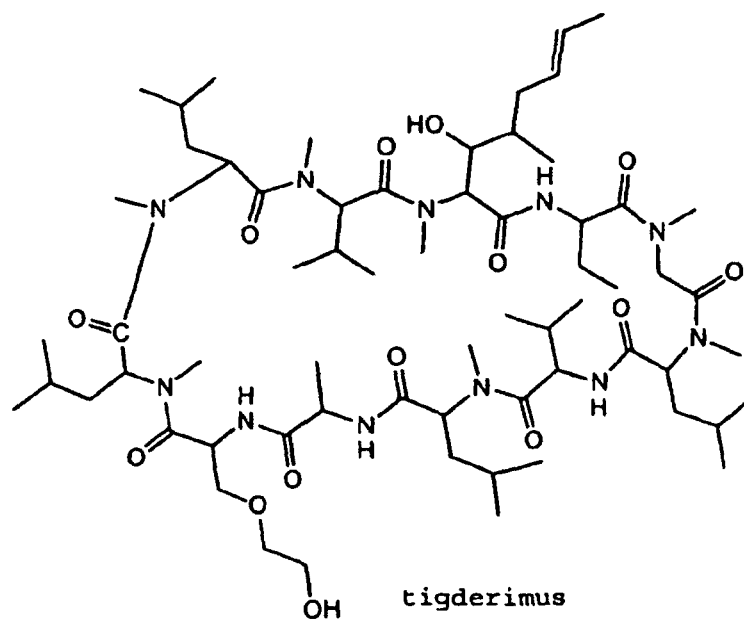


30

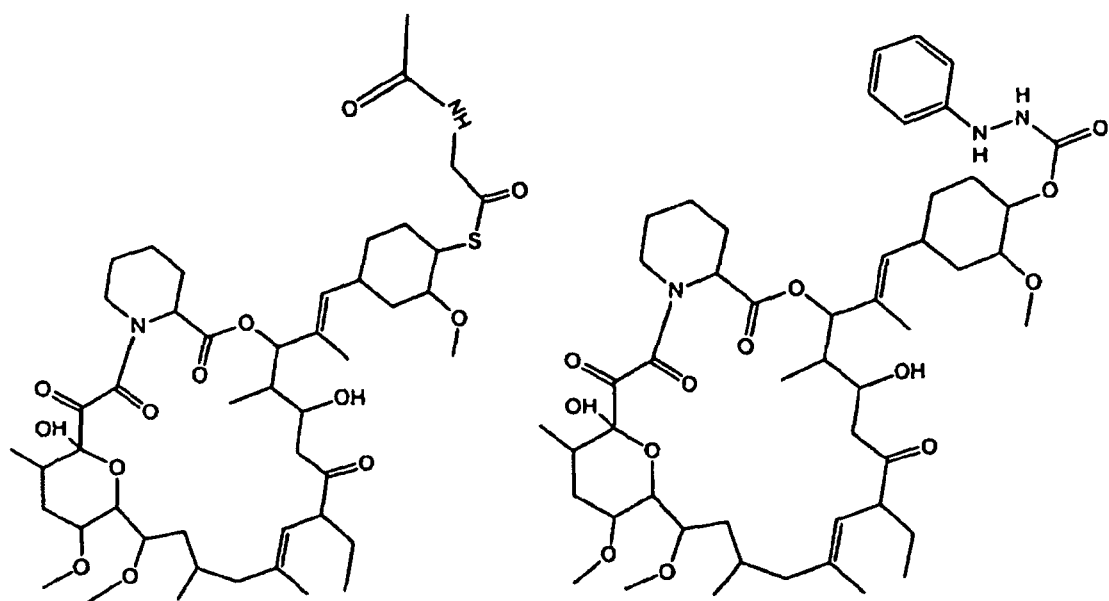


50

55



tigderimus



A-119435

17-etil-1,14-dihidroxi-12-[2-[4-(2-fenilhidrazinocarboniloxi) 3-metoxiciclohexil]-1-metilvinil]-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo[22.3.1.04,9]octacos-18-en-2,3,10,16-tetrona

(2) Agentes que tienen la acción de inhibir la síntesis de nucleósidos en células inmunes, deprimir la proliferación linfocítica inhibiendo la síntesis de nucleósidos en células inmunes y muestran actividad inmunosupresora no específica. Dichos agentes, que tienen la acción de inhibir la síntesis de nucleósidos en las células inmunes, incluyen, por ejemplo, un compuesto que tiene la estructura química desvelada en la reivindicación 1 de la Patente de los Estados Unidos número 3,888,843 (mizoribina, cuyo nombre químico es 5-hidroxi-1- β -D-ribofuranosil-1H-imidazol-4-carboxamida.),

un compuesto que tiene la fórmula general desvelada en la reivindicación 7 de la Patente de los Estados Unidos número 3.056.785 o una sal farmacológicamente aceptable [preferiblemente azatioprina, cuyo nombre químico es 6-[(1-metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)tio]-1H-purina, y en la presente invención azatioprina incluye un sal farmacológicamente aceptable (clorhidrato).],

un compuesto que tiene la fórmula general (A) o una sal farmacológicamente aceptable desvelada en la memoria de la publicación EP número 281.713 (Patente de los Estados Unidos número 4.753.935) [preferiblemente micofenolato Mofetil, cuyo nombre químico es 2-(4-morfolinil)etil-6-(1,3-dihidro-4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-isobenzofuranil)-4-metil-(4E)-hexenoato.],

un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable desvelada en la memoria de la publicación EP número 13376 (Publicación de Patente japonesa (Kokai) número Sho 62-72614 o la Patente de los Estados Unidos número 4.284.786) [preferiblemente leflunomida, cuyo nombre químico es 5-metil-N-[4-(trifluorometil)fenil]-4-isoxazolcarboxamida.],

un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable desvelada en la memoria de la publicación WO número 97/40028 [preferiblemente merimempodib, cuyo nombre químico es (3s)-tetrahydro-3-furanil[[3-[[[3-metoxi-4-(5-oxazolil)fenol]amino]carboxil]amino]fenil]metil]carbamato.],

un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable desvelada en la memoria la publicación de la Patente francesa número 2.727.628 [preferiblemente HMR-1279, cuyo nombre químico es α -ciano-N-(4-cianofenil)- β -oxo-ciclopropanopropanamida.],

un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable desvelada en la memoria de la publicación WO número 93/22286 (número de Patente japonesa 2.928.385, la publicación EP número 601,191 o la Patente de los Estados Unidos número 5.371.225) {preferiblemente TSK-204, cuyo nombre químico es ácido 6,7-dihidro-10-fluoro-3-(2-fluorofenil)-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]quinolin-8-carboxílico.}, y

un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable desvelada en la memoria de la publicación EP número 569,912 (Publicación de Patente japonesa (Kokai) número Hei 6-32784) [preferiblemente SP-100030, cuyo nombre químico es 2-cloro-N-[3,5-di(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxiamida.].

Se muestran a continuación las estructuras químicas planares de los compuestos típicos. de la proliferación linfocítica, y supresión de la producción de inmunoglobulinas.

Además, los agentes incluyen compuestos que tienen acción supresora sobre la proliferación de células T, supresión de la actividad de las células NK, acción antagonista de los receptores TNF, y similares. Dichos agentes, que inhiben la acción de citoquinas sobre células inmunes y tienen acción antirreumática, incluyen, por ejemplo,

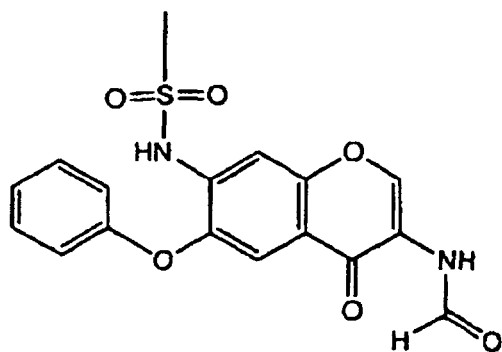
un compuesto que tiene la fórmula general desvelada en la reivindicación (1) de la Publicación de Patente japonesa (Kokai) número Hei 2-49778 o una sal farmacológicamente aceptable (preferiblemente T-614, cuyo nombre químico es N-[3-formilamino-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-7-il]metanosulfonamida.),

un compuesto que tiene la fórmula general (I) desvelada en la memoria de la Patente de los Estados Unidos número 4.720.506 o una sal farmacológicamente aceptable [preferiblemente actarit, cuyo nombre químico es ácido 4-(acetilamino)fenilacético.],

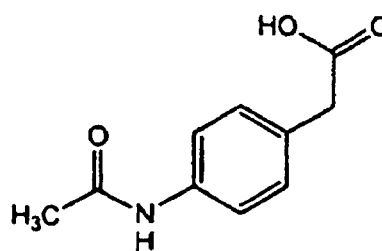
un compuesto que tiene la fórmula general desvelada en la reivindicación 1 de la Patente de los Estados Unidos número 2.396.145 o una sal farmacológicamente aceptable {preferiblemente salazosulfapiridina, cuyo nombre químico es ácido 5-[[p-(2-piridilsulfamoil)-fenil]azo]salicílico.}, y

un compuesto que tiene la fórmula general (I) desvelada en la memoria de la publicación WO número 97/23457 [preferiblemente CDC-801, cuyo nombre químico es 3-ftalimido-3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)propionamida.].

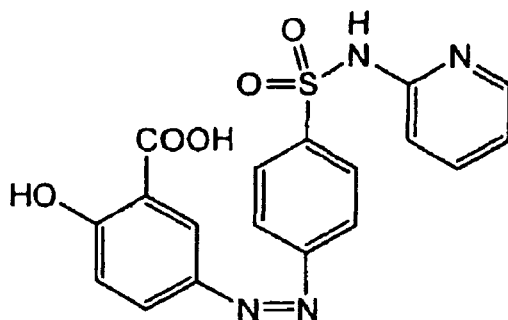
Se muestran a continuación las estructuras químicas planares de los compuestos químicos típicos.



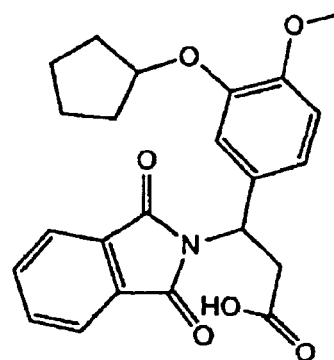
T-614



actarit



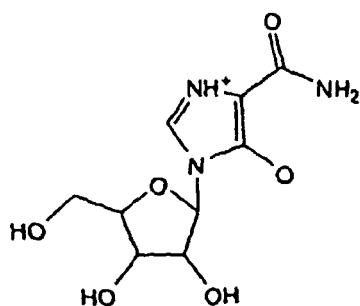
salazosulfapiridina



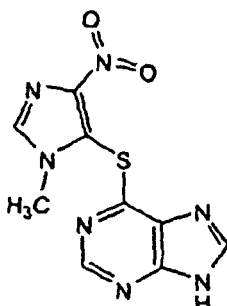
CDC-801

(4) los agentes que son agentes alquilantes que producen la muerte celular por rotura de las cadenas de ADN o bloqueo de la síntesis de ADN incluyen, por ejemplo,

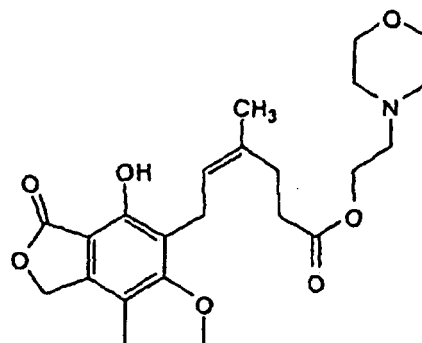
un compuesto que tiene la formula general (IIIa) o una sal farmacológicamente aceptable desvelado en la memoria de la Patente de los Estados Unidos número 3.018.302 [preferiblemente ciclofosfamida, cuyo nombre químico es 2-óxido de N,N'-bis-(2-cloroetil)tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforin-2-amina.].



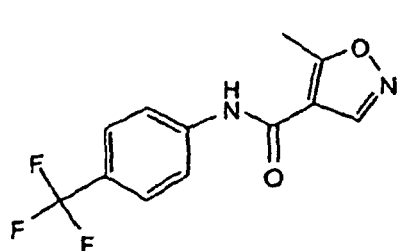
mizobirina



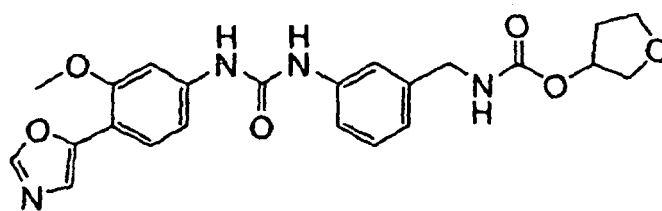
azatioprina



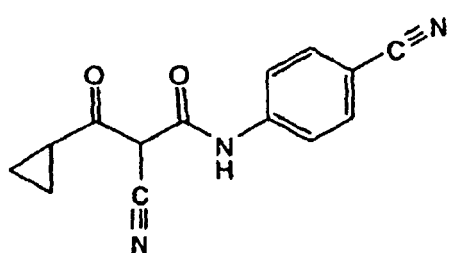
micofenato Mofetil



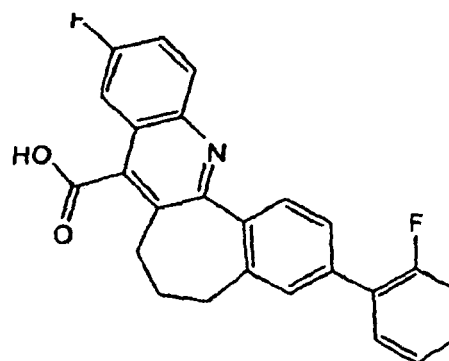
leflunomida



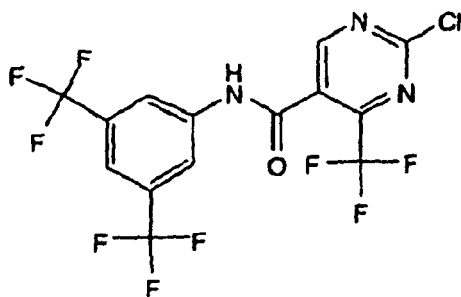
merimempodib



HMR-1279

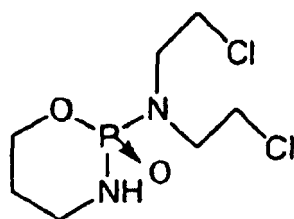


TSK-204



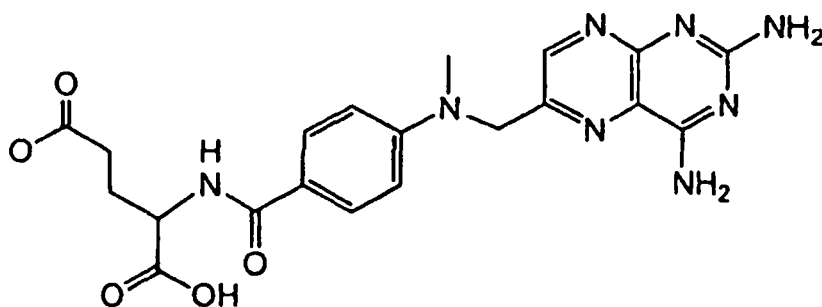
SP-100030

(3) Agentes que inhiben la acción de las citoquinas sobre las células inmunes y tienen acción antirreumática, tienen la combinación de supresión de la producción de citoquinas, supresión



ciclofosfamida

(5) Antagonistas metabólicos, que inhiben el metabolismo de los ácidos nucleicos bloqueando la producción de ácido fólico, tienen la acción de inhibir el metabolismo de los ácidos nucleicos por unión a dihidrofolato reductasas y bloquear la producción de ácidos tetrahidrofólicos que son esenciales para la síntesis de componentes de los ácidos nucleicos. Dichos antagonistas metabólicos, de los ácidos nucleicos que bloquean la producción de ácido fólico, incluyen, por ejemplo, un compuesto que tiene la fórmula general desvelada en la reivindicación 1 de la Patente de Estados Unidos número 2.512.572 o una sal farmacológicamente aceptable (preferiblemente metotrexato, cuyo nombre químico es ácido N-[4-[[2,4-diamino-6-pteridinil]metil]metilamino]benzoil-L-glutámico.}.



metotrexato

(6) El grupo de fármacos proteicos, que tienen la acción de supresión del TNF-alfa, incluye compuestos tales como antagonistas del receptor IL-1, receptores IL-1 solubles, y anticuerpos del receptor anti-IL-6, que suprimen la acción de TNF-alfa inhibiendo la acción neutralizante del TNF-alfa circulante y la señalización TNF-alfa mediada por su receptor. Dichos fármacos proteicos, que tienen la acción inhibidora de TNF-alfa, incluyen, por ejemplo, remicade (infliximab) desvelado en la memoria de la Patente de los Estados Unidos número 5.656.272 y en Drugs, vol. 59(6), 1341-1359 (2000),

etanercept (etanercept) desvelado en la memoria de publicación WO número 94/06.476, la Patente de los Estados Unidos número 5.605.690, y en Expert. Opin. Pharmacother., julio vol. 2(7), 1137-1148 (2000),

daclizumab desvelado en la memoria de publicación WO número 92/11.018, la Patente de los Estados Unidos número 5.530.101, y en N. Engl. J. Med., vol. 338(3), 161-165 (1997),

basiliximab desvelado en la memoria de la publicación EP número 449.769 y en Clin. Pharmacol. Ther., Vol. 64 (1), 66-72 (1998),

alemtuzumab desvelado en la memoria de publicación WO número 89/07.452, la Patente de los Estados Unidos número 5.846.534, y en J. Clin. Oncol., vol. 15(4), 1567-1574 (1997),

omalizumab desvelado en la memoria de la Patente de los Estados Unidos número 5.965.709 y en Drugs vol. 61 (2), 253-260 (2001),

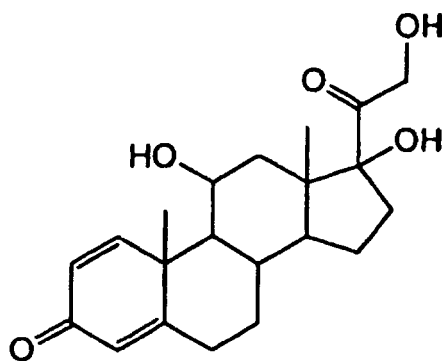
BMS-188667 desvelado en la memoria de la publicación EP número 613.944 y en J. Pharm. Sci., vol. 84(12), 1488-1489 (1995),

CDP-571 desvelado en Arthritis-Rheum., vol. 37(9), Supl., S295 (1994),

inolimomab y ATM-027 desvelados en Transplant., junio, vol. 55, 1320-1327 (1993), y

BTI-322 desvelados en Blood, dic 1, vol. 92(11), 4066-4071 (1998).

(7) Los agentes que son agentes de hormonas esteroideas que se unen a los receptores intracelulares de hormonas esteroideas para formar un complejo que se une a los emplazamientos de reacción de los cromosomas, dando como resultado la síntesis de proteínas que muestran actividad inmunosupresora, incluyen, por ejemplo, prednisolona (cuyo nombre químico es 1,4-pregnadieno-3,20-diona-11 β ,17 α -21-triol.).



prednisolona

(8) Los agentes que son sustancias que suprimen la producción de prostaglandinas y/o fármacos antiinflamatorios no esteroideos que antagonizan la acción de la prostaglandina, incluyen, por ejemplo,

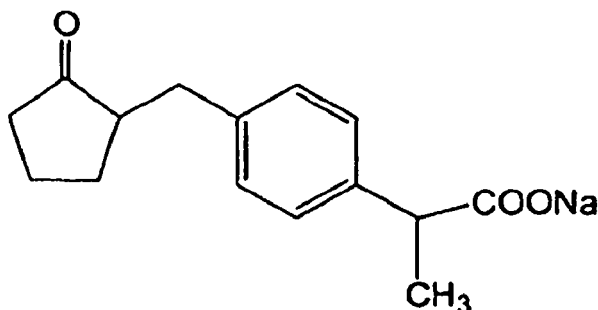
un compuesto que tiene la fórmula general desvelada en la reivindicación 1 de la Publicación de Patente japonesa (Kokoku) Número Sho 58-4699 o una sal farmacológicamente aceptable {preferiblemente loxoprofen sodio, cuyo nombre químico es 2-[4-(2-oxociclopentan-1-ilmetil)fenil]propionato de sodio.},

un compuesto que tiene la fórmula general I(A) o una sal farmacológicamente aceptable desvelado en la memoria de la Patente de los Estados Unidos número 3.558.690 {preferiblemente diclofenaco de sodio, cuyo nombre químico es [o-(2,6-dicloroanilino)fenil]acetato de sodio.},

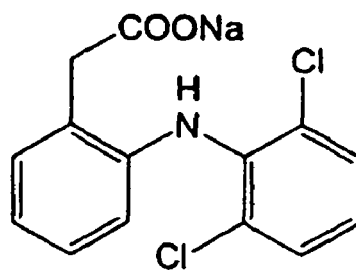
un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable desvelado en la memoria de la Patente de los Estados Unidos número 4.233.299 (la publicación EP número 0.002.482 o la Publicación de Patente japonesa (Kokai) Número Sho 58-92976) [preferiblemente meloxicam, cuyo nombre químico es 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida.],

un compuesto que tiene la fórmula general (II) o una sal farmacológicamente aceptable desvelado en la memoria de publicación WO número 95/15316 (Patente de los Estados Unidos número 5,521,207 o Publicación de Patente japonesa (Kokai) número 2000-109466) {preferiblemente celecoxib, cuyo nombre químico es 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]benzenesulfonamida.}, y

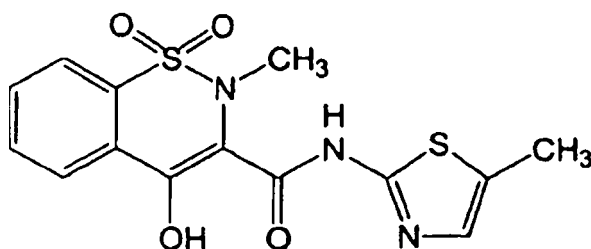
un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable desvelado en la memoria de publicación WO número 95/00501 (la Patente de los Estados Unidos número 5,474,995) {preferiblemente rofecoxib, cuyo nombre químico es 4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-3-fenil-2(5H)-furanona.}.



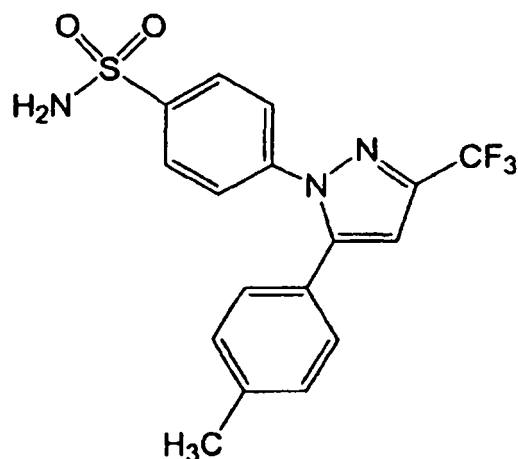
loxoprofen de sodio



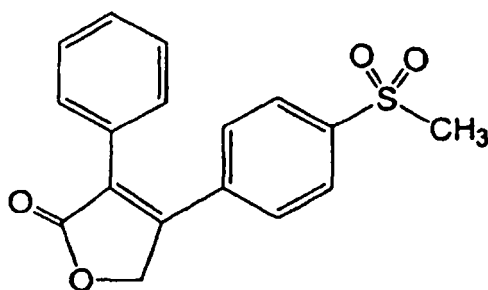
diclofenaco de sodio



meloxicam



celecoxib



rofecoxib

De los anteriores compuestos inmunosupresores, son más preferidos ciclosporina A, tacrolimus, rapamicina, leflunomida, metotrexato, remicade y enbrel.

“Su sal farmacológicamente aceptable” descrita anteriormente significa una sal en la que se pueden convertir los anteriores compuestos inmunosupresores, haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo básico como un aminoácido o haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo ácido como un grupo carboxilo con una base. Dichas sales están incluidas en la presente invención.

La sal formada con un grupo básico de los compuestos inmunosupresores anteriores es preferiblemente una sal de ácido inorgánico, por ejemplo, un halohidrato como fluorohidrato, clorhidrato, bromhidrato o yodhidrato, un nitrato, un perclorato, un sulfato, un fosfato o similar; una sal de ácido orgánico, por ejemplo, un alcanosulfonato inferior, como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, o etanosulfonato, un arilsulfonato tal como bencenosulfonato o p-toluensulfonato, un acetato, un malato, un fumarato, un succinato, un citrato, un ascorbato, un tartrato, un oxalato, un maleato, o similar; o una sal de aminoácido como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, sal de glutamato, o sal de ácido aspártico. La sal es más preferiblemente clorhidrato, acetato, fumarato, succinato, o maleato.

La sal formada con un grupo ácido de los compuestos inmunosupresores anteriores es preferiblemente una sal metálica, por ejemplo, una sal de metal alcalino tal como sal de sodio, sal de potasio, o sal de litio, una sal de metal alcalinotérreo tal como sal de calcio o sal de magnesio, una sal de aluminio, una sal de hierro, o similar, una sal de amina, por ejemplo, una sal inorgánica como una sal de amonio, una sal de ácido orgánico como una sal de t-octilamina, sal de dibencilamina, sal de morfolino, sal de glucosamina, sal de alquil éster de fenilglicina, sal de etilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal de guanidina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de dicitlohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina, sal de cloroprocaina, sal de procaina, sal de dietanolamina, sal de N-bencilfenetilamina, sal de piperazina, sal de tetrametilamonio, sal de tris(hidroximetil)aminometano, o similar; o una sal de aminoácido tal como una sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, sal de ácido glutámico, o sal de ácido aspártico. La sal es más preferiblemente sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, o sal de aluminio.

Cuando los compuestos inmunosupresores, los ingredientes activos de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se dejan permanecer en contacto con la atmósfera, o recristalizar, pueden absorber agua o el agua se puede adherir a los mismos para formar un hidrato. La presente invención abarca dichos hidratos.

Cuando los compuestos inmunosupresores, los ingredientes activos de las composiciones farmacéuticas [de la presente invención, tienen carbonos asimétricos en sus estructuras, estos compuestos pueden existir como diferentes estereoisómeros debido a dichos carbonos asimétricos. En la presente invención estos compuestos se representan mediante una única fórmula química individual. La presente invención abarca tanto isómeros individuales como las mezclas de dos o más estereoisómeros en cualquier relación.

Los compuestos mostrados en las siguientes Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3, Tabla 4, Tabla 5 y Tabla 6 se ilustran específicamente como compuestos preferidos de la fórmula general (I), (II), o (III) de la presente invención. Sin embargo, los compuestos de la presente invención no se limitan a estos.

Los compuestos representados por el mismo número de compuesto en la Tabla 1 y en la Tabla 2 incluyen compuestos en los que X es un átomo de azufre (S), un átomo de oxígeno (O), o un grupo de fórmula $=N-CH_3$.

Los compuestos representados por el mismo número de compuesto en la Tabla 5 y en la Tabla 6 incluyen los seis tipos de compuestos en los que X es un átomo de azufre (S), un átomo de oxígeno (O), o un grupo de fórmula $=N-CH_3$, y el grupo fosfato está unido a un átomo de oxígeno (O) o a un grupo $-CH_2$.

El significado de las abreviaturas de las siguientes Tablas es el que se muestra a continuación.

Bu representa un grupo butilo,
 iBu representa un grupo isobutilo,
 Bz representa un grupo bencilo,
 Et representa un grupo etilo,
 cHx representa un grupo ciclohexilo,
 Me representa un grupo metilo,
 Np(1) representa un grupo naftalen-1-ilo,
 Np(2) representa un grupo naftalen-2-il,
 Ph representa un grupo fenilo,
 cPn representa un grupo ciclopentilo,
 Pr representa un grupo propilo, e
 iPr representa un grupo isopropilo.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 1

(Ia-1) (Ia-2) (Ia-3)									
Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	
1-1	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	
1-2	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-F-cHx)	H	H	
1-3	H	H	H	Me	2	(CH ₂) ₃ -(4-Me-cHx)	H	H	
1-4	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-Et-cHx)	H	H	
1-5	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	
1-6	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-cHx)	H	H	
1-7	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-EtO-cHx)	H	H	

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-11	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H
1-12	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-F-Ph)	H	H
1-13	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-Me-Ph)	H	H
1-14	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-Et-Ph)	H	H
1-15	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-16	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-17	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-21	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H
1-22	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-F-cHx)	H	H
1-23	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-Me-cHx)	H	H
1-24	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-Et-cHx)	H	H
1-25	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-26	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-cHx)	H	H
1-27	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-31	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H
1-32	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-F-Ph)	H	H
1-33	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	H	H
1-34	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-Et-Ph)	H	H
1-35	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-36	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-37	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-41	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cPn	H	H
1-42	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H
1-43	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	Me	H
1-44	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	Me

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-45	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	F	H
1-46	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	F
1-47	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-F-cHx)	H	H
1-48	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-F-cHx)	H	H
1-49	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Cl-cHx)	H	H
1-50	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Br-cHx)	H	H
1-51	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Me-cHx)	H	H
1-52	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Me-cHx)	H	H
1-53	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Et-cHx)	H	H
1-54	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Et-cHx)	H	H
1-55	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Pr-cHx)	H	H
1-56	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Pr-cHx)	H	H
1-57	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPr-cHx)	H	H
1-58	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Bu-cHx)	H	H
1-59	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Bu-cHx)	H	H
1-60	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-CF ₃ -cHx)	H	H
1-61	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-62	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-MeO-cHx)	H	H
1-63	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-cHx)	H	H
1-64	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-EtO-cHx)	H	H
1-65	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-66	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-PrO-cHx)	H	H
1-67	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-PrO-cHx)	H	H
1-68	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-iPrO-cHx)	H	H
1-69	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPrO-cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-70	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -[3-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H
1-71	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -[4-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H
1-72	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-iBuO-cHx)	H	H
1-73	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iBuO-cHx)	H	H
1-90	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(2,4-diMe-cHx)	H	H
1-91	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diMe-cHx)	H	H
1-92	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,5-diMe-cHx)	H	H
1-93	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H
1-94	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	Me	H
1-95	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	Me
1-96	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	F	H
1-97	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	F
1-98	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-F-Ph)	H	H
1-99	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-F-Ph)	H	H
1-100	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Cl-Ph)	H	H
1-101	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Br-Ph)	H	H
1-102	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Me-Ph)	H	H
1-103	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Me-Ph)	H	H
1-104	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Et-Ph)	H	H
1-105	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Et-Ph)	H	H
1-106	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Pr-Ph)	H	H
1-107	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Pr-Ph)	H	H
1-108	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-iPr-Ph)	H	H
1-109	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPr-Ph)	H	H
1-110	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Bu-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-111	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Bu-Ph)	H	H
1-112	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H
1-113	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-114	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-MeO-Ph)	H	H
1-115	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-116	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-EtO-Ph)	H	H
1-117	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-118	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-PrO-Ph)	H	H
1-119	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-PrO-Ph)	H	H
1-120	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-iPrO-Ph)	H	H
1-121	H	H	H	Me	2	-(CH ₃) ₅ -(4-iPrO-Ph)	H	H
1-122	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -[3-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
1-123	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -[4-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
1-124	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-iBuO-Ph)	H	H
1-125	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iBuO-Ph)	H	H
1-142	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(2,4-diMe-Ph)	H	H
1-143	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
1-144	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
1-145	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Np(1)	H	H
1-146	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Np(2)	H	H
1-147	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cPn	H	H
1-148	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H
1-149	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	Me	H
1-150	H	H	H	Me	2	-(CH ₃) ₆ -cHx	H	Me
1-151	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	F	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-152	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	F
1-153	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-F-cHx)	H	H
1-154	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-F-cHx)	H	H
1-155	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Cl-cHx)	H	H
1-156	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Br-cHx)	H	H
1-157	H	H	H	Me	2	-(CH ₃) ₆ -(3-Me-cHx)	H	H
1-158	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Me-cHx)	H	H
1-159	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Et-cHx)	H	H
1-160	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Et-cHx)	H	H
1-161	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Pr-cHx)	H	H
1-162	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Pr-cHx)	H	H
1-163	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPr-cHx)	H	H
1-164	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Bu-cHx)	H	H
1-165	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Bu-cHx)	H	H
1-166	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-CF ₃ -cHx)	H	H
1-167	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-168	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-MeO-cHx)	H	H
1-169	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-MeO-cHx)	H	H
1-170	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-EtO-cHx)	H	H
1-171	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-172	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-PrO-cHx)	H	H
1-173	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-PrO-cHx)	H	H
1-174	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-iPrO-cHx)	H	H
1-175	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPrO-cHx)	H	H
1-176	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ [3-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-177	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -[4-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H
1-178	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-iBuO-cHx)	H	H
1-179	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iBuO-cHx)	H	H
1-196	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(2,4-diMe-cHx)	H	H
1-197	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3,4-diMe-cHx)	H	H
1-198	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3,5-diMe-cHx)	H	H
1-199	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H
1-200	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	Me	H
1-201	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	Me
1-202	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	F	H
1-203	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	F
1-204	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-F-Ph)	H	H
1-205	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-F-Ph)	H	H
1-206	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Cl-Ph)	H	H
1-207	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Br-Ph)	H	H
1-208	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Me-Ph)	H	H
1-209	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Me-Ph)	H	H
1-210	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Et-Ph)	H	H
1-211	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Et-Ph)	H	H
1-212	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Pr-Ph)	H	H
1-213	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Pr-Ph)	H	H
1-214	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-iPr-Ph)	H	H
1-215	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPr-Ph)	H	H
1-216	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Bu-Ph)	H	H
1-217	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Bu-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-218	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H
1-219	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-220	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-MeO-Ph)	H	H
1-221	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-222	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-EtO-Ph)	H	H
1-223	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-224	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-PrO-Ph)	H	H
1-225	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-PrO-Ph)	H	H
1-226	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-iPrO-Ph)	H	H
1-227	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPrO-Ph)	H	H
1-228	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ [3-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
1-229	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ [4-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
1-230	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-iBuO-Ph)	H	H
1-231	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iBuO-Ph)	H	H
1-248	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(2,4-diMe-Ph)	H	H
1-249	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
1-250	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
1-251	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Np(1)	H	H
1-252	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Np(2)	H	H
1-253	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -cHx	H	H
1-254	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-F-cHx)	H	H
1-255	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-Me-cHx)	H	H
1-256	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-Et-cHx)	H	H
1-257	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-258	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-MeO-cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-259	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-263	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -Ph	H	H
1-264	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-F-Ph)	H	H
1-265	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-Me-Ph)	H	H
1-266	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-Et-Ph)	H	H
1-267	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-268	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-269	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-273	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-cHx	H	H
1-274	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-F-cHx)	H	H
1-275	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-Me-cHx)	H	H
1-276	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-Et-cHx)	H	H
1-277	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-278	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-MeOcHx)	H	H
1-279	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-EtO-cHx)	H	H
1-283	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-Ph	H	H
1-284	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-F-Ph)	H	H
1-285	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-Me-Ph)	H	H
1-286	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-Et-Ph)	H	H
1-287	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-288	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-MeO-Ph)	H	H
1-289	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-EtO-Ph)	H	H
1-293	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-cPn	H	H
1-294	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-cHx	H	H
1-295	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-cHx	Me	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-296	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-cHx	H	Me
1-297	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-cHx	F	H
1-298	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-cHx	H	F
1-299	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-F-cHx)	H	H
1-300	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-F-cHx)	H	H
1-301	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Cl-cHx)	H	H
1-302	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Br-cHx)	H	H
1-303	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Me-cHx)	H	H
1-304	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Me-cHx)	H	H
1-305	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Et-cHx)	H	H
1-306	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Et-cHx)	H	H
1-307	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Pr-cHx)	H	H
1-308	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Pr-cHx)	H	H
1-309	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-IPr-cHx)	H	H
1-310	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Bu-cHx)	H	H
1-311	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Bu-cHx)	H	H
1-312	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-CF ₃ -cHx)	H	H
1-313	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-314	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-MeO-cHx)	H	H
1-315	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-MeO-cHx)	H	H
1-316	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-EtO-cHx)	H	H
1-317	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-EtO-cHx)	H	H
1-318	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-PrO-cHx)	H	H
1-319	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-PrO-cHx)	H	H
1-320	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-IPrO-cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-321	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-iPrO-cHx)	H	H
1-322	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-[3-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H
1-323	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-[4-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H
1-324	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-iBuO-cHx)	H	H
1-325	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-iBuO-cHx)	H	H
1-342	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(2,4-diMe-cHx)	H	H
1-343	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3,4-diMe-cHx)	H	H
1-344	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3,5-diMe-cHx)	H	H
1-345	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-Ph	H	H
1-346	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-Ph	Me	H
1-347	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-Ph	H	Me
1-348	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-Ph	F	H
1-349	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-Ph	H	F
1-350	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-F-Ph)	H	H
1-351	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-F-Ph)	H	H
1-352	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Cl-Ph)	H	H
1-353	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Br-Ph)	H	H
1-354	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Me-Ph)	H	H
1-355	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Me-Ph)	H	H
1-356	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Et-Ph)	H	H
1-357	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Et-Ph)	H	H
1-358	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Pr-Ph)	H	H
1-359	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Pr-Ph)	H	H
1-360	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-iPr-Ph)	H	H
1-361	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-iPr-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-362	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Bu-Ph)	H	H
1-363	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Bu-Ph)	H	H
1-364	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-CF ₃ -Ph)	H	H
1-365	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-366	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-MeO-Ph)	H	H
1-367	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-MeO-Ph)	H	H
1-368	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-EtO-Ph)	H	H
1-369	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-EtO-Ph)	H	H
1-370	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-PrO-Ph)	H	H
1-371	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-PrO-Ph)	H	H
1-372	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-iPrO-Ph)	H	H
1-373	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-iPrO-Ph)	H	H
1-374	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-[3-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
1-375	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-[4-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
1-376	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-iBuO-Ph)	H	H
1-377	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-iBuO-Ph)	H	H
1-394	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(2,4-diMe-Ph)	H	H
1-395	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3,4-diMe-Ph)	H	H
1-396	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3,5-diMe-Ph)	H	H
1-397	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -O-cHx	H	H
1-398	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -O-Ph	H	H
1-399	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -O-cHx	H	H
1-400	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -O-Ph	H	H
1-401	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	H	H
1-402	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-F-cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-403	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Me-cHx)	H	H
1-404	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Et-cHx)	H	H
1-405	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-406	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-MeO-cHx)	H	H
1-407	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-411	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -Ph	H	H
1-412	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-F-Ph)	H	H
1-413	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Me-Ph)	H	H
1-414	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Et-Ph)	H	H
1-415	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-416	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-417	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-421	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cPn	H	H
1-422	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	H	H
1-423	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	Me	H
1-424	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	H	Me
1-425	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	F	H
1-426	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	H	F
1-427	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-F-cHx)	H	H
1-428	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-F-cHx)	H	H
1-429	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Cl-cHx)	H	H
1-430	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Br-cHx)	H	H
1-431	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Me-cHx)	H	H
1-432	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Me-cHx)	H	H
1-433	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Et-cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-434	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Et-cHx)	H	H
1-435	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Pr-cHx)	H	H
1-436	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Pr-cHx)	H	H
1-437	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iPr-cHx)	H	H
1-438	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Bu-cHx)	H	H
1-439	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Bu-cHx)	H	H
1-440	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-CF ₃ -cHx)	H	H
1-441	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-442	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-MeO-cHx)	H	H
1-443	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-MeO-cHx)	H	H
1-444	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-EtO-cHx)	H	H
1-445	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-446	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-PrO-cHx)	H	H
1-447	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-PrO-cHx)	H	H
1-448	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-iPrO-cHx)	H	H
1-449	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iPrO-cHx)	H	H
1-450	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -[3-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H
1-451	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -[4-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H
1-452	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-iBuO-cHx)	H	H
1-453	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iBuO-cHx)	H	H
1-470	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(2,4-diMe-cHx)	H	H
1-471	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3,4-diMe-cHx)	H	H
1-472	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3,5-diMe-cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-473	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	H	H
1-474	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ OCH ₂ -Ph	Me	H
1-475	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	H	Me
1-476	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	F	H
1-477	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	H	F
1-478	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-F-Ph)	H	H
1-479	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-F-Ph)	H	H
1-480	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Cl-Ph)	H	H
1-481	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Br-Ph)	H	H
1-482	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Me-Ph)	H	H
1-483	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Me-Ph)	H	H
1-484	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Et-Ph)	H	H
1-485	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Et-Ph)	H	H
1-486	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Pr-Ph)	H	H
1-487	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Pr-Ph)	H	H
1-488	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-iPr-Ph)	H	H
1-489	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iPr-Ph)	H	H
1-490	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Bu-Ph)	H	H
1-491	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Bu-Ph)	H	H
1-492	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H
1-493	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-494	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-MeO-Ph)	H	H
1-495	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-496	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-EtO-Ph)	H	H
1-497	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-EtO-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-498	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-PrO-Ph)	H	H
1-499	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-PrO-Ph)	H	H
1-500	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-iPrO-Ph)	H	H
1-501	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iPrO-Ph)	H	H
1-502	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -[3-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
1-503	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -[4-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
1-504	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-iBuO-Ph)	H	H
1-505	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iBuO-Ph)	H	H
1-522	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(2,4-diMe-Ph)	H	H
1-523	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
1-524	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
1-525	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -OCH ₂ -cHx	H	H
1-526	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -OCH ₂ -Ph	H	H
1-527	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -OCH ₂ -cHx	H	H
1-528	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -OCH ₂ -Ph	H	H
1-529	H	H	H	Me	2	-C≡C-cHx	H	H
1-530	H	H	H	Me	2	-C≡C-(4-F-cHx)	H	H
1-531	H	H	H	Me	2	-C≡C-(4-Me-cHx)	H	H
1-532	H	H	H	Me	2	-O≡C-(4-Et-cHx)	H	H
1-533	H	H	H	Me	2	-C≡C-(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-534	H	H	H	Me	2	-C≡C-(4-MeO-cHx)	H	H
1-535	H	H	H	Me	2	-C≡C-(4-EtO-cHx)	H	H
1-539	H	H	H	Me	2	-C≡C-Ph	H	H
1-540	H	H	H	Me	2	-C≡C-(4-F-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-541	H	H	H	Me	2	-C≡C-(4-Me-Ph)	H	H
1-542	H	H	H	Me	2	-C≡C-(4-Pr-Ph)	H	H
1-543	H	H	H	Me	2	-C≡C-(4-Bu-Ph)	H	H
1-544	H	H	H	Me	2	-C≡C-(4-MeO-Ph)	H	H
1-545	H	H	H	Me	2	-C≡C-(4-EtO-Ph)	H	H
1-546	H	H	H	Me	2	-C≡C-(4-PrO-Ph)	H	H
1-549	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H
1-550	H	H	H	Me	2	C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-F-cHx)	H	H
1-551	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-MecHx)	H	H
1-552	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-EtcHx)	H	H
1-553	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-554	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-MeO-cHx)	H	H
1-555	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-559	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₃) ₂ -Ph	H	H
1-560	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-F-Ph)	H	H
1-561	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-Me-Ph)	H	H
1-562	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-Et-Ph)	H	H
1-563	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-564	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-565	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-569	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cPn	H	H
1-570	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H
1-571	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	Me	H
1-572	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	Me
1-573	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	F	H
1-574	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	F

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	N	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-575	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-F-cHx)	H	H
1-576	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-F-cHx)	H	H
1-577	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Cl-cHx)	H	H
1-578	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Br-cHx)	H	H
1-579	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Me-cHx)	H	H
1-580	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Me-cHx)	H	H
1-581	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Et-cHx)	H	H
1-582	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Et-cHx)	H	H
1-583	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Pr-cHx)	H	H
1-584	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Pr-cHx)	H	H
1-585	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPr-cHx)	H	H
1-586	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Bu-cHx)	H	H
1-587	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Bu-cHx)	H	H
1-588	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-CF ₃ -cHx)	H	H
1-589	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-590	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-MeO-cHx)	H	H
1-591	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-cHx)	H	H
1-592	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-EtO-cHx)	H	H
1-593	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-594	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-PrO-cHx)	H	H
1-595	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-PrO-cHx)	H	H
1-596	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-iPrO-cHx)	H	H
1-597	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPrO-cHx)	H	H
1-598	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-(2-Et-PrO)-cHx)	H	H
1-599	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-(2-Et-PrO)-cHx)	H	H
1-600	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-iBuO-cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-601	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iBuO-cHx)	H	H
1-618	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(2,4-diMe-cHx)	H	H
1-619	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMe-cHx)	H	H
1-620	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMe-cHx)	H	H
1-621	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H
1-622	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	Me	H
1-623	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	Me
1-624	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	F	H
1-625	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	F
1-626	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-F-Ph)	H	H
1-627	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-F-Ph)	H	H
1-628	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Cl-Ph)	H	H
1-629	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Br-Ph)	H	H
1-630	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Me-Ph)	H	H
1-631	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	H	H
1-632	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Et-Ph)	H	H
1-633	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Et-Ph)	H	H
1-634	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Pr-Ph)	H	H
1-635	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Pr-Ph)	H	H
1-636	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-iPr-Ph)	H	H
1-637	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPr-Ph)	H	H
1-638	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Bu-Ph)	H	H
1-639	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Bu-Ph)	H	H
1-640	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H
1-641	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-642	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-MeO-Ph)	H	H
1-643	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-644	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-EtO-Ph)	H	H
1-645	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-646	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-PrO-Ph)	H	H
1-647	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-PrO-Ph)	H	H
1-648	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-iPrO-Ph)	H	H
1-649	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPrO-Ph)	H	H
1-650	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -[3-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
1-651	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -[4-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
1-652	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-iBuOPh)	H	H
1-653	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iBuOPh)	H	H
1-670	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(2,4-diMe-Ph)	H	H
1-671	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
1-672	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
1-673	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Np(1)	H	H
1-674	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Np(2)	H	H
1-675	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cPn	H	H
1-676	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H
1-677	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH≡cHx	Me	H
1-678	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	Me
1-679	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	F	H
1-680	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	F
1-681	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-F-cHx)	H	H
1-682	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-F-cHx)	H	H
1-683	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Cl-cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-684	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Br-cHx)	H	H
1-685	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Me-cHx)	H	H
1-686	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Me-cHx)	H	H
1-687	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Et-cHx)	H	H
1-688	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Et-cHx)	H	H
1-689	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Pr-cHx)	H	H
1-690	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Pr-cHx)	H	H
1-691	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPr-cHx)	H	H
1-692	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Bu-cHx)	H	H
1-693	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Bu-cHx)	H	H
1-694	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-CF ₃ -cHx)	H	H
1-695	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-696	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-MeO-cHx)	H	H
1-697	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-cHx)	H	H
1-698	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-EtO-cHx)	H	H
1-699	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-700	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-PrO-cHx)	H	H
1-701	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-PrO-cHx)	H	H
1-702	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-iPrO-cHx)	H	H
1-703	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPrO-cHx)	H	H
1-704	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -[3-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H
1-705	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -[4-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H
1-706	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-iBuO-cHx)	H	H
1-707	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iBuO-cHx)	H	H
1-724	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(2,4-diMe-cHx)	H	H
1-725	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMe-cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-726	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMe-cHx)	H	H
1-727	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H
1-728	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	Me	H
1-729	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	Me
1-730	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	F	H
1-731	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	F
1-732	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-F-Ph)	H	H
1-733	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-F-Ph)	H	H
1-734	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Cl-Ph)	H	H
1-735	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Br-Ph)	H	H
1-736	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Me-Ph)	H	H
1-737	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	H	H
1-738	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Et-Ph)	H	H
1-739	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Et-Ph)	H	H
1-740	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Pr-Ph)	H	H
1-741	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Pr-Ph)	H	H
1-742	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-iPr-Ph)	H	H
1-743	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPr-Ph)	H	H
1-744	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Bu-Ph)	H	H
1-745	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Bu-Ph)	H	H
1-746	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H
1-747	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-748	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-MeO-Ph)	H	H
1-749	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-750	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-EtO-Ph)	H	H
1-751	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-752	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-PrO-Ph)	H	H
1-753	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-PrO-Ph)	H	H
1-754	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-iPrO-Ph)	H	H
1-755	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPrO-Ph)	H	H
1-756	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -[3-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
1-757	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -[4-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
1-758	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-iBuO-Ph)	H	H
1-759	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iBuO-Ph)	H	H
1-776	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(2,4-diMe-Ph)	H	H
1-777	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
1-778	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
1-779	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Np(1)	H	H
1-780	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Np(2)	H	H
1-781	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H
1-782	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-F-cHx)	H	H
1-783	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-Me-cHx)	H	H
1-784	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-Et-cHx)	H	H
1-785	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-786	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-cHx)	H	H
1-787	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-791	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H
1-792	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-F-Ph)	H	H
1-793	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-Me-Ph)	H	H
1-794	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-Et-Ph)	H	H
1-795	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-796	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-797	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-801	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H
1-802	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-F-cHx)	H	H
1-803	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-Me-cHx)	H	H
1-804	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-Et-cHx)	H	H
1-805	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-806	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-MeO-cHx)	H	H
1-807	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-808	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-MeS-cHx)	H	H
1-809	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-cHx-cHx)	H	H
1-810	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-Ph-cHx)	H	H
1-811	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H
1-812	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-F-Ph)	H	H
1-813	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-Me-Ph)	H	H
1-814	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-Et-Ph)	H	H
1-815	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-816	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-817	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-821	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-cHx	H	H
1-822	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-F-cHx)	H	H
1-823	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-Me-cHx)	H	H
1-824	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-Et-cHx)	H	H
1-825	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-826	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-MeO-cHx)	H	H
1-827	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-EtO-cHx)	H	H
1-831	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-Ph	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-832	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-F-Ph)	H	H
1-833	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-Me-Ph)	H	H
1-834	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-Et-Ph)	H	H
1-835	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-836	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-MeO-Ph)	H	H
1-837	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-EtO-Ph)	H	H
1-841	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cPn	H	H
1-842	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H
1-843	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	Me	H
1-844	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	Me
1-845	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	F	H
1-846	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	F
1-847	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-F-cHx)	H	H
1-848	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-F-cHx)	H	H
1-849	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Cl-cHx)	H	H
1-850	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Br-cHx)	H	H
1-851	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-Me-cHx)	H	H
1-852	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Me-cHx)	H	H
1-853	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-Et-cHx)	H	H
1-854	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Et-cHx)	H	H
1-855	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-Pr-cHx)	H	H
1-856	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Pr-cHx)	H	H
1-857	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4- <i>i</i> Pr-cHx)	H	H
1-858	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-Bu-cHx)	H	H
1-859	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Bu-cHx)	H	H
1-860	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-CF ₃ -cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-861	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-862	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-MeO-cHx)	H	H
1-863	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-MeO-cHx)	H	H
1-864	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-EtO-cHx)	H	H
1-865	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-EtO-cHx)	H	H
1-866	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-PrO-cHx)	H	H
1-867	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-PrO-cHx)	H	H
1-868	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-iPrO-cHx)	H	H
1-869	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iPrO-cHx)	H	H
1-870	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-[3-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H
1-871	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-[4-(2-Et-PrPO)-cHx]	H	H
1-872	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-iBuO-cHx)	H	H
1-873	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iBuO-cHx)	H	H
1-890	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(2,4-diMe-cHx)	H	H
1-891	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,4-diMe-cHx)	H	H
1-892	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,5-diMe-cHx)	H	H
1-893	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H
1-894	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	Me	H
1-895	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	Me
1-896	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	F	H
1-897	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	F
1-898	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-F-Ph)	H	H
1-899	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-F-Ph)	H	H
1-900	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Cl-Ph)	H	H
1-901	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Br-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-902	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-Me-Ph)	H	H
1-903	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Me-Ph)	H	H
1-904	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-Et-Ph)	H	H
1-905	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Et-Ph)	H	H
1-906	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-Pr-Ph)	H	H
1-907	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Pr-Ph)	H	H
1-908	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-iPr-Ph)	H	H
1-909	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iPr-Ph)	H	H
1-910	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-Bu-Ph)	H	H
1-911	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Bu-Ph)	H	H
1-912	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-CF ₃ -Ph)	H	H
1-913	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-914	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-MeO-Ph)	H	H
1-915	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-MeO-Ph)	H	H
1-916	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-EtO-Ph)	H	H
1-917	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-EtO-Ph)	H	H
1-918	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-PrO-Ph)	H	H
1-919	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-PrO-Ph)	H	H
1-920	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-iPrO-Ph)	H	H
1-921	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iPrO-Ph)	H	H
1-922	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-[3-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
1-923	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-[4-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
1-924	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-iBuO-Ph)	H	H
1-925	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iBuO-Ph)	H	H
1-942	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(2,4-diMe-Ph)	H	H
1-943	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,4-diMe-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-944	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,5-diMe-Ph)	H	H
1-945	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ O-cHx	H	H
1-946	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ O-Ph	H	H
1-947	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ O-cHx	H	H
1-948	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ O-Ph	H	H
1-949	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -CHx	H	H
1-950	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -(4-F-cHx)	H	H
1-951	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -(4-Me-cHx)	H	H
1-952	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -(4-Et-cHx)	H	H
1-953	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-954	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -(4-MeO-cHx)	H	H
1-955	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-959	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -Ph	H	H
1-960	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -(4-F-Ph)	H	H
1-961	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -(4-Me-Ph)	H	H
1-962	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -(4-Et-Ph)	H	H
1-963	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-964	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-965	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-969	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cPn	H	H
1-970	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cHx	H	H
1-971	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cHx	Me	H
1-972	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cHx	H	Me
1-973	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cHx	F	H
1-974	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cHx	H	F
1-975	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-F-cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-976	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-F-cHx)	H	H
1-977	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Cl-cHx)	H	H
1-978	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Br-cHx)	H	H
1-979	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Me-cHx)	H	H
1-980	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Me-cHx)	H	H
1-981	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Et-cHx)	H	H
1-982	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Et-cHx)	H	H
1-983	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Pr-cHx)	H	H
1-984	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Pr-cHx)	H	H
1-985	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iPr-cHx)	H	H
1-986	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Bu-cHx)	H	H
1-987	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Bu-cHx)	H	H
1-988	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-CF ₃ -cHx)	H	H
1-989	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-990	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-MeO-cHx)	H	H
1-991	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-MeO-cHx)	H	H
1-992	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-EtO-cHx)	H	H
1-993	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-994	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-PrO-cHx)	H	H
1-995	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-PrO-cHx)	H	H
1-996	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-iPrO-cHx)	H	H
1-997	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iPrO-cHx)	H	H
1-998	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -[3-(2-Et- PrO)cHx]	H	H
1-999	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -[4-(2-Et- PrO)cHx]	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1000	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-iBuO-cHx)	H	H
1-1001	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iBuO-cHx)	H	H
1-1018	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(2,4-diMe-cHx)	H	H
1-1019	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3,4-diMe-cHx)	H	H
1-1020	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3,5-diMe-cHx)	H	H
1-1021	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	H	H
1-1022	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	Me	H
1-1023	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	H	Me
1-1024	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	F	H
1-1025	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	H	F
1-1026	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-F-Ph)	H	H
1-1027	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-F-Ph)	H	H
1-1028	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Cl-Ph)-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Cl-Ph)	H	H
1-1029	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Br-Ph)	H	H
1-1030	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Me-Ph)	H	H
1-1031	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Me-Ph)	H	H
1-1032	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Et-Ph)	H	H
1-1033	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Et-Ph)	H	H
1-1034	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Pr-Ph)	H	H
1-1035	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Pr-Ph)	H	H
1-1036	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-iPr-Ph)	H	H
1-1037	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iPr-Ph)	H	H
1-1038	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Bu-Ph)	H	H
1-1039	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Bu-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1040	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1041	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1042	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-MeO-Ph)	H	H
1-1043	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-1044	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-EtO-Ph)	H	H
1-1045	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-1046	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-PrO-Ph)	H	H
1-1047	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-PrO-Ph)	H	H
1-1048	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-iPrO-Ph)	H	H
1-1049	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iPrO-Ph)	H	H
1-1050	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -[3-(2-Et-PrO)Ph]	H	H
1-1051	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -[4-(2-Et-PrO)Ph]	H	H
1-1052	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-iBuO-Ph)	H	H
1-1053	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iBuO-Ph)	H	H
1-1070	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(2,4-diMe-Ph)	H	H
1-1071	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
1-1072	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
1-1073	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	H	H
1-1074	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -Ph	H	H
1-1075	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	H	H
1-1076	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	H	H
1-1077	H	H	H	Me	2	-CO-CH ₂ -(4-cHx-Ph)	H	H
1-1078	H	H	H	Me	2	-CO-CH ₂ -(4-Ph-Ph)	H	H
1-1079	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H
1-1080	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1081	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H
1-1082	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H
1-1083	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H
1-1084	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-F-cHx)	H	H
1-1085	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Me-cHx)	H	H
1-1086	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Et-cHx)	H	H
1-1087	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-1088	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-cHx)	H	H
1-1089	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-1090	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-MeS-cHx)	H	H
1-1091	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-cHx-cHx)	H	H
1-1092	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Ph-cHx)	H	H
1-1093	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H
1-1094	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-F-Ph)	H	H
1-1095	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	H	H
1-1096	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Et-Ph)	H	H
1-1097	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1098	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-1099	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-1103	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H
1-1104	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-F-cHx)	H	H
1-1105	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-Me-cHx)	H	H
1-1106	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-Et-cHx)	H	H
1-1107	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-1108	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1109	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-1110	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-MeS-cHx)	H	H
1-1111	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-cHx-cHx)	H	H
1-1112	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-Ph-cHx)	H	H
1-1113	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H
1-1114	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-F-Ph)	H	H
1-1115	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-Me-Ph)	H	H
1-1116	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-Et-Ph)	H	H
1-1117	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1118	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-MeOPh)	H	H
1-1119	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-1123	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H
1-1124	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H
1-1125	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₇ -cHx	H	H
1-1126	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₇ -Ph	H	H
1-1127	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-cHx	H	H
1-1128	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-F-cHx)	H	H
1-1129	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-Me-cHx)	H	H
1-1130	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-Et-cHx)	H	H
1-1131	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-1132	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-MeO-cHx)	H	H
1-1133	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-EtO-cHx)	H	H
1-1137	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-Ph	H	H
1-1138	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-F-Ph)	H	H
1-1139	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-Me-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1140	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-Et-Ph)	H	H
1-1141	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1142	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-MeO-Ph)	H	H
1-1143	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-EtO-Ph)	H	H
1-1147	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-cPn	H	H
1-1148	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-cHx	H	H
1-1149	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-cHx	Me	H
1-1150	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-cHx	H	Me
1-1151	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-cHx	F	H
1-1152	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-cHx	H	F
1-1153	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-F-cHx)	H	H
1-1154	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-F-cHx)	H	H
1-1155	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Cl-cHx)	H	H
1-1156	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Br-cHx)	H	H
1-1157	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Me-cHx)	H	H
1-1158	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Me-cHx)	H	H
1-1159	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Et-cHx)	H	H
1-1160	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Et-cHx)	H	H
1-1161	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Pr-cHx)	H	H
1-1162	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Pr-cHx)	H	H
1-1163	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-IPr-cHx)	H	H
1-1164	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Bu-cHx)	H	H
1-1165	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Bu-cHx)	H	H
1-1166	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-CF ₃ -cHx)	H	H
1-1167	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-CF ₃ -cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1168	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-MeO-cHx)	H	H
1-1169	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-MeO-cHx)	H	H
1-1170	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-EtO-cHx)	H	H
1-1171	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-EtO-cHx)	H	H
1-1172	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-PrO-cHx)	H	H
1-1173	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-PrO-cHx)	H	H
1-1174	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-iPrO-cHx)	H	H
1-1175	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-iPrO-cHx)	H	H
1-1176	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-[3-(2-Et-PrO)cHx]	H	H
1-1177	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-[4-(2-Et-PrO)cHx]	H	H
1-1178	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-iBuO-cHx)	H	H
1-1179	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-iBuO-cHx)	H	H
1-1196	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(2,4-diMe-cHx)	H	H
1-1197	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3,4-diMe-cHx)	H	H
1-1198	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3,5-diMe-cHx)	H	H
1-1199	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-Ph	H	H
1-1200	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-Ph	Me	H
1-1201	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-Ph	H	Me
1-1202	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-Ph	F	H
1-1203	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-Ph	H	F
1-1204	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-F-Ph)	H	H
1-1205	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-F-Ph)	H	H
1-1206	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Cl-Ph)	H	H
1-1207	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Br-Ph)	H	H
1-1208	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Me-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1209	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Me-Ph)	H	H
1-1210	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Et-Ph)	H	H
1-1211	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Et-Ph)	H	H
1-1212	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Pr-Ph)	H	H
1-1213	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Pr-Ph)	H	H
1-1214	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-iPr-Ph)	H	H
1-1215	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-iPr-Ph)	H	H
1-1216	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Bu-Ph)	H	H
1-1217	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Bu-Ph)	H	H
1-1218	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1219	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1220	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-MeO-Ph)	H	H
1-1221	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₃) ₃ -O-(4-MeO-Ph)	H	H
1-1222	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-EtO-Ph)	H	H
1-1223	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-EtO-Ph)	H	H
1-1224	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-PrO-Ph)	H	H
1-1225	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-PrO-Ph)	H	H
1-1226	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-iPrO-Ph)	H	H
1-1227	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-iPrO-Ph)	H	H
1-1228	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-[3-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
1-1229	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-[4-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
1-1230	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-iBuO-Ph)	H	H
1-1231	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-iBuO-Ph)	H	H
1-1248	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(2,4-diMe-Ph)	H	H
1-1249	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3,4-diMe-Ph)	H	H

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1250	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3,5-diMe-Ph)	H	H
1-1251	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-cHx	H	H
1-1252	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-Ph	H	H
1-1253	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -O-cHx	H	H
1-1254	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -O-Ph	H	H
1-1255	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cHx	H	H
1-1256	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-F-cHx)	H	H
1-1257	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Me-cHx)	H	H
1-1258	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Et-cHx)	H	H
1-1259	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-1260	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-MeO-cHx)	H	H
1-1261	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-1262	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-MeS-cHx)	H	H
1-1263	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-cHx-cHx)	H	H
1-1264	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Ph-cHx)	H	H
1-1265	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	H	H
1-1266	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-F-Ph)	H	H
1-1267	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Me-Ph)	H	H
1-1268	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Et-Ph)	H	H
1-1269	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1270	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-1271	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-1275	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -CH ₂ -cPn	H	H
1-1276	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	H	H
1-1277	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	Me	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1278	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	H	Me
1-1279	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	F	H
1-1280	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	H	F
1-1281	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-F-cHx)	H	H
1-1282	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-F-cHx)	H	H
1-1283	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Cl-cHx)	H	H
1-1284	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Br-cHx)	H	H
1-1285	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-Me-cHx)	H	H
1-1286	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Me-cHx)	H	H
1-1287	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-Et-cHx)	H	H
1-1288	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Et-cHx)	H	H
1-1289	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-Pr-cHx)	H	H
1-1290	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Pr-cHx)	H	H
1-1291	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-iPr-cHx)	H	H
1-1292	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-Bu-cHx)	H	H
1-1293	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Bu-cHx)	H	H
1-1294	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-CF ₃ -cHx)	H	H
1-1295	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-1296	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-MeO-cHx)	H	H
1-1297	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-MeO-cHx)	H	H
1-1298	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-EtO-cHx)	H	H
1-1299	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-1300	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-PrO-cHx)	H	H
1-1301	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-PrO-cHx)	H	H
1-1302	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-iPrO-cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1303	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-iPrO-cHx)	H	H
1-1304	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -[3-(2-Et-PrO)cHx]	H	H
1-1305	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -[4-(2-Et-PrO)cHx]	H	H
1-1306	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-iBuO-cHx)	H	H
1-1307	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-iBuO-cHx)	H	H
1-1324	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(2,4-diMe-cHx)	H	H
1-1325	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3,4-diMe-cHx)	H	H
1-1326	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3,5-diMe-cHx)	H	H
1-1327	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -Ph	H	H
1-1328	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -Ph	Me	H
1-1329	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -Ph	H	Me
1-1330	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -Ph	F	H
1-1331	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -Ph	H	F
1-1332	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-F-Ph)	H	H
1-1333	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-F-Ph)	H	H
1-1334	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Cl-Ph)	H	H
1-1335	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Br-Ph)	H	H
1-1336	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-Me-Ph)	H	H
1-1337	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Me-Ph)	H	H
1-1338	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-Et-Ph)	H	H
1-1339	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Et-Ph)	H	H
1-1340	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-Pr-Ph)	H	H
1-1341	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Pr-Ph)	H	H
1-1342	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-iPr-Ph)	H	H
1-1343	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-iPr-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1344	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-Bu-Ph)	H	H
1-1345	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Bu-Ph)	H	H
1-1346	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1347	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1348	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-MeO-Ph)	H	H
1-1349	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-1350	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-EtO-Ph)	H	H
1-1351	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-1352	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-PrO-Ph)	H	H
1-1353	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-PrO-Ph)	H	H
1-1354	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-iPrO-Ph)	H	H
1-1355	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-iPrO-Ph)	H	H
1-1356	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -[3-(2-Et-PtO)Ph]	H	H
1-1357	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -[4-(2-Et-PrO)Ph]	H	H
1-1358	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-iBuO-Ph)	H	H
1-1359	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-iBuO-Ph)	H	H
1-1376	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(2,4-diMe-Ph)	H	H
1-1377	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
1-1378	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
1-1379	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	H	H
1-1380	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	H	H
1-1381	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -OCH ₂ -cHx	H	H
1-1382	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -OCH ₂ -Ph	H	H
1-1383	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-CH ₂ -cHx	H	H
1-1384	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-CH ₂ -Ph	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1385	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H
1-1386	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H
1-1387	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H
1-1388	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H
1-1389	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H
1-1390	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-FcHx)	H	H
1-1391	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-Me-cHx)	H	H
1-1392	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-EtcHx)	H	H
1-1393	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-1394	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-cHx)	H	H
1-1395	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-1399	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H
1-1400	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-FPh)	H	H
1-1401	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	H	H
1-1402	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-Et-Ph)	H	H
1-1403	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1404	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-1405	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-1406	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-MeS-Ph)	H	H
1-1407	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-cHx-Ph)	H	H
1-1408	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-Ph-Ph)	H	H
1-1409	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H
1-1410	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-FcHx)	H	H
1-1411	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-Me-cHx)	H	H
1-1412	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-Et-cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1413	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-1414	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-cHx)	H	H
1-1415	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-1419	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H
1-1420	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-F-Ph)	H	H
1-1421	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-Me-Ph)	H	H
1-1422	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-Et-Ph)	H	H
1-1423	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1424	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-1425	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-1427	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-cHx-Ph)	H	H
1-1428	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-Ph-Ph)	H	H
1-1429	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H
1-1430	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H
1-1431	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₇ -cHx	H	H
1-1432	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₇ -Ph	H	H
1-1433	H	H	H	Me	2	-4-(cHx-CH ₂ O)Ph	H	H
1-1434	H	H	H	Me	2	-4-(cHx-CH ₂ O)-2-F-Ph	H	H
1-1435	H	H	H	Me	2	-4-(cHx-CH ₂ O)-3-F-Ph	H	H
1-1436	H	H	H	Me	2	-4-(cHx-CH ₂ O)-2,3-diF-Ph	H	H
1-1437	H	H	H	Me	2	-4-(cHx-CH ₂ O)-2-Cl-Ph	H	H
1-1438	H	H	H	Me	2	-4-(cHx-CH ₂ O)-3-Cl-Ph	H	H
1-1439	H	H	H	Me	2	-4-(cHx-CH ₂ O)-2,3-diCl-Ph	H	H
1-1440	H	H	H	Me	2	-4-(cHx-CH ₂ O)-2-Me-Ph	H	H
1-1441	H	H	H	Me	2	-4-(cHx-CH ₂ O)-3-Me-Ph	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1442	H	H	H	Me	2	-4-(cHx-CH ₂ O)-2,3-diMe-Ph	H	H
1-1443	H	H	H	Me	2	-4-[cHx-(CH ₂) ₂ O]Ph	H	H
1-1444	H	H	H	Me	2	-3-[cHx-(CH ₂) ₂ O]Ph	H	H
1-1445	H	H	H	Me	2	-(4-BzO-Ph)	H	H
1-1446	H	H	H	Me	2	-(4-BzO-2-F-Ph)	H	H
1-1447	H	H	H	Me	2	-(4-BzO-3-F-Ph)	H	H
1-1448	H	H	H	Me	2	-(4-BzO-2,3-diF-Ph)	H	H
1-1449	H	H	H	Me	2	-(4-BzO-2-Cl-Ph)	H	H
1-1450	H	H	H	Me	2	-(4-BzO-3-Cl-Ph)	H	H
1-1451	H	H	H	Me	2	-(4-BzO-2,3-diCl-Ph)	H	H
1-1452	H	H	H	Me	2	-(4-BzO-2-Me-Ph)	H	H
1-1453	H	H	H	Me	2	-(4-BzO-3-Me-Ph)	H	H
1-1454	H	H	H	Me	2	-(4-BzO-2,3-diMe-Ph)	H	H
1-1455	H	H	H	Me	2	-4-[Ph-(CH ₂) ₂ O]-Ph	H	H
1-1456	H	H	H	Me	2	-4-[Ph-(CH ₂) ₃ O]-Ph	H	H
1-1457	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H
1-1458	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H
1-1459	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H
1-1460	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H
1-1461	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -cPn	H	H
1-1462	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H
1-1463	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	Me	H
1-1464	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	Me
1-1465	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	F	H
1-1466	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	F

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1467	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-F-cHx)	H	H
1-1468	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Cl-cHx)	H	H
1-1469	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Br-cHx)	H	H
1-1470	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Me-cHx)	H	H
1-1471	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Et-cHx)	H	H
1-1472	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Pr-cHx)	H	H
1-1473	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPr-cHx)	H	H
1-1474	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-1475	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-cHx)	H	H
1-1476	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-1477	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-PrO-cHx)	H	H
1-1478	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPrO-cHx)	H	H
1-1481	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(2,4-diMe-cHx)	H	H
1-1482	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diMe-cHx)	H	H
1-1483	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(3,5-diMe-cHx)	H	H
1-1484	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H
1-1485	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	Me	H
1-1486	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	Me
1-1487	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	F	H
1-1488	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	F
1-1489	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-F-Ph)	H	H
1-1490	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Cl-Ph)	H	H
1-1491	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Br-Ph)	H	H
1-1492	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Me-Ph)	H	H
1-1493	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Et-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1494	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Pr-Ph)	H	H
1-1495	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPr-Ph)	H	H
1-1496	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Bu-Ph)	H	H
1-1497	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1498	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-1499	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-1500	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-PrO-Ph)	H	H
1-1501	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPrO-Ph)	H	H
1-1504	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(2,4-diMe-Ph)	H	H
1-1505	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
1-1506	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
1-1507	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -cPn	H	H
1-1508	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H
1-1509	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	Me	H
1-1510	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	Me
1-1511	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	F	H
1-1512	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	F
1-1513	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-F-cHx)	H	H
1-1514	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Cl-cHx)	H	H
1-1515	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Br-cHx)	H	H
1-1516	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Me-cHx)	H	H
1-1517	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Et-cHx)	H	H
1-1518	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Pr-cHx)	H	H
1-1519	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPr-cHx)	H	H
1-1520	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Bu-cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1521	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-1522	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-MeO-cHx)	H	H
1-1523	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-1524	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-PrO-cHx)	H	H
1-1525	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPrO-cHx)	H	H
1-1528	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(2,4-diMe-cHx)	H	H
1-1529	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(3,4-diMe-cHx)	H	H
1-1530	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(3,5-diMe-cHx)	H	H
1-1531	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H
1-1532	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	Me	H
1-1533	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	Me
1-1534	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	F	H
1-1535	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	F
1-1536	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-F-Ph)	H	H
1-1537	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Cl-Ph)	H	H
1-1538	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Br-Ph)	H	H
1-1539	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Me-Ph)	H	H
1-1540	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Et-Ph)	H	H
1-1541	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Pr-Ph)	H	H
1-1542	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPr-Ph)	H	H
1-1543	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Bu-Ph)	H	H
1-1544	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1545	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-1546	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-1547	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-PrO-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1548	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPrO-Ph)	H	H
1-1551	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(2,4-diMe-Ph)	H	H
1-1552	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
1-1553	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
1-1554	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₇ -cHx	H	H
1-1555	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₇ -Ph	H	H
1-1556	H	H	H	Et	2	-C≡C-CH ₂ -cHx	H	H
1-1557	H	H	H	Et	2	-C≡C-CH ₂ -Ph	H	H
1-1558	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H
1-1559	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H
1-1560	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cPn	H	H
1-1561	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H
1-1562	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	Me	H
1-1563	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	Me
1-1564	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	F	H
1-1565	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	F
1-1566	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-F-cHx)	H	H
1-1567	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Cl-cHx)	H	H
1-1568	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Br-cHx)	H	H
1-1569	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Me-cHx)	H	H
1-1570	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Et-cHx)	H	H
1-1571	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Pr-cHx)	H	H
1-1572	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPr-cHx)	H	H
1-1573	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Bu-cHx)	H	H
1-1574	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1575	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-cHx)	H	H
1-1576	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-1577	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-PrO-cHx)	H	H
1-1578	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPrO-cHx)	H	H
1-1581	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(2,4-diMe-cHx)	H	H
1-1582	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMe-cHx)	H	H
1-1583	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMe-cHx)	H	H
1-1584	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H
1-1585	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	Me	H
1-1586	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	Me
1-1587	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	F	H
1-1588	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	F
1-1589	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-F-Ph)	H	H
1-1590	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Cl-Ph)	H	H
1-1591	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Br-Ph)	H	H
1-1592	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Me-Ph)	H	H
1-1593	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Et-Ph)	H	H
1-1594	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Pr-Ph)	H	H
1-1595	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPr-Ph)	H	H
1-1596	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Bu-Ph)	H	H
1-1597	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1598	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-1599	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-1600	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-PrO-Ph)	H	H
1-1601	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPrO-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1604	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(2,4-diMe-Ph)	H	H
1-1605	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
1-1606	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
1-1607	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cPn	H	H
1-1608	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H
1-1609	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	Me	H
1-1610	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	Me
1-1611	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	F	H
1-1612	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	F
1-1613	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-F-cHx)	H	H
1-1614	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Cl-cHx)	H	H
1-1615	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Br-cHx)	H	H
1-1616	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Me-cHx)	H	H
1-1617	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Et-cHx)	H	H
1-1618	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Pr-cHx)	H	H
1-1619	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPr-cHx)	H	H
1-1620	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Bu-cHx)	H	H
1-1621	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-1622	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-cHx)	H	H
1-1623	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-cHx)	H	H
1-1624	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-PrO-cHx)	H	H
1-1625	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPrO-cHx)	H	H
1-1627	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(2,4-diMe-cHx)	H	H
1-1628	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMe-cHx)	H	H
1-1629	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMe-cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1630	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H
1-1631	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	Me	H
1-1632	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	Me
1-1633	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	F	H
1-1634	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	F
1-1635	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-F-Ph)	H	H
1-1636	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Cl-Ph)	H	H
1-1637	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Br-Ph)	H	H
1-1638	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	H	H
1-1639	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Et-Ph)	H	H
1-1640	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Pr-Ph)	H	H
1-1641	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPr-Ph)	H	H
1-1642	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Bu-Ph)	H	H
1-1643	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1644	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-1645	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-Ph)	H	H
1-1646	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-PrO-Ph)	H	H
1-1647	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPrO-Ph)	H	H
1-1650	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(2,4-diMe-Ph)	H	H
1-1651	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
1-1652	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,5-dime-Ph)	H	H
1-1653	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H
1-1654	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H
1-1655	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H
1-1656	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	(continuación) -Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1657	H	H	H	Et	2	-C≡C-CH ₂ O-cHx	H	H
1-1658	H	H	H	Et	2	-C≡C-CH ₂ O-Ph	H	H
1-1659	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cPn	H	H
1-1660	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H
1-1661	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	Me	H
1-1662	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	Me
1-1663	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	F	H
1-1664	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	F
1-1665	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-F-cHx)	H	H
1-1666	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Cl-cHx)	H	H
1-1667	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Br-cHx)	H	H
1-1668	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Me-cHx)	H	H
1-1669	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Et-cHx)	H	H
1-1670	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Pr-cHx)	H	H
1-1671	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iPr-cHx)	H	H
1-1672	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Bu-cHx)	H	H
1-1673	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1-1674	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-MeO-cHx)	H	H
1-1675	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-EtO-cHx)	H	H
1-1676	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-PrO-cHx)	H	H
1-1677	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iPrO-cHx)	H	H
1-1680	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(2,4-dime-cHx)	H	H
1-1681	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,4-diMe-cHx)	H	H
1-1682	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,5-diMe-cHx)	H	H
1-1683	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1684	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	Me	H
1-1685	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	Me
1-1686	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	F	H
1-1687	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	F
1-1688	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-F-Ph)	H	H
1-1689	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Cl-Ph)	H	H
1-1690	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Br-Ph)	H	H
1-1691	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Me-Ph)	H	H
1-1692	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Et-Ph)	H	H
1-1693	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Pr-Ph)	H	H
1-1694	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iPr-Ph)	H	H
1-1695	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Bu-Ph)	H	H
1-1696	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1697	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-MeO-Ph)	H	H
1-1698	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-EtO-Ph)	H	H
1-1699	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-PrO-Ph)	H	H
1-1700	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iPrO-Ph)	H	H
1-1702	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(2,4-diMe-Ph)	H	H
1-1703	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,4-diMe-Ph)	H	H
1-1704	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,5-dime-Ph)	H	H
1-1705	H	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H
1-1706	H	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H
1-1707	H	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H
1-1708	H	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -ph	H	H
1-1709	H	H	H	Et	2	-O-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1710	H	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H
1-1711	H	H	H	Et	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H
1-1712	H	H	H	Et	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H
1-1713	H	H	H	Et	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -CHx	H	H
1-1714	H	H	H	Et	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H
1-1715	H	H	H	Et	2	-4-(cHx-CH ₂ O)Ph	H	H
1-1716	H	H	H	Et	2	-4-[cHx-(CH ₂) ₂ O]Ph	H	H
1-1717	H	H	H	Et	2	-4-[cHx-(CH ₂) ₃ O]Ph	H	H
1-1718	H	H	H	Et	2	-(4-BzO-Ph)	H	H
1-1719	H	H	H	Et	2	-(4-BzO-2-F-Ph)	H	H
1-1720	H	H	H	Et	2	-(4-BzO-3-F-Ph)	H	H
1-1721	H	H	H	Et	2	-(4-BzO-2,3-diF-Ph)	H	H
1-1722	H	H	H	Et	2	-(4-BzO-2-Cl-Ph)	H	H
1-1723	H	H	H	Et	2	-(4-BzO-3-Cl-Ph)	H	H
1-1724	H	H	H	Et	2	-(4-BzO-2,3-diCl-Ph)	H	H
1-1725	H	H	H	Et	2	-(4-BzO-2-Me-Ph)	H	H
1-1726	H	H	H	Et	2	-(4-BzO-3-Me-Ph)	H	H
1-1727	H	H	H	Et	2	-(4-BzO-2,3-diMe-Ph)	H	H
1-1728	H	H	H	Et	2	-4-[Ph-(CH ₂) ₂ O]-Ph	H	H
1-1729	H	H	H	Et	2	-4-[Ph-(CH ₂) ₃ O]-Ph	H	H
1-1730	H	H	H	Pr	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H
1-1731	H	H	H	Pr	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H
1-1732	H	H	H	Pr	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H
1-1733	H	H	H	Pr	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H
1-1734	H	H	H	Pr	2	-C≡C-CH ₂ -cHx	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1735	H	H	H	Pr	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H
1-1736	H	H	H	Pr	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H
1-1737	H	H	H	Pr	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H
1-1738	H	H	H	Pr	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H
1-1739	H	H	H	Pr	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H
1-1740	H	H	H	Pr	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H
1-1742	H	H	H	Pr	2	-(4-BzO-Ph)	H	H
1-1743	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3-F-Ph)	H	H
1-1744	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3,4-diF-Ph)	H	H
1-1745	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3,5-diF-Ph)	H	H
1-1746	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3-Cl-Ph)	H	H
1-1747	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-Cl-Ph)	H	H
1-1748	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3,4-diCl-Ph)	H	H
1-1749	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3,5-diCl-Ph)	H	H
1-1750	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3-Me-Ph)	H	H
1-1751	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
1-1752	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
1-1753	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1754	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H
1-1755	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H
1-1756	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3-MeO-Ph)	H	H
1-1757	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMeO-Ph)	H	H
1-1758	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMeO-Ph)	H	H
1-1759	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H
1-1762	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diF-Ph)	H	H

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1763	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,5-diF-Ph)	H	H
1-1764	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Cl-Ph)	H	H
1-1765	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diCl-Ph)	H	H
1-1766	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,5-diCl-Ph)	H	H
1-1767	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H
1-1768	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H
1-1769	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diMeO-Ph)	H	H
1-1770	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,5-diMeO-Ph)	H	H
1-1771	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H
1-1774	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3-F-Ph)	H	H
1-1775	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3,4-diF-Ph)	H	H
1-1776	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3,5-diF-Ph)	H	H
1-1777	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3-Me-Ph)	H	H
1-1778	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3,4-diMe-Ph)	H	H
1-1779	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3,5-diMe-Ph)	H	H
1-1780	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1781	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H
1-1782	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H
1-1783	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3-MeO-Ph)	H	H
1-1784	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3,4-diMeO-Ph)	H	H
1-1785	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3,5-diMeO-Ph)	H	H
1-1786	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H
1-1788	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-Ac-Ph)	H	H
1-1789	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3,4-diF-Ph)	H	H
1-1790	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3,5-diF-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1791	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3,4-diMeO-Ph)	H	H
1-1792	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3,5-diMeO-Ph)	H	H
1-1793	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H
1-1796	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-F-Ph)	H	H
1-1797	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,4-diF-Ph)	H	H
1-1798	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,5-diF-Ph)	H	H
1-1799	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-Cl-Ph)	H	H
1-1800	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-Cl-Ph)	H	H
1-1801	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,4-diCl-Ph)	H	H
1-1802	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,5-diCl-Ph)	H	H
1-1803	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-Me-Ph)	H	H
1-1804	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
1-1805	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
1-1806	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1807	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H
1-1808	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H
1-1809	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-MeO-Ph)	H	H
1-1810	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,4-diMeO-Ph)	H	H
1-1811	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,5-diMeO-Ph)	H	H
1-1812	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H
1-1815	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diF-Ph)	H	H
1-1816	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,5-diF-Ph)	H	H
1-1817	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Cl-Ph)	H	H
1-1818	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diCl-Ph)	H	H
1-1819	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,5-diCl-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1820	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H
1-1821	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H
1-1822	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMeO-Ph)	H	H
1-1823	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMeO-Ph)	H	H
1-1824	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4,5-trimeo-Ph)	H	H
1-1827	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(3-F-Ph)	H	H
1-1828	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(3,4-diF-Ph)	H	H
1-1829	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(3,5-diF-Ph)	H	H
1-1830	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(3-Cl-Ph)	H	H
1-1831	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-Cl-Ph)	H	H
1-1832	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(3,4-diCl-Ph)	H	H
1-1833	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(3,5-diCl-Ph)	H	H
1-1834	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(3-Me-Ph)	H	H
1-1835	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(2,4-diMe-Ph)	H	H
1-1836	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(3,4-diMe-Ph)	H	H
1-1837	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(3,5-diMe-Ph)	H	H
1-1838	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(3-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1839	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H
1-1840	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H
1-1841	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(3-MeO-Ph)	H	H
1-1842	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(3,4-diMeO-Ph)	H	H
1-1843	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(3,5-diMeO-Ph)	H	H
1-1844	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H
1-1848	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3,4-diF-Ph)	H	H
1-1849	H	H	H	Me	2	-C=C-(CH ₂) ₂ -O-(3,5-diF-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1850	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3-Cl-Ph)	H	H
1-1851	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3,4-diCl-Ph)	H	H
1-1852	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3,5-diCl-Ph)	H	H
1-1853	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H
1-1854	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H
1-1855	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3,4-diMeO-Ph)	H	H
1-1856	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3,5-diMeO-Ph)	H	H
1-1857	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H
1-1860	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3-F-Ph)	H	H
1-1861	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(4-F-Ph)	H	H
1-1862	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3,4-diF-Ph)	H	H
1-1863	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3,5-diF-Ph)	H	H
1-1864	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3-Cl-Ph)	H	H
1-1865	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(4-Cl-Ph)	H	H
1-1866	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3,4-diCl-Ph)	H	H
1-1867	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3,5-diCl-Ph)	H	H
1-1868	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3-Me-Ph)	H	H
1-1869	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(4-Me-Ph)	H	H
1-1870	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
1-1871	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
1-1872	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3-Et-Ph)	H	H
1-1873	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(4-Et-Ph)	H	H
1-1874	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1875	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1876	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1877	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H
1-1878	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3-MeO-Ph)	H	H
1-1879	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-1880	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMeO-Ph)	H	H
1-1881	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMeO-Ph)	H	H
1-1882	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H
1-1886	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3-F-Ph)	H	H
1-1887	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,4-diFPh)	H	H
1-1888	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,5-diFPh)	H	H
1-1889	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3-Cl-Ph)	H	H
1-1890	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Cl-Ph)	H	H
1-1891	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,4-diCl-Ph)	H	H
1-1892	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,5-diCl-Ph)	H	H
1-1893	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3-Me-Ph)	H	H
1-1894	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
1-1895	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
1-1896	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1897	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H
1-1898	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H
1-1899	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3-MeO-Ph)	H	H
1-1900	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMeO-Ph)	H	H
1-1901	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMeO-Ph)	H	H
1-1902	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H
1-1903	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3-Ac-Ph)	H	H
1-1904	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Ac-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1905	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3-FPh)	H	H
1-1906	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(4-FPh)	H	H
1-1907	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,4-diF-Ph)	H	H
1-1908	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,5-diF-Ph)	H	H
1-1909	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3-Cl-Ph)	H	H
1-1910	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(4-Cl-Ph)	H	H
1-1911	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,4-diCl-Ph)	H	H
1-1912	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,5-diCl-Ph)	H	H
1-1913	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3-Me-Ph)	H	H
1-1914	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(4-Me-Ph)	H	H
1-1915	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
1-1916	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
1-1917	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3-Et-Ph)	H	H
1-1918	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(4-Et-Ph)	H	H
1-1919	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1920	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1921	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H
1-1922	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H
1-1923	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3-MeO-Ph)	H	H
1-1924	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-Ph)	H	H
1-1925	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMeO-Ph)	H	H
1-1926	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMeO-Ph)	H	H
1-1927	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H
1-1931	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3-FPh)	H	H
1-1932	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,4-diF-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
1-1933	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,5-diF-Ph)	H	H
1-1934	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3-Cl-Ph)	H	H
1-1935	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-Cl-Ph)	H	H
1-1936	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,4-diCl-Ph)	H	H
1-1937	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,5-diCl-Ph)	H	H
1-1938	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3-Me-Ph)	H	H
1-1939	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
1-1940	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
1-1941	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H
1-1942	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H
1-1943	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H
1-1944	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3-MeO-Ph)	H	H
1-1945	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMeO-Ph)	H	H
1-1946	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMeO-Ph)	H	H
1-1947	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H

(Ib-1)

(Ib-2)

(Ib-3)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
2-1	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H
2-2	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H
2-3	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H
2-4	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H
2-5	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cPn	H	H
2-6	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H
2-7	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	Me	H
2-8	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	Me

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
2-9	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	F	H
2-10	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	F
2-11	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-F-cHx)	H	H
2-12	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Cl-cHx)	H	H
2-13	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Br-cHx)	H	H
2-14	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Me-cHx)	H	H
2-15	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Et-cHx)	H	H
2-16	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Pr-cHx)	H	H
2-17	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPr-cHx)	H	H
2-18	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
2-19	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-cHx)	H	H
2-20	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-cHx)	H	H
2-21	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-PrO-cHx)	H	H
2-22	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPrO-cHx)	H	H
2-25	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(2,4-diMe-cHx)	H	H
2-26	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diMe-cHx)	H	H
2-27	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,5-diMe-cHx)	H	H
2-28	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H
2-29	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	Me	H
2-30	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	Me
2-31	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	F	H
2-32	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	F
2-33	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-FPh)	H	H
2-34	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Cl-Ph)	H	H
2-35	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Br-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
2-36	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Me-Ph)	H	H
2-37	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Et-Ph)	H	H
2-38	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Pr-Ph)	H	H
2-39	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPr-Ph)	H	H
2-40	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Bu-Ph)	H	H
2-41	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
2-42	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-Ph)	H	H
2-43	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-Ph)	H	H
2-44	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-PrO-Ph)	H	H
2-45	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPrO-Ph)	H	H
2-48	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(2,4-diMe-Ph)	H	H
2-49	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
2-50	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
2-51	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cPn	H	H
2-52	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H
2-53	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	Me	H
2-54	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	Me
2-55	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	F	H
2-56	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	F
2-57	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-F-cHx)	H	H
2-58	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Cl-cHx)	H	H
2-59	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Br-cHx)	H	H
2-60	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Me-cHx)	H	H
2-61	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Et-cHx)	H	H
2-62	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Pr-cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
2-63	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPr-cHx)	H	H
2-64	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Bu-cHx)	H	H
2-65	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
2-66	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-MeO-cHx)	H	H
2-67	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-EtO-cHx)	H	H
2-68	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-PrO-cHx)	H	H
2-69	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPrO-cHx)	H	H
2-72	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(2,4-diMe-cHx)	H	H
2-73	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3,4-diMe-cHx)	H	H
2-74	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3,5-diMe-cHx)	H	H
2-75	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H
2-76	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	Me	H
2-77	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	Me
2-78	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	F	H
2-79	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	F
2-80	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-FPh)	H	H
2-81	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Cl-Ph)	H	H
2-82	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Br-Ph)	H	H
2-83	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Me-Ph)	H	H
2-84	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Et-Ph)	H	H
2-85	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Pr-Ph)	H	H
2-86	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPr-Ph)	H	H
2-87	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Bu-Ph)	H	H
2-88	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
2-89	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-MeO-Ph)	H	H

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	(continuación) -Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
2-90	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-EtOPh)	H	H
2-91	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-PrOPh)	H	H
2-92	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPrOPh)	H	H
2-95	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(2,4-diMe-Ph)	H	H
2-96	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
2-97	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
2-98	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -cHx	H	H
2-99	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -Ph	H	H
2-100	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -cHx	H	H
2-101	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -Ph	H	H
2-102	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -cHx	H	H
2-103	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -Ph	H	H
2-104	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H
2-105	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H
2-106	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cPn	H	H
2-107	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H
2-108	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	Me	H
2-109	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -CHx	H	Me
2-110	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	F	H
2-111	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx-H	F	
2-112	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-F-cHx)	H	H
2-113	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Cl-cHx)	H	H
2-114	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Br-cHx)	H	H
2-115	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Me-cHx)	H	H
2-116	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Et-cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
2-117	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Pr-cHx)	H	H
2-118	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPr-cHx)	H	H
2-119	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Bu-cHx)	H	H
2-120	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
2-121	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-cHx)	H	H
2-122	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-EtO-cHx)	H	H
2-123	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-PrO-cHx)	H	H
2-124	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPrO-cHx)	H	H
2-127	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(2,4-diMe-cHx)	H	H
2-128	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMe-cHx)	H	H
2-129	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMe-cHx)	H	H
2-130	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H
2-131	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	Me	H
2-132	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	Me
2-133	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	F	H
2-134	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	F
2-135	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-F-Ph)	H	H
2-136	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Cl-Ph)	H	H
2-137	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Br-Ph)	H	H
2-138	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Me-Ph)	H	H
2-139	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Et-Ph)	H	H
2-140	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Pr-Ph)	H	H
2-141	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPr-Ph)	H	H
2-142	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Bu-Ph)	H	H
2-143	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
2-144	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-Ph)	H	H
2-145	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-EtO-Ph)	H	H
2-146	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-PrO-Ph)	H	H
2-147	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPrO-Ph)	H	H
2-150	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(2,4-diMe-Ph)	H	H
2-151	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
2-152	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
2-153	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cPn	H	H
2-154	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H
2-155	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	Me	H
2-156	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	Me
2-157	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	F	H
2-158	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	F
2-159	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-F-cHx)	H	H
2-160	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Cl-cHx)	H	H
2-161	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Br-cHx)	H	H
2-162	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Me-cHx)	H	H
2-163	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Et-cHx)	H	H
2-164	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Pr-cHx)	H	H
2-165	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPr-cHx)	H	H
2-166	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Bu-cHx)	H	H
2-167	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
2-168	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-cHx)	H	H
2-169	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-cHx)	H	H
2-170	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-PrO-cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
2-171	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPrO-CHx)	H	H
2-173	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(2,4-diMe-CHx)	H	H
2-174	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMe-cHx)	H	H
2-175	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMe-cHx)	H	H
2-176	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H
2-177	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	Me	H
2-178	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	Me
2-179	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	F	H
2-180	H	H	H	Me	2	-CC≡(CH ₂) ₄ -Ph	H	F
2-181	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-F-Ph)	H	H
2-182	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Cl-Ph)	H	H
2-183	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Br-Ph)	H	H
2-184	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	H	H
2-185	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Et-Ph)	H	H
2-186	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Pr-Ph)	H	H
2-187	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPr-Ph)	H	H
2-188	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Bu-Ph)	H	H
2-189	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
2-190	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)	H	H
2-191	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-Ph)	H	H
2-192	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-PrO-Ph)	H	H
2-193	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPrO-Ph)	H	H
2-196	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(2,4-diMe-Ph)	H	H
2-197	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
2-198	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMe-Ph)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
2-199	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H
2-200	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H
2-201	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H
2-202	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H
2-203	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ OcHx	H	H
2-204	H	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ O-Ph	H	H
2-205	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ OcPn	H	H
2-206	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ OcHx	H	H
2-207	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ OcHx	Me	H
2-208	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ OcHx	H	Me
2-209	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ OcHx	F	H
2-210	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ OcHx	H	F
2-211	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-F-cHx)	H	H
2-212	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Cl-cHx)	H	H
2-213	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Br-cHx)	H	H
2-214	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Me-cHx)	H	H
2-215	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Et-cHx)	H	H
2-216	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Pr-cHx)	H	H
2-217	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iPr-cHx)	H	H
2-218	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Bu-cHx)	H	H
2-219	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-CF ₃ -cHx)	H	H
2-220	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-MeO-cHx)	H	H
2-221	H	H	H	Me	2	C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-EtO-cHx)	H	H
2-222	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-PrO-cHx)	H	H
2-223	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iPrO-cHx)	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
2-226	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(2,4-diMe-cHx)	H	H
2-227	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,4-diMe-cHx)	H	H
2-228	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,5-diMe-cHx)	H	H
2-229	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ OPh	H	H
2-230	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ OPh	Me	H
2-231	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ OPh	H	Me
2-232	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ OPh	F	H
2-233	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ OPh	H	F
2-234	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-F-Ph)	H	H
2-235	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Cl-Ph)	H	H
2-236	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Br-Ph)	H	H
2-237	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Me-Ph)	H	H
2-238	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Et-Ph)	H	H
2-239	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Pr-Ph)	H	H
2-240	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iPr-Ph)	H	H
2-241	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Bu-Ph)	H	H
2-242	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-CF ₃ -Ph)	H	H
2-243	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-MeO-Ph)	H	H
2-244	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-EtO-Ph)	H	H
2-245	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-PrO-Ph)	H	H
2-246	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iPrO-Ph)	H	H
2-248	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(2,4-diMe-Ph)	H	H
2-249	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,4-diMe-Ph)	H	H
2-250	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,5-diMe-Ph)	H	H
2-251	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H

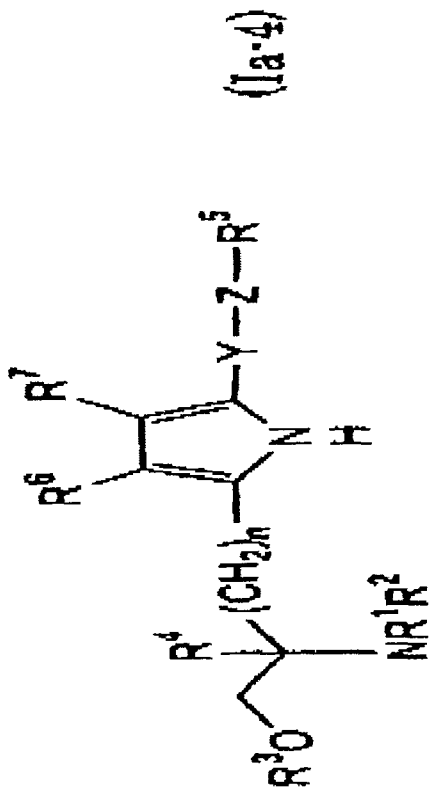
(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
2-252	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H
2-253	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H
2-254	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H
2-255	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H
2-256	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H
2-257	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H
2-258	H	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H
2-259	H	H	H	Me	2	-4-(cHx-CH ₂ O)Ph	H	H
2-260	H	H	H	Me	2	-4-(cHx-(CH ₂) ₂ O]Ph	H	H
2-261	H	H	H	Me	2	-4-[cHx-(CH ₂) ₃ O]Ph	H	H
2-262	H	H	H	Me	2	-(4-BzO-Ph)	H	H
2-263	H	H	H	Me	2	-(4-BzO-2-FPh)	H	H
2-264	H	H	H	Me	2	-(4-BzO-3-FPh)	H	H
2-265	H	H	H	Me	2	-(4-BzO-2,3-diF-Ph)	H	H
2-266	H	H	H	Me	2	-(4-BzO-2-Cl-Ph)	H	H
2-267	H	H	H	Me	2	-(4-BzO-3-Cl-Ph)	H	H
2-268	H	H	H	Me	2	-(4-BzO-2,3-diCl-Ph)	H	H
2-269	H	H	H	Me	2	-(4-BzO-2-Me-Ph)	H	H
2-270	H	H	H	Me	2	-(4-BzO-3-Me-Ph)	H	H
2-271	H	H	H	Me	2	-(4-BzO-2,3-diMe-Ph)	H	H
2-272	H	H	H	Me	2	-4-[Ph-(CH ₂) ₂ O]-Ph	H	H
2-273	H	H	H	Me	2	-3-[cHx-(CH ₂) ₂ O]-Ph	H	H
2-274	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H
2-275	H	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H
2-276	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H

(continuación)

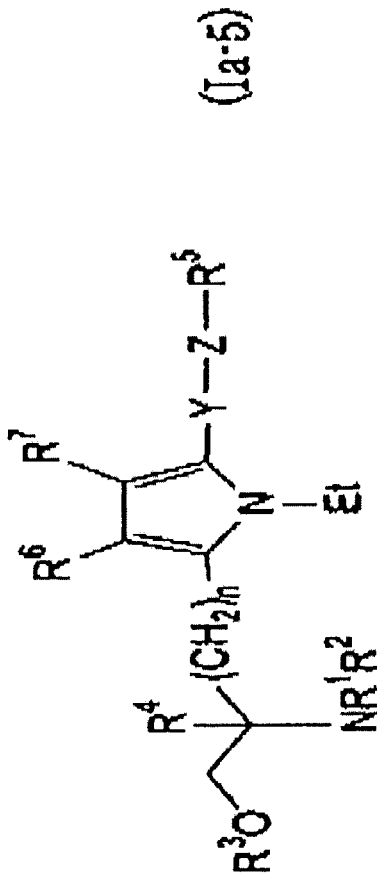
Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
2-277	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H
2-278	H	H	H	Et	2	-4-(cHx-CH ₂ O)Ph	H	H
2-279	H	H	H	Et	2	-(4-BzO-Ph)	H	H
2-280	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H
2-281	H	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H
2-282	H	H	H	Pr	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H
2-283	H	H	H	Pr	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H
2-284	H	H	H	Pr	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H
2-285	H	H	H	Pr	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H
2-286	H	H	H	Pr	2	-4-(cHx-CH ₂ O)Ph	H	H
2-287	H	H	H	Pr	2	-(4-BzO-Ph)	H	H
2-288	H	H	H	Pr	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H
2-289	H	H	H	Pr	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H

Tabla 3



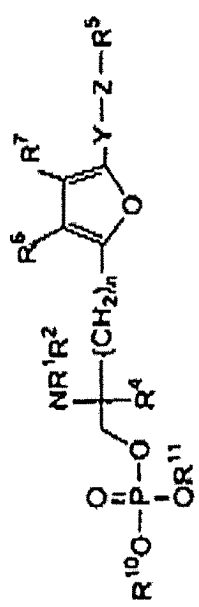
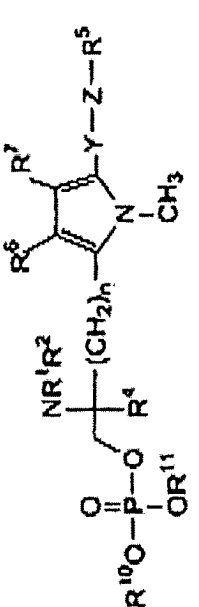
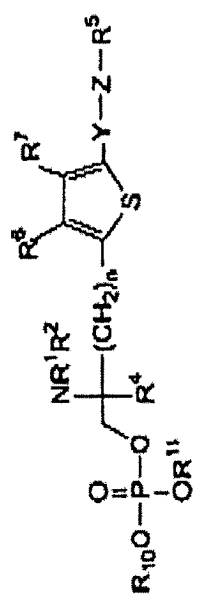
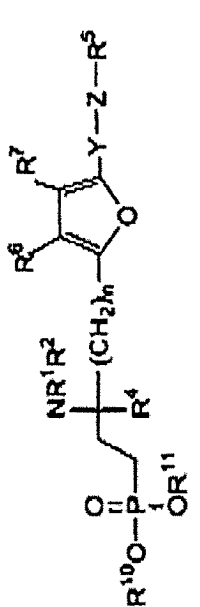
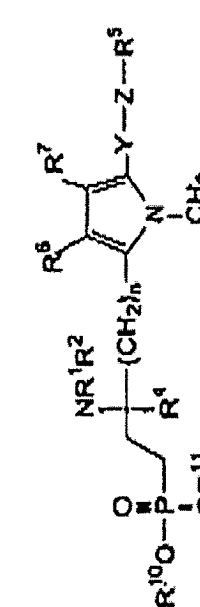
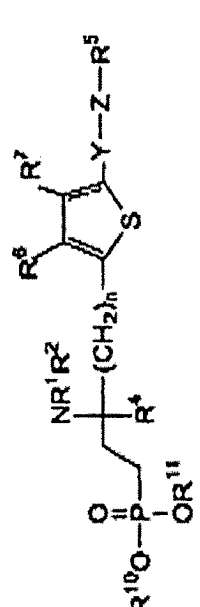
Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
3-1	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H
3-2	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H
3-3	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H
3-4	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H
3-5	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H
3-6	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H
3-7	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H
3-8	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H
3-9	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H
3-10	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H
3-11	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H
3-12	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H

Tabla 4



Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷
4-1	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H
4-2	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H
4-3	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H
4-4	H	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H
4-5	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H
4-6	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H
4-7	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H
4-8	H	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H
4-9	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H
4-10	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H
4-11	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H
4-12	H	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H

Tabla 5

																			
		(IIa-1)		(IIa-2)		(IIa-3)		(IIa-1)		(IIa-3)		(IIa-2)							
Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁶	R ⁷	R ⁶	R ⁷	R ⁶	R ⁷	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹⁰	R ¹¹
5-1	H	H	Me	1	-(CH ₂) ₅ -CHX									H	H	H	H	H	H
5-2	H	H	Me	1	-(CH ₂) ₆ -CHX									H	H	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-3	H	H	Me	1	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-4	H	H	Me	1	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-5	H	H	Me	1	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-6	H	H	Me	1	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-7	H	H	Me	1	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-8	H	H	Me	1	-CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-9	H	H	Me	1	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-10	H	H	Me	1	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-11	H	H	Me	1	-4-(cHx-CH ₂ O)Ph	H	H	H	H
5-12	H	H	Me	1	-(4-BzO-Ph)	H	H	H	H
5-13	H	H	Me	1	-C≡C-CH ₂ OcPn	H	H	H	H
5-14	H	H	Me	1	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cPn	H	H	H	H
5-15	H	H	Me	1	-C≡C-CH ₂ OcHx	H	H	H	H
5-16	H	H	Me	1	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
5-17	H	H	Me	1	-C≡C-CH ₂ OPh	H	H	H	H
5-18	H	H	Me	1	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-19	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
5-20	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
5-21	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
5-22	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
5-23	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₂ -(4-FcHx)	H	H	H	H
5-24	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₂ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-25	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₂ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-26	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₂ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-27	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₂ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-28	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₂ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-32	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
5-33	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
5-34	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
5-35	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
5-36	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₂ -(4-FPh)	H	H	H	H
5-37	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₂ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-38	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₂ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-39	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-40	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₂ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-41	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₂ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-45	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-46	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-47	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-48	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-49	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-FcHx)	H	H	H	H
5-50	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-51	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-52	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-53	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-54	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-58	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-59	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-60	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-61	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-62	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-63	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-64	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-65	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-66	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-67	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-71	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-72	H	Me	Me	2	-(CH ₃) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-73	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-74	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-75	H	H	Me	2	-(CH ₃) ₄ -(4-FcHx)	H	H	H	H
5-76	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -4-Me-cHx	H	H	H	H
5-77	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-78	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-79	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-80	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-84	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-85	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-86	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-87	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-88	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-FPh)	H	H	H	H
5-89	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-90	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-91	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-92	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-93	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-97	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cPn	H	H	H	H
5-98	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-99	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	Me	H	H	H
5-100	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	Me	H	H
5-101	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	F	H	H	H
5-102	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	F	H	H
5-103	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-104	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-105	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-106	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-F-cHx)	H	H	H	H
5-107	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-108	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Cl-cHx)	H	H	H	H
5-109	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Br-cHx)	H	H	H	H
5-110	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Me-cHx)	H	H	H	H
5-111	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-112	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Et-cHx)	H	H	H	H
5-113	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-114	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-115	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-116	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPr-cHx)	H	H	H	H
5-117	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-118	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-119	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-120	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-121	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-122	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-123	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-124	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-125	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-126	H	H	Me.	2	-(CH ₂) ₅ -(4-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-127	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-128	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-129	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -[3-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H	H	H
5-130	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -[4-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H	H	H
5-132	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iBuO-cHx)	H	H	H	H
5-149	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(2,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-150	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,9-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-151	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,5-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-152	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-153	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	Me	H	H	H
5-154	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	Me	H	H
5-155	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	F	H	H	H
5-156	H H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	F	H	H
5-157	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-158	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-159	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-160	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-F-Ph)	H	H	H	H
5-161	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-162	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Cl-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-163	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Br-Ph)	H	H	H	H
5-164	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Me-Ph)	H	H	H	H
5-165	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-166	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Et-Ph)	H	H	H	H
5-167	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-168	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-169	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-170	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-171	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-172	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-173	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-174	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-175	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-176	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-177	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-178	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-179	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-180	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-181	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-182	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-183	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-184	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -[3-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H	H	H
5-185	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -[4-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H	H	H
5-186	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-iBuO-Ph)	H	H	H	H
5-187	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iBuO-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-188	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-MeS-Ph)	H	H	H	H
5-204	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(2,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-205	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-206	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-207	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Np(1)	H	H	H	H
5-208	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -NP(2)	H	H	H	H
5-209	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cPn	H	H	H	H
5-210	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
5-211	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	Me	H	H	H
5-212	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	Me	H	H
5-213	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	F	H	H	H
5-214	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	F	H	H
5-215	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
5-216	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
5-217	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
5-218	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-F-cHx)	H	H	H	H
5-219	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-220	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Cl-cHx)	H	H	H	H
5-221	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Br-cHx)	H	H	H	H
5-222	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Me-cHx)	H	H	H	H
5-223	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-224	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Et-cHx)	H	H	H	H
5-225	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-226	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-227	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Pr-cHx)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-228	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPr-cHx)	H	H	H	H
5-229	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-230	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-231	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-232	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-233	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-234	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-235	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-236	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-237	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-238	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-239	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-240	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-241	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -[3-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H	H	H
5-242	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -[4-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H	H	H
5-243	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-iBuO-cHx)	H	H	H	H
5-244	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iBuO-cHx)	H	H	H	H
5-261	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(2,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-262	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-263	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3,5-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-264	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
5-265	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	Me	H	H	H
5-266	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	Me	H	H
5-267	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	F	H	H	H
5-268	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	F	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-269	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
5-270	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
5-271	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
5-272	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-F-Ph)	H	H	H	H
5-273	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-274	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-275	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Br-Ph)	H	H	H	H
5-276	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Me-Ph)	H	H	H	H
5-277	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-278	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Et-Ph)	H	H	H	H
5-279	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-280	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-281	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-282	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-283	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-284	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-285	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-286	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-287	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-288	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-289	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-290	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-291	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-292	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-293	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-PrO-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-294	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-295	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-296	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -[3-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H	H	H
5-297	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -[4-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H	H	H
5-298	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-iBuO-Ph)	H	H	H	H
5-299	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iBuO-Ph)	H	H	H	H
5-316	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(2,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-317	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-318	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-319	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Np(1)	H	H	H	H
5-320	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Np(2)	H	H	H	H
5-321	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -cHx	H	H	H	H
5-322	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -cHx	H	H	H	H
5-323	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -cHx	H	H	H	H
5-324	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -cHx	H	H	H	H
5-325	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-326	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-327	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-328	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-329	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-330	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-332	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-cHx-cHx)	H	H	H	H
5-333	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-Ph-cHx)	H	H	H	H
5-334	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -Ph	H	H	H	H
5-335	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₇ -Ph	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-336	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -Ph	H	H	H	H
5-337	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -Ph	H	H	H	H
5-338	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-339	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-340	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-341	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-342	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-343	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-345	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-cHx-Ph)	H	H	H	H
5-346	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-Ph-Ph)	H	H	H	H
5-347	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -cHx	H	H	H	H
5-348	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₈ -cHx	H	H	H	H
5-349	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -cHx	H	H	H	H
5-350	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -cHx	H	H	H	H
5-351	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -(4-FcHx)	H	H	H	H
5-352	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-353	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-354	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-355	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-356	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-358	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -(4-cHx-cHx)	H	H	H	H
5-359	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -(4-Ph-cHx)	H	H	H	H
5-360	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -Ph	H	H	H	H
5-361	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₈ -Ph	H	H	H	H
5-362	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -Ph	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-363	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -Ph	H	H	H	H
5-364	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-365	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-366	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-367	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-368	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-369	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-371	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -(4-cHx-Ph)	H	H	H	H
5-372	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -(4-Ph-Ph)	H	H	H	H
5-373	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OcHx	H	H	H	H
5-374	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-cHx	H	H	H	H
5-375	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-cHx	H	H	H	H
5-376	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-cHx	H	H	H	H
5-377	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-378	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-379	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-380	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-381	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-382	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-384	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-cHx-cHx)	H	H	H	H
5-385	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-Ph-cHx)	H	H	H	H
5-386	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-Ph	H	H	H	H
5-387	H	Me	Me	2	-(CH ₃) ₃ -O-Ph	H	H	H	H
5-388	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-Ph	H	H	H	H
5-389	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-Ph	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-390	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-391	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-392	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-393	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-394	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-395	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-397	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-cHx-Ph)	H	H	H	H
5-398	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-Ph-Ph)	H	H	H	H
5-399	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-cPn	H	H	H	H
5-400	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-cHx	H	H	H	H
5-401	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-cHx	Me	H	H	H
5-402	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-cHx	H	Me	H	H
5-403	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-cHx	F	H	H	H
5-404	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-cHx	H	F	H	H
5-405	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-cHx	H	H	H	H
5-406	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-cHx	H	H	H	H
5-407	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-cHx	H	H	H	H
5-408	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-F-cHx)	H	H	H	H
5-409	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-410	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Cl-cHx)	H	H	H	H
5-411	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Br-cHx)	H	H	H	H
5-412	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Me-cHx)	H	H	H	H
5-413	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-414	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Et-cHx)	H	H	H	H
5-415	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Et-cHx)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-416	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-417	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-418	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-iPr-cHx)	H	H	H	H
5-419	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Bu-CHx)	H	H	H	H
5-420	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Bu-CHx)	H	H	H	H
5-421	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-CF ₃ -CHx)	H	H	H	H
5-422	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-423	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-424	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-425	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-426	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-427	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-428	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-429	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-430	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-431	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-[3-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H	H	H
5-432	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-[4-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H	H	H
5-433	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-iBuO-cHx)	H	H	H	H
5-434	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-iBuO-cHx)	H	H	H	H
5-451	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(2,4-diMe-CHx)	H	H	H	H
5-452	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-453	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3,5-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-454	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-Ph	H	H	H	H
5-455	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-Ph	Me	H	H	H
5-456	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-Ph	H	Me	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-457	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-Ph	F	H	H	H
5-458	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-Ph	H	F	H	H
5-459	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-Ph	H	H	H	H
5-460	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-Ph	H	H	H	H
5-461	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-Ph	H	H	H	H
5-462	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-F-Ph)	H	H	H	H
5-463	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-464	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-465	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Br-Ph)	H	H	H	H
5-466	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Me-Ph)	H	H	H	H
5-467	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-468	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Et-Ph)	H	H	H	H
5-469	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-470	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-471	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-472	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-473	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-474	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-475	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-476	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-477	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-478	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-479	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-480	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-481	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-EtO-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-482	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-483	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-484	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-485	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-486	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-[3-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H	H	H
5-487	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-[4-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H	H	H
5-488	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-iBuO-Ph)	H	H	H	H
5-489	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-iBuO-Ph)	H	H	H	H
5-506	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(2,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-507	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-508	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-509	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -O-cHx	H	H	H	H
5-510	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -O-Ph	H	H	H	H
5-511	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -O-cHx	H	H	H	H
5-512	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -O-Ph	H	H	H	H
5-513	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-514	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-515	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-516	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-517	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-518	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-519	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₃ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-520	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-521	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-522	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-523	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-MeS-cHx)	H	H	H	H
5-524	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-cHx-cHx)	H	H	H	H
5-525	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Ph-cHx)	H	H	H	H
5-526	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-527	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-528	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-529	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₃) ₃ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-530	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-531	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-532	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-533	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₃ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-534	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-535	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-539	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cPn	H	H	H	H
5-540	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-541	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	Me	H	H	H
5-542	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	H	Me	H	H
5-543	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	F	H	H	H
5-544	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	H	F	H	H
5-545	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-546	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-547	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-548	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-F-cHx)	H	H	H	H
5-549	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-550	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Cl-cHx)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-551	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Br-cHx)	H	H	H	H
5-552	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Me-cHx)	H	H	H	H
5-553	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-554	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Et-cHx)	H	H	H	H
5-555	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-556	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-557	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-558	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iPr-cHx)	H	H	H	H
5-559	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-560	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-561	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-562	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-563	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-564	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-565	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-566	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-567	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-568	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-569	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-570	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-571	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -[3-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H	H	H
5-572	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -[4-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H	H	H
5-573	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-iBuO-cHx)	H	H	H	H
5-574	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iBuO-cHx)	H	H	H	H
5-591	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(2,4-diMe-cHx)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-592	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-593	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3,5-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-594	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-595	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	Me	H	H	H
5-596	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	H	Me	H	H
5-597	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	F	H	H	H
5-598	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	H	F	H	H
5-599	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-600	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-601	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-602	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-F-Ph)	H	H	H	H
5-603	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-604	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-605	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Br-Ph)	H	H	H	H
5-606	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Me-Ph)	H	H	H	H
5-607	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-608	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Et-Ph)	H	H	H	H
5-609	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-610	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-611	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-612	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-613	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-614	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-615	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-616	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-617	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-618	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-619	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-620	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-621	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-622	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-623	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-624	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-625	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-626	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -[3-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H	H	H
5-627	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -[4-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H	H	H
5-628	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-iBuO-Ph)	H	H	H	H
5-629	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iBuO-Ph)	H	H	H	H
5-646	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(2,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-647	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-648	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-649	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-650	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-651	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-652	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-653	H	H	Me	2	-CH=CH-cHx	H	H	H	H
5-654	H	H	Me	2	-CH=CH-Ph	H	H	H	H
5-655	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₃) ₂ -cHx	H	H	H	H
5-656	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-657	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-658	H	Me	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-659	CO ₂ Me	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-660	CO ₂ Et	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-661	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-662	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-663	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-664	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-665	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-666	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-670	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-671	H	Me	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-672	CO ₂ Me	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-673	CO ₂ Et	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-674	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-675	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-676	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-677	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-678	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -(4-MeOPh)	H	H	H	H
5-679	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -(4-EtOPh)	H	H	H	H
5-683	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-684	H	Me	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-685	CO ₂ Me	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-686	CO ₂ Et	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-687	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-688	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-689	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-690	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-691	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-692	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-696	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-697	H	Me	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-698	CO ₂ Me	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-699	CO ₂ Et	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-700	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-701	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-702	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-703	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-704	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-705	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-709	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-710	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-711	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
5-712	H	H	Me	2	-CH=CH-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
5-713	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ OcHx	H	H	H	H
5-714	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ OPh	H	H	H	H
5-715	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
5-716	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-717	H	H	Me	2	-C≡C-cHx	H	H	H	H
5-718	H	Me	Me	2	-C≡C-cHx	H	H	H	H
5-719	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-cHx	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-720	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-cHx	H	H	H	H
5-721	H	H	Me	2	-C≡C-(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-722	H	H	Me	2	-C≡C-(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-723	H	H	Me	2	-C≡C-(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-724	H	H	Me	2	-C≡C-(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-725	H	H	Me	2	-C≡C-(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-726	H	H	Me	2	-C≡C-(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-730	H	H	Me	2	-C≡C-Ph	H	H	H	H
5-731	H	Me	Me	2	-C≡C-Ph	H	H	H	H
5-732	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-Ph	H	H	H	H
5-733	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-Ph	H	H	H	H
5-734	H	H	Me	2	-C≡C-(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-735	H	H	Me	2	-C≡C-(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-736	H	H	Me	2	-C≡C-(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-737	H	H	Me	2	-C≡C-(4-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-738	H	H	Me	2	-C≡C-(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-739	H	H	Me	2	-C≡C-(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-740	H	H	Me	2	-C≡C-(4-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-743	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
5-744	H	Me	Me.	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
5-745	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
5-746	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
5-747	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-748	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-749	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-750	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-751	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-752	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-756	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
5-757	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
5-758	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
5-759	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
5-760	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-761	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-762	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-763	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-764	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-765	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-767	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-cHx-Ph)	H	H	H	H
5-768	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-Ph-Ph)	H	H	H	H
5-769	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cPn	H	H	H	H
5-770	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-771	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	Me	H	H	H
5-772	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	Me	H	H
5-773	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	F	H	H	H
5-774	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	F	H	H
5-775	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-776	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-777	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-778	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-F-cHx)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-779	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-780	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Cl-cHx)	H	H	H	H
5-781	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Br-cHx)	H	H	H	H
5-782	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Me-cHx)	H	H	H	H
5-783	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-784	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Et-cHx)	H	H	H	H
5-785	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-786	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-787	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-788	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPr-cHx)	H	H	H	H
5-789	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-790	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-791	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-792	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-793	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-794	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-795	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-796	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-797	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-798	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-799	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-800	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-801	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -[3-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H	H	H
5-802	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -[4-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H	H	H
5-803	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-iBuO-cHx)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-804	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iBuO-cHx)	H	H	H	H
5-821	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(2,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-822	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-823	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-824	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-825	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	Me	H	H	H
5-826	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	Me	H	H
5-827	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	F	H	H	H
5-828	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	F	H	H
5-829	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-830	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-831	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-832	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-F-Ph)	H	H	H	H
5-833	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-834	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-835	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Br-Ph)	H	H	H	H
5-836	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Me-Ph)	H	H	H	H
5-837	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-838	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Et-Ph)	H	H	H	H
5-839	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-840	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-841	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-842	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-843	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-844	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Bu-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-845	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-846	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-847	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-848	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-849	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-850	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-851	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-852	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-853	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-854	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-855	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-856	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -[3-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H	H	H
5-857	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -[4-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H	H	H
5-858	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-iBuO-Ph)	H	H	H	H
5-859	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iBuO-Ph)	H	H	H	H
5-876	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(2,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-877	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-878	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-879	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Np(1)	H	H	H	H
5-880	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Np(2)	H	H	H	H
5-881	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cPn	H	H	H	H
5-882	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-883	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	Me	H	H	H
5-884	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	Me	H	H
5-885	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	F	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-886	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	F	H	H
5-887	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-888	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-889	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-890	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-F-cHx)	H	H	H	H
5-891	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-892	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Cl-cHx)	H	H	H	H
5-893	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Br-cHx)	H	H	H	H
5-894	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Me-cHx)	H	H	H	H
5-895	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-896	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Et-cHx)	H	H	H	H
5-897	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-898	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-899	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-900	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4- <i>i</i> Pr-cHx)	H	H	H	H
5-901	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-902	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-903	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-904	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-905	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-906	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-907	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-908	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-909	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-910	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-PrO-cHx)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-911	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-912	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-913	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -[3-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H	H	H
5-914	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -[4-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H	H	H
5-915	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-iBuO-cHx)	H	H	H	H
5-916	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iBuO-cHx)	H	H	H	H
5-933	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(2,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-934	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-935	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-936	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-937	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	Me	H	H	H
5-938	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	Me	H	H
5-939	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	F	H	H	H
5-940	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	F	H	H
5-941	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-942	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-943	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-944	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-F-Ph)	H	H	H	H
5-945	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-946	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-947	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Br-Ph)	H	H	H	H
5-948	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Me-Ph)	H	H	H	H
5-949	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-950	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Et-Ph)	H	H	H	H
5-951	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-952	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-953	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-954	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-955	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-956	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-957	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-958	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-959	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-960	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-961	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-962	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-963	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-964	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-965	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-966	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-967	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-968	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -[3-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H	H	H
5-969	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -[4-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H	H	H
5-970	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-iBuO-Ph)	H	H	H	H
5-971	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iBuO-Ph)	H	H	H	H
5-988	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(2,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-989	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-990	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-991	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Np(1)	H	H	H	H
5-992	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Np(2)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-993	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-994	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-995	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-996	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-997	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-998	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-999	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1000	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1001	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1002	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1004	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-cHx-cHx)	H	H	H	H
5-1005	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-Ph-cHx)	H	H	H	H
5-1006	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-1007	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-1008	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-1009	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-1010	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-1011	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1012	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-1013	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-1014	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-1015	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-1017	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-cHx-Ph)	H	H	H	H
5-1018	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -(4-Ph-Ph)	H	H	H	H
5-1019	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
5-1020	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1021	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
5-1022	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
5-1023	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-1024	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-1025	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1026	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1027	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1028	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1029	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-MeS-cHx)	H	H	H	H
5-1030	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-cHx-cHx)	H	H	H	H
5-1031	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-Ph-cHx)	H	H	H	H
5-1032	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
5-1033	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
5-1034	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
5-1035	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
5-1036	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-1037	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1038	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-1039	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-1040	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-1041	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-1043	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-cHx-Ph)	H	H	H	H
5-1044	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-Ph-Ph)	H	H	H	H
5-1045	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OcHx	H	H	H	H
5-1046	H	Me	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OcHx	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1047	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-cHx	H	H	H	H
5-1048	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-cHx	H	H	H	H
5-1049	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -O-(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-1050	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -O-(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-1051	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -O-(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1052	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -O-(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1053	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -O-(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1054	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -O-(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1056	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -O-(4-cHx-cHx)	H	H	H	H
5-1057	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -O-(4-Ph-cHx)	H	H	H	H
5-1058	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-Ph	H	H	H	H
5-1059	H	Me	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-Ph	H	H	H	H
5-1060	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-Ph	H	H	H	H
5-1061	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-Ph	H	H	H	H
5-1062	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -O-(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-1063	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -O-(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1064	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -O-(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-1065	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -O-(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-1066	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -O-(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-1067	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -O-(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-1069	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -O-(4-cHx-Ph)	H	H	H	H
5-1070	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -O-(4-Ph-Ph)	H	H	H	H
5-1071	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cPn	H	H	H	H
5-1072	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
5-1073	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	Me	H	H	H
5-1074	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	Me	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1075	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	F	H	H	H
5-1076	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	F	H	H
5-1077	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
5-1078	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
5-1079	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
5-1080	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-F-cHx)	H	H	H	H
5-1081	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-1082	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Cl-cHx)	H	H	H	H
5-1083	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Br-cHx)	H	H	H	H
5-1084	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-Me-cHx)	H	H	H	H
5-1085	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-1086	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1087	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1088	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-1089	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-1090	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iPr-cHx)	H	H	H	H
5-1091	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-1092	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-1093	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1094	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1095	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1096	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1097	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1098	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1099	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-1100	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-PrO-cHx)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1101	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-1102	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-1103	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-[3-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H	H	H
5-1104	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-[4-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H	H	H
5-1105	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-iBuO-cHx)	H	H	H	H
5-1106	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iBuO-cHx)	H	H	H	H
5-1123	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(2,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-1124	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-1125	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,5-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-1126	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-1127	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	Me	H	H	H
5-1128	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	Me	H	H
5-1129	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	F	H	H	H
5-1130	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	F	H	H
5-1131	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-1132	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-1133	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-1134	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-F-Ph)	H	H	H	H
5-1135	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-1136	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-1137	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Br-Ph)	H	H	H	H
5-1138	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1139	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1140	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-Et-Ph)	H	H	H	H
5-1141	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-1142	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-Pr-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1143	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-1144	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-1145	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-1146	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-1147	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-1148	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-1149	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-1150	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-MeOPh)	H	H	H	H
5-1151	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-MeOPh)	H	H	H	H
5-1152	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-1153	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-1154	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-1155	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-1156	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-1157	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-1158	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-[3-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H	H	H
5-1159	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-[4-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H	H	H
5-1160	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ O-(3-iBuOPh)	H	H	H	H
5-1161	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iBuOPh)	H	H	H	H
5-1178	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(2,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-1179	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-1180	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-1181	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ O-cHx	H	H	H	H
5-1182	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ O-Ph	H	H	H	H
5-1183	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ O-cHx	H	H	H	H
5-1184	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ O-Ph	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1185	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1186	H	Me	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1187	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1188	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1189	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-1190	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-1191	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1192	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1193	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1194	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1198	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1199	H	Me	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1200	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1201	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1202	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-1203	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1204	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-1205	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-1206	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-1207	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-1209	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -(4-cHx-Ph)	H	H	H	H
5-1210	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -OCH ₂ -(4-Ph-Ph)	H	H	H	H
5-1211	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cPn	H	H	H	H
5-1212	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1213	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cHx	Me	H	H	H
5-1214	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cHx	H	Me	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1215	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cHx	F	H	H	H
5-1216	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	H	F	H	H
5-1217	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -CH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1218	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1219	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1220	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-F-cHx)	H	H	H	H
5-1221	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-1222	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Cl-cHx)	H	H	H	H
5-1223	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Br-cHx)	H	H	H	H
5-1224	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Me-cHx)	H	H	H	H
5-1225	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-1226	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1227	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1228	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-1229	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-1230	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iPr-cHx)	H	H	H	H
5-1231	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-1232	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-1233	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1234	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1235	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1236	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1237	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1238	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1239	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-1240	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-PrO-cHx)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1241	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₃) ₂ -OCH ₂ -(3-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-1242	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-1243	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -[3-(2-Et-PrO)cHx]	H	H	H	H
5-1244	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -[4-(2-Et-PrO)cHx]	H	H	H	H
5-1245	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₃) ₂ -OCH ₂ -(3-iBuO-cHx)	H	H	H	H
5-1246	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iBuO-cHx)	H	H	H	H
5-1263	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(2,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-1264	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-1265	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3,5-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-1266	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1267	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	Me	H	H	H
5-1268	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	H	Me	H	H
5-1269	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	F	H	H	H
5-1270	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	H	F	H	H
5-1271	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -CH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1272	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1273	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1274	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-F-Ph)	H	H	H	H
5-1275	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-1276	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-1277	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Br-Ph)	H	H	H	H
5-1278	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1279	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1280	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Et-Ph)	H	H	H	H
5-1281	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-1282	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Pr-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1283	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-1284	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-1285	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-1286	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-1287	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-1288	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-1289	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-1290	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-1291	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-1292	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-1293	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-1294	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-1295	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-1296	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-1297	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-1298	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -[3-(2-Et-PrO)Ph]	H	H	H	H
5-1299	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -[4-(2-Et-PrO)Ph]	H	H	H	H
5-1300	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-iBuO-Ph)	H	H	H	H
5-1301	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iBuO-Ph)	H	H	H	H
5-1318	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(2,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-1319	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-1320	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-1321	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1322	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1323	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1324	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1325	H	H	Me	2	-CO-CH ₂ -(4-cHx-Ph)	H	H	H	H
5-1326	H	H	Me	2	-CO-CH ₂ -(4-Ph-Ph)	H	H	H	H
5-1327	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1328	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1329	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-1330	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-1331	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-1332	H	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-1333	CO ₂ Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-1334	CO ₂ Et	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-1335	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-1336	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-1337	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1338	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1339	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1340	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1344	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-1345	H	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-1346	CO ₂ Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-1347	CO ₂ Et	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-1348	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-1349	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1350	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-1351	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-1352	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1353	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-1357	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-1358	H	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-1359	CO ₂ Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-1360	CO ₂ Et	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-1361	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-1362	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-1363	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1364	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1365	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1366	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1370	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-1371	H	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-1372	CO ₂ Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-1373	CO ₂ Et	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-1374	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-1375	H		Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1376	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-1377	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-1378	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-1379	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-1383	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
5-1384	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
5-1385	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₇ -cHx	H	H	H	H
5-1386	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₇ -Ph	H	H	H	H
5-1387	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-cHx	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1388	H	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-cHx	H	H	H	H
5-1389	CO ₂ Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-cHx	H	H	H	H
5-1390	CO ₂ Et	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-cHx	H	H	H	H
5-1391	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-1392	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-1393	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1394	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1395	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1396	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1400	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-Ph	H	H	H	H
5-1401	H	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-Ph	H	H	H	H
5-1402	CO ₂ Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-Ph	H	H	H	H
5-1403	CO ₂ Et	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-Ph	H	H	H	H
5-1404	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-1405	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1406	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-1407	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-1408	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-MeOPh)	H	H	H	H
5-1409	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-1413	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-cPn	H	H	H	H
5-1414	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-cHx	H	H	H	H
5-1415	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-cHx	Me	H	H	H
5-1416	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-cHx	H	Me	H	H
5-1417	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-cHx	F	H	H	H
5-1418	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-cHx	H	F	H	H
5-1419	H	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-cHx	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1420	CO ₂ Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-cHx	H	H	H	H
5-1421	CO ₂ Et	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-cHx	H	H	H	H
5-1422	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-F-cHx)	H	H	H	H
5-1423	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-1424	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Cl-cHx)	H	H	H	H
5-1425	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Br-cHx)	H	H	H	H
5-1426	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-MecHx)	H	H	H	H
5-1427	H	H	Me	2	-CO-(CH ₃) ₃ -O-(4-MecHx)	H	H	H	H
5-1428	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1429	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1430	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-1431	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-1432	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-iPr-cHx)	H	H	H	H
5-1433	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-1434	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-1435	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1436	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1437	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1438	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1439	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1440	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1441	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-1442	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-1443	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-1444	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-1445	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-[3-(2-Et-PrO)cHx]	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1446	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-[4-(2-Et-PrO)cHx]	H	H	H	H
5-1447	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-iBuO-cHx)	H	H	H	H
5-1448	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-iBuO-cHx)	H	H	H	H
5-1465	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(2,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-1466	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-1467	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3,5-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-1468	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-Ph	H	H	H	H
5-1469	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-Ph	Me	H	H	H
5-1470	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-Ph	H	Me	H	H
5-1471	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-Ph	F	H	H	H
5-1472	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-Ph	H	F	H	H
5-1473	H	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-Ph	H	H	H	H
5-1474	CO ₂ Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-Ph	H	H	H	H
5-1475	CO ₂ Et	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-Ph	H	H	H	H
5-1476	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-F-Ph)	H	H	H	H
5-1477	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-1478	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-1479	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Br-Ph)	H	H	H	H
5-1480	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1481	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1482	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Et-Ph)	H	H	H	H
5-1483	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-1484	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-1485	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-1486	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-iPr-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1487	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-1488	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-1489	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-1490	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-1491	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-1492	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-1493	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-1494	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-1495	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-1496	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-1497	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-1498	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-1499	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-1500	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-[3-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H	H	H
5-1501	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-[4-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H	H	H
5-1502	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-iBuO-Ph)	H	H	H	H
5-1503	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-iBuO-Ph)	H	H	H	H
5-1520	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(2,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-1521	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-1522	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-1523	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-cHx	H	H	H	H
5-1524	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-Ph	H	H	H	H
5-1525	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -O-cHx	H	H	H	H
5-1526	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -O-Ph	H	H	H	H
5-1527	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1528	H	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1529	CO ₂ Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1530	CO ₂ Et	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1531	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-1532	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-1533	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1534	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1535	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1536	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1540	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1541	H	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1542	CO ₂ Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1543	CO ₂ Et	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1544	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-1545	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1546	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-1547	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-1548	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-1549	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-1553	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -CH ₂ -cPn	H	H	H	H
5-1554	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1555	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	Me	H	H	H
5-1556	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	H	Me	H	H
5-1557	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	F	H	H	H
5-1558	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	H	F	H	H
5-1559	H	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1560	COMe	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1561	CO ₂ Et	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1562	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-F-cHx)	H	H	H	H
5-1563	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-1564	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Cl-cHx)	H	H	H	H
5-1565	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Br-cHx)	H	H	H	H
5-1566	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-Me-cHx)	H	H	H	H
5-1567	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-1568	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1569	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1570	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-1571	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-1572	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-iPr-cHx)	H	H	H	H
5-1573	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-1574	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-1575	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1576	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1577	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1578	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1579	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1580	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1581	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-1582	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-1583	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-1584	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-1585	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -[3-(2-Et-PrO)cHx]	H	H	H	H
5-1586	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -[4-(2-Et-PrO)cHx]	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1587	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-iBuO-cHx)	H	H	H	H
5-1588	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-iBuO-cHx)	H	H	H	H
5-1605	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(2,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-1606	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-1607	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3,5-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-1608	H	H	Me	2	-CO-(CH ₃) ₃ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1609	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -Ph	Me	H	H	H
5-1610	H	H	Me	2	-CO-(CH ₃) ₃ -OCH ₂ -Ph	H	Me	H	H
5-1611	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -Ph	F	H	H	H
5-1612	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -Ph	H	F	H	H
5-1613	H	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1614	CO ₂ Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1615	CO ₂ Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1616	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-F-Ph)	H	H	H	H
5-1617	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-1618	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-1619	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Br-Ph)	H	H	H	H
5-1620	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1621	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1622	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-Et-Ph)	H	H	H	H
5-1623	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-1624	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-1625	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₃ -(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-1626	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-1627	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-1628	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-Bu-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1629	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-1630	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-1631	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-1632	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-1633	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-1634	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-1635	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-1636	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-1637	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-1638	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-1639	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-1640	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -[3-(2-Et-PrO)Ph]	H	H	H	H
5-1641	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -[4-(2-Et-PrO)Ph]	H	H	H	H
5-1642	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3-iBuO-Ph)	H	H	H	H
5-1643	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-iBuO-Ph)	H	H	H	H
5-1660	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(2,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-1661	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3,4-di Me-Ph)	H	H	H	H
5-1662	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-1663	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1664	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1665	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1666	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1669	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1670	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1671	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1672	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-1673	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-1674	H	Me	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-1675	CO ₂ Me	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-1676	CO ₂ Et	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-1677	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-1678	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-1679	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1680	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1681	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1682	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1683	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-MeS-cHx)	H	H	H	H
5-1684	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-cHx-cHx)	H	H	H	H
5-1685	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-Ph-cHx)	H	H	H	H
5-1686	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-1687	H	Me	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-1688	CO ₂ Me	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-1689	CO ₂ Et	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-1690	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-1691	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1692	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-1693	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-1694	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-1695	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-1699	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-1700	H	Me	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1701	CO ₂ Me	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-1702	CO ₂ Et	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-1703	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-1704	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-1705	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1706	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1707	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1708	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1712	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-1713	H	Me	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-1714	CO ₂ Me	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-1715	CO ₂ Et	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-1716	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-1717	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1718	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-1719	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-1720	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-1721	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-1725	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
5-1726	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
5-1727	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₇ -cHx	H	H	H	H
5-1728	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₇ -Ph	H	H	H	H
5-1744	H	H	Me	2	-(4-BzO-Ph)	H	H	H	H
5-1745	H	Me	Me	2	-(4-BzO-Ph)	H	H	H	H
5-1746	CO ₂ Me	H	Me	2	-(4-BzO-Ph)	H	H	H	H
5-1747	CO ₂ Et	H	Me	2	-(4-BzO-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1748	H	H	Me	2	-(4-BzO-2-F-Ph)	H	H	H	H
5-1749	H	H	Me	2	-(4-BzO-3-F-Ph)	H	H	H	H
5-1750	H	H	Me	2)	H-(4-BzO-2,3-diF-Ph)	H	H	H	H
5-1751	H	H	Me	2	-(4-BzO-2-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-1752	H	H	Me	2	-(4-BzO-3-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-1753	H	H	Me	2	-(4-BzO-2,3-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-1754	H	H	Me	2	-(4-BzO-2-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1755	H	H	Me	2	-(4-BzO-3-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1756	H	H	Me	2	-(4-BzO-2,3-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-1757	H	H	Me	2	-4-[Ph-(CH ₂) ₂ O]-Ph	H	H	H	H
5-1758	H	H	Me	2	-4-[Ph-(CH ₂) ₃ O]-Ph	H	H	H	H
5-1759	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-1760	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-1761	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-1762	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-1763	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -cPn	H	H	H	H
5-1764	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-1765	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	Me	H	H	H
5-1766	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	Me	H	H
5-1767	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	F	H	H	H
5-1768	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	F	H	H
5-1769	H	Me	Et	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-1770	CO ₂ Me	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-1771	CO ₂ Et	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-1772	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-FcHx)	H	H	H	H
5-1773	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Cl-cHx)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1774	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Br-cHx)	H	H	H	H
5-1775	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-1776	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1777	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-1778	H	H	Et	2	(CH ₂) ₅ -(4-iPr-cHx)	H	H	H	H
5-1779	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1780	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1781	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1782	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-1783	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-1786	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(2,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-1787	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-1788	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(3,5-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-1789	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-1790	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	Me	H	H	H
5-1791	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	Me	H	H
5-1792	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	F	H	H	H
5-1793	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	F	H	H
5-1794	H	Me	Et	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-1795	CO ₂ Me	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-1796	CO ₂ Et	H	Et	2	-(CH ₃) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-1797	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-1798	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-1799	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Br-Ph)	H	H	H	H
5-1800	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1801	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1802	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-1803	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-1804	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-1805	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-1806	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-1807	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-1808	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-1809	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-1812	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(2,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-1813	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-1814	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-1815	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -cPn	H	H	H	H
5-1816	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
5-1817	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	Me	H	H	H
5-1818	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	Me	H	H
5-1819	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	F	H	H	H
5-1820	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	F	H	H
5-1821	H	Me	Et	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
5-1822	CO ₂ Me	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
5-1823	CO ₂ Et	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
5-1824	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-FcHx)	H	H	H	H
5-1825	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Cl-cHx)	H	H	H	H
5-1826	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Br-cHx)	H	H	H	H
5-1827	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-1828	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1829	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Pr-cHx)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1830	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPr-cHx)	H	H	H	H
5-1831	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-1832	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1833	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1834	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1835	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-1836	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-1839	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(2,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-1840	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(3,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-1841	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(3,5-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-1842	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
5-1843	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	Me	H	H	H
5-1844	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	Me	H	H
5-1845	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	F	H	H	H
5-1846	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	F	H	H
5-1847	H	Me	Et	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
5-1848	CO ₂ Me	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
5-1849	CO ₂ Et	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
5-1850	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-1851	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-1852	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Br-Ph)	H	H	H	H
5-1853	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1854	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-1855	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-1856	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-1857	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Bu-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1858	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-1859	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-1860	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-1861	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-1862	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-1865	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(2,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-1866	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-1867	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -(3, SdiMe-Ph)	H	H	H	H
5-1868	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₇ -cHx	H	H	H	H
5-1869	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₇ -Ph	H	H	H	H
5-1892	H	H	Et	2	-C≡CCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1893	H	Me	Et	2	-C≡CCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1894	CO ₂ Me	H	Et	2	-C≡CCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1895	CO ₂ Et	H	Et	2	-C≡CCH ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1896	H	H	Et	2	-C≡C-CH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1897	H	Me	Et	2	-C≡C-CH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1898	CO ₂ Me	H	Et	2	-C≡C-CH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1899	CO ₂ Et	H	Et	2	-C≡C-CH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1900	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1901	H	Me	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1902	CO ₂ Me	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1903	CO ₂ Et	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
5-1904	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1905	H	Me	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1906	CO ₂ Me	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1907	CO ₂ Et	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
5-1908	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cPn	H	H	H	H
5-1909	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-1910	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	Me	H	H	H
5-1911	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	Me	H	H
5-1912	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	F	H	H	H
5-1913	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	F	H	H
5-1914	H	Me	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-1915	CO ₂ Me	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-1916	CO ₂ Et	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-1917	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-1918	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Cl-cHx)	H	H	H	H
5-1919	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Br-cHx)	H	H	H	H
5-1920	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-1921	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1922	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-1923	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPr-cHx)	H	H	H	H
5-1924	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-1925	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1926	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1927	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1928	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-1929	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-1932	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(2,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-1933	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-1934	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMe-cHx)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1935	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-1936	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	Me	H	H	H
5-1937	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	Me	H	H
5-1938	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	F	H	H	H
5-1939	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	F	H	H
5-1940	H	Me	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-1941	CO ₂ Me	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-1942	CO ₂ Et	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-1943	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-1944	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-1945	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Br-Ph)	H	H	H	H
5-1946	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1947	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-1948	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-1949	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-1950	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-1951	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-1952	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-1953	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-1954	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-1955	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-1958	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(2,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-1959	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-1960	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-1961	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cPn	H	H	H	H
5-1962	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1963	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	Me	H	H	H
5-1964	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	Me	H	H
5-1965	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	F	H	H	H
5-1966	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	F	H	H
5-1967	H	Me	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-1968	CO ₂ Me	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-1969	CO ₂ Et	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-1970	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-1971	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Cl-cHx)	H	H	H	H
5-1972	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Br-cHx)	H	H	H	H
5-1973	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-1974	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-1975	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-1976	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPr-cHx)	H	H	H	H
5-1977	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-1978	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-1979	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-1980	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-1981	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-1982	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-1984	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(2,4-diMecHx)	H	H	H	H
5-1985	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMecHx)	H	H	H	H
5-1986	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMecHx)	H	H	H	H
5-1987	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-1988	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	Me	H	H	H
5-1989	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	Me	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-1990	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	F	H	H	H
5-1991	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	F	H	H
5-1992	H	Me	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-1993	CO ₂ Me	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-1994	CO ₂ Et	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-1995	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-1996	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-1997	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Br-Ph)	H	H	H	H
5-1998	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-1999	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-2000	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-2001	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-2002	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-2003	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2004	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-2005	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-2006	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-2007	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-2010	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(2,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2011	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2012	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2013	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2014	H	Me	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2015	CO ₂ Me	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2016	CO ₂ Et	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2017	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-2018	H	Me	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2019	CO ₂ Me	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2020	CO ₂ Et	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2021	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
5-2022	H	Me	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
5-2023	CO ₂ Me	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
5-2024	CO ₂ Et	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
5-2025	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
5-2026	H	Me	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
5-2027	CO ₂ Me	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
5-2028	CO ₂ Et	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
5-2029	H	H	Et	2	-C≡C-CH ₂ O-cHx	H	H	H	H
5-2030	H	Me	Et	2	-C≡C-CH ₂ O-cHx	H	H	H	H
5-2031	CO ₂ Me	H	Et	2	-C≡C-CH ₂ O-cHx	H	H	H	H
5-2032	CO ₂ Et	H	Et	2	-C≡C-CH ₂ O-cHx	H	H	H	H
5-2033	H	H	Et	2	-C≡C-CH ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-2034	H	Me	Et	2	-C≡C-CH ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-2035	CO ₂ Me	H	Et	2	-C≡C-CH ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-2036	CO ₂ Et	H	Et	2	-C≡C-CH ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-2037	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cPn	H	H	H	H
5-2038	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
5-2039	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	Me	H	H	H
5-2040	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	Me	H	H
5-2041	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	F	H	H	H
5-2042	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	F	H	H
5-2043	H	Me	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-2044	CO ₂ Me	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
5-2045	CO ₂ Et	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
5-2046	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-F-cHx)	H	H	H	H
5-2047	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Cl-cHx)	H	H	H	H
5-2048	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Br-cHx)	H	H	H	H
5-2049	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Me-cHx)	H	H	H	H
5-2050	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Et-cHx)	H	H	H	H
5-2051	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Pr-cHx)	H	H	H	H
5-2052	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iPr-cHx)	H	H	H	H
5-2053	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Bu-cHx)	H	H	H	H
5-2054	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
5-2055	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
5-2056	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
5-2057	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-PrO-cHx)	H	H	H	H
5-2058	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iPrO-cHx)	H	H	H	H
5-2061	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(2,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-2062	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-2063	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,5-diMe-cHx)	H	H	H	H
5-2064	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-2065	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	Me	H	H	H
5-2066	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	Me	H	H
5-2067	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	F	H	H	H
5-2068	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	F	H	H
5-2069	H	Me	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
5-2070	CO ₂ Me	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-2071	CO ₂ Et	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-2072	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-2073	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-2074	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Br-Ph)	H	H	H	H
5-2075	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-2076	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-2077	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
5-2078	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iPr-Ph)	H	H	H	H
5-2079	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Bu-Ph)	H	H	H	H
5-2080	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ O-(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2081	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-2082	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
5-2083	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-PrO-Ph)	H	H	H	H
5-2084	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₃) ₂ O-(4-iPrO-Ph)	H	H	H	H
5-2086	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(2,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2087	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2088	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2089	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-2090	H	Me	Et	2	-CO-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-2091	CO ₂ Me	H	Et	2	-CO-(CH ₃) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-2092	CO ₂ Et	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-2093	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-2094	H	Me	Et	2	-CO-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-2095	CO ₂ Me	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-2096	CO ₂ Et	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-2097	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2098	H	Me	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2099	CO ₂ Me	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2100	CO ₂ Et	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2101	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2102	H	Me	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2103	CO ₂ Me	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2104	CO ₂ Et	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2105	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2106	H	Me	Et	2	-CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2107	CO ₂ Me	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2108	CO ₂ Et	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2109	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2110	H	Me	Et	2	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2111	CO ₂ Me	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2112	CO ₂ Et	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2113	H	H	Et	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2114	H	Me	Et	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2115	CO ₂ Me	H	Et	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2116	CO ₂ Et	H	Et	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2117	H	H	Et	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2118	H	Me	Et	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2119	CO ₂ Me	H	Et	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2120	CO ₂ Et	H	Et	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2121	H	H	Et	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2122	H	Me	Et	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-2123	CO ₂ Me	H	Et	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2124	CO ₂ Et	H	Et	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2125	H	H	Et	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2126	H	Me	Et	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2127	CO ₂ Me	H	Et	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2128	CO ₂ Et	H	Et	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2135	H	H	Et	2	-(4-BzO-Ph)	H	H	H	H
5-2136	H	Me	Et	2	-(4-BzO-Ph)	H	H	H	H
5-2137	CO ₂ Me	H	Et	2	-(4-BzO-Ph)	H	H	H	H
5-2138	CO ₂ Et	H	Et	2	-(4-BzO-Ph)	H	H	H	H
5-2139	H	H	Et	2	-(4-BzO-2-F-Ph)	H	H	H	H
5-2140	H	H	Et	2	-(4-BzO-3-F-Ph)	H	H	H	H
5-2141	H	H	Et	2	-(4-BzO-2,3-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2142	H	H	Et	2	-(4-BzO-2-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-2143	H	H	Et	2	-(4-BzO-3-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-2144	H	H	Et	2	-(4-BzO-2,3-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-2145	H	H	Et	2	-(4-BzO-2-Me-Ph)	H	H	H	H
5-2146	H	H	Et	2	-(4-BzO-3-Me-Ph)	H	H	H	H
5-2147	H	H	Et	2	-(4-BzO-2,3-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2148	H	H	Et	2	4-[Ph-(CH ₂) ₂ O]-Ph	H	H	H	H
5-2149	H	H	Et	2	4-[Ph-(CH ₂) ₃ O]-Ph	H	H	H	H
5-2150	H	H	Pr	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2151	H	H	Pr	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2152	H	H	Pr	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
5-2153	H	H	Pr	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
5-2154	H	H	Pr	2	-C≡CCH ₂ -cHx	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-2155	H	H	Pr	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-2156	H	H	Pr	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-2157	H	H	Pr	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2158	H	H	Pr	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2159	CO ₂ Me	H	Pr	2	-C≡C-CH ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-2160	CO ₂ Et	H	Pr	2	-C≡C-CH ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-2161	H	H	Pr	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
5-2162	H	H	Pr	2	-C≡C-(CH ₃) ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-2164	H	H	Pr	2	-(4-BzO-Ph)	H	H	H	H
5-2165	H	H	Me	3	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2166	H	H	Me	3	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
5-2167	H	H	Me	3	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-2168	H	H	Me	3	-CH=CH-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2169	H	H	Me	3	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-2170	H	H	Me	3	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2171	H	H	Me	3	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2172	H	H	Me	3	-CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2173	H	H	Me	3	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2174	H	H	Me	3	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2175	H	H	Me	3	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2176	H	H	Me	3	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2178	H	H	Me	3	-(4-BzO-Ph)	H	H	H	H
5-2179	H	H	Me	3	-C≡C-CH ₂ O-cPn	H	H	H	H
5-2180	H	H	Me	3	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cPn	H	H	H	H
5-2181	H	H	Me	3	-C≡C-CH ₂ O-cHx	H	H	H	H
5-2182	H	H	Me	3	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-2183	H	H	Me	3	-C≡C-CH ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-2184	H	H	Me	3	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-2185	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3-F-Ph)	H	H	H	H
5-2186	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3,4-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2187	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3,5-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2188	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-2189	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-2190	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3,4-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-2191	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3,5-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-2192	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3-Me-Ph)	H	H	H	H
5-2193	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2194	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2195	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2196	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2197	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2198	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-2199	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2200	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2201	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2204	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2205	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,5-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2206	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-2207	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-2208	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,5-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-2209	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2210	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-2211	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2212	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,5-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2213	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2216	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3-F-Ph)	H	H	H	H
5-2217	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3,4-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2218	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3,5-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2219	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3-Me-Ph)	H	H	H	H
5-2220	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2221	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2222	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2223	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2224	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2225	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-2226	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3,4-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2227	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3,5-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2228	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2231	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3,4-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2232	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3,5-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2233	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3,4-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2234	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3,5-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2235	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2238	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-F-Ph)	H	H	H	H
5-2239	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,4-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2240	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,5-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2241	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-2242	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-Cl-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-2243	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,4-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-2244	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,5-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-2245	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-Me-Ph)	H	H	H	H
5-2246	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2247	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,5-dime-Ph)	H	H	H	H
5-2248	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2249	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2250	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2251	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-2252	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,4-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2253	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,5-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2254	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2257	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2258	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,5-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2259	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-2260	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-2261	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,5-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-2262	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2263	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2264	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2265	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2266	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2269	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -O-(3-F-Ph)	H	H	H	H
5-2270	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -O-(3,4-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2271	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -O-(3,5-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2272	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -O-(3-Cl-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-2273	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ O-(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-2274	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ O-(3,4-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-2275	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ O-(3,5-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-2276	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ O-(3-Me-Ph)	H	H	H	H
5-2277	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ O-(2,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2278	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ O-(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2279	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ O-(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2280	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ O-(3-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2281	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ O-(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2282	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ O-(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2283	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ O-(3-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-2284	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ O-(3,4-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2285	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ O-(3,5-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2286	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ O-(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2290	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3,4-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2291	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3,5-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2292	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-2293	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3,4-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-2294	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3,5-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-2295	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2296	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2297	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3,4-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2298	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3,5-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2299	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -O-(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2302	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3-F-Ph)	H	H	H	H
5-2303	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(4-F-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-2304	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -3,4-diF-Ph	H	H	H	H
5-2305	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3,5-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2306	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-2307	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-2308	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3,4-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-2309	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3,5-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-2310	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3-Me-Ph)	H	H	H	H
5-2311	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-2312	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2313	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2314	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3-EtPh)	H	H	H	H
5-2315	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
5-2316	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2317	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₂ -Ph)	H	H	H	H
5-2318	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2319	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2320	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-2321	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-2322	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2323	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3,5-dimeO-Ph)	H	H	H	H
5-2324	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2328	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3-F-Ph)	H	H	H	H
5-2329	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,4-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2330	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,5-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2331	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-2332	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Cl-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-2333	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,4-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-2334	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,5-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-2335	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3-Me-Ph)	H	H	H	H
5-2336	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2337	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,5-dime-Ph)	H	H	H	H
5-2338	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2339	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2340	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2341	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3MeO-Ph)	H	H	H	H
5-2342	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2343	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2344	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2347	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3-F-Ph)	H	H	H	H
5-2348	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
5-2349	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,4-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2350	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,5-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2351	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-2352	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-2353	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,4-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-2354	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,5-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-2355	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3-Me-Ph)	H	H	H	H
5-2356	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
5-2357	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2358	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2359	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3-Et-Ph)	H	H	H	H
5-2360	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-2361	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2362	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2363	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2364	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2365	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-2366	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-2367	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2368	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2369	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2373	H	H	Me	2	(CH ₂) ₄ -(3-FPh)	H	H	H	H
5-2374	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,4-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2375	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,5-diF-Ph)	H	H	H	H
5-2376	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-2377	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
5-2378	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,4-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-2379	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,5-diCl-Ph)	H	H	H	H
5-2380	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3-Me-Ph)	H	H	H	H
5-2381	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2382	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
5-2383	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2384	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,4-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2385	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,5-diCF ₃ -Ph)	H	H	H	H
5-2386	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3-MeO-Ph)	H	H	H	H
5-2387	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2388	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMeO-Ph)	H	H	H	H
5-2389	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -(3,4,5-triMeO-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-2398	COCH ₃	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2399	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2400	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2401	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2402	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2406	COCH ₃	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2407	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2408	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2409	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2410	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2414	COCH ₃	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2415	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2416	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2417	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2418	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2422	COCH ₃	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2423	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2424	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2425	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2426	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2430	COCH ₃	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
5-2431	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
5-2432	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
5-2433	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
5-2434	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
5-2438	COCH ₃	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-2439	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
5-2440	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
5-2441	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
5-2442	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
5-2446	COCH ₃	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-2447	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-2448	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-2449	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-2450	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-2454	COCH ₃	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-2455	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-2456	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-2457	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-2458	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-2462	COCH ₃	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2463	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2464	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2465	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2466	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2470	COCH ₃	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2471	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2472	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2473	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2474	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2478	COCH ₃	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
5-2479	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-2480	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
5-2481	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
5-2482	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
5-2486	COCH ₃	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-2487	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-2488	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-2489	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-2490	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
5-2494	COCH ₃	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-2495	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-2496	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-2497	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-2498	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
5-2502	COCH ₃	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-2503	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-2504	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-2505	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-2506	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
5-2510	COCH ₃	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2511	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2512	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2513	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2514	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2518	COCH ₃	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2519	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2520	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
5-2521	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2522	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2526	COCH ₃	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2527	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2528	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2529	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2530	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
5-2534	COCH ₃	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2535	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2536	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2537	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2538	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
5-2542	COCH ₃	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2543	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2544	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2545	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2546	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
5-2550	COCH ₃	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2551	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2552	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2553	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
5-2554	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H

Tabla 6

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
6-1	H	H	Me	1	-(CH ₂) ₅ -cHX	H	H	H	H
6-2	H	H	Me	1	-(CH ₂) ₆ -cHX	H	H	H	H
6-3	H	H	Me	1	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHX	H	H	H	H
6-4	H	H	Me	1	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHX	H	H	H	H

(IIb-1)

(IIb-2)

(IIIb-1)

(IIIb-2)

(IIIb-3)

(IIIb-4)

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
6-5	H	H	Me	1	-4-(cHx-CH ₂ O)Ph	H	H	H	H
6-6	H	H	Me	1	-(4-BzO-Ph)	H	H	H	H
6-7	H	H	Me	1	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
6-8	H	H	Me	1	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
6-9	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
6-10	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
6-11	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-12	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-13	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cPn	H	H	H	H
6-14	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-15	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	Me	H	H	H
6-16	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	Me	H	H
6-17	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	F	H	H	H
6-18	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	F	H	H
6-19	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-20	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-21	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-22	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
6-23	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Cl-cHx)	H	H	H	H
6-24	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Br-cHx)	H	H	H	H
6-25	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
6-26	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
6-27	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Pr-cHx)	H	H	H	H
6-28	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPr-cHx)	H	H	H	H
6-29	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
6-30	H	H	Me	2	(CH ₂) ₅ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
6-31	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
6-32	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-PrO-cHx)	H	H	H	H
6-33	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPrO-cHx)	H	H	H	H
6-36	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(6-4-diMe-cHx)	H	H	H	H
6-37	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
6-38	H	H	Me	2	(CH ₂) ₅ -(3,5-diMe-cHx)	H	H	H	H
6-39	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
6-40	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	Me	H	H	H
6-41	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	Me	H	H
6-42	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	F	H	H	H
6-43	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	F	H	H
6-44	H	Me	Me	2	(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
6-45	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
6-46	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
6-47	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
6-48	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
6-49	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Br-Ph)	H	H	H	H
6-50	H	H	Me	2	(CH ₂) ₅ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
6-51	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
6-52	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
6-53	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPr-Ph)	H	H	H	H
6-54	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Bu-Ph)	H	H	H	H
6-55	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
6-56	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
6-57	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
6-58	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-PrO-Ph)	H	H	H	H
6-59	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPrO-Ph)	H	H	H	H
6-62	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(6-4-diMe-Ph)	H	H	H	H
6-63	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
6-64	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
6-65	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cPn	H	H	H	H
6-66	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
6-67	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	Me	H	H	H
6-68	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	Me	H	H
6-69	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	F	H	H	H
6-70	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	F	H	H
6-71	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
6-72	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
6-73	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
6-74	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
6-75	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Cl-cHx)	H	H	H	H
6-76	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Br-cHx)	H	H	H	H
6-77	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
6-78	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
6-79	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Pr-cHx)	H	H	H	H
6-80	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPr-cHx)	H	H	H	H
6-81	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Bu-cHx)	H	H	H	H
6-82	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
6-83	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
6-84	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
6-85	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-PrO-cHx)	H	H	H	H
6-86	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPrO-cHx)	H	H	H	H
6-89	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(6-4-diMe-cHx)	H	H	H	H
6-90	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
6-91	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3,5-diMe-cHx)	H	H	H	H
6-92	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
6-93	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	Me	H	H	H
6-94	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	Me	H	H
6-95	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	F	H	H	H
6-96	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	F	H	H
6-97	H	Me	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
6-98	CO ₂ Me	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
6-99	CO ₂ Et	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
6-100	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
6-101	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
6-102	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Br-Ph)	H	H	H	H
6-103	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
6-104	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
6-105	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
6-106	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPr-Ph)	H	H	H	H
6-107	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Bu-Ph)	H	H	H	H
6-108	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
6-109	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
6-110	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
6-111	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-PrO-Ph)	H	H	H	H
6-112	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPrO-Ph)	H	H	H	H
6-115	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(6-4-diMe-Ph)	H	H	H	H
6-116	H	H	Me	2	(CH ₂) ₆ -(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
6-117	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
6-118	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -cHx	H	H	H	H
6-119	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -Ph	H	H	H	H
6-120	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -cHx	H	H	H	H
6-121	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₈ -Ph	H	H	H	H
6-142	H	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -cHx	H	H	H	H
6-143	H	Me	Me	2	-C≡CCH ₂ -cHx	H	H	H	H
6-144	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -cHx	H	H	H	H
6-145	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡CCH ₂ -cHx	H	H	H	H
6-146	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -Ph	H	H	H	H
6-147	H	Me	Me	2	-C≡C-CH ₂ -Ph	H	H	H	H
6-148	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -Ph	H	H	H	H
6-149	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -Ph	H	H	H	H
6-150	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
6-151	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
6-152	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
6-153	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
6-154	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
6-155	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
6-156	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
6-157	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
6-158	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cPn	H	H	H	
6-159	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
6-160	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	Me	H	H	H
6-161	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	Me	H	H
6-162	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	F	H	H	H
6-163	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	F	H	H
6-164	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
6-165	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
6-166	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
6-167	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
6-168	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Cl-cHx)	H	H	H	H
6-169	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Br-cHx)	H	H	H	H
6-170	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
6-171	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
6-172	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Pr-cHx)	H	H	H	H
6-173	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPr-cHx)	H	H	H	H
6-174	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Bu-cHx)	H	H	H	H
6-175	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
6-176	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
6-177	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
6-178	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-PrO-cHx)	H	H	H	H
6-179	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPrO-cHx)	H	H	H	H
6-182	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(6-4-diMe-cHx)	H	H	H	H
6-183	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
6-184	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMe-cHx)	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
6-185	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
6-186	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	Me	H	H	H
6-187	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	Me	H	H
6-188	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	F	H	H	H
6-189	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	F	H	H
6-190	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
6-191	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
6-192	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
6-193	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
6-194	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
6-195	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Br-Ph)	H	H	H	H
6-196	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
6-197	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
6-198	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
6-199	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPr-Ph)	H	H	H	H
6-200	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Bu-Ph)	H	H	H	H
6-201	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
6-202	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
6-203	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
6-204	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-PrO-Ph)	H	H	H	H
6-205	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPrO-Ph)	H	H	H	H
6-208	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(6-4-diMe-Ph)	H	H	H	H
6-209	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
6-210	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
6-211	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cPn	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
6-212	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-213	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	Me	H	H	H
6-214	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	Me	H	H
6-215	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	F	H	H	H
6-216	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	F	H	H
6-217	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-218	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-219	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-220	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-F-cHx)	H	H	H	H
6-221	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Cl-cHx)	H	H	H	H
6-222	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Br-cHx)	H	H	H	H
6-223	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Me-cHx)	H	H	H	H
6-224	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Et-cHx)	H	H	H	H
6-225	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Pr-cHx)	H	H	H	H
6-226	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPr-cHx)	H	H	H	H
6-227	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Bu-cHx)	H	H	H	H
6-228	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
6-229	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
6-230	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
6-231	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-PrO-cHx)	H	H	H	H
6-232	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPrO-cHx)	H	H	H	H
6-234	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(6,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
6-235	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
6-236	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMe-cHx)	H	H	H	H
6-237	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
6-238	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	Me	H	H	H
6-239	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	Me	H	H
6-240	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	F	H	H	H
6-241	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	F	H	H
6-242	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-243	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-244	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-245	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-F-Ph)	H	H	H	H
6-246	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
6-247	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Br-Ph)	H	H	H	H
6-248	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	H	H	H	H
6-249	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Et-Ph)	H	H	H	H
6-250	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
6-251	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPr-Ph)	H	H	H	H
6-252	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Bu-Ph)	H	H	H	H
6-253	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
6-254	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)	H	H	H	H
6-255	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
6-256	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-PrO-Ph)	H	H	H	H
6-257	H	H	Me	2	C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPrO-Ph)	H	H	H	H
6-260	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(6,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
6-261	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
6-262	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
6-263	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-264	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
6-265	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-266	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-267	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
6-268	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
6-269	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
6-270	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
6-271	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
6-272	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
6-273	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
6-274	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
6-275	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
6-276	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
6-277	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
6-278	CO ₃ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H	H	H
6-279	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ O-cHx	H	H	H	H
6-280	H	Me	Me	2	-C≡C-CH ₂ O-cHx	H	H	H	H
6-281	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ O-cHx	H	H	H	H
6-282	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ O-cHx	H	H	H	H
6-283	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ O-Ph	H	H	H	H
6-284	H	Me	Me	2	-C≡C-CH ₂ O-Ph	H	H	H	H
6-285	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ O-Ph	H	H	H	H
6-286	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ O-Ph	H	H	H	H
6-287	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cPn	H	H	H	H
6-288	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
6-289	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	Me	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
6-290	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	Me	H	H
6-291	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	F	H	H	H
6-292	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	F	H	H
6-293	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -cHx	H	H	H	H
6-294	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
6-295	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
6-296	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-F-cHx)	H	H	H	H
6-297	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Cl-cHx)	H	H	H	H
6-298	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Br-cHx)	H	H	H	H
6-299	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Me-cHx)	H	H	H	H
6-300	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Et-cHx)	H	H	H	H
6-301	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Pr-cHx)	H	H	H	H
6-302	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iPr-cHx)	H	H	H	H
6-303	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Bu-cHx)	H	H	H	H
6-304	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-CF ₃ -cHx)	H	H	H	H
6-305	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-MeO-cHx)	H	H	H	H
6-306	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-EtO-cHx)	H	H	H	H
6-307	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-PrO-cHx)	H	H	H	H
6-308	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iPrO-cHx)	H	H	H	H
6-311	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(6-4-diMe-cHx)	H	H	H	H
6-312	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,4-diMe-cHx)	H	H	H	H
6-313	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,5-diMe-cHx)	H	H	H	H
6-314	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
6-315	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	Me	H	H	H
6-316	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	Me	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
6-317	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	F	H	H	H
6-318	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	F	H	H
6-319	H	Me	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	H	H	H	H
6-320	CO ₂ Me	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
6-321	CO ₂ Et	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
6-322	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-F-Ph)	H	H	H	H
6-323	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Cl-Ph)	H	H	H	H
6-324	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Br-Ph)	H	H	H	H
6-325	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Me-Ph)	H	H	H	H
6-326	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Et-Ph)	H	H	H	H
6-327	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
6-328	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Pr-Ph)	H	H	H	H
6-329	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Bu-Ph)	H	H	H	H
6-330	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-CF ₃ -Ph)	H	H	H	H
6-331	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-MeOPh)	H	H	H	H
6-332	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-EtO-Ph)	H	H	H	H
6-333	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-PrO-Ph)	H	H	H	H
6-334	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-PrOPh)	H	H	H	H
6-336	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(6-4-diMe-Ph)	H	H	H	H
6-337	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,4-diMe-Ph)	H	H	H	H
6-338	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3,5-diMe-Ph)	H	H	H	H
6-339	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-340	H	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-341	CO ₂ Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-342	CO ₂ Et	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
6-343	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-344	H	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-345	CO ₂ Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-346	CO ₂ Et	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-347	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-348	H	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-349	CO ₂ Me	H	Me	2	CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-350	CO ₂ Et	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-351	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
6-352	H	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
6-353	CO ₂ Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
6-354	CO ₂ Et	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
6-355	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-356	H	Me	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-357	CO ₂ Me	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-358	CO ₂ Et	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-359	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-360	H	Me	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-361	CO ₂ Me	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-362	CO ₂ Et	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-363	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-364	H	Me	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-365	CO ₂ Me	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-366	CO ₂ Et	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-367	H	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
6-368	H	Me	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
6-369	CO ₂ Me	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
6-370	CO ₂ Et	H	Me	2	-CH(OH)-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
6-377	H	H	Me	2	-(4-BzO-Ph)	H	H	H	H
6-378	H	Me	Me	2	-(4-BzO-Ph)	H	H	H	H
6-379	CO ₂ Me	H	Me	2	-(4-BzO-Ph)	H	H	H	H
6-380	CO ₂ Et	H	Me	2	-(4-BzO-Ph)	H	H	H	H
6-381	H	H	Me	2	-(4-BzO-2-FPh)	H	H	H	H
6-382	H	H	Me	2	-(4-BzO-3-FPh)	H	H	H	H
6-383	H	H	Me	2	-(4-BzO-6-3-diF-Ph)	H	H	H	H
6-384	H	H	Me	2	-(4-BzO-2-Cl-Ph)	H	H	H	H
6-385	H	H	Me	2	-(4-BzO-3-Cl-Ph)	H	H	H	H
6-386	H	H	Me	2	-(4-BzO-6-3-diCl-Ph)	H	H	H	H
6-387	H	H	Me	2	-(4-BzO-2-Me-Ph)	H	H	H	H
6-388	H	H	Me	2	-(4-BzO-3-Me-Ph)	H	H	H	H
6-389	H	H	Me	2	-(4-BzO-6-3-diMe-Ph)	H	H	H	H
6-390	H	H	Me	2	4-[Ph-(CH ₂) ₂ O]-Ph	H	H	H	H
6-391	H	H	Me	2	4-[Ph-(CH ₂) ₃ O]-Ph	H	H	H	H
6-392	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-393	H	H	Et	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
6-394	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
6-395	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-396	H	H	Et	2	4-(cHx-CH ₂ O)Ph	H	H	H	H
6-397	H	H	Et	2	-(4-BzO-Ph)	H	H	H	H
6-398	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
6-399	H	H	Et	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
6-400	H	H	Pr	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-401	H	H	Pr	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
6-402	H	H	Pr	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
6-403	H	H	Pr	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-405	H	H	Pr	2	-(4-BzO-Ph)	H	H	H	H
6-406	H	H	Pr	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
6-407	H	H	Pr	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
6-408	H	H	Me	3	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-409	H	H	Me	3	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H	H	H
6-410	H	H	Me	3	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
6-411	H	H	Me	3	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-413	H	H	Me	3	-(4-BzO-Ph)	H	H	H	H
6-414	H	H	Me	3	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
6-415	H	H	Me	3	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
6-416	COCH ₃	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-417	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-418	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-419	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-420	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-424	COCH ₃	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-425	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-426	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-427	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-428	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H

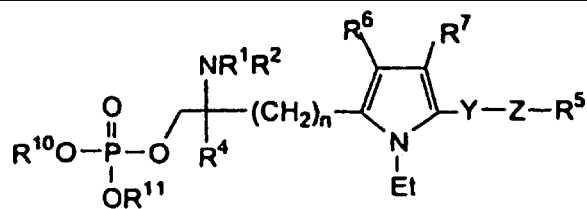
(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
6-432	COCH ₃	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx.	H	H	H	H
6-433	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-434	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-435	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-436	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
6-440	COCH ₃	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
6-441	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
6-442	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
6-443	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
6-444	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
6-448	COCH ₃	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
6-449	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
6-450	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
6-451	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
6-452	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
6-456	COCH ₃	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
6-457	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
6-458	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
6-459	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
6-460	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
6-464	COCH ₃	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-465	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-466	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-467	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-468	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H

(continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
6-472	COCH ₃	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-473	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-474	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-475	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-476	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-480	COCH ₃	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
6-481	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
6-482	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
6-483	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
6-484	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H	H	H
6-488	COCH ₃	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
6-489	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
6-490	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
6-491	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
6-492	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-Ph	H	H	H	H
6-496	COCH ₃	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-497	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-498	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-499	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-500	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
6-504	COCH ₃	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-505	COC ₂ H ₅	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-506	COC ₃ H ₇	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-507	COC ₄ H ₉	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
6-508	COC ₅ H ₁₁	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H

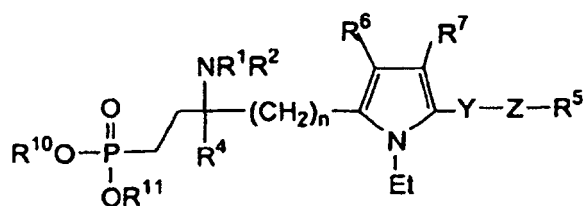
TABLA 7



(IIa-4)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
7-1	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
7-2	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
7-3	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
7-4	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
7-5	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H
7-6	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
7-7	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
7-8	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
7-9	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
7-10	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
7-11	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
7-12	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H

TABLA 8



(IIIa-4)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
8-1	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
8-2	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H
8-3	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H	H	H
8-4	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H	H	H
8-5	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H	H	H

ES 2 327 825 T3

TABLA 8 (continuación)

Comp.	R ¹	R ²	R ⁴	n	-Y-Z-R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ¹⁰	R ¹¹
8-6	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H	H	H
8-7	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
8-8	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
8-9	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H	H	H
8-10	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H	H	H
8-11	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H	H	H
8-12	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H	H	H

Los números de los compuestos a modo de ejemplo de los compuestos preferidos que tienen la fórmula (I) en la tabla 1 (fórmula (Ia-1), (Ia-2) y (Ia-3)), la tabla 2 (fórmula (Ib-1), (Ib-2) y (Ib-3)), la tabla 3 (fórmula (Ia-4) y la tabla 4 (fórmula (Ia-5)) incluyen:

1-21, de 1-31 a 1-37, de 1-41 a 1-46, de 1-93 a 1-125, de 1-142 a 1-152, de 1-199 a 1-231, de 1-248 a 1-253, de 1-263 a 1-269, de 1-283 a 1-289, de 1-293 a 1-298, de 1-345 a 1-377, de 1-394 a 1-401, de 1-411 a 1-417, de 1-421 a 1-426, de 1-473 a 1-505, de 1-522 a 1-528, de 1-548 a 1-549, de 1-559 a 1-565, de 1-569 a 1-574, de 1-621 a 1-653, de 1-670 a 1-680, de 1-727 a 1-759, de 1-776 a 1-781, de 1-791 a 1-797, 1-801, de 1-831 a 1-836, de 1-896 a 1-925, de 1-942 a 1-949, de 1-959 a 1-965, de 1-969 a 1-974, de 1-1021 a 1-1053, de 1-1070 a 1-1078, de 1-1081 a 1-1083, de 1-1093 a 1-1099, 1-1103, de 1-1113 a 1-119, de 1-1123 a 1-1127, de 1-1137 a 1-1143, de 1-1147 a 1-1152, de 1-1199 a 1-1248 a 1-1255, de 1-1265 a 1-1271, de 1-1275 a 1-1280, de 1-1327 a 1-1359, de 1-1376 a 1-1389, de 1-1399 a 1-1409, de 1-1419 a 1-1425, de 1-1427 a 1-1430, 1-1433, de 1-1443 a 1-1445, de 1-1457 a 1-1466, de 1-1484 a 1-1501, de 1-1504 a 1-1512, de 1-1531 a 1-1548, de 1-1551 a 1-1555, de 1-1558 a 1-1565, de 1-1584 a 1-1601, de 1-1603 a 1-1612, de 1-1630 a 1-1647, de 1-1650 a 1-1654, de 1-1657 a 1-1664, de 1-1683 a 1-1700, de 1-1702 a 1-1729, de 1-1743 a 1-1759, de 1-1762 a 1-1771, de 1-1774 a 1-1786, de 1-1789 a 1-1793, de 1-1796 a 1-1812, de 1-1815 a 1-1824, de 1-1827 a 1-1844, de 1-1848 a 1-1857, de 1-1860 a 1-1882, de 1-1886 a 1-1927, de 1-1931 a 1-1947, de 2-1 a 2-10, de 2-28 a 2-45, de 2-48 a 2-56, de 2-75 a 2-92, de 2-95 a 2-99, de 2-104 a 2-111, de 2-130 a 2-147, de 2-150 a 2-158, de 2-176 a 2-193, de 2-196 a 2-200, de 2-203 a 2-210, de 2-229 a 2-246, de 2-248 a 2-281, y de 4-9 a 4-12.

Los números de los compuestos a modo de ejemplo de los compuestos más preferidos incluyen 1-21, de 1-31 a 1-37, de 1-41 a 1-46, de 1-93 a 1-105, de 1-112 a 1-117, de 1-142 a 1-144, de 1-147 a 1-152, de 1-199 a 1-211, de 1-248 a 1-250, 1-253, de 1-263 a 1-269, de 1-284 a 1-289, de 1-293 a 1-298, de 1-345 a 1-357, de 1-364 a 1-369, de 1-394 a 1-401, de 1-411 a 1-417, de 1-421 a 1-426, de 1-474 a 1-485, de 1-492 a 1-497, de 1-522 a 1-528, 1-549, de 1-559 a 1-565, de 1-569 a 1-574, de 1-621 a 1-633, 1-640, 1-643, de 1-670 a 1-672, de 1-676 a 1-680, de 1-727 a 1-739, de 1-776 a 1-778, 1-781, de 1-831 a 1-836, de 1-842 a 1-846, de 1-893 a 1-905, de 1-912 a 1-917, de 1-942 a 1-946, 1-949, de 1-959 a 1-965, de 1-970 a 1-974, de 1-1021 a 1-1033, de 1-1040 a 1-1045, de 1-1070 a 1-1073, de 1-1081 a 1-1083, de 1-1093 a 1-1099, 1-1103, de 1-1113 a 1-1119, de 1-1148 a 1-1152, de 1-1199 a 1-1211, de 1-1248 a 1-1252, de 1-1265 a 1-1271, de 1-1276 a 1-1280, de 1-1327 a 1-1339, de 1-1376 a 1-1380, 1-1433, de 1-1443 a 1-1445, de 1-1459 a 1-1466, de 1-1484 a 1-1499, de 1-1504 a 1-1512, de 1-1558 a 1-1565, de 1-1584 a 1-1599, de 1-1604 a 1-1612, de 1-1630 a 1-1639, de 1-1657 a 1-1658, de 1-1660 a 1-1664, de 1-1683 a 1-1692, de 1-1702 a 1-1710, de 1-1743 a 1-1773, de 1-1796 a 1-1812, de 1-1815 a 1-1824, de 1-1827 a 1-1844, de 1-1848 a 1-1857, de 1-1860 a 1-1876, de 1-1886 a 1-1904, de 2-3 a 2-10, de 2-28 a 2-37, de 2-52 a 2-56, de 2-75 a 2-84, de 2-88 a 2-90, de 2-95 a 2-99, de 2-104 a 2-111, de 2-130 a 2-139, de 2-143 a 2-146, de 2-150 a 2-158, de 2-176 a 2-185, de 2-189 a 2-191, de 2-196 a 2-200, de 2-203 a 2-210, de 2-229 a 2-238, de 2-242 a 2-244, de 2-248 a 2-252, y de 4-9 a 4-12.

Los números de los compuestos a modo de ejemplo de los compuestos más preferidos incluyen 1-21, 1-42, de 1-93 a 1-105, de 1-112 a 1-117, de 1-142 a 1-144, de 1-147 a 1-152, de 1-199 a 1-211, de 1-248 a 1-250, de 1-294 a 1-298, 1-351, 1-367, 1-411, 1-549, de 1-559 a 1-565, de 1-569 a 1-574, de 621 a 1-633, 1-643, de 1-670 a 1-672, de 1-676 a 1-680, de 1-831 a 1-836, de 1-842 a 1-846, de 1-893 a 1-905, de 1-912 a 1-917, de 1-942 a 1-944, 1-949, 1-1021, de 1081 a 1-1083, de 1-1093 a 1-1099, 1-1462, de 1-1558 a 1-1565, de 1-1584 a 1-1599, de 1-1604 a 1-1612, de 1-1660 a 1664, de 1-1707 a 1-1710, de 1762 a 1-1773, de 1-1816 a 1-1824, de 1-1827 a 1-1844, de 1-1848 a 1-1857, de 1-1886 a 1-1904, y de 4-9 a 4-12.

ES 2 327 825 T3

Los números de los compuestos a modo de ejemplo de los compuestos aún más preferidos incluyen

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-93 que tiene la fórmula (Ia-1): 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentil) furan-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-570 que tiene la fórmula (Ia-1): 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-621 que tiene la fórmula (Ia-1): 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpent-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-833 que tiene la fórmula (Ia-1): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-metilfenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-842 que tiene la fórmula (Ia-1): 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1083 que tiene la fórmula (Ia-1): 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpentanoil)furan-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1836 que tiene la fórmula (Ia-1): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-628 que tiene la fórmula (Ia-1): 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-clorofenil)pent-1-inil]furan-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-640 que tiene la fórmula (Ia-1): 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3-trifluorometilfenil)pent-1-inil]furan-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-835 que tiene la fórmula (Ia-1): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-trifluorometilfenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1831 que tiene la fórmula (Ia-1): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-clorofenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1838 que tiene la fórmula (Ia-1): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-trifluorometilfenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1842 que tiene la fórmula (Ia-1): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetoxifenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-621 que tiene la fórmula (Ia-2): 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-833 que tiene la fórmula (Ia-2): 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(4-metil)fenoxiprop-1-inil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-842 que tiene la fórmula (Ia-2): 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexilbut-1-inil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1836 que tiene la fórmula (Ia-2): 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-93 que tiene la fórmula (Ia-2): 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1093 que tiene la fórmula (Ia-2): 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1890 que tiene la fórmula (Ia-2): 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(4-clorofenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1896 que tiene la fórmula (Ia-2): 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3-trifluorometilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1083 que tiene la fórmula (Ia-2): 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1082 que tiene la fórmula (Ia-2): 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1081 que tiene la fórmula (Ia-2): 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 4-12 que tiene la fórmula (Ia-5): 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 4-11 que tiene la fórmula (Ia-5): 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 4-10 que tiene la fórmula (Ia-5): 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 4-9 que tiene la fórmula (Ia-5): 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-21 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilbutil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-42 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpentil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-93 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-294 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibutil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-351 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-fluorofenoxi)butil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-367 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-metoxifenoxi)butil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-473 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(4-benciloxibutil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-549 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilbut-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-559 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(4-fenilbut-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-570 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilpent-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-621 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpent-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-627 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-fluorofenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-643 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-metoxifenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-833 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-metilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-834 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-etilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-838 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-metiltiofenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-842 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-899 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-fluorofenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

5 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-903 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-metilfenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-949 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(3-ciclohexilmetoxiprop-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

10 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1021 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(4-benciloxibut-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

15 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1081 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilbutanoil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1082 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(4-fenilbutanoil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

20 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1083 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpentanoil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1093 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentanoil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

25 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1094 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-fluorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

30 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1462 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-etil-4-[5-(5-ciclohexilpentil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1561 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-etil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

35 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1707 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-etil-4-[5-(5-ciclohexilpentanoil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1831 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-clorofenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

40 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1834 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-metilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1836 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

45 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1841 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-metoxifenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

50 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1842 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetoxifenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1843 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,5-dimetoxifenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

55 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1845 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-acetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol, y

60 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1846 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-acetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol.

Los números de los compuestos a modo de ejemplo de los compuestos particularmente preferidos incluyen

65 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-93 que tiene la fórmula (Ia-1): 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentil)furan-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-570 que tiene la fórmula (Ia-1): 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-621 que tiene la fórmula (Ia-1): 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpent-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-842 que tiene la fórmula (Ia-1): 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1083 que tiene la fórmula (Ia-1): 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpentanoil)furan-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1836 que tiene la fórmula (Ia-1): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}butan-1-ol

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-621 que tiene la fórmula (Ia-2): 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-833 que tiene la fórmula (Ia-2): 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(4-metil)fenoxiprop-1-inil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-842 que tiene la fórmula (Ia-2): 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1093 que tiene la fórmula (Ia-2): 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1836 que tiene la fórmula (Ia-2): 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(3,4-dimetil)fenoxiprop-1-inil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1083 que tiene la fórmula (Ia-2): 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1082 que tiene la fórmula (Ia-2): 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1081 que tiene la fórmula (Ia-2): 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 4-12 que tiene la fórmula (Ia-5): 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 4-11 que tiene la fórmula (Ia-5): 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 4-10 que tiene la fórmula (Ia-5): 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 4-9 que tiene la fórmula (Ia-5): 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-21 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilbutil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-42 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpentil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-93 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-294 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibutil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-351 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-fluorofenoxi)butil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-367 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-metoxifenoxi)butil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-473 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(4-benciloxibutil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-549 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilbut-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

5 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-559 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(4-fenilbut-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-570 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

10 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-621 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpent-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

15 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-627 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-fluorofenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-643 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-metoxifenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

20 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-833 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-metilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-834 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-etilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

25 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-838 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-metiltiofenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-842 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

30 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-899 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-fluorofenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

35 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-903 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-metilfenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-949 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(3-ciclohexilmetoxiprop-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

40 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1021 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(4-benciloxibut-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1081 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilbutanoil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

45 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1082 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(4-fenilbutanoil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1083 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpentanoil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

50 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1093 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentanoil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

55 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1094 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-fluorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1462 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-etil-4-[5-(5-ciclohexilpentil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

60 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1561 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-etil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

65 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1707 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-etil-4-[5-(5-ciclohexilpentanoil)tiofen-2-il]butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1831 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-clorofenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1834 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-metilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

5 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1836 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1841 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-metoxifenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

10 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1842 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetoxifenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1843 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,5-dimetoxifenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol,

15 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1845 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-acetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol, y

20 Número de compuesto a modo de ejemplo 1-1846 que tiene la fórmula (Ia-3): 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-acetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}butan-1-ol.

Los números de los compuestos a modo de ejemplo de los compuestos preferidos que tienen la fórmula (II) en la tabla 5 (fórmula (IIa-1), (IIa-2) y (IIa-3)), la tabla 6 (fórmula (IIb-1), (IIb-2) y (IIb-3)), y la tabla 7 (fórmula (IIa-4))
 25 incluyen: 5-19, de 5-23 a 5-28, 5-32, de 5-36 a 5-41, 5-45, de 5-49 a 5-54, de 5-62 a 5-67, de 5-75 a 5-80, de 5-88 a 5-93, de 5-97 a 5-102, de 5-106 a 5-132, de 5-149 a 5-156, de 5-160 a 5-188, de 5-204 a 5-214, de 5-218 a 5-244, de 5-261 a 5-268, de 5-272 a 5-299, de 5-316 a 5-321, de 5-325 a 5-330, de 5-332 a 5-334, de 5-338 a 5-343, de 5-345 a 5-347, de 5-351 a 5-356, de 3-358 a 5-360, de 5-364 a 5-369, de 5-371 a 5-373, de 5-377 a 5-382, de 5-384 a 5-386, de 5-390 a 5-395, de 5-397 a 5-404, de 5-408 a 5-434, de 5-451 a 5-458, de 5-462 a 5-489, de 5-506 a 5-513, de 5-517 a 5-526, de 5-530 a 5-535, de 5-539 a 5-544, de 5-548 a 5-574, de 5-591 a 5-598, de 5-602 a 5-629, de 5-646 a 5-657, 5-670, de 5-674 a 5-679, 5-683, 5-696, de 5-700 a 5-705, de 5-709 a 5-717, de 5-721 a 5-726, 5-730, de 5-734 a 5-740, 5-743, de 5-747 a 5-752, 5-756, de 5-760 a 5-774, de 5-778 a 5-804, de 5-821 a 5-828, de 5-832 a 5-839, de 5-876 a 5-886, de 5-890 a 5-916, de 5-933 a 5-940, de 5-944 a 5-971, de 5-988 a 5-993, de 5-997 a 5-1002, de 5-1002, de 5-1002, de 5-1004 a 5-1006, de 5-1010 a 5-1015, 5-1017 a 5-1019, 5-1045, de 5-1049 a 5-1054, de 5-1056 a 5-1058, de 5-1062 a 5-1067, de 5-1069 a 5-1076, de 5-1080 a 5-1106, de 5-1123 a 5-1130, de 5-1134 a 5-1161, de 5-1178 a 5-1185, de 5-1189 a 5-1194, 5-1198, de 5-1202 a 5-1207, de 5-1212 a 5-1216, de 5-1220 a 5-1246, de 5-1263 a 5-1270, de 5-1274 a 5-1301, de 1318 a 5-1331, de 5-1335 a 5-1340, 5-1344, de 5-1348 a 5-1353, 5-1357, de 5-1361 a 5-1366, 5-1370, de 5-1374 a 5-1379, de 5-1383 a 5-1387, de 5-1391 a 5-1396, 5-1400, de 5-1404 a 5-1409, de 5-1413 a 5-1418, de 5-1422 a 5-1448, de 5-1465 a 5-1472, de 5-1476 a 5-1503, de 5-1520 a 5-1527, de 5-1531 a 5-1536, 5-1540, de 5-1544 a 5-1549, de 5-1553 a 5-1558, de 5-1562 a 5-1588, de 5-1605 a 5-1612, de 5-1616 a 5-1643, de 5-1660 a 5-1666, de 5-1669 a 5-1673, de 5-1677 a 5-1686, de 5-1690 a 5-1695, 1-1699, de 5-1703 a 5-1708, 5-1712, de 5-1716 a 5-1721, de 5-1725 a 5-1728, 5-1744, de 5-1748 a 5-1768, de 5-1772 a 5-1783, de 5-1786 a 5-1793, de 5-1797 a 5-1809, de 5-1812 a 5-1820, de 5-1824 a 5-1836, de 5-1839 a 5-1846, de 5-1850 a 5-1862, de 5-1865 a 5-1869, 5-1892, 5-1896, 5-1900, de 5-1908 a 5-1913, de 5-1917 a 5-1929, de 5-1932 a 5-1939, de 5-1943 a 5-1955, de 5-1958 a 5-1966, de 5-1970 a 5-1982, de 5-1984 a 5-1991, de 5-1995 a 5-2007, de 2010 a 5-2013, 5-2017, 5-2021, 5-2025, 5-2029, 5-2033, de 5-2037 a 5-2042, de 5-2046 a 5-2058, de 5-2061 a 5-2068, de 5-2072 a 5-2084, de 5-2086 a 5-2089, 5-2093, 5-2097, 5-2101, 5-2105, 5-2109, 5-2113, 5-2115, 7, 5-2121, 5-2125, de 5-2139 a 5-2158, de 5-2161 a 5-2164, de 5-2185 a 5-2201, de 5-2204 a 5-2213, de 5-2216 a 5-2228, de 5-2231 a 5-2235, de 5-2238 a 5-2254, de 5-2257 a 5-2266, de 5-2269 a 5-2286, de 5-2296, de 5-2290 a 5-2299, de 5-2302 a 5-2324, de 5-2328 a 5-2344, de 5-2398 a 5-2402, de 5-2406 a 5-2410, de 5-2414 a 5-2418, de 5-2422 a 5-2426, de 5-2430 a 5-2434, de 5-2438 a 5-2442, de 5-2446 a 5-2450, de 5-2454 a 5-2457, de 6-9 a 6-18, de 6-22 a 6-33, de 6-36 a 6-43, de 6-47 a 6-59, de 6-62 a 6-70, de 6-74 a 6-86, de 6-89 a 6-96, de 6-100 a 6-112, de 6-115 a 6-119, 6-142, 6-146, 6-150, 6-154, de 6-158 a 6-163, de 6-167 a 6-179, 6-182, 6-183, de 6-185 a 6-189, de 6-193 a 6-205, de 6-208 a 6-216, de 6-220 a 6-232, de 6-234 a 6-241, de 6-245 a 6-257, de 6-260 a 6-263, 6-267, 6-271, 6-275, 6-279, 6-283, de 6-287 a 6-292, de 6-296 a 6-308, de 6-311 a 6-318, de 6-322 a 6-334, de 6-336 a 6-338, 6-343, 6-347, 6-351, 6-377, de 6-381 a 6-403, de 6-405 a 6-407, de 6-416 a 6-420, de 6-424 a 6-428, de 6-432 a 6-436, de 6-440 a 6-444, de 6-448 a 6-452, de 6-456 a 6-460, de 6-464 a 6-468, de 6-472 a 6-476, de 6-480 a 6-484, de 6-488 a 6-492, de 6-496 a 6-500, de 6-504 a 6-508, 6-511, y de 7-9 a 7-12.

Los números de los compuestos a modo de ejemplo de los compuestos más preferidos incluyen: 5-19, 5-32, de 5-36 a 5-41, 5-45, de 5-62 a 5-67, 5-88, de 5-97 a 5-100, de 5-152 a 5-154, de 5-160 a 5-188, de 5-204 a 5-214, de 5-218 a 5-227, de 5-264 a 5-268, de 5-272 a 5-299, de 5-316 a 5-321, 5-334, 5-347, 5-360, 5-373, 5-386, de 5-390 a 5-402, de 5-454 a 5-458, de 5-462 a 5-489, de 5-506 a 5-513, 5-526, de 5-530 a 5-542, de 5-594 a 5-598, de 5-602 a 5-629, de 5-646 a 5-653, 5-743, 5-756, de 5-760 a 5-768, de 5-770 a 5-774, de 5-778 a 5-804, de 5-821 a 5-828, de 5-832 a 5-839, de 5-876 a 5-886, de 5-890 a 5-916, de 5-933 a 5-940, de 5-944 a 5-971, de 5-988 a 5-993, 5-1045, 5-1058, de 5-1062 a 5-1067, de 5-1069 a 5-1074, de 5-1126 a 5-1130, de 5-1134 a 5-1161, de 5-1178 a 5-1185, 5-1198, de 5-1202 a 5-1207, de 5-1212 a 5-1214, de 5-1266 a 5-1270, de 5-1274 a 5-1301, de 5-1318 a 5-1331, 5-1344, de 5-1348 a 5-1353, 5-1357, 5-1370, de 5-1374 a 5-1379, de 5-1383 a 5-1387, 5-1400, de 5-1404 a 5-1409, de 5-1413 a 5-1416, de 5-1468 a 5-1472, de 5-1476 a 5-1503, de 5-1520 a 5-1527, 5-1540, de 5-1544 a 5-1549, de 5-1553 a 5-1556, de

ES 2 327 825 T3

5-1608 a 5-1612, de 5-1616 a 5-1643, de 5-1660 a 5-1666, 5-1744, de 5-1759 a 5-1767, de 5-1789 a 5-1793, de 5-1797 a 5-1809, de 5-1812 a 5-1818, de 5-1842 a 5-1846, 5-1900, de 5-1908 a 5-1913, de 5-1935 a 5-1939, de 5-1943 a 5-1955, 5-1966, de 5-1987 a 5-1991, 5-2013, 5-2017, 5-2029, 5-2033, de 5-2037 a 5-2042, de 5-2064 a 5-2068, de 5-2072 a 5-2084, de 5-2086 a 5-2089, 5-2093, 5-2097, 5-2101, 5-2105, 5-2109, de 5-2185 a 5-2201, de 5-2204 a 5-2213, de 5-2216 a 5-2228, de 5-2231 a 5-2235, de 5-2238 a 5-2254, de 5-2257 a 5-2266, de 5-2269 a 5-2286, de 5-2290 a 5-2299, de 5-2302 a 5-2324, de 5-2328 a 5-2344, de 5-2398 a 5-2402, de 5-2406 a 5-2410, de 5-2414 a 5-2418, de 5-2422 a 5-2426, de 5-2430 a 5-2434, de 5-2438 a 5-2442, de 5-2446 a 5-2450, de 5-2454 a 5-2457, de 6-11 a 6-18, de 6-39 a 6-43, de 6-47 a 6-59, 6-62, 6-70, de 6-185 a 6-189, de 6-193 a 6-205, de 6-208 a 6-216, de 6-287 a 6-292; 6-338, 6-343, 6-347, 6-351, de 6-416 a 6-420, de 6-424 a 6-428, de 6-432 a 6-436, de 6-440 a 6-444, de 6-448 a 6-452, de 6-456 a 6-460, 6-511, y de 7-9 a 7-12.

Los números de los compuestos a modo de ejemplo de los compuestos más preferidos incluyen: 5-45, 5-88, de 5-97 a 5-100, de 5-152 a 5-154, de 5-160 a 5-188, de 5-204 a 5-206, de 5-209 a 5-212, de 5-264 a 5-266, 5-334, 5-373, 5-386, de 5-390 a 5-402, de 5-454 a 5-458, de 5-462 a 5-485, 5-509, 5-510, 5-513, 5-526, de 5-530 a 5-542, de 5-594 a 5-598, de 5-602 a 5-613, 5-649, 5-650, 5-743, 5-756, de 5-760 a 5-768, de 5-770 a 5-772, de 5-824 a 5-828, de 5-832 a 5-839, de 5-876 a 5-884, 5-936, 5-1045, 5-1058, de 5-1062 a 5-1067, de 5-1069 a 5-1074, de 5-1126 a 5-1130, de 5-1134 a 5-1145, de 5-1148 a 5-1151, de 5-1179 a 5-1182, 5-1185, 5-1198, de 5-1202 a 5-1207, 5-1212, 5-1213, 5-1214, de 5-1266 a 5-1270, de 5-1274 a 5-1285, de 5-1288 a 5-1291, de 5-1319 a 5-1322, de 5-1329 a 5-1331, 5-1344, de 5-1348 a 5-1353, 5-1357, 5-1370, 5-1387, 5-1400, de 5-1404 a 5-1409, 5-1416, de 5-1468 a 5-1472, de 5-1476 a 5-1487, de 5-1490 a 5-1493, de 5-1521 a 5-1524, 5-1527, 5-1540, de 5-1544 a 5-1549, 5-1553 a 5-1556, de 5-1608 a 5-1612, de 5-1616 a 5-1627, 5-1663, 5-1664, 5-1744, de 5-1761 a 5-1766, de 5-1789 a 5-1791, de 5-1815 a 5-1818, 5-1900, 5-1909, 5-1962, de 5-2064 a 5-2066, 5-2089, 5-2093, 5-2097, 5-2101, 5-2105, de 5-2216 a 5-2288, de 5-2290 a 5-2299, de 5-2302 a 5-2324, de 5-2328 a 5-2344, de 5-2398 y 5-2302, de 5-2406, a 5-2410, de 5-2414 a 5-2418, de 5-2422 a 5-2426, de 5-2430 a 5-2434, de 5-2438 a 5-2442, de 5-2446 a 5-2450, de 5-2454 a 5-2457, de 7-9 a 7-12.

Los números de los compuestos a modo de ejemplo de los compuestos aún más preferidos incluyen:

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-84 que tiene la fórmula (IIa-1): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentil)furan-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-770 que tiene la fórmula (IIa-1): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-824 que tiene la fórmula (IIa-1): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpent-1-inil)furan-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1063 que tiene la fórmula (IIa-1): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-metilfenoxil)prop-1-inil]furan-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1072 que tiene la fórmula (IIa-1): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1331 que tiene la fórmula (IIa-1): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpentanoil)furan-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2278 que tiene la fórmula (IIa-1): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-834 que tiene la fórmula (IIa-1): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-clorofenil)pent-1-inil]furan-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-846 que tiene la fórmula (IIa-1): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(-3-trifluorometilfenil)pent-1-inil]furan-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1065 que tiene la fórmula (IIa-1): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-trifluorometilfenoxil)prop-1-inil]furan-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2273 que tiene la fórmula (IIa-1): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-clorofenoxil)prop-1-inil]furan-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2280 que tiene la fórmula (IIa-1): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-trifluorometilfenoxil)prop-1-inil]furan-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2284 que tiene la fórmula (IIa-1): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetoxifenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-824 que tiene la fórmula (IIa-2): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]-1-butilo,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1063 que tiene la fórmula (IIa-2): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(4-metil)fenoxiprop-1-inil]pirrol-2-il}-1-butilo,

5 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1072 que tiene la fórmula (IIa-2): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)pirrol-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2278 que tiene la fórmula (IIa-2): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}-1-butilo,

10 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-84 que tiene la fórmula (IIa-2): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentil)pirrol-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1344 que tiene la fórmula (IIa-2): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

15 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2332 que tiene la fórmula (IIa-2): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(4-clorofenil)pentanoil]pirrol-2-il}-1-butilo,

20 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2338 que tiene la fórmula (IIa-2): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[5-(3-trifluorometilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1331 que tiene la fórmula (IIa-2): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

25 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1330 que tiene la fórmula (IIa-2): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1329 que tiene la fórmula (IIa-2): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

30 Número de compuesto a modo de ejemplo 7-12 que tiene la fórmula (IIa-4): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

35 Número de compuesto a modo de ejemplo 7-11 que tiene la fórmula (IIa-4): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 7-10 que tiene la fórmula (IIa-4): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

40 Número de compuesto a modo de ejemplo 7-9 que tiene la fórmula (IIa-4): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-71 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilbutil)tiofen-2-il]-1-butilo,

45 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-84 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-fenilbutil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-98 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpentil)tiofen-2-il]-1-butilo,

50 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-152 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentil)tiofen-2-il]-1-butilo,

55 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-210 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(6-ciclohexilhexil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-264 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(6-fenilhexil)tiofen-2-il]-1-butilo,

60 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-373 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(3-ciclohexiloxipropil)tiofen-2-il]-1-butilo,

65 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-386 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(3-fenoxipropil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-400 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibutyl)tiofen-2-il]-1-butilo,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-454 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-fenoxilbutil)tiofen-2-il]-1-butilo,

5 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-509 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexiloxipentil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-510 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenoxipentil)tiofen-2-il]-1-butilo,

10 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-513 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(3-ciclohexilmetoxipropil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-743 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilbut-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

15 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-756 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-fenilbut-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

20 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-770 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-824 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpent-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

25 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-882 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(6-ciclohexilhex-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-936 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(6-fenilhex-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

30 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1045 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(3-ciclohexiloxiprop-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

35 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1058 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(3-fenoxiprop-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1072 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

40 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1126 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-fenoxibut-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1181 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexiloxipent-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

45 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1182 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenoxipent-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

50 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1185 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(3-ciclohexilmetoxiprop-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1329 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilbutanoil)tiofen-2-il]-1-butilo,

55 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1330 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-fenilbutanoil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1331 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpentanoil)tiofen-2-il]-1-butilo,

60 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1344 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentanoil)tiofen-2-il]-1-butilo,

65 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1357 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(6-ciclohexilhexanoil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1370 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(6-fenilhexanoil)tiofen-2-il]-1-butilo,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1387 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(3-ciclohexiloxipropanoil)tiofen-2-il]-1-butilo,

5 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1400 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(3-fenoxipropanoil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1414 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibutanil)tiofen-2-il]-1-butilo,

10 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1468 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-fenoxibutanil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1523 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexiloxipentanil)tiofen-2-il]-1-butilo,

15 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1524 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenoxipentanil)tiofen-2-il]-1-butilo,

20 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1527 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(3-ciclohexilmetoxipropanil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1729 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilmetoxifenil)tiofen-2-il]-1-butilo,

25 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1742 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiletoxifenil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1744 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-benciloxifenil)tiofen-2-il]-1-butilo,

30 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1761 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-etil-4-[5-(4-ciclohexilbutil)tiofen-2-il]-1-butilo,

35 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1764 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-etil-4-[5-(5-ciclohexilpentil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1816 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-etil-4-[5-(6-ciclohexilhexil)tiofen-2-il]-1-butilo,

40 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1900 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-etil-4-[5-(4-ciclohexilbut-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1909 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-etil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

45 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1962 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-etil-4-[5-(6-ciclohexilhex-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

50 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2089 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-etil-4-[5-(4-ciclohexilbutanil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2097 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-etil-4-[5-(5-ciclohexilpentanil)tiofen-2-il]-1-butilo, y

55 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2105 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-etil-4-[5-(6-ciclohexilhexanil)tiofen-2-il]-1-butilo, y

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-463 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-fluorofenoxi)butil]tiofen-2-il}-1-butilo,

60 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-479 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-metoxifenoxi)butil]tiofen-2-il}-1-butilo,

65 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-594 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-benciloxibutyl)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-760 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-fluorofenil)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-761 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-metilfenil)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

5 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-762 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-etilfenil)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-763 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-trifluorometilfenil)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

10 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-764 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-metoxifenil)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-765 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-etoxifenil)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

15 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-766 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-metiltiofenil)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

20 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-832 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3-fluorofenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-833 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-fluorofenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

25 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-834 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-clorofenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-836 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3-metilfenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

30 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-837 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-metilfenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

35 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-846 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3-trifluorometilfenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-847 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-trifluorofenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

40 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-848 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3-metoxifenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-849 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-metoxifenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

45 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-860 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3-metiltiofenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

50 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-861 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-metiltiofenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-877 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,4-dimetilfenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

55 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-878 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,5-dimetilfenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1050 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-metilciclohexiloxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

60 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1062 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-fluorofenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

65 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1063 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-metilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1064 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-etilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1065 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-trifluorometilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

5 4-{5-[3-(4-metoxifenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1067 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-etoxifenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

10 4-{5-[3-(4-metiltiofenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1134 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3-fluorofenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

15 4-{5-[4-(4-fluorofenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

20 4-{5-[4-(4-clorofenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1138 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3-metilfenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

25 4-{5-[4-(4-metilfenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1148 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3-trifluorometilfenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

30 4-{5-[4-(4-trifluorometilfenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1150 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3-metoxifenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

35 4-{5-[4-(4-metoxifenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1162 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3-metiltiofenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

40 4-{5-[4-(4-metiltiofenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1179 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3,4-dimetilfenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

45 4-{5-[4-(3,5-dimetilfenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1198 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-(3-benciloxiprop-1-inil)tiofen-2-il}-1-butilo,

55 4-{5-[3-(4-fluorofenil)metoxiprop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1203 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-metilfenil)metoxiprop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

60 4-{5-[3-(4-etilfenil)metoxiprop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1205 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-trifluorometilfenil)metoxiprop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

65 4-{5-[3-(4-metoxifenil)metoxiprop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1206 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-metoxifenil)metoxiprop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1207 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-etoxifenil)metoxiprop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

5 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1208 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-metiltiofenil)metoxiprop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1212 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-(4-ciclohexilmetoxibut-1-inil)tiofen-2-il}-1-butilo,

10 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1266 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-(4-benciloxibut-1-inil)tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1274 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3-fluorofenil)metoxibut-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

15 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1275 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-fluorofenil)metoxibut-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

20 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1276 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-clorofenil)metoxibut-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1278 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3-metilfenil)metoxibut-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

25 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1279 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-metilfenil)metoxibut-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1288 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3-trifluorometilfenil)metoxibut-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

30 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1289 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-trifluorometilfenil)metoxibut-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

35 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1290 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3-metoxifenil)metoxibut-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1291 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-metoxifenil)metoxibut-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

40 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1319 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3,4-dimetilfenil)metoxibut-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1320 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3,5-dimetilfenil)metoxibut-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

45 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1348 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-fluorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

50 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1349 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-metilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1350 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-etilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

55 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1351 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-trifluorometilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1352 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-metoxifenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

60 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1353 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-etoxifenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

65 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1354 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-metiltiofenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1476 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3-fluorofenoxi)butanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1477 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-fluorofenoxi)butanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

5 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1478 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-clorofenoxi)butanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1480 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3-metilfenoxi)butanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

10 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1481 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-metilfenoxi)butanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1490 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3-trifluorometilfenoxi)butanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

15 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1491 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-trifluorometilfenoxi)butanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

20 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1492 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3-metoxifenoxi)butanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1493 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-metoxifenoxi)butanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

25 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1504 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3-metiltiofenoxi)butanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1505 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-metiltiofenoxi)butanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

30 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1521 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3,4-dimetilfenoxi)butanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

35 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1522 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3,5-dimetilfenoxi)butanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2093 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-etil-4-[5-(4-fenilbutanoil)tiofen-2-il]-1-butilo,

40 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2101 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-etil-4-[5-(5-fenilpentanoil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2109 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-etil-4-[5-(6-fenilhexanoil)tiofen-2-il]-1-butilo,

45 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2257 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,4-difluorofenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

50 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2258 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,5-difluorofenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2259 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3-clorofenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

55 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2260 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,4-diclorofenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2261 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,5-diclorofenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

60 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2262 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,4-ditri fluorometilfenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

65 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2263 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,5-ditri fluorometilfenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2264 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,4-dimetoxifenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2265 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,5-dimetoxifenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

5 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2266 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,4,5-trimetoxifenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2267 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3-acetilfenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

10 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2268 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-acetilfenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2269 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-fluorofenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

15 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2270 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-difluorofenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

20 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2271 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,5-difluorofenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2272 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-clorofenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

25 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2273 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-clorofenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2274 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-diclorofenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

30 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2275 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,5-diclorofenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

35 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2276 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-metilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2278 que tiene la fórmula (IIa-3) monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

40 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2279 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,5-dimetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2280 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-trifluorometilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

45 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2281 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-ditrifluorometilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

50 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2282 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,5-ditrifluorometilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2283 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-metoxifenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

55 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2284 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetoxifenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2285 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,5-dimetoxifenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

60 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2286 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4,5-trimetoxifenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

65 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2287 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-acetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2288 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-acetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2290 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3,4-difluorofenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

5 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2291 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3,5-difluorofenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2292 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3-clorofenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

10 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2293 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3,4-diclorofenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2294 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3,5-diclorofenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

15 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2295 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3,4-di(trifluorometil)fenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

20 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2296 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3,5-di(trifluorometil)fenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2297 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3,4-dimetoxifenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

25 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2298 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3,5-dimetoxifenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2299 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3,4,5-trimetoxifenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

30 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2300 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(3-acetilfenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

35 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2301 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-acetilfenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2328 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3-fluorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

40 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2329 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,4-difluorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2330 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,5-difluorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

45 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2331 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3-clorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

50 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2332 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-clorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2333 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,4-diclorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

55 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2334 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,5-diclorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2335 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3-metilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

60 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2336 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,4-dimetilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

65 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2337 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,5-dimetilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2338 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3-trifluorometilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2339 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,4-ditrifluorometilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2340 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,5-ditrifluorometilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2341 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3-metoxifenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2342 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,4-dimetoxifenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2343 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,5-dimetoxifenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2344 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3,4,5-trimetoxifenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2345 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3-acetilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo, y

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2346 que tiene la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-acetilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo.

Los números de los compuestos a modo de ejemplo de los compuestos más preferidos incluyen:

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-84 que tienen la fórmula (IIa-1): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentil)furan-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-770 que tienen la fórmula (IIa-1): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-824 que tienen la fórmula (IIa-1): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpent-1-inil)furan-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1072 que tienen la fórmula (IIa-1): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1331 que tienen la fórmula (IIa-1): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpentanoil)furan-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2278 que tienen la fórmula (IIa-1): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-824 que tienen la fórmula (IIa-2): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1063 que tienen la fórmula (IIa-2): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(4-metil)fenoxiprop-1-inil]pirrol-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1072 que tienen la fórmula (IIa-2): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)pirrol-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2278 que tienen la fórmula (IIa-2): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1344 que tienen la fórmula (IIa-2): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1331 que tienen la fórmula (IIa-2): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1330 que tienen la fórmula (IIa-2): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1329 que tienen la fórmula (IIa-2): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 7-12 que tienen la fórmula (IIa-4): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

5 Número de compuesto a modo de ejemplo 7-11 que tienen la fórmula (IIa-4): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 7-10 que tienen la fórmula (IIa-4): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

10 Número de compuesto a modo de ejemplo 7-9 que tienen la fórmula (IIa-4): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-71 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilbutil)tiofen-2-il]-1-butilo,

15 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-98 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpentil)tiofen-2-il]-1-butilo,

20 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-152 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-400 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibutil)tiofen-2-il]-1-butilo,

25 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-463 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-fluorofenoxi)butil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-479 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-metoxifenoxi)butil]tiofen-2-il}-1-butilo,

30 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-594 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-benciloxibutil)tiofen-2-il]-1-butilo,

35 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-743 que tienen la fórmula (IIa-3) monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilbut-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-756 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-fenilbut-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

40 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-770 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-824 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpent-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

45 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-833 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-fluorofenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

50 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-849 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-metoxifenil)pent-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1050 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-metilciclohexiloxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

55 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1063 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-metilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1064 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-etilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

60 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1068 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-metiltiofenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

65 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1072 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)tiofen-2-il]-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1135 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-fluorofenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1139 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[4-(4-metilfenoxi)but-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1185 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-(3-ciclohexilmetoxiprop-1-inil)tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1266 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-(4-benciloxibut-1-inil)tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1329 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-(4-ciclohexilbutanoil)tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1330 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-(4-fenilbutanoil)tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1331 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-(5-ciclohexilpentanoil)tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1344 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-(5-fenilpentanoil)tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1348 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[5-(4-fluorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1764 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-etil-4-{5-(5-ciclohexilpentil)tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1909 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-etil-4-{5-(5-ciclohexilpent-1-inil)tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2097 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-etil-4-{5-(5-ciclohexilpentanoil)tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2273 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-clorofenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2276 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-metilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2278 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2283 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-metoxifenoxil)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2284 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimetoxifenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2285 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3,5-dimetoxifenoxil)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2287 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(3-acetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo, y

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2288 que tienen la fórmula (IIa-3): monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-acetilfenoxi)prop-1-inil]tiofen-2-il}-1-butilo.

Los números de los compuestos a modo de ejemplo de los compuestos preferidos que tienen la fórmula (III) en la tabla 5 (fórmula (IIIa-1), (IIIa-2) y (IIIa-3)), la tabla 6 (fórmula (IIIb-1), (IIIb-2) y (IIIb-3)), y la tabla 8 (fórmula (IIIa-4)) incluyen:

5-19, de 5-23 a 5-32, de 5-36 a 5-45, de 5-49 a 5-58, de 5-62 a 5-71, de 5-75 a 5-84, de 5-88 a 5-102, de 5-106 a 5-156, de 5-160 a 5-214, de 5-218 a 5-268, de 5-272 a 5-321, de 5-325 a 5-334, de 5-338 a 5-347, de 5-351 a 5-360, de 5-364 a 5-373, de 5-377 a 5-386, de 5-390 a 5-404, de 5-408 a 5-458, de 5-462 a 5-513, de 5-517 a 5-526, de 5-530 a 5-544, de 5-548 a 5-598, de 5-602 a 5-657, 5-670, de 5-674 a 5-683, 5-696, de 5-700 a 5-717, de 5-721 a 5-730, de 5-734 a 5-743, de 5-747 a 5-756, de 5-760 a 5-774, de 5-778 a 5-828, de 5-832 a 5-886, de 5-890 a 5-940, de 5-944 a 5-993, de 5-997 a 5-1006, de 5-1010 a 5-1019, 5-1045, de 5-1049 a 5-1058, de 5-1062 a 5-1076, de 5-1080 a 5-1130,

ES 2 327 825 T3

de 5-1134 a 5-1185, de 5-1189 a 5-1198, de 5-1202 a 5-1208, de 5-1212 a 5-1216, de 5-1220 a 5-1270, de 5-1274 a 5-1331, de 5-1335 a 5-1344, de 5-1348 a 5-1357, de 5-1361 a 5-1370, de 5-1374 a 5-1387, de 5-1391 a 5-1400, de 5-1404 a 5-1418, de 5-1422 a 5-1472, de 5-1476 a 5-1527, de 5-1531 a 5-1540, de 5-1544 a 5-1558, de 5-1562 a 5-1612, de 5-1616 a 5-1673, de 5-1677 a 5-1686, de 5-1690 a 1-1699, de 5-1703 a 5-1712, de 5-1716 a 5-1729, de 5-1733 a 5-1744, de 5-1748 a 5-1768, de 5-1772 a 5-1793, de 5-1797 a 5-1820, de 5-1824 a 5-1846, de 5-1850 a 5-1869, 5-1872, 5-1876, 5-1880, 5-1884, de 5-1888 a 5-1892, 5-1896, 5-1900, de 5-1908 a 5-1913, de 5-1917 a 5-1939, de 5-1943 a 5-1966, de 5-1970 a 5-1991, de 5-1995 a 5-2013, 5-2017, 5-2021, 5-2025, 5-2029, 5-2033, de 5-2037 a 5-2042, de 5-2046 a 5-2068, de 5-2072 a 5-2089, 5-2093, 5-2097, 5-2101, 5-2105, 5-2109, 5-2113, 5-2117, 5-2121, 5-2125, 5-2129, 5-2133, 5-2135, de 5-2139 a 5-2158, de 5-2161 a 5-2164, de 5-2185 a 5-2346, de 5-2398 a 5-2557, de 6-9 a 6-18, de 6-22 a 6-43, de 6-47 a 6-70, de 6-74 a 6-96, de 6-100 a 6-119, 6-142, 6-146, 6-150, 6-154, de 6-158 a 6-163, de 6-167 a 6-183, de 6-185 a 6-189, de 6-193 a 6-216, de 6-220 a 6-241, de 6-245 a 6-263, 6-267, 6-271, 6-275, 6-279, 6-283, de 6-287 a 6-292, de 6-296 a 6-318, de 6-322 a 6-338, 6-343, 6-347, 6-351, 6-371, de 6-375 a 6-377, de 6-381 a 6-407, de 6-416 a 6-511, y de 8-9 a 8-12.

Los números de los compuestos a modo de ejemplo de los compuestos más preferidos incluyen:

5-19, 5-32, de 5-36 a 5-45, 5-57, de 5-62 a 5-71, 5-84, 5-88, de 5-97 a 5-100, de 5-152 a 5-154, de 5-160 a 5-214, de 5-218 a 5-227, de 5-264 a 5-268, de 5-272 a 5-321, 5-334, 5-347, 5-360, 5-373, 5-386, de 5-390 a 5-402, de 5-454 a 5-458, de 5-462 a 5-513, 5-526, de 5-530 a 5-542, de 5-594 a 5-598, de 5-602 a 5-653, 5-743, 5-756, de 5-760 a 5-768, de 5-770 a 5-774, de 5-778 a 5-828, de 5-832 a 5-886, de 5-890 a 5-940, de 5-944 a 5-993, 5-1045, 5-1058, de 5-1062 a 5-1074, de 5-1126 a 5-1130, de 5-1134 a 5-1185, 5-1198, de 5-1202 a 5-1208, de 5-1212 a 5-1214, de 5-1266 a 5-1270, de 5-1274 a 5-1331, 5-1344, de 5-1348 a 5-1357, 5-1370, de 5-1374 a 5-1387, 5-1400, de 5-1404 a 5-1416, de 5-1468 a 5-1472, de 5-1476 a 5-1527, 5-1540, de 5-1544 a 5-1556, de 5-1608 a 5-1612, de 5-1616 a 5-1666, 5-1729, 5-1742, 5-1744, de 5-1759 a 5-1767, de 5-1789 a 5-1793, de 5-1797 a 5-1818, de 5-1842 a 5-1846, 5-1900, de 5-1908 a 5-1913, de 5-1935 a 5-1939, de 5-1943 a 5-1966, de 5-1987 a 5-1991, 5-2013, 5-2017, 5-2029, 5-2033, de 5-2037 a 5-2042, de 5-2064 a 5-2068, de 5-2072 a 5-2089, 5-2093, 5-2097, 5-2101, 5-2105, 5-2109, 5-2129, 5-2133, 5-2135, de 5-2185 a 5-2346, de 5-2398 a 5-2557, de 6-11 a 6-18, de 6-39 a 6-43, de 6-47 a 6-70, de 6-185 a 6-189, de 6-193 a 6-216, de 6-287 a 6-292, 6-338, 6-343, 6-347, 6-351, de 6-416 a 6-511, y de 8-9 a 8-12.

Los números de los compuestos a modo de ejemplo de los compuestos más preferidos incluyen:

5-45, 5-71, 5-84, 5-88, de 5-97 a 5-100, de 5-152 a 5-154, de 5-160 a 5-206, de 5-209 a 5-212, de 5-264 a 5-266, 5-334, 5-373, 5-386, de 5-390 a 5-402, de 5-454 a 5-458, de 5-462 a 5-485, 5-509, 5-510, 5-513, 5-526, de 5-530 a 5-542, de 5-594 a 5-598, de 5-602 a 5-613, 5-649, 5-650, 5-743, 5-756, de 5-760 a 5-768, de 5-770 a 5-772, de 5-824 a 5-828, de 5-832 a 5-884, 5-936, 5-1045, 5-1058, de 5-1062 a 5-1074, de 5-1126 a 5-1130, de 5-1134 a 5-1145, de 5-1148 a 5-1151, 5-1162, 5-1163, de 5-1179 a 5-1182, 5-1185, 5-1198, de 5-1202 a 5-1208, 5-1212, 5-1213, 5-1214, de 5-1266 a 5-1270, de 5-1274 a 5-1285, de 5-1288 a 5-1291, de 5-1319 a 5-1322, de 5-1329 a 5-1331, 5-1344, de 5-1348 a 5-1357, 5-1370, 5-1387, 5-1400, de 5-1404 a 5-1416, de 5-1468 a 5-1472, de 5-1476 a 5-1487, de 5-1490 a 5-1493, 5-1504, 5-1505, de 5-1521 a 5-1524, 5-1527, 5-1540, de 5-1544 a 5-1556, de 5-1608 a 5-1612, de 5-1616 a 5-1627, 5-1663, 5-1664, 5-1729, 5-1742, 5-1744, de 5-1761 a 5-1766, de 5-1789 a 5-1791, de 5-1815 a 5-1818, 5-1900, 5-1909, 5-1962, de 5-2064 a 5-2066, 5-2089, 5-2093, 5-2097, 5-2105, 5-2133, de 5-2216 a 5-2288, de 5-2290 a 5-2346, de 5-2398 a 5-2557, y de 8-9 a 8-12.

Los números de los compuestos a modo de ejemplo de los compuestos aún más preferidos incluyen:

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-84 que tiene la fórmula (IIIa-1): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-fenilpentil)furan-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-770 que tiene la fórmula (IIIa-1): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-824 que tiene la fórmula (IIIa-1): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-fenilpent-1-inil)furan-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1063 que tiene la fórmula (IIIa-1): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[3-(4-metilfenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1072 que tiene la fórmula (IIIa-1): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1331 que tiene la fórmula (IIIa-1): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-ciclohexilpentanoil)furan-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2278 que tiene la fórmula (IIIa-1): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}pentilfosfónico,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-834 que tiene la fórmula (IIIa-1): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(4-clorofenil)pent-1-inil]furan-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-846 que tiene la fórmula (IIIa-1): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(3-trifluorometilfenil)pent-1-inil]furan-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1065 que tiene la fórmula (IIIa-1): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[3-(4-trifluorometilfenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2273 que tiene la fórmula (IIIa-1): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[3-(4-clorofenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2280 que tiene la fórmula (IIIa-1): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[3-(3-trifluorometilfenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2284 que tiene la fórmula (IIIa-1): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[3-(3,4-dimetoxifenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-824 que tiene la fórmula (IIIa-2): ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1063 que tiene la fórmula (IIIa-2): ácido 3-amino-3-metil-5-{1-metil-5-[3-(4-metil)fenoxi]prop-1-inil}pirrol-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1072 que tiene la fórmula (IIIa-2): ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2278 que tiene la fórmula (IIIa-2): ácido 3-amino-3-metil-5-{1-metil-5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-84 que tiene la fórmula (IIIa-2): ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-fenilpentil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1344 que tiene la fórmula (IIIa-2): ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2332 que tiene la fórmula (IIIa-2): ácido 3-amino-3-metil-5-{1-metil-5-[5-(4-clorofenil)pentanoil]pirrol-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2338 que tiene la fórmula (IIIa-2): ácido 3-amino-3-metil-5-{1-metil-5-[5-(3-trifluorometilfenil)pentanoil]pirrol-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1331 que tiene la fórmula (IIIa-2): ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1330 que tiene la fórmula (IIIa-2): ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1329 que tiene la fórmula (IIIa-2): ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 8-12 que tiene la fórmula (IIIa-4): ácido 3-amino-3-metil-5-[1-etil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 8-11 que tiene la fórmula (IIIa-4): ácido 3-amino-3-metil-5-[1-etil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 8-10 que tiene la fórmula (IIIa-4): ácido 3-amino-3-metil-5-[1-etil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 8-9 que tiene la fórmula (IIIa-4): ácido 3-amino-3-metil-5-[1-etil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-71 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-ciclohexilbutil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-84 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-fenilbutil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-98 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-ciclohexilpentil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

5 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-152 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-fenilpentil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-210 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(6-ciclohexilhexil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

10 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-264 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(6-fenilhexil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

15 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-373 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(3-ciclohexiloxipropil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-386 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(3-fenoxipropil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

20 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-400 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-ciclohexiloxibutil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-454 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-fenoxibutil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

25 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-509 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-ciclohexiloxipentil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-510 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-fenoxipentil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

30 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-513 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(3-ciclohexilmetoxipropil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

35 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1329 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-ciclohexilbutanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1330 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-fenilbutanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

40 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1331 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-ciclohexilpentanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1344 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-fenilpentanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

45 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1357 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(6-ciclohexilhexanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

50 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1370 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(6-fenilhexanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1387 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(3-ciclohexiloxipropanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

55 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1400 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(3-fenoxipropanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1414 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-ciclohexiloxibutanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

60 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1468 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-fenoxibutanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

65 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1523 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-ciclohexiloxipentanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1524 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-fenoxipentanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1527 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(3-ciclohexilmetoxipropanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

5 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1729 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-ciclohexilmetoxifenil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1742 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-ciclohexiletoxifenil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

10 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1744 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-benciloxifenil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

15 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1761 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-etil-5-[5-(4-ciclohexilbutil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1764 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-etil-5-[5-(5-ciclohexilpentil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

20 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1816 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-etil-5-[5-(6-ciclohexilhexil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2089 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-etil-5-[5-(4-ciclohexilbutanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

25 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2097 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-etil-5-[5-(5-ciclohexilpentanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico, y

30 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2105 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-etil-5-[5-(6-ciclohexilhexanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico, y

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-463 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[4-(4-fluorofenoxi)butil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

35 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-479 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[4-(4-metoxifenoxi)butil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-594 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-benciloxibutil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

40 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1348 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(4-fluorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

45 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1349 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(4-metilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1350 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(4-etilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

50 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1351 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(4-trifluorometilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1352 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(4-metoxifenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

55 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1353 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(4-etoxifenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

60 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1354 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(4-metiltiofenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1476 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[4-(3-fluorofenoxi)butanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

65 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1477 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[9-(4-fluorofenoxi)butanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1478 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[4-(4-clorofenoxi)butanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1480 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[4-(3-metilfenoxi)butanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

5 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1481 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[4-(4-metilfenoxi)butanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1490 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[4-(3-trifluorometilfenoxi)butanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

10 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1491 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[4-(4-trifluorometilfenoxi)butanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1492 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[4-(3-metoxifenoxi)butanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

15 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1493 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[4-(4-metoxifenoxi)butanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

20 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1504 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[4-(3-metiltiofenoxi)butanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1505 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[4-(4-metiltiofenoxi)butanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

25 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1521 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[4-(3,4-dimetilfenoxi)butanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1522 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[4-(3,5-dimetilfenoxi)butanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

30 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2093 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-etil-5-[5-(4-fenilbutanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

35 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2101 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-etil-5-[5-(5-fenilpentanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2109 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-etil-5-[5-(6-fenilhexanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

40 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2328 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(3-fluorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2329 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(3,4-difluorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

45 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2330 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(3,5-difluorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

50 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2331 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(3-clorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2332 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(4-clorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

55 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2333 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(3,4-diclorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2334 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(3,5-diclorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

60 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2335 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(3-metilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

65 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2336 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(3,4-dimetilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2337 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(3,5-dimetilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2338 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(3-trifluorometilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

5 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2339 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(3,4-ditrifluorometilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2340 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(3,5-ditrifluorometilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

10 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2341 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(3-metoxifenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

15 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2342 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(3,4-dimetoxifenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2343 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(3,5-dimetoxifenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

20 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2344 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(3,4,5-trimetoxifenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2345 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(3-acetilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico, y

25 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2346 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(4-acetilfenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico.

Los números de compuestos a modo de ejemplo de los compuestos más preferidos incluyen:

30 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-84 que tiene la fórmula (IIIa-1): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-fenilpentil)furan-2-il]pentilfosfónico,

35 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-770 que tiene la fórmula (IIIa-1): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-824 que tiene la fórmula (IIIa-1): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-fenilpent-1-inil)furan-2-il]pentilfosfónico,

40 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1072 que tiene la fórmula (IIIa-1): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]pentilfosfónico,

45 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1331 que tiene la fórmula (IIIa-1): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-ciclohexilpentanoil)furan-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2278 que tiene la fórmula (IIIa-1): ácido 3-amino-3-metil-5-{3-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}pentilfosfónico,

50 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-824 que tiene la fórmula (IIIa-2): ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1063 que tiene la fórmula (IIIa-2): ácido 3-amino-3-metil-5-{1-metil-5-[3-(4-metil)fenoxiprop-1-inil]pirrol-2-il}pentilfosfónico,

55 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1072 que tiene la fórmula (IIIa-2): ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

60 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2278 que tiene la fórmula (IIIa-2): ácido 3-amino-3-metil-5-{1-metil-5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1344 que tiene la fórmula (IIIa-2): ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

65 Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1331 que tiene la fórmula (IIIa-2): ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1330 que tiene la fórmula (IIIa-2): ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

ES 2 327 825 T3

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1329 que tiene la fórmula (IIIa-2): ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 8-12 que tiene la fórmula (IIIa-4): ácido 3-amino-3-metil-5-[1-etil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 8-11 que tiene la fórmula (IIIa-4): ácido 3-amino-3-metil-5-[1-etil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 8-10 que tiene la fórmula (IIIa-4): ácido 3-amino-3-metil-5-[1-etil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 8-9 que tiene la fórmula (IIIa-4): ácido 3-amino-3-metil-5-[1-etil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-71 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-ciclohexilbutil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-98 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-ciclohexilpentil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-152 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-fenilpentil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-400 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-ciclohexiloxibutil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-463 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[4-(4-fluorofenoxi)butil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-479 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[4-(4-metoxifenoxi)butil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-594 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-benciloxibutil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1329 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-ciclohexilbutanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1330 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-fenilbutanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1331 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-ciclohexilpentanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1344 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-fenilpentanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1348 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[5-(4-fluorofenil)pentanoil]tiofen-2-il}pentilfosfónico,

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-1764 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-etil-5-[5-(5-ciclohexilpentil)tiofen-2-il]pentilfosfónico, y

Número de compuesto a modo de ejemplo 5-2097 que tiene la fórmula (IIIa-3): ácido 3-amino-3-etil-5-[5-(5-ciclohexilpentanoil)tiofen-2-il]pentilfosfónico.

Modo de llevar a cabo la invención

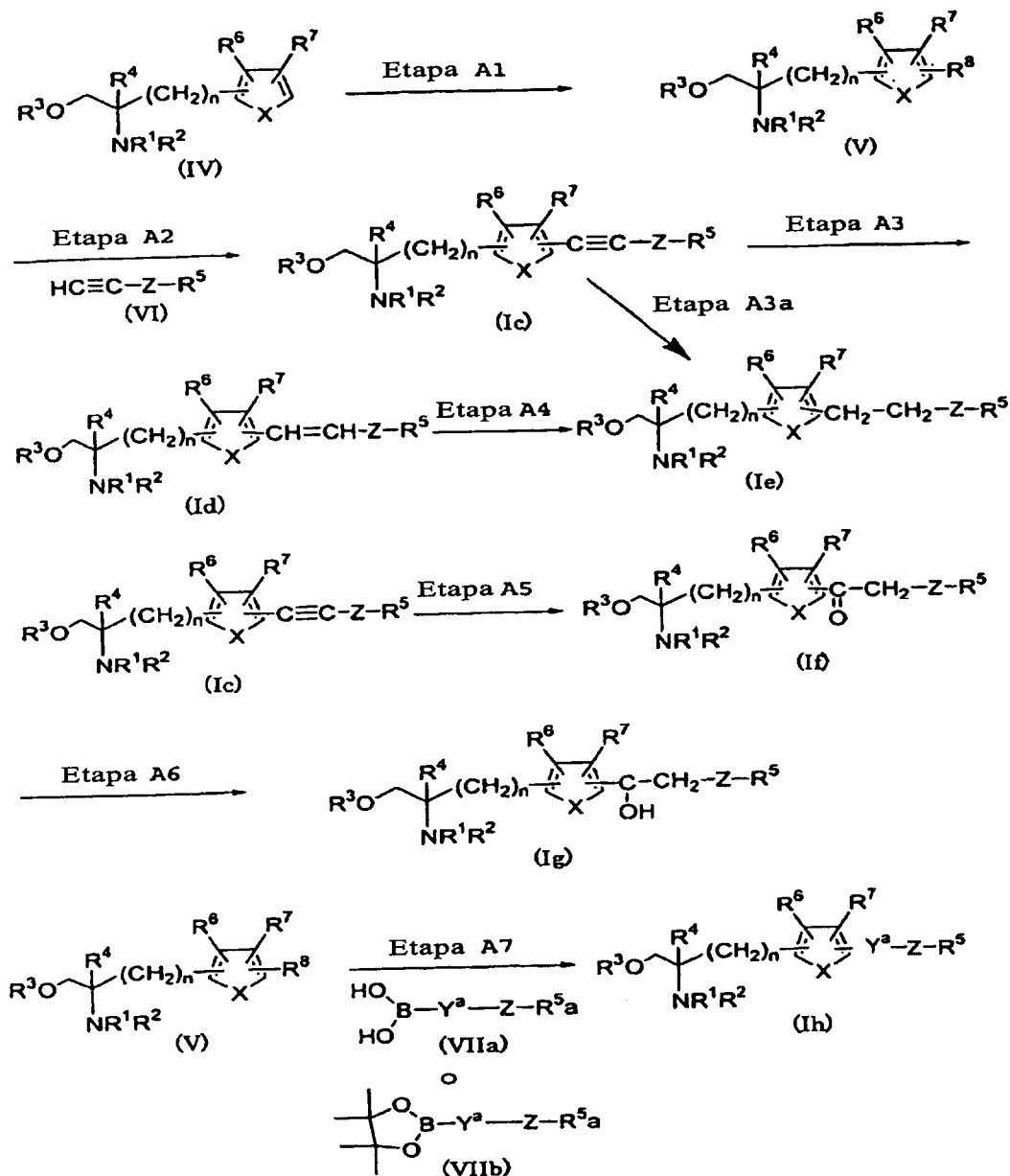
Los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III) de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos a partir de ahora en el presente documento.

Procedimiento A

El procedimiento A es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) que incluye los compuestos de fórmula (Ic) en los que Y es un grupo etnileno, los compuestos de fórmula (Id) en los que Y es un grupo vinileno, los compuestos de fórmula (Ie) en los que Y es un grupo etileno, los compuestos de fórmula (If) en los

que Y es un grupo de fórmula $-\text{CO}-\text{CH}_2-$, los compuestos de fórmula (Ig) en los que Y es un grupo de fórmula $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ y los compuestos de fórmula (Ih) en los que Y es un grupo fenileno o un grupo fenileno sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de halógeno y un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Procedimiento A



En el anterior esquema de reacción $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{X}, \text{Z}$, y n tienen los mismos significados que los indicados anteriormente en el presente documento. R^8 representa un átomo de bromo o yodo. R^{5a} representa los mismos significados que los indicados para R^5 o es un grupo que corresponde a R^5 en el que éste puede tener uno o más grupos amino, hidroxilo, y/o carboxilo protegidos cuando el grupo R^5 tiene uno o más grupos amino, hidroxilo y/o carboxilo. El anillo Y^a representa un grupo arilo o un grupo arilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre los sustituyentes del grupo (a).

El grupo protector del grupo amino en la definición de R^{5a} no está particularmente restringido, con la condición de que el grupo protector del grupo amino se pueda usar generalmente en química orgánica. El grupo protector del grupo amino es preferiblemente un grupo alcoxicarbonilo inferior y lo más preferible un grupo terc-butoxicarbonilo.

El grupo protector del grupo hidroxilo en la definición de R^5_a no está particularmente restringido, con la condición de que el grupo protector del grupo hidroxilo se pueda usar generalmente en química orgánica y, por ejemplo, y tiene los mismos significados que los indicados en la definición del “grupo protector general en las reacciones químicas relacionadas con el éster de un grupo hidroxilo”. El grupo protector del grupo hidroxilo es preferiblemente un grupo acilo alifático C_1-C_6 , un grupo acilo aromático, un grupo alcoxi C_1-C_6 carbonilo o un grupo (C_1-C_6 alcoxi)metilo; más preferiblemente un grupo acilo alifático C_1-C_6 o un grupo (C_1-C_6 alcoxi)metilo y los más preferible un grupo acetilo o metoximetilo.

El grupo protector del grupo carboxilo en la definición de R^5_a no está particularmente restringido, con la condición de que el grupo protector del grupo carboxilo se pueda usar generalmente en química orgánica, y tenga, por ejemplo, los mismos significados que los indicados en la definición del “grupo protector general en las reacciones químicas relacionadas con el éster de un grupo carboxilo”. El grupo protector del grupo carboxilo es preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y lo más preferible un grupo metilo.

Etapa A1

La Etapa A1 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (V). La Etapa A1 se lleva a cabo mediante la reacción de un compuesto de fórmula general (IV) con un agente bromante o yodante en presencia o ausencia de una base en un disolvente inerte.

El disolvente inerte empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción, por ejemplo, pueda ser un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o diclorobenceno, tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol)dimetil éter; o una amida tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, o triamida hexametilfosfórica. En la reacción de bromación el disolvente inerte es preferiblemente una amida (lo más preferible N,N-dimetilformamida). En la reacción de yodación el disolvente inerte es preferiblemente un hidrocarburo halogenado (lo más preferible diclorometano o cloroformo).

El reactivo bromante empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido y, por ejemplo, puede ser un reactivo bromante descrito en “Comprehensive Organic Transformation” (Larlock, VCH, página de 316 a 317). El reactivo bromante preferido es N-bromosuccinimida.

El reactivo yodante empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido y, por ejemplo, puede ser un reactivo yodante descrito en “Comprehensive Organic Transformation” (Larlock, VCH, página de 317 a 318). El reactivo yodante preferido es yodo.

La base empleada en la reacción anterior no está particularmente restringida con la condición de que no tenga efecto adverso sobre otro(s) sustituyente(s) diferente(s) de los átomos de halógeno, y puede ser, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, o carbonato de potasio; un hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, o hidrogenocarbonato de potasio; un alcóxido metálico tal como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, o terc-butóxido de potasio, una amina orgánica tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 2,6-lutidina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); o una base organometálica tal como butilitio, diisopropilamida de litio (LDA) o bis(trimetilsilil)amida de litio; o una combinación de las bases indicadas anteriormente en el presente documento. La base es preferiblemente una amina orgánica (lo más preferible piridina).

La temperatura de reacción depende del material de partida, el reactivo bromante o yodante, el disolvente y similares empleados en la reacción anterior y está generalmente entre -78°C y 150°C , preferiblemente entre -20°C y 100°C (lo más preferible entre 0°C y 60°C).

El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción, el material de partida, el reactivo y el disolvente empleados en la reacción anterior y es generalmente de 5 minutos a 60 horas, preferiblemente de 15 minutos a 24 horas (lo más preferible de 30 minutos a 4 horas).

Tras la reacción, el compuesto deseado de la Etapa A1 y los de las etapas A2-A7 descritos a continuación en el presente documento se pueden aislar de la mezcla de reacción mediante tratamientos convencionales, por ejemplo, la neutralización de la mezcla de reacción, si es necesario, o la filtración de la mezcla de reacción cuando está presente material insoluble en la mezcla de reacción, la adición de un disolvente inmiscible con el agua tal como acetato de etilo a la solución o al filtrado neutralizados, lavado de la capa orgánica resultante con agua, separación de la capa orgánica que contiene el compuesto deseado secado de la capa orgánica en sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro o similar, y a continuación evaporación del disolvente orgánico para dar el producto deseado. El producto obtenido de esta manera, si es necesario, se purifica adicionalmente mediante tratamientos convencionales, por ejemplo mediante recristalización y reprecipitación, o procedimientos convencionales en la química orgánica, por ejemplo, cromatografía en columna de absorción usando un vehículo tal como gel de sílice, alúmina, o Florisil constituido por gel de magnesio y sílice; cromatografía en columna de partición usando un absorbente sintético tal como Sephadex LH-20 (producto de Pharmacia Co., Ltd), Amberlite XAD-11 (producto de Rohm & Hass Co., Ltd), o Diaion HP-20 (producto de

Mitsubishi Co., Ltd); cromatografía de intercambio iónico; cromatografía en columna en fase normal o fase inversa usando gel de sílice o gel de sílice alquilada (preferiblemente cromatografía en columna líquida de alto rendimiento); o una combinación apropiada de estas técnicas cromatográficas; y elución usando un disolvente apropiado para aislar y purificar el producto deseado.

Etapas A2

La Etapa A2 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (Ic). La Etapa A2 se lleva a cabo mediante la reacción de acoplamiento de Sonogashira de un compuesto de fórmula general (V) con un compuesto de fórmula (VI) en presencia de una base y un catalizador de paladio en un disolvente inerte en una atmósfera de nitrógeno, seguido por la eliminación, si es necesario, de uno o más grupos protectores del grupo hidroxilo, amino y/o carboxilo.

El disolvente inerte empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y, por ejemplo, es un hidrocarburo alifático tal como hexano, heptano, ligroína, o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o diclorobenceno; un éster tal como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, o carbonato de dietilo; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol) dimetil éter; una cetona tal como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, isoforona, o ciclohexanona; un nitrilo tal como acetonitrilo o isobutironitrilo; una amida tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, o triamida hexametilfosfórica; un sulfóxido tal como dimetil sulfóxido o una sulfona tal como sulfolano. El disolvente inerte es preferentemente un éter, una amida o un sulfóxido (lo más preferible un éter o amida). En algunos casos, la presencia de una pequeña cantidad de agua en el disolvente puede potenciar la velocidad de la reacción.

La base empleada en la reacción anterior no está particularmente restringida con la condición de que se pueda usar generalmente para la reacción de acoplamiento de Sonogashira y, por ejemplo, es un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, o carbonato de potasio; un hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, o hidrogenocarbonato de potasio; un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de litio, hidruro de sodio, o hidruro de potasio; un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio; un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, o terc-butóxido de potasio; o una amina orgánica tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La base es preferiblemente una amina orgánica (lo más preferible trietilamina).

El catalizador de paladio empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que se pueda usar generalmente en la reacción de acoplamiento de Sonogashira, y, por ejemplo, puede ser una sal de paladio tal como acetato de paladio, cloruro de paladio, carbonato de paladio; un complejo de sal de paladio tal como complejo de diclorobis(trifenilfosfina)paladio que está complejado mediante un ligando; o paladio-carbón activo. Además, el yoduro de cobre (I) y o el cloruro de benciltrietilamonio como reactivo de adición pueden aumentar el rendimiento del producto deseado.

La temperatura de reacción depende del material de partida, la base, el disolvente y similares empleados en la reacción anterior y está generalmente entre -20°C y 200°C (preferiblemente entre 0°C y 120°C).

El tiempo de reacción depende del material de partida, la base, el disolvente, la temperatura de reacción y similares empleados en la reacción anterior y es generalmente de 5 minutos a 48 horas (preferiblemente de 15 minutos a 24 horas).

La eliminación de los grupos protectores del grupo hidroxilo, amino y/o carboxilo en R¹, R², y R³, se lleva a cabo mediante el mismo procedimiento que se indica a partir de ahora en el presente documento para la eliminación del grupo protector en la Etapa A7.

Si es necesario, el producto deseado (Ic) de la Etapa A2 se puede aislar y purificar mediante los procedimientos convencionales, por ejemplo, recristalización o reprecipitación o mediante los procedimientos de purificación convencionales en la química orgánica, por ejemplo, una combinación apropiada de diversas técnicas cromatográficas y elución usando un disolvente apropiado.

Etapas A3

La Etapa A3 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (Id). La Etapa A3 se lleva a cabo mediante una reacción de reducción (preferiblemente reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno) de un compuesto de fórmula general (Ic) en un disolvente inerte, seguido por la eliminación, si es necesario, de uno o más grupos protectores del grupo hidroxilo, amino y/o carboxilo. La eliminación de dicho grupo protector se lleva a cabo mediante el mismo procedimiento que el indicado a partir de ahora en el presente documento para la eliminación del grupo protector en la Etapa A7.

El disolvente inerte empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y, por ejemplo, es un hidrocarburo alifático tal como hexano, heptano, ligroína, o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o diclorobenceno; un éster tal como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, o carbonato de dietilo; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, di(etilenglicol)dimetil éter; un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, di(etilenglicol), glicerina, octanol, ciclohexanol, o metil celosolva; un ácido orgánico tal como ácido acético o ácido clorhídrico; agua; o una mezcla de agua y un disolvente indicado anteriormente en el presente documento. El disolvente inerte es preferiblemente un éter o alcohol (lo más preferible metanol).

El catalizador empleado en la anterior reducción catalítica no está particularmente restringido con la condición de que se pueda usar generalmente para la reducción de un triple enlace a un doble enlace, y preferiblemente es un catalizador de tipo paladio tal como carbonato de paladio-calcio, óxido de paladio-aluminio, paladio-carbón activo, o sulfato de paladio-bario, o un catalizador de tipo rodio tal como óxido de rodio-aluminio. El catalizador más preferido es carbonato de paladio-calcio. Además, el catalizador empleado en la reacción anterior se puede desactivar mediante la adición de un compuesto aromático básico tal como piridina o quinolina; o una amina tal como amonio o trietilamina (preferiblemente quinolina) en el disolvente con el fin de llevar a cabo la reducción de un grupo etinileno a un grupo vinileno y evitar la reducción de un grupo etinileno a un grupo etileno.

La presión de hidrógeno no está particularmente restringida. Está generalmente entre 1 y 10 presiones atmosféricas, y preferiblemente 1 presión atmosférica.

La temperatura de reacción depende del material de partida, el catalizador, el disolvente y similares empleados en la reacción anterior y está generalmente entre -20°C y 200°C, preferiblemente entre 0°C y 100°C).

El tiempo de reacción depende del material de partida, el catalizador, el disolvente, la temperatura de reacción, y similares empleados en la reacción anterior y es generalmente de 5 minutos a 96 horas (preferiblemente de 15 minutos a 72 horas).

Si es necesario, el producto deseado (Id) de la Etapa A3 se puede aislar y purificar mediante los procedimientos convencionales, por ejemplo, recristalización o reprecipitación, o mediante los procedimientos de purificación convencionales en la química orgánica, por ejemplo, una combinación apropiada de diversas técnicas cromatográficas y elución usando un disolvente apropiado.

Etapa A4

La Etapa A4 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (Ie). La Etapa A4 se lleva a cabo mediante una reacción de reducción (preferiblemente reducción catalítica en atmósfera de hidrógeno) de un compuesto de fórmula general (Id) en un disolvente inerte, seguido por la eliminación, si es necesario, de uno o más grupos protectores del grupo hidroxilo, amino y/o carboxilo. La eliminación de dicho grupo protector se lleva a cabo mediante el mismo procedimiento que el indicado a partir de ahora en el presente documento para la eliminación del grupo protector en la Etapa A7.

El disolvente inerte empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y, por ejemplo, puede ser el mismo disolvente que el indicado en la Etapa A3 anteriormente en el presente documento. El disolvente inerte es preferiblemente un éster, éter o alcohol (lo más preferible acetato de etilo o metanol).

El catalizador empleado en la reducción catalítica anterior no está particularmente restringido con la condición de que se pueda usar para las reducciones catalíticas y, por ejemplo, puede ser una mezcla de un compuesto de paladio tal como paladio-carbón activo, negro de paladio, hidróxido de paladio, o sulfato de paladio-bario; un compuesto de platino tal como óxido de platino o negro de platino; una mezcla de un compuesto de rodio tal como óxido de rodio-aluminio o cloruro de trifenílfosfina-rodio; o un tipo de níquel tal como níquel Raney.

La presión de hidrógeno no está particularmente restringida. Está generalmente entre 1 y 10 presiones atmosféricas, y preferiblemente 1 presión atmosférica.

La temperatura de reacción depende del material de partida, el catalizador, el disolvente y similares empleados en la reacción anterior y está generalmente entre -20°C y 200°C, preferiblemente entre 0°C y 100°C).

El tiempo de reacción depende del material de partida, el catalizador, el disolvente, la temperatura de reacción, y similares empleados en la reacción anterior y es generalmente de 5 minutos a 96 horas (preferiblemente de 15 minutos a 72 horas).

Si es necesario, el producto deseado (Ie) de la Etapa A4 se puede aislar y purificar mediante los procedimientos convencionales, por ejemplo, recristalización o reprecipitación, o mediante los procedimientos de purificación con-

ES 2 327 825 T3

vencionales en la química orgánica, por ejemplo, una combinación apropiada de diversas técnicas cromatográficas y elución usando un disolvente apropiado.

5 Etapa A3a

La Etapa A3a es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (Ie) sin emplear las dos etapas de la Etapa A3 y la Etapa A4. La Etapa A3a se lleva a cabo mediante una reacción de reducción (preferiblemente reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno) de un compuesto de fórmula general (Ic) en un
10 disolvente inerte, seguido por la eliminación, si es necesario, de uno o más grupos protectores del grupo hidroxilo, amino y/o carboxilo.

El disolvente inerte y el catalizador empleados en la reacción de reducción anterior no están particularmente restringidos con la condición de que se puedan usar generalmente en las reacciones de reducción catalítica, y pueden
15 ser el mismo disolvente y catalizador que los indicados en la Etapa A4.

La presión de hidrógeno no está particularmente restringida. Está generalmente entre 1 y 10 presiones atmosféricas, y preferiblemente 1 presión atmosférica.

20 La temperatura de reacción depende del material de partida, el catalizador, el disolvente y similares empleados en la reacción anterior y está generalmente entre -20°C y 200°C, (preferiblemente entre 0°C y 100°C).

El tiempo de reacción depende del material de partida, el catalizador, el disolvente, la temperatura de reacción, y similares empleados en la reacción anterior y es generalmente de 5 minutos a 96 horas (preferiblemente de 15 minutos
25 a 72 horas).

Etapa A5

30 La Etapa A5 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (If). La Etapa A5 se lleva a cabo mediante una reacción de adición de agua con un compuesto de fórmula general (Ic) en un disolvente inerte, usando un catalizador ácido, seguido por la eliminación, si es necesario, de uno o más grupos protectores del grupo hidroxilo, amino y/o carboxilo. La eliminación de dicho grupo protector se lleva a cabo mediante el mismo procedimiento que el indicado a partir de ahora en el presente documento para la eliminación del grupo protector en
35 la Etapa A7.

El disolvente inerte empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y, por ejemplo, es un hidrocarburo alifático tal como hexano, heptano, ligroína, o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o diclorobenceno; un éster tal como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, o carbonato de dietilo; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol) dimetil éter; un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, di(etilenglicol), glicerina, octanol, ciclohexanol, o metil celosolva; una cetona tal como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, isoforona, o ciclohexanona; agua; o una mezcla de los disolventes indicados anteriormente en el presente documento.
40 El disolvente inerte es preferiblemente un alcohol.

El catalizador ácido empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que se pueda usar generalmente como catalizador ácido y puede ser un ácido de Brønsted, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, o ácido fosfórico; un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido trifluoroacético, o ácido trifluorometanosulfónico; o, por ejemplo, un ácido de Lewis tal como cloruro de zinc, tetracloruro de estaño, tricloruro de boro, trifluoruro de boro, o tribromuro de boro; o una resina de intercambio de iones ácidos. El catalizador ácido es preferiblemente un ácido inorgánico.
45

La temperatura de reacción depende del material de partida, el catalizador, el disolvente y similares empleados en la reacción anterior y está generalmente entre -20°C y 200°C, (preferiblemente entre 0°C y 100°C).

El tiempo de reacción depende del material de partida, el catalizador, el disolvente, la temperatura de reacción, y similares empleados en la reacción anterior y es generalmente de 5 minutos a 96 horas (preferiblemente de 15 minutos
60 a 72 horas).

Etapa A6

65 La Etapa A6 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (Ig). La Etapa A6 se lleva a cabo mediante reducción del grupo CO de un compuesto de fórmula general (If) a un grupo -CH(OH) en un disolvente inerte, seguido por la eliminación, si es necesario, de uno o más grupos protectores del grupo hidroxilo,

amino y/o carboxilo. La eliminación de dicho grupo protector se lleva a cabo mediante el mismo procedimiento que el indicado a partir de ahora en el presente documento para la eliminación del grupo protector en la Etapa A7.

El disolvente inerte empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y, por ejemplo, es un hidrocarburo alifático tal como hexano, heptano, ligroína, o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, o tetracloruro de carbono; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol)dimetil éter; un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, di(etilenglicol), glicerina, octanol, ciclohexanol, o metil celosolva. El disolvente inerte es preferiblemente un éter o alcohol (lo más preferible metanol o etanol).

El agente reductor empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que pueda reducir un grupo CO a un grupo CH(OH) y, por ejemplo, es un borohidruro de metal alcalino tal como borohidruro de sodio, borohidruro de litio, o cianoborohidruro de sodio; o un compuesto de hidruro de aluminio tal como hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de aluminio litio, o hidruro de trietoxialuminio litio. El agente reductor es preferiblemente un borohidruro de metal alcalino (lo más preferible borohidruro de sodio).

La temperatura de reacción depende del material de partida, el catalizador, el disolvente y similares empleados en la reacción anterior y está generalmente entre -10°C y 100°C, (preferiblemente entre -20°C y 20°C).

El tiempo de reacción depende del material de partida, el catalizador, el disolvente, la temperatura de reacción, y similares empleados en la reacción anterior y es generalmente de 10 minutos a 48 horas (preferiblemente de 30 minutos a 12 horas).

Etapa A7

La Etapa A7 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (Ih). La Etapa A7 se lleva a cabo mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki de un compuesto de fórmula general (V) con un compuesto de fórmula general (VIIa) o (VIIb), seguido por la eliminación, si es necesario, de uno o más grupos protectores del grupo hidroxilo, amino y/o carboxilo.

La temperatura de reacción depende del material de partida, el catalizador, el disolvente y similares empleados en la reacción anterior y está generalmente entre 0°C y 150°C, (preferiblemente entre 10°C y 100°C).

El tiempo de reacción depende del material de partida, el catalizador, el disolvente, la temperatura de reacción, y similares empleados en la reacción anterior y es generalmente de 15 minutos a 24 horas (preferiblemente de 30 minutos a 12 horas).

El disolvente, la base y el catalizador de paladio empleados en la reacción anterior son los mismos que los indicados para la reacción de acoplamiento de Sonogashira en la Etapa A2 anteriormente en el presente documento.

Si es necesario, el producto deseado (Ih) de la Etapa A7 se puede aislar y purificar mediante los procedimientos convencionales, por ejemplo recristalización o reprecipitación, o mediante los procedimientos de purificación convencionales en la química orgánica, por ejemplo, una combinación apropiada de diversas técnicas cromatográficas y elución usando un disolvente apropiado.

Las condiciones de reacción para eliminar el grupo protector dependen del grupo protector del grupo hidroxilo, amino y/o carboxilo. La reacción de eliminación de estos grupos protectores se puede llevar a cabo mediante los procedimientos conocidos por las personas expertas en química orgánica, por ejemplo, indicados por T.W. Green (Protective groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons) y J.F.W. McOmis (Protective groups in Organic Chemistry, Plenum Press) y, por ejemplo, se pueden llevar a cabo mediante los siguientes procedimientos.

Cuando el grupo protector del grupo amino es un grupo sililo, se puede eliminar normalmente dicho grupo protector mediante el tratamiento con un compuesto que puede producir iones fluoruro, tal como fluoruro de tetrabutilamonio, ácido fluorhídrico, ácido fluorhídrico-piridina, o fluoruro de potasio.

El disolvente inerte empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y, por ejemplo, es preferiblemente un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol)dimetil éter.

La temperatura de reacción y el tiempo de reacción no están particularmente restringidos y están generalmente entre 0°C y 50°C y entre 10 minutos y 18 horas.

Cuando el grupo protector del grupo amino es un grupo acilo alifático, acilo aromático, o alcocarbonilo o un grupo metileno sustituido que puede formar una base de Schiff, dicho grupo protector se puede eliminar mediante el tratamiento con una base o ácido en presencia de un disolvente que contiene agua.

El ácido empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y se puede usar generalmente como un ácido, y, es por ejemplo, un ácido inorgánico tal como ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido fosfórico o ácido nítrico y preferiblemente ácido clorhídrico.

La base empleada en la reacción anterior no está particularmente restringida con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y se pueda usar generalmente como una base, y, por ejemplo, es un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, o carbonato de potasio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio; un alcóxido metálico tal como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, o terc-butóxido de potasio; o una forma de amonio tal como disolución acuosa de amonio, o amonio concentrado en metanol, y es preferiblemente un hidróxido de metal alcalino.

El disolvente inerte empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que se pueda usar generalmente en las reacciones de hidrólisis y, por ejemplo, es un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, di(etilenglicol), glicerina, octanol, ciclohexanol, o metil celosolva; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol)dimetil éter; agua; o una mezcla de agua y un disolvente indicado anteriormente en el presente documento. El disolvente inerte es preferiblemente una mezcla de un éter o alcohol y agua (lo más preferible una mezcla de tetrahydrofurano, dioxano, etanol o metanol y agua).

La temperatura de reacción y el tiempo de reacción dependen del material de partida, el disolvente, el ácido o base y similares empleados en la reacción anterior y no están particularmente restringidos. Están generalmente entre 0°C y 150°C y entre 1 hora y 10 horas respectivamente con el fin de evitar reacciones secundarias.

Cuando el grupo protector del grupo amino es un grupo aralquilo o aralquiloxicarbonilo dicho grupo protector se puede eliminar usualmente mediante el tratamiento con un agente reductor (preferiblemente mediante reducción catalítica en presencia de un catalizador a temperatura ambiente) o un agente oxidante en un disolvente inerte.

El disolvente inerte empleado en la reducción catalítica anterior no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y, por ejemplo, es un hidrocarburo alifático tal como hexano, heptano, ligroína, o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como tolueno, benceno, o xileno; un éster tal como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, o carbonato de dietilo; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol)dimetil éter; un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, di(etilenglicol), glicerina, octanol, ciclohexanol, o metil celosolva; un ácido orgánico tal como ácido acético; agua; o una mezcla de agua y un disolvente indicado anteriormente en el presente documento. El disolvente inerte es preferiblemente un alcohol, éter, ácido orgánico o agua (lo más preferible un alcohol o ácido orgánico).

El catalizador empleado en la reducción catalítica anterior no está particularmente restringido con la condición de que se pueda usar generalmente, y es preferiblemente paladio-carbón activo, níquel Raney, óxido de platino, negro de platino, óxido de rodio-aluminio, cloruro de trifenilfosfina-rodio o sulfato de paladio-bario.

La presión de hidrógeno no está particularmente restringida. Está generalmente entre 1 y 10 presiones atmosféricas.

La temperatura de reacción y el tiempo de reacción dependen del material de partida, el catalizador, el disolvente y similares empleados en la reacción anterior y están generalmente entre 0°C y 100°C y entre 5 minutos y 24 horas, respectivamente.

El disolvente inerte en la reacción de eliminación que usa un agente oxidante no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y, por ejemplo, es un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, o tetracloruro de carbono, un nitrilo tal como acetonitrilo, un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol)dimetil éter; una cetona tal como acetona; una amida tal como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, o triamida hexametilfosfórica, un sulfóxido tal como dimetil sulfóxido; o sulfolano. El disolvente inerte es preferiblemente un hidrocarburo halogenado, éter o sulfóxido (lo más preferible un hidrocarburo halogenado o sulfóxido).

El agente oxidante empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que se pueda usar normalmente como agente oxidante y no tenga efecto adverso sobre la reacción, y es preferiblemente persulfato de potasio, persulfato de sodio, nitrato amonio cérico (CAN), o 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ).

La temperatura de reacción y el tiempo de reacción dependen del material de partida, el catalizador, el disolvente y similares empleados en la reacción anterior y están generalmente entre 0°C y 150°C y entre 10 minutos y 24 horas respectivamente.

Además, cuando el grupo protector del grupo amino es un grupo aralquilo, se puede también eliminar dicho grupo protector mediante el tratamiento con un ácido en un disolvente inerte.

ES 2 327 825 T3

El ácido empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que se pueda usar generalmente como catalizador ácido y es, por ejemplo, un ácido de Brønsted (por ejemplo, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, o ácido fosfórico; o un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido trifluoroacético, o ácido trifluorometanosulfónico) o un ácido de Lewis tal como cloruro de zinc, tetracloruro de estaño, tricloruro de boro, trifluoruro de boro, o tribromuro de boro; o una resina de intercambio de iones ácidos. El ácido es preferiblemente un ácido inorgánico u orgánico (lo más preferible ácido clorhídrico, ácido acético o ácido trifluoroacético).

El disolvente inerte empleado en la reducción anterior no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y, por ejemplo, es un hidrocarburo alifático tal como hexano, heptano, ligroína, o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, o tetracloruro de carbono; un éster tal como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, o carbonato de dietilo; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol)dimetil éter; un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, di(etilenglicol), glicerina, octanol, ciclohexanol, o metil celosolva; una amida tal como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, o triamida hexametilfosfórica; agua; o una mezcla de los disolventes indicados anteriormente en el presente documento. El disolvente inerte es preferiblemente un éter, alcohol, o agua (lo más preferible dioxano, tetrahidrofurano, etanol o agua).

La temperatura de reacción depende del material de partida, el ácido, el disolvente y similares empleados en la reacción anterior y está generalmente entre -20°C y el punto de ebullición del disolvente (preferiblemente entre 0°C y 100°C).

El tiempo de reacción depende del material de partida, el ácido, el disolvente, la temperatura de reacción, y similares empleados en la reacción anterior y está generalmente entre 15 minutos y 48 horas (preferiblemente entre 30 minutos y 20 horas).

Cuando el grupo protector del grupo amino es un grupo alqueniloxycarbonilo, se puede eliminar usualmente dicho grupo protector usando una base, mediante el mismo procedimiento que el indicado anteriormente en el presente documento para el acilo alifático, el acilo aromático, o el grupo alcóxicarbonilo o el grupo metileno sustituido que pueden formar una base de Schiff, todos los cuales son grupos protectores del grupo amino.

Además, cuando el grupo protector del grupo amino es un grupo aliloxycarbonilo, se puede llevar a cabo fácilmente la reacción para eliminar dicho grupo protector con pocas reacciones secundarias usando paladio y trifenilfosfina o tetracarbonil níquel.

Cuando el grupo protector del grupo hidroxilo es un grupo sililo, se puede eliminar usualmente dicho grupo protector con un compuesto que puede producir iones fluoruro, tal como fluoruro de tetrabutylamonio, ácido fluorhídrico, ácido fluorhídrico-piridina, o fluoruro de potasio; un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, o ácido fosfórico; o un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido trifluoroacético, o ácido trifluorometanosulfónico (preferiblemente ácido clorhídrico).

El disolvente inerte empleado en la eliminación del grupo protector con iones fluoruro no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción, y es preferiblemente un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol)dimetil éter; un nitrilo tal como acetonitrilo o isobutironitrilo; un ácido orgánico tal como ácido acético; agua; o una mezcla de disolventes indicados anteriormente en el presente documento. El disolvente es preferiblemente tetrahidrofurano.

Además, cuando el grupo protector se elimina con iones fluoruro, la adición de un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, o ácido propiónico aumenta la velocidad de la reacción y evita la descomposición del producto deseado para dar buenos rendimientos del producto.

En la reacción de eliminación del grupo protector con iones fluoruro, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción dependen del material de partida, el catalizador, el disolvente y similares empleados en la reacción anterior y están generalmente entre 0°C y 100°C (preferiblemente 10°C y 50°C) y entre 1 hora y 24 horas respectivamente.

En la reacción de eliminación del grupo protector con un ácido inorgánico u orgánico, la reacción de eliminación se puede llevar a cabo usando un ácido inorgánico u orgánico usando las mismas condiciones que las indicadas para el caso en el que el grupo protector del grupo amino o imino es un grupo aralquilo. Cuando el grupo protector del grupo hidroxilo es un grupo aralquilo o aralquiloalcoxycarbonilo, la eliminación del grupo protector se lleva a cabo preferiblemente mediante el tratamiento con un agente reductor (preferiblemente mediante reducción catalítica en presencia de un catalizador a temperatura ambiente) o un agente oxidante en un disolvente inerte.

En la reacción de eliminación del grupo protector mediante reducción catalítica, el disolvente inerte no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y, por ejemplo, es el mismo

disolvente inerte que el indicado en el caso de que el grupo protector del grupo amino o imino sea un grupo aralquilo o aralquiloxicarbonilo y se pueda eliminar mediante reducción catalítica. El disolvente es preferiblemente un alcohol (lo más preferible metanol).

En la reacción de eliminación del grupo protector mediante reducción catalítica, el catalizador no está particularmente restringido con la condición de que se pueda usar normalmente para las reducciones catalíticas, y, por ejemplo, es el mismo catalizador que el indicado en el caso de que el grupo protector del grupo amino o imino sea un grupo aralquilo o aralquiloxicarbonilo y se pueda eliminar mediante reducción catalítica. El catalizador preferido es paladio-carbón activo.

La presión no está particularmente restringida. Está generalmente entre 1 y 10 presiones atmosféricas.

La temperatura de reacción y el tiempo de reacción dependen del material de partida, el catalizador, el disolvente y similares empleados en la reacción anterior y están generalmente entre 0°C y 100°C (preferiblemente 20°C y 70°C) y entre 5 minutos y 48 horas (preferiblemente entre 1 hora y 24 horas) respectivamente.

En la reacción de eliminación del grupo protector con un agente oxidante, el disolvente no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y, por ejemplo, es el mismo disolvente inerte que el indicado en el caso de que el grupo protector del grupo amino sea un grupo aralquilo o aralquiloxicarbonilo y se pueda eliminar mediante tratamiento con un reactivo oxidante.

En la reacción de eliminación del grupo protector con un agente oxidante, el agente oxidante no está particularmente restringido con la condición de que se pueda usar normalmente para las reacciones de oxidación y, por ejemplo, es el mismo reactivo que el indicado en el caso de que el grupo protector del grupo amino sea un grupo aralquilo o aralquiloxicarbonilo y se pueda eliminar mediante el tratamiento con un agente oxidante.

La temperatura de reacción y el tiempo de reacción dependen del material de partida, el catalizador, el disolvente y similares empleados en la reacción anterior y están generalmente entre 0°C y 150°C y entre 10 minutos y 24 horas respectivamente.

Cuando el grupo protector del grupo hidroxilo es un grupo aralquilo o aralquiloxicarbonilo, la eliminación del grupo protector se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con un metal alcalino tal como litio metálico o sodio en amonio líquido o en un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, di(etilenglicol), glicerina, octanol, ciclohexanol, o metil celosolva a entre -78°C y 0°C.

Además, cuando el grupo protector del grupo hidroxilo es un grupo aralquilo o aralquiloxicarbonilo, la eliminación del grupo protector se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con cloruro de aluminio-yoduro de sodio o un haluro de alquilsililo tal como yoduro de trimetilsililo en un disolvente.

En la reacción de eliminación del grupo protector con cloruro de aluminio-yoduro de sodio o un haluro de alquilsililo, el disolvente empleado en la reacción no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción e incluye preferiblemente un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, o tetracloruro de carbono; un nitrilo tal como acetonitrilo o una mezcla de los disolventes indicados anteriormente en el presente documento.

La temperatura de reacción y el tiempo de reacción de la reacción de eliminación usando cloruro de aluminio-yoduro de sodio o un haluro de alquilsililo dependen del material de partida, el disolvente y similares empleados en la reacción y están generalmente entre 0°C y 50°C y entre 5 minutos y 72 horas respectivamente.

Además, cuando un sustrato contiene uno o más átomos de azufre, se usa preferiblemente cloruro de aluminio-yoduro de sodio.

Cuando el grupo protector del grupo hidroxilo es un grupo acilo alifático, acilo aromático o alquiloxicarbonilo, la eliminación del grupo protector se puede llevar a cabo mediante el tratamiento con una base en un disolvente.

La base empleada en la reacción anterior no está particularmente restringida con la condición de que se pueda usar normalmente como una base y no tenga efecto adverso sobre la reacción, y es, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, o carbonato de potasio; un hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, o hidrogenocarbonato de potasio; un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; un alcóxido metálico tal como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, o terc-butóxido de potasio; o una disolución de amonio tal como amonio acuoso o amonio concentrado en metanol. La base es preferiblemente un hidróxido de metal alcalino, un alcóxido metálico o una disolución de amonio (lo más preferible un hidróxido de metal alcalino o un alcóxido metálico).

El disolvente empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que se pueda usar normalmente para las reacciones de hidrólisis y, por ejemplo, es preferiblemente un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol)dimetil éter; un alcohol tal como metanol,

etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, di(etilenglicol), glicerina, octanol, ciclohexanol, o metil celosolva; agua; o una mezcla de los disolventes indicados anteriormente en el presente documento.

- 5 La temperatura de reacción y el tiempo de reacción dependen del material de partida, la base, el disolvente y similares empleados en la reacción y están generalmente entre -20°C y 150°C y entre 1 hora y 10 horas respectivamente con el fin de evitar las reacciones secundarias.

10 Cuando el grupo protector del grupo hidroxilo es un grupo alcoximetilo, tetrahidropiraniol, tetrahidrotiopiraniol, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, o etilo sustituido, la eliminación del grupo protector se lleva a cabo mediante el tratamiento con un ácido en un disolvente inerte.

15 El ácido empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que se pueda usar normalmente como ácido de Brønsted o Lewis y es preferiblemente un ácido de Brønsted, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como cloruro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico; o un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico; o un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, o ácido p-toluensulfónico; o un ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro. El ácido es más preferiblemente ácido clorhídrico o ácido acético. En la reacción anterior se puede usar también una resina de intercambio iónico de catión ácido fuerte tal como Dowex 50 w.

25 El disolvente inerte empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y, por ejemplo, es un hidrocarburo alifático tal como hexano, heptano, ligroína, o éter de petróleo, un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o diclorobenceno, un éster tal como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, o carbonato de dietilo; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol)dimetil éter; un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, di(etilenglicol), glicerina, octanol, ciclohexanol, o metil celosolva; una cetona tal como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, isoforona, o ciclohexanona; agua; o una mezcla de los disolventes indicados anteriormente en el presente documento. El disolvente es preferiblemente un éter (lo más preferible tetrahidrofurano) o un alcohol (lo más preferible metanol).

35 La temperatura de reacción y el tiempo de reacción dependen del material de partida, el ácido, el disolvente y similares empleados en la reacción y están generalmente entre -10°C y 200°C (preferiblemente entre 0°C y 150°C) y entre 5 minutos y 48 horas (preferiblemente entre 30 minutos y 10 horas) respectivamente.

40 Cuando el grupo protector del grupo hidroxilo es un grupo alqueniloxycarbonilo, la eliminación del grupo protector se puede llevar a cabo usualmente mediante el tratamiento con una base de acuerdo con las mismas condiciones que las indicadas anteriormente en el presente documento en el caso de que el grupo protector del grupo hidroxilo sea un grupo acilo alifático, acilo aromático o alcocixarbonilo.

45 Además, cuando el grupo protector del grupo hidroxilo es un grupo aliloxycarbonilo, se puede eliminar fácilmente el grupo protector con pocas reacciones secundarias usando paladio y trifenilfosfina o hexafluorofosfato de bis (metildifenilfosfina)(1,5-ciclooctadieno)iridio (I).

50 Cuando el grupo protector del grupo carboxilo es un grupo alquilo inferior, o un grupo alquilo inferior sustituido con de 1 a 3 grupos arilo en los que el grupo arilo se puede sustituir opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, alcóxilo inferior, grupo(s) nitro, átomo(s) de halógeno, o grupo(s) ciano, la eliminación del grupo protector se puede llevar a cabo usualmente mediante tratamiento con una base de acuerdo con las mismas condiciones que las indicadas anteriormente en el presente documento en el caso de que el grupo protector del grupo hidroxilo sea un grupo acilo alifático, acilo aromático o alcocixarbonilo.

55 Cuando existen grupos protectores de los grupos amino, hidroxilo y/o carboxilo en los compuestos indicados en el procedimiento A, se puede seleccionar arbitrariamente el orden de las reacciones de eliminación de los grupos protectores de los grupos amino, hidroxilo y/o carboxilo y se pueden llevar a cabo las reacciones por orden de prioridad.

60 Además, si es necesario separar isómeros, que se obtienen en cada etapa del procedimiento A, se puede aislar cada isómero de acuerdo con los procedimientos de aislamiento o purificación indicados anteriormente en el presente documento tras la reacción de cada etapa en el procedimiento A, o tras la eliminación del grupo protector en cada etapa del procedimiento A.

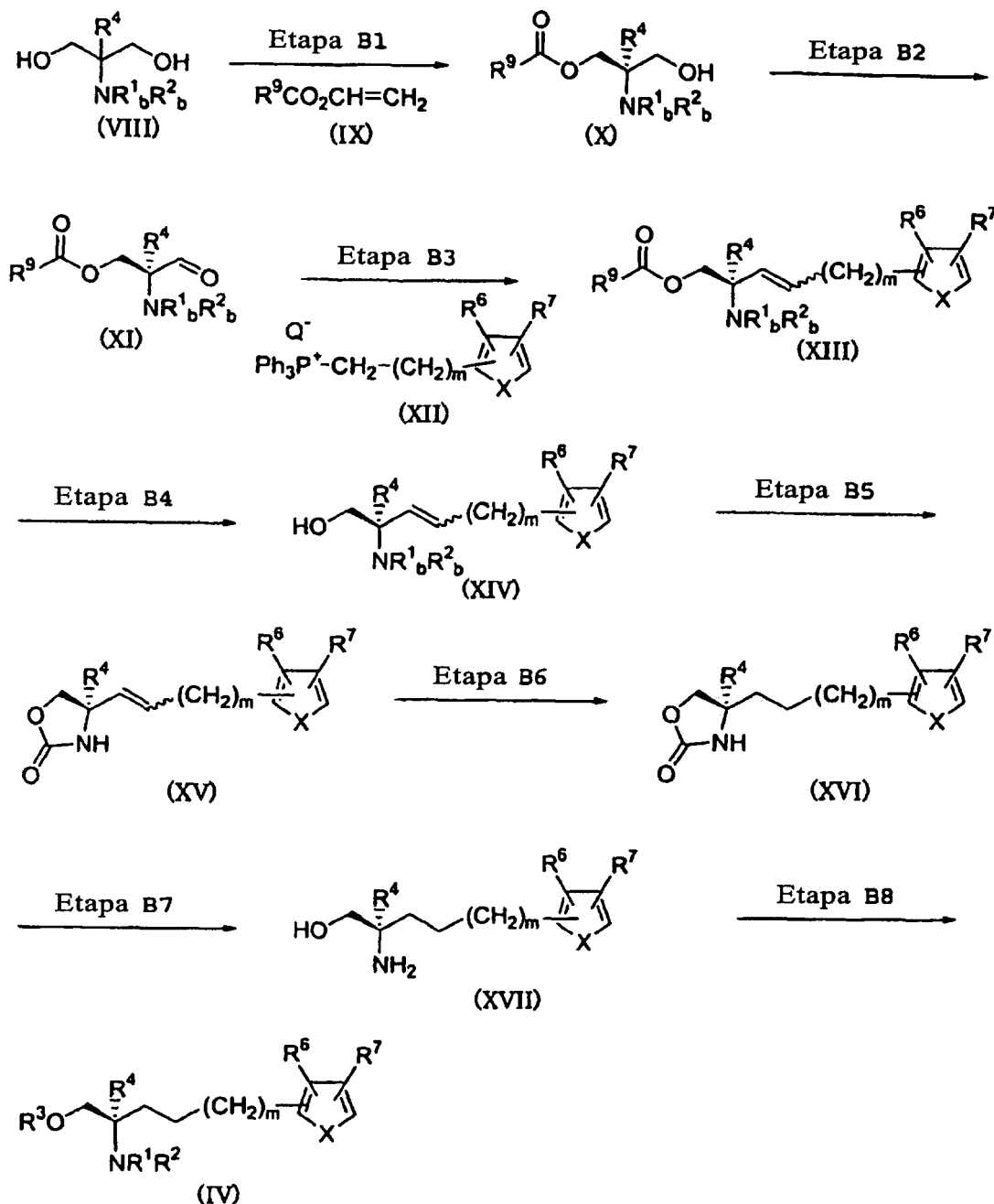
Los materiales de partida de fórmula (VI) y (VII) se conocen o se pueden preparar de acuerdo a procedimientos similares a los conocidos por las personas expertas en la técnica.

65

Procedimiento B

El procedimiento B es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (IV), que son intermedios para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención.

Procedimiento B



En el esquema de reacción anterior R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , y X tienen los mismos significados que los indicados anteriormente en el presente documento. El grupo de fórmula $\text{-NR}^1\text{R}^2$ representa un grupo amino protegido con un grupo protector que tiene un grupo carbonilo. R^9 representa un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, un grupo alquilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ interrumpido con uno o más heteroátomos, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ sustituido con uno o más grupos arilo o grupos heterocíclicos aromáticos, un grupo alquínilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$, un grupo alquínilo $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ interrumpido con uno o más heteroátomos, un grupo alquínilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ sustituido con uno o más grupos arilo o grupos heterocíclicos aromáticos, un grupo alquénilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$, un grupo alquénilo $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ interrumpido con uno o más heteroátomos, un grupo alquénilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ sustituido con uno o más grupos arilo o grupos heterocíclicos aromáticos.

C₂₀ sustituido con uno o más grupos arilo o grupos heterocíclicos aromáticos, un grupo alquilo C₂-C₂₀ interrumpido con uno o más heteroátomos sustituido con uno o más grupos arilo o grupos heterocíclicos aromáticos, o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀. m representa un número entero de entre 0 a 4. Ph representa un grupo fenilo. Q representa un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de cloro, bromo o yodo).

5

El “grupo alquilo C₁-C₂₀” en la definición anterior de R⁹ es, por ejemplo, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre uno y veinte átomos de carbono tal como un “grupo alquilo inferior” indicado anteriormente en el presente documento, heptilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1-propilbutilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 1-metilheptilo, 2-metilheptilo, 3-metilheptilo, 4-metilheptilo, 5-metilheptilo, 6-metilheptilo, 1-propilpentilo, 2-etilhexilo, 5,5-dimetilhexilo, nonilo, 3-etilhexiloctilo, 4-etilhexiloctilo, 5-etilhexiloctilo, 6-etilhexiloctilo, 1-propilhexilo, 2-etilheptilo, 6,6-dimetilheptilo, decilo, 1-etilhexilnonilo, 3-etilhexilnonilo, 8-etilhexilnonilo, 3-etiloctilo, 3,7-dietilhexiloctilo, 7,7-dietilhexiloctilo, undecilo, 4,8-dietilhexilnonilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, 3,7,11-trietilhexildodecilo, hexadecilo, 4,8,12-trietilhexiltridecilo, 1-etilhexilpentadecilo, 14-etilhexilpentadecilo, 13,13-dietilhexiltetradecilo, heptadecilo, 15-etilhexilhexadecilo, octadecilo, 1-etilhexilheptadecilo, nonadecilo, icosilo, o 3,7,11,15-tetraetilhexilhexadecilo; y es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₁₀.

15

El “grupo alquilo C₂-C₂₀ interrumpido con uno o más heteroátomos” en la definición anterior de R⁹ representa un grupo alquilo C₂-C₂₀ interrumpido con uno o más heteroátomos, en el que el “grupo alquilo C₂-C₂₀” está incluido en el “grupo alquilo C₁-C₂₀” indicado anteriormente en el presente documento y el grupo alquilo está interrumpido con el mismo o diferente uno o dos átomos de azufre, oxígeno o nitrógeno, y es, por ejemplo, un grupo alquilo C₂-C₂₀ interrumpido con uno o dos átomos de azufre tal como metiltiométilo, 1-metiltioetilo, 2-metiltioetilo, etiltiométilo, 1-metiltiopropilo, 2-metiltiopropilo, 3-metiltiopropilo, 2-etiltioetilo, 2-metil-2-metiltioetilo, 1-metiltiobutilo, 2-metiltiobutilo, 3-metiltiobutilo, 2-etiltiopropilo, 3-metil-3-metiltiopropilo, 4-metiltiopentilo, 3-metiltiopentilo, 2-metiltiopentilo, 1-metiltiopentilo, 3,3-dimetiltiobutilo, 2,2-dimetiltiobutilo, 1,1-dimetiltiobutilo, 1-metil-2-metiltiobutilo, 1,3-dimetiltiobutilo, 2,3-dimetiltiobutilo, 2-etiltiobutilo, 1-metiltiohexilo, 2-metiltiohexilo, 3-metiltiohexilo, 4-metiltiohexilo, 5-metiltiohexilo, 1-propiltiobutilo, 4-metil-4-metiltiopentilo, 1-metiltioheptilo, 2-metiltioheptilo, 3-metiltioheptilo, 4-metiltioheptilo, 5-metiltioheptilo, 6-metiltioheptilo, 1-propiltiopentilo, 2-etiltiohexilo, 5-metil-5-metiltiohexilo, 3-metiltiooctilo, 4-metiltiooctilo, 5-metiltiooctilo, 6-metiltiooctilo, 1-propiltiohexilo, 2-etiltioheptilo, 6-metil-6-metiltioheptilo, 1-metiltiononilo, 3-metiltiononilo, 8-metiltiononilo, 3-etiltiooctilo, 3-metil-7-metiltiooctilo, 7,7-dimetiltiooctilo, 4-metil-8-metiltiononilo, 3,7-dimetil-11-metiltiododecilo, 4,8-dimetil-12-metiltiotridecilo, 1-metiltiopentadecilo, 14-metiltiopentadecilo, 13-metil-13-metiltiotetradecilo, 15-metiltiohexadecilo, 1-metiltioheptadecilo o 3,7,11-trimetil-15-metiltiohexadecilo;

20

25

30

un grupo alquilo C₂-C₂₀ interrumpido con uno o dos átomos de oxígeno tal como metiloximetilo, 1-metiloxietilo, 2-metiloxietilo, etiloximetilo, 1-metiloxipropilo, 2-metiloxipropilo, 3-metiloxipropilo, 2-etiloxietilo, 2-metil-2-metiloxietilo, 1-metiloxibutilo, 2-metiloxibutilo, 3-metiloxibutilo, 2-etiloxipropilo, 3-metil-3-metiloxipropilo, 4-metiloxipentilo, 3-metiloxipentilo, 2-metiloxipentilo, 1-metiloxipentilo, 3,3-dimetiloxibutilo, 2,2-dimetiloxibutilo, 1,1-dimetiloxibutilo, 1-metil-2-metiloxibutilo, 1,3-dimetiloxibutilo, 2,3-dimetiloxibutilo, 2-etiloxibutilo, 1-metiloxihexilo, 2-metiloxihexilo, 3-metiloxihexilo, 4-metiloxihexilo, 5-metiloxihexilo, 1-propiloxibutilo, 4-metil-4-metiloxipentilo, 1-metiloxiheptilo, 2-metiloxiheptilo, 3-metiloxiheptilo, 4-metiloxiheptilo, 5-metiloxiheptilo, 6-metiloxiheptilo, 1-propiloxipentilo, 2-etiloxihexilo, 5-metil-5-metiloxihexilo, 3-metiloxioctilo, 4-metiloxioctilo, 5-metiloxioctilo, 6-metiloxioctilo, 1-propiloxihexilo, 2-etiloxiheptilo, 6-metil-6-metiloxiheptilo, 1-metiloxinonilo, 3-metiloxinonilo, 8-metiloxihonilo, 3-etiloxioctilo, 3-metil-7-metiloxioctilo, 7,7-dimetiloxioctilo, 4-metil-8-metiloxinonilo, 3,7-dimetil-11-metiloxidodecilo, 4,8-dimetil-12-metiloxitridecilo, 1-metiloxipentadecilo, 14-metiloxipentadecilo, 13-metil-13-metiloxitetradecilo, 15-metiloxihexadecilo, 1-metiloxiheptadecilo o 3,7,11-trimetil-15-metiloxihexadecilo;

35

40

45

un grupo alquilo C₂-C₂₀ interrumpido con uno o dos átomos de nitrógeno tal como N-metilaminometilo, 1-(N-metilamino)etilo, 2-(N-metilamino)etilo, N-etilaminometilo, 1-(N-metilamino)propilo, 2-(N-metilamino)propilo, 3-(N-metilamino)propilo, 2-(N-etilamino)etilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 1-(N-metilamino)butilo, 2-(N-metilamino)butilo, 3-(N-metilamino)butilo, 2-(N-etilamino)propilo, 3-(N,N-dimetilamino)propilo, 4-(N-metilamino)pentilo, 3-(N-metilamino)pentilo, 2-(N-metilamino)pentilo, 1-(N-metilamino)pentilo, 3-(N,N-dimetilamino)butilo, 2-(N,N-dimetilamino)butilo, 1-(N,N-dimetilamino)butilo, 1-metil-2-(N-metilamino)butilo, 1,3-di(N-metilamino)butilo, 2,3-di(N-metilamino)butilo, 2-(N-etilamino)butilo, 1-(N-metilamino)hexilo, 2-(N-metilamino)hexilo, 3-(N-metilamino)hexilo, 4-(N-metilamino)hexilo, 5-(N-metilamino)hexilo, 1-(N-propilamino)butilo, 4-metil-4-(N-metilamino)pentilo, 1-(N-metilamino)heptilo, 2-(N-metilamino)heptilo, 3-(N-metilamino)heptilo, 4-(N-metilamino)heptilo, 5-(N-metilamino)heptilo, 6-(N-metilamino)heptilo, 1-(N-propilamino)pentilo, 2-(N-etilamino)hexilo, 5-metil-5-(N-metilamino)hexilo, 3-(N-metilamino)octilo, 4-(N-metilamino)octilo, 5-(N-metilamino)octilo, 6-(N-metilamino)octilo, 1-(N-propilamino)hexilo, 2-(N-etilamino)heptilo, 6-metil-6-(N-metilamino)heptilo, 1-(N-metilamino)nonilo, 3-(N-metilamino)nonilo, 8-(N-metilamino)nonilo, 3-(N-etilamino)octilo, 3-metil-7-(N-metilamino)octilo, 7,7-di(N-metilamino)octilo, 4-metil-8-(N-metilamino)nonilo, 3,7-dimetil-11-(N-metilamino)dodecilo, 4,8-dimetil-12-(N-metilamino)tridecilo, 1-(N-metilamino)pentadecilo, 14-(N-metilamino)pentadecilo, 13-metil-13-(N-metilamino)tetradecilo, 15-(N-metilamino)hexadecilo, 1-(N-metilamino)heptadecilo o 3,7,11-trimetil-15-(N-metilamino)hexadecilo.

50

55

60

El grupo alquilo con uno o más heteroátomos es preferiblemente un grupo alquilo C₂-C₁₀ interrumpido con uno o más heteroátomos.

65

El “grupo alquilo C_1-C_{20} sustituido con uno o más grupos arilo o grupos heterocíclicos aromáticos” en la definición anterior de R^9 representa el “grupo alquilo C_1-C_{20} ” anteriormente indicado sustituido con de 1 a 3 grupos arilo C_6-C_{10} o grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 7 miembros que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de azufre, oxígeno y nitrógeno, que son iguales o diferentes, estando cada uno de dichos grupos opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halógeno que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alcóxido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El “grupo alquínico C_2-C_{20} ” en la definición anterior de R^9 es, por ejemplo, un grupo alquínico de cadena lineal o ramificada que tiene entre 2 y 20 átomos de carbono tal como etínico, 2-propínico, 1-metil-2-propínico, 2-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-pentínico, 1-metil-2-pentínico, 3-pentínico, 1-metil-3-pentínico, 2-metil-3-pentínico, 4-pentínico, 1-metil-4-pentínico, 2-metil-4-pentínico, 2-hexínico, 3-hexínico, 4-hexínico, 5-hexínico, heptínico, 2-metilhexínico, 3-metilhexínico, 4-metilhexínico, 5-metilhexínico, 4,4-dimetilpentínico, octínico, 3-metilheptínico, 4-metilheptínico, 5-metilheptínico, 6-metilheptínico, 5,5-dimetilhexínico, nonínico, 3-metiloctínico, 4-metiloctínico, 5-metiloctínico, 6-metiloctínico, 6,6-dimetilheptínico, decínico, 3-metilnonínico, 8-metilnonínico, 3-etiloctínico, 3,7-dimetiloctínico, 7,7-dimetiloctínico, undecínico, 4,8-dimetilnonínico, dodecínico, tridecínico, tetradecínico, pentadecínico, 3,7,11-trimetildodecínico, hexadecínico, 4,8,12-trimetiltridecínico, 14-metilpentadecínico, 13,13-dimetiltetradecínico, heptadecínico, 15-metilhexadecínico, octadecínico, nonadecínico, icosínico, o 3,7,11,15-tetrametilhexadecínico, y es preferiblemente un grupo alquínico C_1-C_{10} .

El “grupo alquínico C_3-C_{20} interrumpido con uno a más heteroátomos” en la definición anterior de R^9 representa un grupo alquínico C_3-C_{20} interrumpido con uno o más heteroátomos, en el que el “grupo alquínico C_3-C_{20} ” está incluido en el “grupo alquínico C_1-C_{20} ” indicado anteriormente en el presente documento y el grupo alquínico está interrumpido con el mismo o diferente uno o dos átomos de azufre, oxígeno o nitrógeno, y es, por ejemplo, un grupo alquínico C_3-C_{20} interrumpido con uno o dos átomos de azufre tal como 2-metiltoetínico, 3-metiltoipropínico, 2-etiltoetínico, 3-metiltoibutinilo, 3-metil-3-metiltoipropínico, 4-metiltoipentínico, 3-metiltoipentínico, 3,3-dimetiltoibutinilo, 3-metiltoiohexínico, 4-metiltoiohexínico, 5-metiltoiohexínico, 4-metil-4-metiltoipentínico, 3-metiltoioheptínico, 4-metiltoioheptínico, 5-metil-5-metiltoiohexínico, 3-metiltoiooctínico, 4-metiltoiooctínico, 5-metiltoiooctínico, 6-metiltoiooctínico, 6-metil-6-metiltoioheptínico, 3-metiltoiononínico, 8-metiltoiononínico, 3-etiltoiooctínico, 3-metil-7-metiltoiooctínico, 7,7-dimetiltoiooctínico, 4-metil-8-metiltoiononínico, 3,7-dimetil-11-metiltoiododecínico, 4,8-dimetil-12-metiltoitridecínico, 14-metiltoipentadecínico, 13-metil-13-metiltoitetradecínico, 15-metiltoiohexadecínico, o 3,7,11-trimetil-15-metiltoiohexadecínico;

un grupo alquínico C_3-C_{20} interrumpido con uno o dos átomos de oxígeno tal como 2-metiloxietínico, 3-metiloxipropínico, 2-etiloxietínico, 3-metiloxibutinilo, 3-metil-3-metiloxipropínico, 4-metiloxipentínico, 3-metiloxipentínico, 3,3-dimetiloxibutinilo, 3-metiloxihexínico, 4-metiloxihexínico, 5-metiloxihexínico, 4-metil-4-metiloxipentínico, 3-metiloxiheptínico, 4-metiloxiheptínico, 5-metiloxiheptínico, 6-metiloxiheptínico, 5-metil-5-metiloxihexínico, 3-metiloxioctínico, 4-metiloxioctínico, 5-metiloxioctínico, 6-metiloxioctínico, 6-metil-6-metiloxiheptínico, 3-metiloxiononínico, 8-metiloxiononínico, 3-etiloxioctínico, 3-metil-7-metiloxioctínico, 7,7-dimetiloxioctínico, 4-metil-8-metiloxiononínico, 3,7-dimetil-11-metiloxidodecínico, 4,8-dimetil-12-metiloxitridecínico, 14-metiloxipentadecínico, 13-metil-13-metiloxitetradecínico, 15-metiloxihexadecínico, o 3,7,11-trimetil-15-metiloxihexadecínico; o

un grupo alquínico C_3-C_{20} interrumpido con uno a dos átomos de nitrógeno tal como 2-(N-metilamino)etínico, 3-(N-metilamino)propínico, etilamino)etínico, 2-(N,N-dimetilamino)etínico, 3-(N-metilamino)butínico, 3-(N,N-dimetilamino)propínico, 4-(N-metilamino)pentínico, 3-(N-metilamino)pentínico, 3-(N,N-dimetilamino)butínico, 3-(N-metilamino)hexínico, 4-(N-metilamino)hexínico, 5-(N-metilamino)hexínico, 4-metil-4-(N-metilamino)pentínico, 3-(N-metilamino)heptínico, 4-(N-metilamino)heptínico, 5-(N-metilamino)heptínico, 6-(N-metilamino)heptínico, 5-metil-5-(N-metilamino)hexínico, 3-(N-metilamino)octínico, 4-(N-metilamino)octínico, 5-(N-metilamino)octínico, 6-(N-metilamino)octínico, 6-metil-6-(N-metilamino)heptínico, 3-(N-metilamino)nonínico, 8-(N-metilamino)nonínico, 3-(N-etilamino)octínico, 3-metil-7-(N-metilamino)octínico, 7,7-di(N-metilamino)octínico, 4-metil-8-(N-metilamino)nonínico, 3,7-dimetil-11-(N-metilamino)dodecínico, 4,8-dimetil-12-(N-metilamino)tridecínico, 14-(N-metilamino)pentadecínico, 13-metil-13-(N-metilamino)tetradecínico, 15-(N-metilamino)hexadecínico, o 3,7,11-trimetil-15-(N-metilamino)hexadecínico; preferiblemente un grupo alquínico C_3-C_{10} interrumpido con uno o más heteroátomos.

El “grupo alquínico C_2-C_{20} sustituido con uno o más grupos arilo o grupos heterocíclicos aromáticos” en la definición anterior de R^9 representa un grupo alquínico C_2-C_{20} indicado anteriormente en el presente documento en el que el grupo alquínico está sustituido con entre 1 y 3 grupos “arilo” o “heterocíclicos aromáticos” que son iguales o diferentes y están indicados anteriormente en el presente documento.

El “grupo alquénico C_2-C_{20} ” en la definición de R^9 incluye, por ejemplo, un grupo alquénico de cadena lineal o ramificada que tiene entre dos a veinte átomos de carbono tal como el grupo etenico, 2-propénico, 1-metil-2-propénico, 2-metil-2-propénico, 2-etil-2-propénico, 2-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, heptenilo, 1-metilhexenilo, 2-metilhexenilo, 3-metilhexenilo, 4-metilhexenilo, 5-metilhexenilo, 1-propilbutenilo, 4,4-dimetilpentenilo, octenilo, 1-metilheptenilo, 2-metilheptenilo, 3-metilheptenilo, 4-metilheptenilo, 5-metilheptenilo, 6-metilheptenilo, 1-propilpentenilo, 2-etilhexenilo, 5,5-dimetilhexenilo, nonenilo, 3-metiloctenilo, 4-metiloctenilo, 5-metiloctenilo, 6-metiloctenilo, 1-propilhexenilo, 2-etilheptenilo, 6,6-dimetilhepte-

nilo, decenilo, 1-metilnonenilo, 3-metilnonenilo, 8-metilnonenilo, 3-etiloctenilo, 3,7-dimetiloctenilo, 7,7-dimetiloctenilo, undecenilo, 4,8-dimetilnonenilo, dodecenilo, tridecenilo, tetradecenilo, pentadecenilo, 3,7,11-trimetildodecenilo, hexadecenilo, 4,8,12-trimetiltridecenilo, 1-metilpentadecenilo, 14-metilpentadecenilo, 13,13-dimetiltetradecenilo, heptadecenilo, 15-metilhexadecenilo, octadecenilo, 1-metilheptadecenilo, nonadecenilo, icosenilo, o 3,7,11,15-tetrametilhexadecenilo; y es preferiblemente un grupo alqueno C_2-C_{10} .

El “grupo alqueno C₃-C₂₀” interrumpido con uno o más heteroátomos en la definición anterior de R⁹ es un “grupo alqueno C₃-C₂₀”, en el que el grupo alqueno está interrumpido con el mismo o diferente uno o dos átomos de azufre, oxígeno o nitrógeno y está incluido en el “grupo alqueno C₂-C₂₀” indicado anteriormente en el presente documento, e incluye, por ejemplo, un grupo alqueno que tiene entre tres a veinte átomos de carbono interrumpidos con uno a dos átomos de azufre tal como un grupo 1-metiltioeteno, 2-metiltioeteno, 1-metiltiopropeno, 2-metiltiopropeno, 3-metiltiopropeno, 2-etiltioeteno, 2-metil-2-metiltioeteno, 1-metiltiobuteno, 2-metiltiobuteno, 3-metiltiobuteno, 2-etiltiopropeno, 3-metil-3-metiltiopropeno, 4-metiltiopenteno, 3-metiltiopenteno, 2-metiltiopenteno, 1-metiltiopenteno, 3,3-dimetiltiobuteno, 1-metil-2-metiltiobuteno, 1,3-dimetiltiobuteno, 2,3-dimetiltiobuteno, 2-etiltiobuteno, 1-metiltiohexeno, 2-metiltiohexeno, 3-metiltiohexeno, 4-metiltiohexeno, 5-metiltiohexeno, 1-propiltiobuteno, 4-metil-4-metiltiopenteno, 1-metiltiohepteno, 2-metiltiohepteno, 3-metiltiohepteno, 4-metiltiohepteno, 5-metiltiohepteno, 6-metiltiohepteno, 1-propiltiopenteno, 2-etiltiohexeno, 5-metil-5-metiltiohexeno, 3-metiltioocteno, 4-metiltioocteno, 5-metiltioocteno, 6-metiltioocteno, 1-propiltiohexeno, 2-etiltiohepteno, 6-metil-6-metiltiohepteno, 1-metiltiononeno, 3-metiltiononeno, 8-metiltiononeno, 3-etiltioocteno, 3-metil-7-metiltioocteno, 7,7-dimetiltioocteno, 4-metil-8-metiltiononeno, 3,7-dimetil-11-metiliododeceno, 4,8-dimetil-12-metiliotrideceno, 1-metiltiopentadeceno, 14-metiltiopentadeceno, 13-metil-13-metil-tiotetradeceno, 15-metiltiohexadeceno, 1-metiltioheptadeceno, o 3,7,11-trimetil-15-metiltiohexadeceno;

un grupo alqueno que tiene entre tres a veinte átomos de carbono interrumpidos con uno a dos átomos de oxígeno tal como un grupo 1-metiloxietenilo, 2-metiloxietenilo, 1-metiloxipropenilo, 2-metiloxipropenilo, 3-metiloxipropenilo, 2-etiloxietenilo, 2-metil-2-metiloxietenilo, 1-metiloxibutenilo, 2-metiloxibutenilo, 3-metiloxibutenilo, 2-etiloxipropenilo, 3-metil-3-metiloxipropenilo, 4-metiloxipentenilo, 3-metiloxipentenilo, 2-metiloxipentenilo, 1-metiloxipentenilo, 3,3-dimetiloxibutenilo, 1-metil-2-metiloxibutenilo, 1,3-dimetiloxibutenilo, 2,3-dimetiloxibutenilo, 2-etiloxibutenilo, 1-metiloxihexenilo, 2-metiloxihexenilo, 3-metiloxihexenilo, 4-metiloxihexenilo, 5-metiloxihexenilo, 1-propiloxibutenilo, 4-metil-4-metiloxipentenilo, 1-metiloxiheptenilo, 2-metiloxiheptenilo, 3-metiloxiheptenilo, 4-metiloxiheptenilo, 5-metiloxiheptenilo, 6-metiloxiheptenilo, 1-propiloxipentenilo, 2-etiloxihexenilo, 5-metil-5-metiloxihexenilo, 3-metiloxioctenilo, 4-metiloxioctenilo, 5-metiloxioctenilo, 6-metiloxioctenilo, 1-propiloxihexenilo, 2-etiloxiheptenilo, 6-metil-6-metiloxiheptenilo, 1-metiloxinonenilo, 3-metiloxinonenilo, 8-metiloxinonenilo, 3-etiloxioctenilo, 3-metil-7-metiloxioctenilo, 7,7-dimetiloxioctenilo, 4-metil-8-metiloxinonenilo, 3,7-dimetil-11-metiloxidodecenilo, 4,8-dimetil-12-metiloxitridecenilo, 1-metiloxipentadecenilo, 14-metiloxipentadecenilo, 13-metil-13-metiloxitetradecenilo, 15-metiloxihexadecenilo, 1-metiloxiheptadecenilo, o 3,7,11-trimetil-15-metiloxihexadecenilo; o

un grupo alqueno que tiene entre tres y veinte átomos de carbono interrumpido con uno o dos átomos de nitrógeno tal como un grupo 1-(N-metilamino)etenilo, 2-(N-metilamino)etenilo, 1-(N-metilamino)propenilo, 2-(N-metilamino)propenilo, 3-(N-metilamino)propenilo, 2-(N-etilamino)etenilo, 2-(N,N-dimetilamino)etenilo, 1-(N-metilamino)butenilo, 2-(N-metilamino)butenilo, 3-(N-metilamino)butenilo, 2-(N-etilamino)propenilo, 3-(N,N-dimetilamino)propenilo, 4-(N-metilamino)pentenilo, 3-(N-metilamino)pentenilo, 2-(N-metilamino)pentenilo, 1-(N-metilamino)pentenilo, 3-(N,N-dimetilamino)butenilo, 2-(N,N-dimetilamino)butenilo, 1-(N,N-dimetilamino)butenilo, 1-metil-2-(N-metilamino)butenilo, 1,3-di(N-metilamino)butenilo, 2,3-di(N-metilamino)butenilo, 2-(N-etilamino)butenilo, 1-(N-metilamino)hexenilo, 2-(N-metilamino)hexenilo, 3-(N-metilamino)hexenilo, 4-(N-metilamino)hexenilo, 5-(N-metilamino)hexenilo, 1-(N-propilamino)butenilo, 4-metil-4-(N-metilamino)pentenilo, 1-(N-metilamino)heptenilo, 2-(N-metilamino)heptenilo, 3-(N-metilamino)heptenilo, 4-(N-metilamino)heptenilo, 5-(N-metilamino)heptenilo, 6-(N-metilamino)heptenilo, 1-(N-propilamino)pentenilo, 2-(N-etilamino)hexenilo, 5-metil-5-(N-metilamino)hexenilo, 3-(N-metilamino)octenilo, 4-(N-metilamino)octenilo, 5-(N-metilamino)octenilo, 6-(N-metilamino)octenilo, 1-(N-propilamino)hexenilo, 2-(N-etilamino)heptenilo, 6-metil-6-(N-metilamino)heptenilo, 1-(N-metilamino)nonenilo, 3-(N-metilamino)nonenilo, 8-(N-metilamino)nonenilo, 3-(N-etilamino)octenilo, 3-metil-7-(N-metilamino)octenilo, 7,7-di(N-metilamino)octenilo, 4-metil-8-(N-metilamino)nonenilo, 3,7-dimetil-11-(N-metilamino)dodecenilo, 4,8-dimetil-12-(N-metilamino)tridecenilo, 1-(N-metilamino)pentadecenilo, 14-(N-metilamino)pentadecenilo, 13-metil-13-(N-metilamino)tetradecenilo, 15-(N-metilamino)hexadecenilo, 1-(N-metilamino)heptadecenilo, o 3,7,11-trimetil-15-(N-metilamino)hexadecenilo:

preferiblemente un grupo alqueno C₃-C₁₀ interrumpido con uno o más heteroátomos.

60 El “grupo alquénilo C₂-C₂₀ sustituido con uno o más grupos arilo o grupos heterocíclicos aromáticos” en la definición anterior de R⁹ representa un “grupo alquénilo C₂-C₂₀” que está indicado anteriormente en el presente documento sustituido con el mismo o diferente de 1 a 3 grupos “arilo” o “heterocíclicos aromáticos” indicados anteriormente en el presente documento.

65 El “grupo alquilo C₂-C₂₀ que está interrumpido con uno o más heteroátomos y sustituido con uno o más grupos arilo o grupos heterocíclicos aromáticos” en la definición anterior de R⁹ representa un “grupo alquilo C₂-C₂₀ interrumpido con uno o más heteroátomos” que está indicado anteriormente en el presente documento sustituido con el mismo o diferente de 1 a 3 grupos “arilo” o “heterocíclicos aromáticos” indicados anteriormente en el presente documento.

El “grupo cicloalquilo C₃-C₁₀” en la definición anterior de R⁹ tiene el mismo significado que el indicado anteriormente en el presente documento para el “grupo cicloalquilo”.

Etapa B1

La Etapa B1 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (X). La Etapa B1 se lleva a cabo mediante la acilación selectiva de un grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula (VIII) usando un compuesto de fórmula (IX) en presencia de una lipasa en presencia o ausencia de un disolvente inerte (preferiblemente en presencia de un disolvente inerte).

La “lipasa” empleada en la reacción anterior no está particularmente restringida, y la lipasa preferida depende del material de partida. Las lipasas preferidas se derivan de *Pseudomonas sp.*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas cepacia*, *Chromobacterium viscosum*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Candida antarctica*, *Candida cylindracea*, *Candida lipolytica*, *Candida rugosa*, *Candida utilis*, *Penicillium roqueforti*, *Rhizopus arrhizus*, *Rhizopus delemar*, *Rhizopus javanicus*, *Rhizomucor miehei*, *Rhizopus niveus*, *Humicola lanuginosa*, *Mucor javanicus*, *Mucor miehei*, *Thermus aquaticus*, *Thermus flavus*, o *Thermus thermophilus*; o de páncreas humano, páncreas de cerdo, páncreas porcino, o germen de trigo. Se pueden usar enzimas parcialmente purificadas o completamente purificadas y se pueden usar también enzimas inmovilizadas en la reacción anterior. La lipasa más preferida es una de *Pseudomonas sp.* inmovilizada (por ejemplo: lipasa inmovilizada de *Pseudomonas sp.* (producto de TOYOCO Co., Ltd.).

El compuesto preferido de fórmula (IX) empleado en la reacción anterior depende del material de partida, y es un éster de vinilo de un ácido carboxílico alifático de cadena lineal o ramificada tal como n-hexanoato de vinilo, n-heptanoato de vinilo, n-pentanoato de vinilo, o acetato de vinilo; lo más preferible n-hexanoato de vinilo.

El disolvente inerte empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido, y el compuesto de fórmula (IX) se puede usar como disolvente sin otros disolventes. El disolvente preferido depende del material de partida, y puede ser una mezcla de diversos disolventes o un disolvente que contiene agua. Los disolventes preferidos incluyen éteres tales como diisopropil éter, terc-butil metil éter, dietil éter, o tetrahidrofurano; hidrocarburos alifáticos tales como n-hexano o n-pentano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno o tolueno; o hidrocarburos halogenados tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano. Los disolventes más preferidos son éteres, y los disolventes más preferidos son diisopropil éter o terc-butil metil éter.

La temperatura de reacción depende del material de partida, el disolvente, la lipasa y similares empleados en la reacción anterior y es usualmente de entre -50°C y 50°C, preferiblemente entre 0°C y 40°C.

El tiempo de reacción depende del material de partida, el disolvente, la lipasa, la temperatura de reacción y similares empleados en la reacción anterior y es usualmente de entre 15 minutos y 150 horas, preferiblemente entre 30 minutos y 24 horas.

Etapa B2

La Etapa B2 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (XI) y se lleva a cabo mediante la oxidación del resto alcohólico de un compuesto de fórmula general (X) al resto aldehído correspondiente usando un reactivo oxidante en un disolvente inerte.

La reacción de oxidación no está particularmente restringida con la condición de que ésta pueda convertir un alcohol primario en el aldehído correspondiente y es, por ejemplo, la oxidación de Collins que se lleva a cabo usando piridina y ácido crómico en diclorometano; la oxidación PCC que se lleva a cabo usando clorocromato de piridinio (PPC) en diclorometano; la oxidación PDC que se lleva a cabo usando dicromato de piridinio (PDC) en diclorometano; la oxidación DMSO tal como la oxidación de Swern que se lleva a cabo usando un reactivo electrófilo (por ejemplo, anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, cloruro de oxalilo, diciclohexilcarbodiimida, difenilceteno-p-tolilimina, N,N-dietilaminoacetileno, o complejo de trióxido de azufre-piridina) y dimetil sulfóxido (DMSO) en diclorometano; o la oxidación del dióxido de manganeso que se lleva a cabo usando dióxido de manganeso en diclorometano o benceno. Las reacciones de oxidación preferidas son la oxidación PCC, la oxidación PDC o la oxidación de Swern en diclorometano.

La temperatura de reacción depende del material de partida, el disolvente, el agente oxidante y similares empleados en la reacción anterior y es usualmente de entre -78°C y 80°C, preferiblemente entre -78°C y 30°C.

El tiempo de reacción depende del material de partida, el disolvente, el agente oxidante, la temperatura de reacción y similares empleados en la reacción anterior y es usualmente de entre 10 minutos y 48 horas, preferiblemente entre 30 minutos y 24 horas.

ES 2 327 825 T3

Etapa B3

La Etapa B3 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (XIII) y se lleva a cabo mediante reacción de un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII) en presencia de una base en un disolvente inerte.

El disolvente inerte empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol)dimetil éter, o hidrocarburo aromático tal como tolueno, benceno, o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, diclorometano, clorobenceno, o diclorobenceno, un nitrilo de alquilo inferior tal como acetonitrilo o propionitrilo; una amida tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, o triamida hexametilfosfórica; un alcohol de alquilo inferior tal como metanol, etanol, propanol o butanol; o agua. El disolvente es preferiblemente un éter (lo más preferible tetrahidrofurano).

La base empleada en la reacción anterior no está particularmente restringida con la condición de que no cambie otros grupos que los del resto aldehído del compuesto de fórmula (XI) y puede ser, por ejemplo, la misma base que la indicada para la Etapa A2. La base es preferiblemente un alcóxido de metal alcalino (lo más preferible terc-butoxido de potasio).

La temperatura de reacción depende del material de partida, el disolvente, la base y similares empleados en la reacción anterior y es usualmente de entre -78°C y 200°C, preferiblemente entre -50°C y 150°C (lo más preferible 0°C).

El tiempo de reacción depende del material de partida, el disolvente, la base, la temperatura de reacción y similares empleados en la reacción anterior y es usualmente de entre 15 minutos y 48 horas (preferiblemente entre 30 minutos y 8 horas).

Etapa B4

La Etapa b4 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (XIV) y se lleva a cabo mediante una reacción de hidrólisis de un compuesto de fórmula (XIII) en presencia de una base en un disolvente inerte.

El disolvente inerte empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y pueda disolver el material de partida en alguna extensión y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol)dimetil éter; un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, di(etilenglicol), glicerina, octanol, ciclohexanol, o metil celosolva; una amida tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, o triamida hexametilfosfórica; agua; una mezcla de los disolventes indicados anteriormente en el presente documento o una mezcla de agua y un disolvente indicado anteriormente en el presente documento. El disolvente es preferiblemente una mezcla de un alcohol, éter y agua o una mezcla de un alcohol y agua (lo más preferible una mezcla de metanol, tetrahidrofurano y agua, o una mezcla de metanol y agua).

La base empleada en la reacción anterior no está particularmente restringida con la condición de que no cambie otros grupos diferentes del resto acilo del compuesto de fórmula (XIII) y puede ser, por ejemplo, la misma base que la indicada para la Etapa A2. La base es preferiblemente un hidróxido de metal alcalino (lo más preferible hidróxido de sodio).

La temperatura de reacción depende del material de partida, el disolvente, la base y similares empleados en la reacción anterior y es usualmente de entre -78°C y 150°C, preferiblemente entre -50°C y 100°C (lo más preferible próxima a la temperatura ambiente).

El tiempo de reacción depende del material de partida, la base, el disolvente, la temperatura de reacción y similares empleados en la reacción anterior y es usualmente de entre 15 minutos y 48 horas (lo más preferible entre 30 minutos y 6 horas).

Etapa B5

La Etapa B5 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (XIV) y se lleva a cabo mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula (XV) con una base en un disolvente inerte.

El disolvente inerte empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol)dimetil éter; un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, di(etilenglicol), glicerina, octanol, ciclohexanol,

ES 2 327 825 T3

o metil celosolva; una amida tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, o triamida hexametilfosfórica; agua, una mezcla de los disolventes indicados anteriormente en el presente documento; o una mezcla de agua y un disolvente indicado anteriormente en el presente documento. El disolvente es preferiblemente un éter o amida (lo más preferiblemente tetrahidrofurano).

5 La base empleada en la reacción anterior no está particularmente restringida con la condición de que se pueda usar en las reacciones generales como una base y puede ser, por ejemplo, la misma base que la indicada para la Etapa A2. La base es preferiblemente un alcóxido de metal alcalino (lo más preferible terc-butoxido de potasio).

10 La temperatura de reacción depende del material de partida, el disolvente, la base y similares empleados en la reacción anterior y es usualmente de entre -78°C y 150°C, preferiblemente entre -50°C y 100°C (lo más preferible entre 0°C y la temperatura ambiente).

15 El tiempo de reacción depende del material de partida, el disolvente, la base, la temperatura de reacción y similares empleados en la reacción anterior y es usualmente de entre 15 minutos y 48 horas (lo más preferible entre 30 minutos y 8 horas).

20 La Etapa B5 se puede llevar también a cabo mediante la reacción con un reactivo de acilación tal como N,N-carbonildiimidazol, carbonato de dimetilo, o carbonato de dietilo tras la eliminación del grupo protector del grupo amino del compuesto de fórmula general (XIV).

Etapa B6

25 La Etapa B6 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (XVI) y se lleva a cabo mediante la reducción de un compuesto de fórmula (XV) en presencia de un agente reductor (preferiblemente mediante reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno) en un disolvente inerte.

30 El disolvente inerte empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, heptano, ligroína, o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como tolueno, benceno, o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o diclorobenceno, un éster tal como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, o carbonato de dietilo; un éter tal como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, o di(etilenglicol)dimetil éter; una amida tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, o triamida hexametilfosfórica, un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, di(etilenglicol), glicerina, octanol, ciclohexanol, o metil celosolva, un ácido orgánico tal como ácido acético o ácido clorhídrico, agua, o una mezcla de agua y un disolvente indicado anteriormente en el presente documento. El disolvente es preferiblemente un alcohol o éter (lo más preferible metanol).

40 El agente reductor empleado en la reducción catalítica anterior no está particularmente restringido con la condición de que se pueda usar para las reducciones catalíticas generales y puede ser, por ejemplo, el mismo catalizador que el indicado en la Etapa A3 o la Etapa A4. El catalizador es preferiblemente paladio-carbón activo (más preferible paladio-carbón activo al 10%).

45 La presión de hidrógeno no está particularmente restringida y es usualmente de entre 1 y 10 presiones atmosféricas, preferiblemente 1 presión atmosférica.

50 La temperatura de reacción depende del material de partida, el disolvente, el agente reductor y similares empleados en la reacción anterior y es usualmente de entre -20°C y 200°C, preferiblemente entre 0°C y 100°C (lo más preferible entre 20°C y 30°C).

55 El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción, el material de partida, el reactivo, el disolvente, y similares empleados en la reacción anterior y es usualmente de entre 5 minutos y 96 horas, preferiblemente entre 15 minutos y 24 horas (lo más preferible entre 30 minutos y 2 horas).

Etapa B7

60 La Etapa B7 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (XVII), y se lleva a cabo mediante una reacción de hidrólisis de un compuesto de fórmula (XVI) en presencia de una base en un disolvente inerte.

65 El disolvente inerte empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido y puede ser, por ejemplo, el mismo disolvente que el indicado para la Etapa B4. El disolvente es preferiblemente una mezcla de un alcohol y un éter o una mezcla de un alcohol y agua (lo más preferible una mezcla de metanol, tetrahidrofurano y agua o una mezcla de metanol y agua).

ES 2 327 825 T3

La base empleada en la reacción anterior no está particularmente restringida con la condición de que no tenga efecto advero sobre la reacción de hidrólisis, y puede ser, por ejemplo, la misma base que la indicada para la Etapa B4. La base es preferiblemente un hidróxido de metal alcalino (lo más preferible hidróxido de potasio o hidróxido de sodio).

La temperatura de reacción depende del material de partida, el disolvente, la base y similares empleados en la reacción anterior y es usualmente de entre -78°C y 200°C, preferiblemente entre 0°C y 180°C (lo más preferible entre 20°C y 120°C).

El tiempo de reacción depende del material de partida, la base, el disolvente, la temperatura de reacción y similares empleados y es usualmente de entre 15 minutos y 10 días, (lo más preferible entre 2 horas y 5 días).

Etapa B8

Si es necesaria, la Etapa B8 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (IV), y se lleva a cabo mediante la alquilación o protección de los grupos hidroxilo y amino de un compuesto de fórmula (XVII) en un disolvente inerte.

La alquilación y protección de los grupos hidroxilo y amino se puede llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos conocidos por aquella personas expertas en la química orgánica, por ejemplo, los procedimientos indicados en "Protective Groups in Organic Synthesis" (Tercera Edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc.), y se pueden llevar a cabo mediante el procedimiento indicado a partir de ahora en el presente documento.

La alquilación y protección del grupo amino se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVII) con un compuesto de fórmula R¹a-Q (XIX) [en el que R¹ representa un grupo alquilo inferior o un grupo protector del grupo amino (que tiene los mismos significados que lo indicados anteriormente en el presente documento). Q tiene el mismo significado que el indicado anteriormente en el presente documento] en presencia o ausencia de una base en un disolvente inerte.

El disolvente inerte empleado en la reacción anterior es preferiblemente un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol)dimetil éter; o un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, di(etilenglicol), glicerina, octanol, ciclohexanol, o metil celosolva.

La base empleada en la reacción anterior es preferiblemente una amina orgánica tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, o piridina.

La temperatura de reacción está entre -78°C y 150°C (preferiblemente entre -50°C y 100°C y lo más preferible próxima a la temperatura ambiente).

El tiempo de reacción es usualmente de 10 minutos a 48 horas (preferiblemente de 20 minutos a 8 horas).

La alquilación o protección del grupo hidroxilo se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVII) con un compuesto de fórmula R³a-Q (XX) [en el que R³ representa un grupo alquilo inferior o un grupo protector del grupo hidroxilo (que tiene los mismos significados que los indicados anteriormente en el presente documento). Q tiene el mismo significado que el indicado anteriormente en el presente documento] en presencia de una base en un disolvente inerte.

El disolvente inerte empleado en la reacción anterior es preferiblemente un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, o tetracloruro de carbono; una amida tal como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, o triamida hexametilfosfórica; o un sulfóxido tal como dimetil sulfóxido.

La base empleada en la reacción anterior es preferiblemente un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de litio, hidruro de sodio, o hidruro de potasio, o una amina orgánica tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o piridina.

La temperatura de reacción está entre -78°C y 150°C. (preferiblemente entre -50°C y 100°C y lo más preferible próxima a la temperatura ambiente).

El tiempo de reacción es usualmente de 10 minutos a 48 horas (preferiblemente de 20 minutos a 8 horas).

Se puede seleccionar arbitrariamente el orden de alquilación o protección de los grupos amino e hidroxilo y las reacciones se pueden llevar a cabo por orden de prioridad.

Tras las reacciones en el Procedimiento B, el compuesto deseado en cada Etapa se puede aislar a partir de la mezcla de reacción mediante los tratamientos convencionales, por ejemplo, neutralización de la mezcla de reacción, si es necesario, o filtración de la mezcla de reacción, cuando está presente material insoluble en la mezcla de reacción,

adición de un solvente inmiscible con agua tal como acetato de etilo a la solución neutralizada o al filtrado, lavado de la capa orgánica resultante con agua, separación de la capa orgánica que contiene el producto deseado, secado de la capa orgánica en sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro o similares, y a continuación evaporación del disolvente orgánico para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se purifica además mediante tratamientos convencionales, por ejemplo, mediante recristalización o reprecipitación, o mediante los procedimientos convencionales en la química orgánica, por ejemplo, cromatografía en columna de absorción usando un vehículo tal como gel de sílice, alúmina, o Florisil constituido por magnesio y gel de sílice; cromatografía en columna de partición usando un absorbente sintético tal como Sephadex LH-20 (producto de Pharmacia Co., Ltd), Amberlite XAD-11 (producto de Rohm & Hass Co., Ltd), o Diaion HP-20 (producto de Mitsubishi Chemicals Co., Ltd.); cromatografía de intercambio iónico; cromatografía en columna en fase normal o fase inversa usando gel de sílice o gel de sílice alquilado (preferiblemente cromatografía en columna líquida de alto rendimiento), o una combinación apropiada de estas técnicas cromatográficas y elución usando un disolvente apropiado para aislar y purificar el producto deseado.

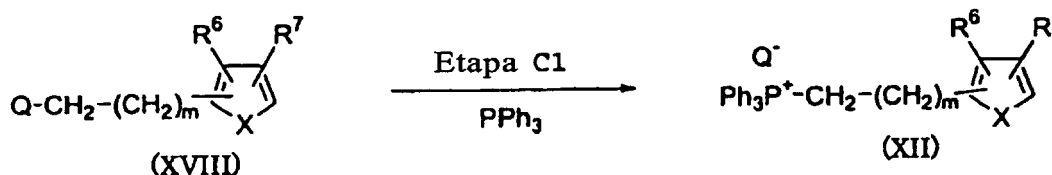
Además, si es necesario separar los isómeros, que se obtienen en cada Etapa del Procedimiento B, se puede aislar cada isómero de acuerdo con los procedimientos de aislamiento o purificación indicados anteriormente en el presente documento tras la reacción de cada etapa en el procedimiento B, o tras la protección de los grupos hidroxilo y/o amino en el procedimiento B.

Los materiales de partida de fórmula (VIII) y (IX) se conocen o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos similares a los conocidos por las personas expertas en la técnica [material de partida de fórmula (VIII): J. Org. Chem., 64, 8220 (1999)].

Procedimiento C

El Procedimiento C es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (XII).

Procedimiento C



En el esquema de reacción anterior R^6 , R^7 , X, m, Q y Ph tienen los mismos significados que los indicados anteriormente en el presente documento.

Etapa C1

La etapa C1 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (XII) y se lleva a cabo mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVIII) con trifenilfosfina en un disolvente inerte.

El disolvente inerte empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, heptano, ligroína, o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como tolueno, benceno, o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o diclorobenceno; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol)dimetil éter; un nitrilo de alquilo inferior tal como acetonitrilo o propionitrilo; un alcohol de alquilo inferior tal como metanol, etanol, propanol, o butanol, o una cetona de alquilo inferior tal como acetona o metil etil cetona. El disolvente es preferiblemente un éter o nitrilo.

La temperatura de reacción depende del material de partida, el disolvente y similares y está usualmente entre -10°C y 200°C , preferiblemente entre 0°C y 150°C (lo más preferible entre 20°C y 120°C).

El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción, el material de partida, y el disolvente empleado en la reacción anterior y es usualmente de 5 minutos a 96 horas, preferiblemente de 15 minutos a 48 horas (lo más preferible de 1 hora a 8 horas).

El producto deseado de fórmula (XII) de la Etapa C1, si es necesario, se puede aislar o purificar mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, recristalización o reprecipitación, o mediante los procedimientos convencionales conocidos por las personas expertas en la química orgánica, por ejemplo, cromatografía en columna de absorción

usando un vehículo tal como gel de sílice, alúmina, o Florisil, constituido por magnesio y gel de sílice; cromatografía en columna de partición usando un absorbente sintético tal como Sephadex LH-20 (producto de Pharmacia Co., Ltd), Amberlite XAD-11 (producto de Rohm & Hass Co., Ltd), o Diaion HP-20 (producto de Mitsubishi Chemicals Co., Ltd.); cromatografía de intercambio iónico; cromatografía en columna en fase normal o fase inversa usando gel de sílice o gel de sílice alquilada (preferiblemente cromatografía en columna líquida de alto rendimiento), o una combinación apropiada de estas técnicas cromatográficas y elución usando un disolvente apropiado.

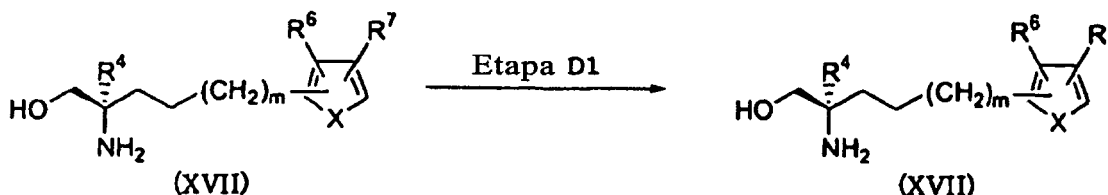
Además, si es necesario separar los isómeros que se obtienen en la Etapa C1, se puede aislar cada isómero de acuerdo con los procedimientos de aislamiento o purificación indicados anteriormente en el presente documento tras la reacción de la Etapa C1.

Los materiales de partida de fórmula (XVIII) se conocen o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos similares a los conocidos por las personas expertas en la técnica [X = O: J. Am. Chem. Soc., 49, 1066 (1927), X = N-Me: J. Org. Chem., 52, 19 (1987)].

Procedimiento D

El Procedimiento D es un procedimiento para aumentar la pureza óptica de los compuestos de fórmula general (XVII).

Procedimiento D



En el esquema de reacción anterior R^4 , R^6 , R^7 , X y m tienen los mismos significados que los indicados anteriormente en el presente documento.

Etapa D1

La Etapa D1 es un procedimiento para aumentar la pureza óptica de los compuestos de fórmula (XVII), la Etapa D1 se lleva a cabo mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula (XVII) con un ácido orgánico ópticamente activo en un disolvente inerte para formar una sal del compuesto de fórmula (XVII), con recristalización de la sal con el fin de aumentar la pureza óptica, seguido por el tratamiento de la sal con una base para regenerar la forma libre del compuesto de fórmula general (XVII).

El disolvente inerte empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y, por ejemplo, es un hidrocarburo alifático tal como hexano, heptano, ligroína, o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como tolueno, benceno, o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o diclorobenceno; un éster tal como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, o carbonato de dietilo; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol) dimetil éter; un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico di(etilenglicol), glicerina, octanol, ciclohexanol, o metil celosolva; un nitrilo tal como acetonitrilo o propionitrilo; agua, o una mezcla de agua y un disolvente indicado anteriormente en el presente documento. El disolvente inerte es preferiblemente un alcohol (lo más preferible metanol o etanol) o una mezcla de agua y un alcohol.

El ácido orgánico ópticamente activo empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido y es, por ejemplo, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido 10-alcanforsulfónico. El ácido preferido es el ácido tartárico.

El procedimiento para la regeneración del compuesto de fórmula (XVII) como forma libre de la sal se puede llevar a cabo fácilmente mediante un procedimiento de extracción normal usando un disolvente orgánico y una base.

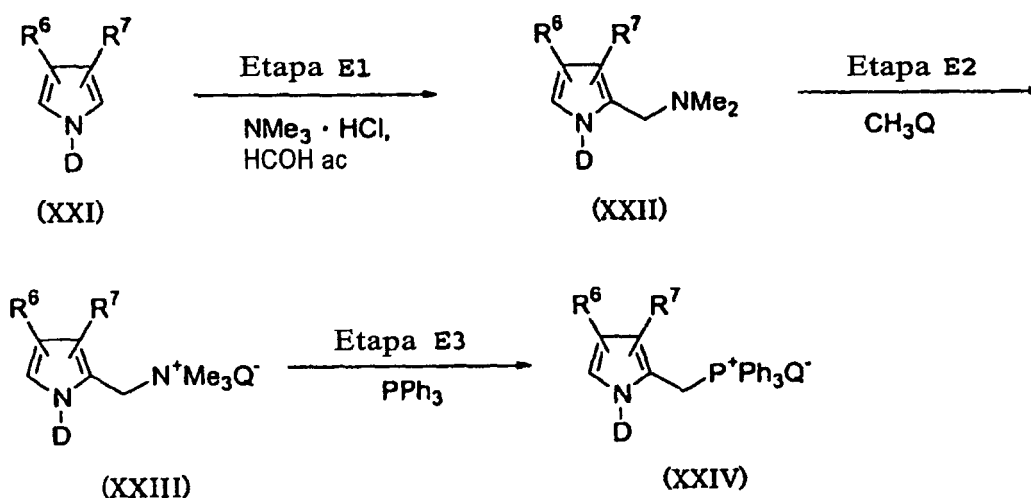
Tras la reacción, cada compuesto deseado del Procedimiento D se puede aislar de la mezcla de reacción mediante tratamientos convencionales, por ejemplo, neutralización de la mezcla de reacción, si es necesario, o filtración de la mezcla de reacción cuando está presente material insoluble en la mezcla de reacción, adición de un disolvente inmiscible con agua tal como acetato de etilo a la solución neutralizada o al filtrado, lavado de la capa orgánica resultante con agua, separación de la capa orgánica que contiene el producto deseado, secado de la capa orgánica.

ca en sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro o similar, y a continuación evaporación del disolvente orgánico para dar el producto deseado. El producto obtenido de esta manera, si es necesario, se purifica además mediante los tratamientos convencionales, por ejemplo, mediante recristalización o reprecipitación, o mediante los procedimientos convencionales en la química orgánica, por ejemplo cromatografía en columna de absorción usando un vehículo tal como gel de sílice, alúmina, o Florisil, constituido por magnesio y gel de sílice; cromatografía en columna de partición usando un absorbente sintético tal como Sephadex LH-20 (producto de Pharmacia Co., Ltd), Amberlite XAD-11 (producto de Rohm & Hass Co., Ltd), o Diaion HP-20 (producto de Mitsubishi Chemicals Co., Ltd.); cromatografía de intercambio iónico; cromatografía en columna en fase normal o fase inversa usando gel de sílice o gel de sílice alquilada (preferiblemente cromatografía en columna líquida de alto rendimiento), o una combinación apropiada de estas técnicas cromatográficas y elución usando un disolvente apropiado para aislar y purificar el producto deseado.

Procedimiento E

El procedimiento E es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (XXIV). El procedimiento E es un procedimiento particularmente útil para la preparación de los compuestos del Procedimiento C en el que X es N-D y m es 0. El procedimiento E se puede llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos similares a los indicados en la bibliografía (J. Org. Chem., 52, 19 (1987)).

Procedimiento E



En el esquema de reacción anterior D, R^6 , R^7 y Q tienen los mismos significados que los indicados anteriormente en el presente documento

Etapa E1

La Etapa E1 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (XXII). La Etapa E1 se lleva a cabo mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXI) con formalina y clorhidrato de dimetilamina de acuerdo con los procedimientos similares a los indicados en la bibliografía (por ejemplo, J. Am. Chem. Soc., 73, 4921 (1951) o similar).

Etapa E2

La Etapa E2 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (XXIII). La Etapa E2 se lleva a cabo mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XXII) con un haluro de metilo tal como yoduro de metilo o similar para dar una sal cuaternaria.

El disolvente inerte empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y, por ejemplo, puede ser un hidrocarburo alifático tal como hexano, heptano, ligroína o éter de petróleo, un hidrocarburo aromático tal como tolueno, benceno, o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o diclorobenceno; un éter tal

ES 2 327 825 T3

como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol)dimetil éter; un nitrilo de alquilo inferior tal como acetonitrilo o propionitrilo; un alcohol de alquilo inferior tal como metanol, etanol, propanol, o butanol; o una cetona de alquilo inferior tal como acetona o metil etil cetona. El disolvente inerte es preferiblemente un alcohol.

La temperatura de reacción depende del material de partida, el disolvente y similares y está usualmente entre -10°C y 200°C, preferiblemente entre 0°C y 50°C.

El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción, el material de partida y el disolvente empleado en la reacción anterior y es generalmente de 5 minutos a 96 horas, preferiblemente de 15 minutos a 48 horas (lo más preferible de 1 hora a 8 horas).

Etapas E3

La Etapa E3 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (XXIV). La Etapa E3 se lleva a cabo mediante la reacción de un compuesto de fórmula general (XXIII) con trifenilfosfina en un disolvente inerte.

El disolvente inerte empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y, por ejemplo, puede ser un hidrocarburo alifático tal como hexano, heptano, ligroína o éter de petróleo, un hidrocarburo aromático tal como tolueno, benceno, o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o diclorobenceno; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol)dimetil éter; un nitrilo de alquilo inferior tal como acetonitrilo o propionitrilo; un alcohol de alquilo inferior tal como metanol, etanol, propanol, o butanol; o una cetona de alquilo inferior tal como acetona o metil etil cetona. El disolvente inerte es preferiblemente un éter o nitrilo (lo más preferible acetonitrilo).

La temperatura de reacción depende del material de partida, el disolvente y similares y está usualmente entre la temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente entre 0°C y 150°C (lo más preferible entre 20°C y 100°C).

El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción, el material de partida y el disolvente empleados en la reacción anterior y es generalmente de 5 minutos a 96 horas, preferiblemente de 15 minutos a 48 horas (lo más preferible de 1 hora a 8 horas).

Tras la reacción, cada compuesto deseado del Procedimiento E se puede aislar de la mezcla de reacción mediante los tratamientos convencionales, por ejemplo, neutralización de la mezcla de reacción, si es necesario, o filtración de la mezcla de reacción cuando está presente material insoluble en la mezcla de reacción, adición de un disolvente inmiscible con agua tal como acetato de etilo a la solución neutralizada o el filtrado, lavado de la capa orgánica resultante con agua, separación de la capa orgánica que contiene el producto deseado, secado de la capa orgánica en sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro o similar, y a continuación evaporación del disolvente orgánico para dar el producto deseado. El producto obtenido de esta manera, si es necesario, se purifica además mediante los tratamientos convencionales, por ejemplo, recristalización o reprecipitación, o mediante los procedimientos convencionales en la química orgánica, por ejemplo, cromatografía en columna de absorción usando un vehículo tal como gel de sílice, alúmina, o Florisil, constituido por magnesio y gel de sílice; cromatografía en columna de partición usando un absorbente sintético tal como Sephadex LH-20 (producto de Pharmacia Co., Ltd), Amberlite XAD-11 (producto de Rohm & Hass Co., Ltd), o Diaion HP-20 (producto de Mitsubishi Chemicals Co., Ltd.); cromatografía de intercambio iónico; cromatografía en columna en fase normal o fase inversa usando gel de sílice o gel de sílice alquilada (preferiblemente cromatografía en columna líquida de alto rendimiento), o una combinación apropiada de estas técnicas cromatográficas y elución usando un disolvente apropiado para aislar y purificar el producto deseado.

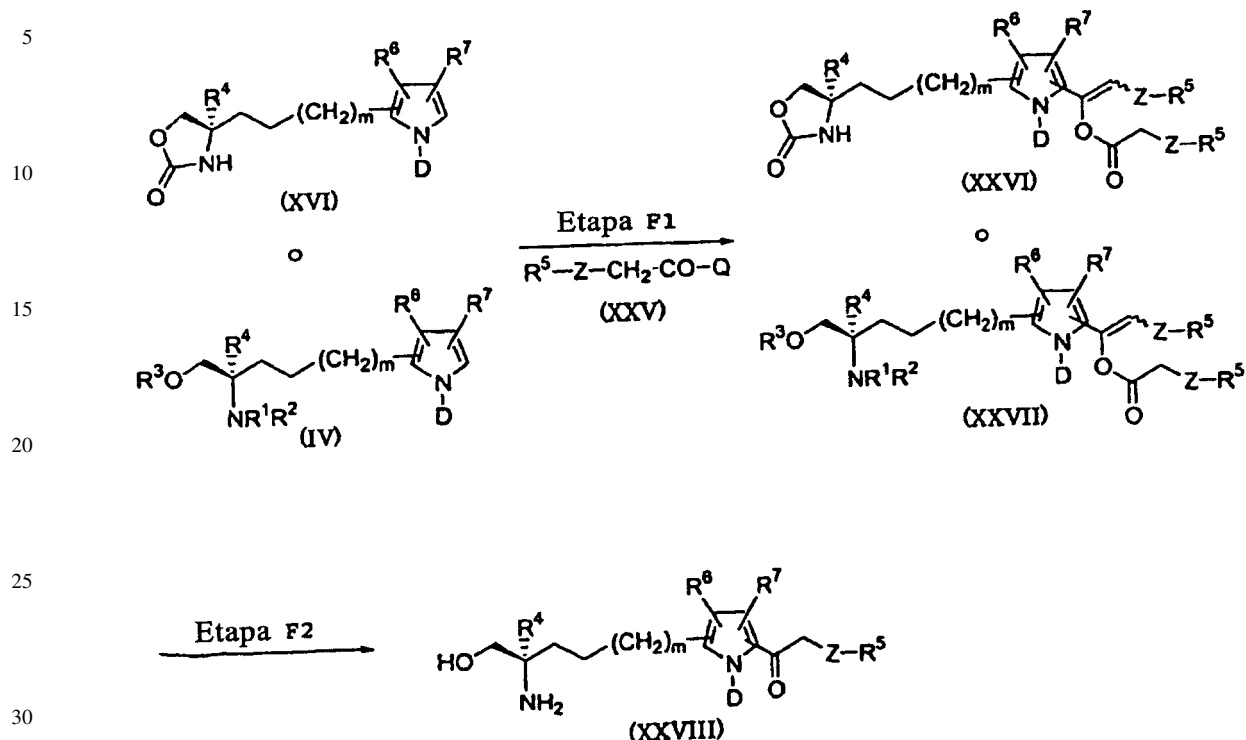
Además, si es necesario separar los isómeros, que se obtienen en cada etapa del procedimiento E, se puede aislar cada isómero de acuerdo con los procedimientos de aislamiento o purificación indicados anteriormente en el presente documento tras la reacción de cada etapa en el procedimiento E, o tras la eliminación del grupo protector en cada etapa en el procedimiento E.

El material de partida de fórmula (XXI) se conoce o se puede preparar de acuerdo con los procedimientos similares a los conocidos por las personas expertas en la técnica.

Procedimiento F

El procedimiento F es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (XXVIII) a partir de los compuestos de fórmula general (XVI) o (IV). El Procedimiento F es un procedimiento alternativo al Procedimiento A.

Procedimiento F



En el esquema de reacción anterior, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, D, Q, Z, y m tienen los mismos significados que los indicados anteriormente en el presente documento.

Etapa F1

La Etapa F1 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (XXVI) o (XXVII). La Etapa F1 se lleva a cabo mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVI) o (IV) con un haluro de acilo de fórmula general (XXV) en presencia de una base en un disolvente inerte.

El disolvente inerte empleado no está particularmente restringido y puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, heptano, ligroína o éter de petróleo, un hidrocarburo aromático tal como tolueno, benceno, o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o diclorobenceno; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol)dimetil éter; un nitrilo de alquilo inferior tal como acetonitrilo o propionitrilo; un alcohol de alquilo inferior tal como metanol, etanol, propanol, o butanol; o una cetona de alquilo inferior tal como acetona o metil etil cetona. El disolvente inerte es preferiblemente un hidrocarburo aromático (particularmente preferible benceno, tolueno o xileno).

La base empleada en la reacción anterior no está particularmente restringida con la condición de que active el compuesto de fórmula (XXV) y es, por ejemplo, 4-(N,N-dimetilaminopiridina) o 4-pirrolidinopiridina.

La temperatura de reacción depende del material de partida, el disolvente, la base y similares y está usualmente entre 0° y 200°C, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 150°C.

El tiempo de reacción depende del material de partida, la base, el disolvente, la temperatura de reacción y similares y es usualmente de 15 minutos a 7 días, preferiblemente de 6 horas a 3 días.

Etapa F2

La Etapa F2 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (XXVIII). La Etapa F2 se lleva a cabo mediante una reacción de hidrólisis de un compuesto de fórmula (XXVI) o (XXVII) en presencia de una base en un disolvente inerte de acuerdo con un procedimiento similar al indicado para la Etapa B7.

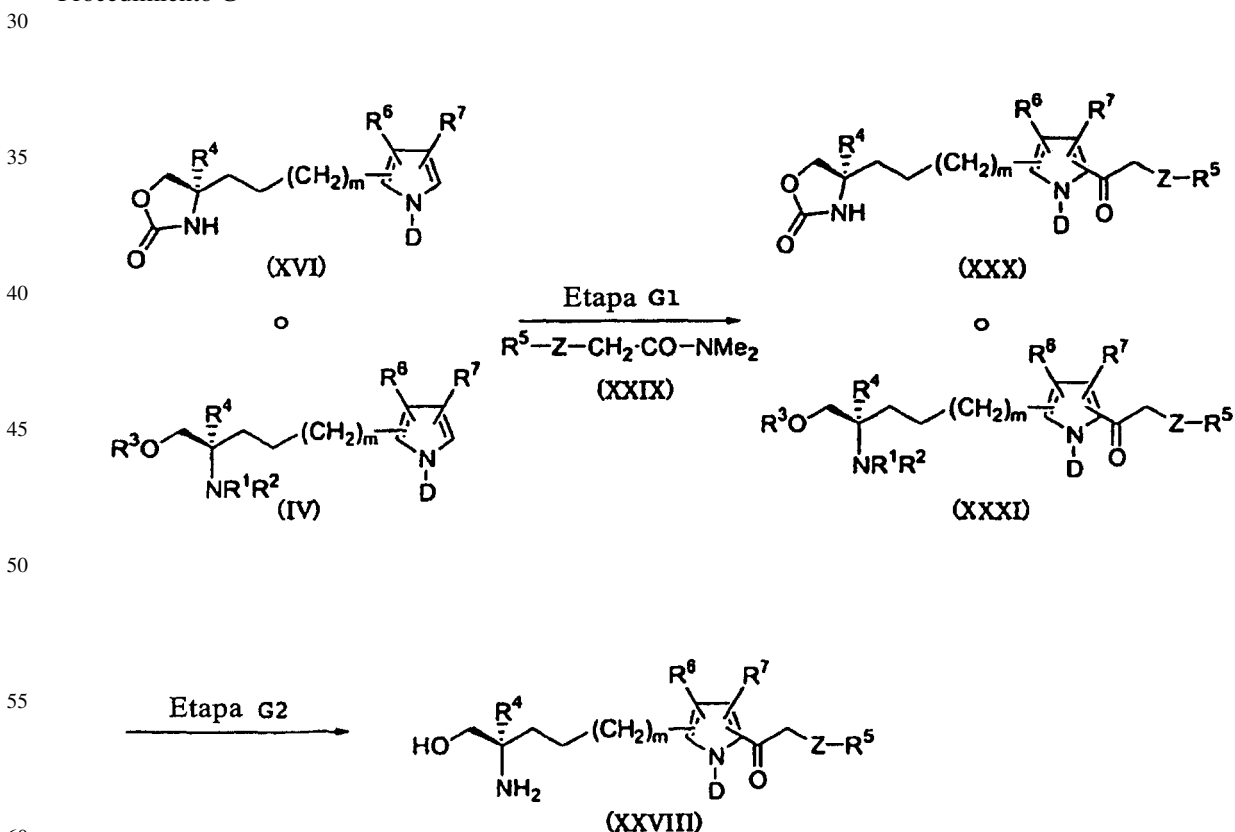
Tras la reacción, cada compuesto deseado del Procedimiento F se puede aislar de la mezcla de reacción mediante los tratamientos convencionales, por ejemplo, neutralización de la mezcla de reacción, si es necesario, o filtración de la mezcla de reacción cuando está presente material insoluble en la mezcla de reacción, adición de un disolvente inmiscible con agua tal como acetato de etilo a la solución neutralizada o el filtrado, lavado de la capa orgánica resultante con agua, separación de la capa orgánica que contiene el producto deseado, secado de la capa orgánica en sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro o similar, y a continuación evaporación del disolvente orgánico para dar el producto deseado. El producto obtenido de esta manera, si es necesario, se purifica además mediante los tratamientos convencionales, por ejemplo, recristalización o reprecipitación, o mediante los procedimientos convencionales en la química orgánica, por ejemplo, cromatografía en columna de absorción usando un vehículo tal como gel de sílice, alúmina, o Florisil, constituido por magnesio y gel de sílice; cromatografía en columna de partición usando un absorbente sintético tal como Sephadex LH-20 (producto de Pharmacia Co., Ltd), Amberlite XAD-11 (producto de Rohm & Hass Co., Ltd), o Diaion HP-20 (producto de Mitsubishi Chemicals Co., Ltd.); cromatografía de intercambio iónico; cromatografía en columna en fase normal o fase inversa usando gel de sílice o gel de sílice alquilada (preferiblemente cromatografía en columna líquida de alto rendimiento), o una combinación apropiada de estas técnicas cromatográficas y elución usando un disolvente apropiado para aislar y purificar el producto deseado.

Además, si es necesario separar los isómeros, que se obtienen en cada etapa del procedimiento F, se puede aislar cada isómero de acuerdo con los procedimientos de aislamiento o purificación indicados anteriormente en el presente documento tras la reacción de cada etapa en el procedimiento F, o tras la eliminación del grupo protector en el procedimiento F.

Procedimiento G

25 El Procedimiento G es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (XXVIII) a partir de los compuestos de fórmula (XVI) o (IV) y es un procedimiento alternativo del procedimiento F.

Procedimiento G



En el esquema de reacción anterior R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , D, Z y m tienen los mismos significados que los indicados anteriormente en el presente documento.

Etapa G1

La Etapa G1 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (XXX) o (XXXI). La Etapa G1 se lleva a cabo mediante la reacción de un compuesto de fórmula general (XVI) o (IV) con un derivado de amida de fórmula (XXIX) en presencia de oxiclورو de fósforo o cloruro de oxalilo en un disolvente inerte de acuerdo con los procedimientos similares a los indicados en la bibliografía (por ejemplo J. Med. Chem., 40, 3381 (1997)).

El disolvente inerte empleado no está particularmente restringido y puede ser un hidrocarburo alifático tal como hexano, heptano, ligroína o éter de petróleo, un hidrocarburo aromático tal como tolueno, benceno, o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o diclorobenceno; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol)dimetil éter; un nitrilo de alquilo inferior tal como acetónitrilo o propionitrilo; un alcohol de alquilo inferior tal como metanol, etanol, propanol, o butanol; o una cetona de alquilo inferior tal como acetona o metil etil cetona. El disolvente inerte es preferiblemente un hidrocarburo aromático (particularmente preferible benceno, o tolueno).

La temperatura de reacción depende del material de partida, el disolvente, la base y similares y está usualmente entre 0° y 200°C, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 150°C.

El tiempo de reacción depende del material de partida, la base, el disolvente, la temperatura de reacción y similares y es usualmente de 15 minutos a 7 días, preferiblemente de 6 horas a 3 días.

Etapa G2

La Etapa G2 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (XXVIII). La Etapa G2 se lleva a cabo mediante una reacción de hidrólisis de un compuesto de fórmula (XXX) o (XXXI) en presencia de una base en un disolvente inerte de acuerdo con un procedimiento similar al indicado para la Etapa B7.

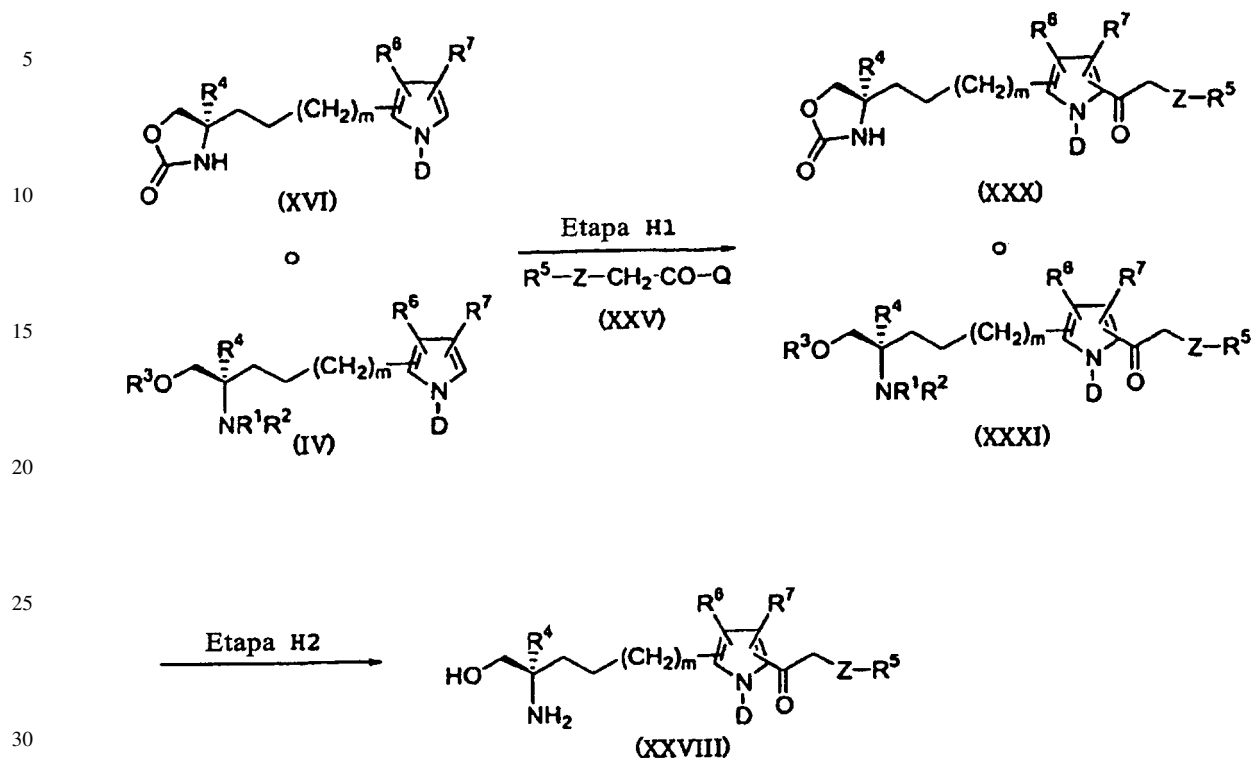
Tras la reacción, cada compuesto deseado del Procedimiento G se puede aislar de la mezcla de reacción mediante los tratamientos convencionales, por ejemplo, neutralización de la mezcla de reacción, si es necesario, o filtración de la mezcla de reacción cuando está presente material insoluble en la mezcla de reacción, adición de un disolvente inmiscible con agua tal como acetato de etilo a la solución neutralizada o el filtrado, lavado de la capa orgánica resultante con agua, separación de la capa orgánica que contiene el producto deseado, secado de la capa orgánica en sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro o similar, y a continuación evaporación del disolvente orgánico para dar el producto deseado. El producto obtenido de esta manera, si es necesario, se purifica además mediante los tratamientos convencionales, por ejemplo, recristalización o reprecipitación, o mediante los procedimientos convencionales en la química orgánica, por ejemplo, cromatografía en columna de absorción usando un vehículo tal como gel de sílice, alúmina, o Florisil, constituido por magnesio y gel de sílice; cromatografía en columna de partición usando un absorbente sintético tal como Sephadex LH-20 (producto de Pharmacia Co., Ltd), Amberlite XAD-11 (producto de Rohm & Hass Co., Ltd), o Diaion HP-20 (producto de Mitsubishi Chemicals Co., Ltd.); cromatografía de intercambio iónico; cromatografía en columna en fase normal o fase inversa usando gel de sílice o gel de sílice alquilada (preferiblemente cromatografía en columna líquida de alto rendimiento), o una combinación apropiada de estas técnicas cromatográficas; y elución usando un disolvente apropiado para aislar y purificar el producto deseado.

Además, si es necesario separar los isómeros, que se obtienen en cada etapa del procedimiento G, se puede aislar cada isómero de acuerdo con los procedimientos de aislamiento o purificación indicados anteriormente en el presente documento tras la reacción de cada etapa en el procedimiento G, o tras la eliminación del grupo protector en el procedimiento G.

Procedimiento H

El Procedimiento H es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (XXVII) a partir de los compuestos de fórmula (XVI) o (IV) y es un procedimiento alternativo del procedimiento F.

Procedimiento H



En el esquema de reacción anterior R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , D, Q, Z y m tienen los mismos significados que los indicados anteriormente en el presente documento.

Etapa H1

La Etapa H1 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (XXX) o (XXXI). La Etapa H1 se lleva a cabo mediante una reacción de Friedel-Crafts de un compuesto de fórmula general (XVI) o (IV) con un haluro de ácido de fórmula (XXV) en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio en un disolvente inerte de acuerdo con los procedimientos similares a los indicados en la bibliografía (por ejemplo Synth. Commun., 19, 2721 (1989)). La Etapa H1 se puede llevar también a cabo mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula general (XVI) o (IV) con un reactivo de Grignard, seguido por la reacción con un haluro de ácido de fórmula (XXV) en un disolvente inerte de acuerdo con los procedimientos similares a los indicados en la bibliografía (por ejemplo Bioorg. Med. Chem., 9, 621 (2001)).

El disolvente inerte empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido y puede ser un hidrocarburo alifático tal como hexano, heptano, ligroína o éter de petróleo, un hidrocarburo aromático tal como tolueno, benceno, o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, o diclorobenceno; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, o di(etilenglicol)dimetil éter; una cetona de alquilo inferior tal como acetona o metil etil cetona. El disolvente inerte empleado en la reacción de Friedel-Crafts es preferiblemente un hidrocarburo halogenado (particularmente preferible diclorometano, o dicloroetano). El disolvente inerte empleado en la reacción de Grignard es preferiblemente un éter (particularmente preferible dietil éter o tetrahidrofurano).

La temperatura de reacción depende del material de partida, el disolvente, el reactivo y similares y está usualmente entre 0° y 100°C, preferiblemente entre 0°C y 50°C.

El tiempo de reacción depende del material de partida, la base, el disolvente, la temperatura de reacción y similares y es generalmente de 15 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

Etapa H2

La Etapa H2 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (XXVIII). La Etapa H2 se lleva a cabo mediante una reacción de hidrólisis de un compuesto de fórmula (XXX) o (XXXI) en presencia de una base en un disolvente inerte de acuerdo con el mismo procedimiento que el indicado para la Etapa G2.

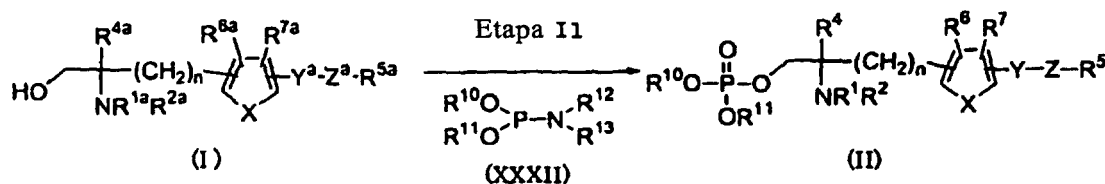
Tras la reacción, cada compuesto deseado del Procedimiento H se puede aislar de la mezcla de reacción mediante los tratamientos convencionales, por ejemplo, neutralización de la mezcla de reacción, si es necesario, o filtración de la mezcla de reacción cuando está presente material insoluble en la mezcla de reacción, adición de un disolvente inmiscible con agua tal como acetato de etilo a la solución neutralizada o el filtrado, lavado de la capa orgánica resultante con agua, separación de la capa orgánica que contiene el producto deseado, secado de la capa orgánica en sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro o similar, y a continuación evaporación del disolvente orgánico para dar el producto deseado. El producto obtenido de esta manera, si es necesario, se purifica además mediante los tratamientos convencionales, por ejemplo, recristalización o reprecipitación, o mediante los procedimientos convencionales en la química orgánica, por ejemplo, cromatografía en columna de absorción usando un vehículo tal como gel de sílice, alúmina, o Florisil, constituido por magnesio y gel de sílice; cromatografía en columna de partición usando un absorbente sintético tal como Sephadex LH-20 (producto de Pharmacia Co., Ltd), Amberlite XAD-11 (producto de Rohm & Hass Co., Ltd), o Diaion HP-20 (producto de Mitsubishi Chemicals Co., Ltd.); cromatografía de intercambio iónico; cromatografía en columna en fase normal o fase inversa usando gel de sílice o gel de sílice alquilada (preferiblemente cromatografía en columna líquida de alto rendimiento), o una combinación apropiada de estas técnicas cromatográficas; y elución usando un disolvente apropiado para aislar y purificar el producto deseado.

Además, si es necesario separar los isómeros, que se obtienen en cada etapa del procedimiento H, se puede aislar cada isómero de acuerdo con los procedimientos de aislamiento o purificación indicados anteriormente en el presente documento tras la reacción de cada etapa en el procedimiento H, o tras la eliminación del grupo protector en el procedimiento H.

Procedimiento I

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar mediante los procedimientos seleccionados apropiadamente a partir de los Procedimientos A a H indicados anteriormente en el presente documento, y se pueden producir también mediante el Procedimiento I descrito a partir de ahora en el presente documento.

Procedimiento I



En el esquema de reacción anterior R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , X , Y , Z y n tienen los mismos significados que los indicados anteriormente en el presente documento. R^{1a} , R^{2a} , R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , Y^a , y Z^a tienen los mismos significados que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Y , y Z respectivamente, y cuando R^{1a} , R^{2a} , R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , Y^a , y Z^a tienen uno o más grupos hidroxilo, amino y/o carboxilo, R^{1a} , R^{2a} , R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , Y^a , y Z^a representan grupos que pueden contener opcionalmente uno o más grupos hidroxilo, amino y/o carboxilo protegidos. R^{12} y R^{13} son el mismo o diferente y representan cada uno un grupo alquilo inferior (preferiblemente un grupo etilo o isopropilo).

Etapa I1

La etapa I1 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (II). La Etapa I1 se lleva a cabo mediante la reacción de un derivado de alcohol de fórmula (I'), que es un compuesto de fórmula (I) (R^3 es un átomo de hidrógeno), con un compuesto de fórmula (XXXII), para dar como resultado un derivado de éster de ácido fosforoso, seguido por la reacción con un agente oxidante, y si es necesario, la eliminación de uno o más grupos protectores de los grupos amino, hidroxilo, carboxilo y/o ácido fosfórico.

La eliminación de los grupos protectores de los grupos hidroxilo, amino y/o carboxilo de R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Y , y Z se lleva a cabo de acuerdo con los mismos procedimientos que los indicados para la Etapa A7.

Se puede seleccionar arbitrariamente el orden de las reacciones de eliminación de los grupos protectores de los grupos amino, hidroxilo y/o carboxilo y se pueden llevar a cabo preferentemente las reacciones de eliminación de estos grupos de acuerdo con las condiciones de reacción apropiadas.

Se puede llevar a cabo fácilmente la esterificación del ácido fosfórico con un compuesto que tiene un grupo hidroxilo primario mediante los procedimientos conocidos por las personas expertas en la química orgánica (por ejemplo, Jikken Kagaku Koza 22 (4ª Edición) "Organic Synthesis IV" Capítulo 3 "Ester of Phosphoric Acid" (publicado por Maruzen Co., Ltd.)). Se mostrará a continuación en el presente documento el procedimiento preferido.

ES 2 327 825 T3

El procedimiento se lleva a cabo mediante la reacción de un derivado de alcohol de fórmula (I') con un compuesto de fórmula (XXXII) en presencia de un reactivo de activación en un disolvente inerte para dar como resultado un éster de ácido fosforoso, seguido por la reacción con un reactivo oxidante.

5 El disolvente inerte empleado en la reacción del compuesto de fórmula (I') con el compuesto de fórmula (XXXII) es, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano o heptano, un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, o tetracloruro de carbono; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, o tetrahidrofurano; o una mezcla de disolventes indicados anteriormente en el presente documento. El disolvente inerte es preferiblemente un hidrocarburo halogenado o éter (lo
10 más preferible diclorometano o tetrahidrofurano).

El reactivo de activación empleado en la reacción anterior es, por ejemplo, un derivado de tetrazol tal como 1H-tetrazol, 5-metil-1H-tetrazol, o 5-fenil-1H-tetrazol (preferiblemente 1H-tetrazol).

15 El compuesto de fórmula (XXXII) es preferiblemente una fosforoamidita tal como dialil N,N-diisopropilfosforamidita, dimetil N,N-diisopropilfosforamidita, dietil N,N-diisopropilfosforamidita, di-terc-butil N,N-diisopropilfosforamidita, dibencil N,N-diisopropilfosforamidita, dimetil N,N-dietilfosforamidita, di-terc-butil N,N-dietilfosforamidita, dibencil N,N-dietilfosforamidita, N,N-dietil-1,5-dihidro-2,4,3-benzodioxafosfepin-3-amina, bis(2-cianoetil) N,N-diisopropilfosforamidita, o bis(9-fluorenilmetil) N,N-diisopropilfosforamidita, lo más preferible dialil N,N-diisopro-
20 pilfosforamidita.

La temperatura de reacción depende del material de partida, el disolvente, la temperatura de reacción, y similares y está usualmente entre -10°C y 60°C (preferiblemente entre 0°C y 30°C).

25 El tiempo de reacción depende del material de partida, el disolvente, la temperatura de reacción y similares y es generalmente de 10 minutos a 24 horas (preferiblemente de 30 minutos a 2 horas).

El éster de ácido fosforoso obtenido de esta manera en la reacción anterior se puede usar en la siguiente reacción de oxidación sin aislamiento o purificación.

30 El disolvente inerte empleado en la oxidación es el mismo disolvente que el indicado para la reacción del derivado de alcohol de fórmula (I') con el compuesto de fórmula (XXXII).

35 El agente oxidante es, por ejemplo, un peróxido como hidropéroxido de terc-butilo, hidropéroxido de cumeno, ácido m-cloroperbenzoico, ácido 3,5-dinitroperbenzoico, ácido o-carboxiperbenzoico, dimetiloxolano, ácido peracético, ácido trifluoroperacético, ácido perftálico, o peróxido de hidrógeno, preferiblemente hidropéroxido de terc-butilo, o ácido m-cloroperbenzoico.

40 La temperatura de reacción depende del éster de ácido fosforoso, el agente oxidante, el disolvente y similares y está usualmente entre -78°C y la temperatura ambiente (preferiblemente entre -78°C y 0°C).

El tiempo de reacción depende del éster de ácido fosforoso, el agente oxidante, el disolvente, la temperatura de reacción, y similares y es generalmente de 5 minutos a 2 horas (preferiblemente de 5 minutos a 30 minutos).

45 Cuando el grupo protector del ácido fosfórico es un grupo alquilo inferior que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos ciano, sililo, arilo, heterociclilo, ariltio, o sulfonilo opcionalmente sustituidos o átomos de halógeno, se puede eliminar dicho grupo protector mediante hidrólisis ácida en presencia de agua en un disolvente inerte o mediante reacción con un haluro de trimetilsililo (por ejemplo, bromuro de trimetilsililo o yoduro de trimetilsililo) en un disolvente inerte.

50 El disolvente inerte empleado en la reacción de hidrólisis anterior es, por ejemplo, un alcohol tal como metanol o etanol; o un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, o dioxano; preferiblemente un éter y lo más preferible dioxano.

55 El ácido empleado en la reacción anterior es, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácido nítrico; preferiblemente ácido clorhídrico.

La temperatura de reacción está entre 0°C y 150°C (preferiblemente entre 20°C y 100°C).

60 El tiempo de reacción es de 1 hora a 60 horas (preferiblemente de 1 hora a 48 horas).

65 El disolvente inerte empleado en la reacción con un haluro de trimetilsililo es, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano o heptano; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, o tetracloruro de carbono; un nitrilo tal como acetonitrilo, o una mezcla de los disolventes indicados anteriormente en el presente documento. El disolvente es preferiblemente un hidrocarburo halogenado o un nitrilo (más preferiblemente cloroformo, diclorometano o acetonitrilo).

ES 2 327 825 T3

La temperatura de reacción depende del material de partida, el disolvente y similares empleados en la reacción anterior y está generalmente entre -78°C y 100°C (preferiblemente entre 0°C y 80°C).

El tiempo de reacción depende del material de partida, el disolvente, la temperatura de reacción, y similares empleados en la reacción anterior y es generalmente de 10 minutos a 24 horas (preferiblemente de 1 hora a 6 horas).

Cuando el grupo protector del ácido fosfórico es un grupo alqueno inferior, dicho grupo protector se puede eliminar mediante la reacción con un compuesto de paladio en presencia de una amina, ácido fórmico, una sal de ácido fórmico, un compuesto de trialkylestano o un compuesto que tiene un grupo metileno activo en un disolvente inerte.

El disolvente inerte empleado en la reacción anterior es, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano o heptano, un hidrocarburo aromático tal como tolueno, benceno, o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo o diclorometano; un nitrilo tal como acetonitrilo; un éster tal como acetato de metilo, o acetato de propilo; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano o dioxano; un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, o isopropanol; un ácido orgánico tal como ácido acético; agua; o una mezcla de agua y un disolvente indicado anteriormente en el presente documento. El disolvente es preferiblemente un nitrilo o un éter (particularmente preferible acetonitrilo o tetrahidrofurano).

La amina empleada en la reacción anterior es, por ejemplo, una amina terciaria tal como trietilamina, tributilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO); una amina secundaria tal como dietilamina, dimetilamina, diisopropilamina, o pirrolidina; o una amina primaria tal como etilamina, propilamina, butilamina, N,N-dimetilanilina, o N,N-dietilanilina. La amina preferida es pirrolidina.

La sal de ácido fórmico empleada en la reacción anterior es preferiblemente la sal de amonio del ácido fórmico, la sal de trietilamina del ácido fórmico, o la sal de n-butilamina del ácido fórmico.

El compuesto de trialkylestano empleado en la reacción anterior es preferiblemente trimetilestano, trietilestano o tributilestano y particularmente preferible tributilestano.

El compuesto que tiene un grupo metileno activo empleado en la reacción anterior es, por ejemplo, un éster de ácido malónico tal como malonato de metilo; un éster de ácido cianoacético tal como cianoacetato de metilo; un éster de un ácido β -cetoacético tal como acetoacetato de metilo, acetoacetato de etilo, o benzoato de etilo; una 1,3-dicetona tal como acetilacetona, benzilacetona, dibenzilmetano, 1,3-ciclopentanodiona, 1,3-ciclohexanodiona, o dimedona; o una sal de metal alcalino de un compuesto que tiene un grupo metileno activo indicado anteriormente en el presente documento. El compuesto es preferiblemente una sal de sodio de una 1,3-dicetona o un éster de ácido malónico.

El compuesto de paladio empleado en la reacción anterior es, por ejemplo, un compuesto de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diacetoxipaladio, diclorodi(trifenilfosfina)paladio, o bis(dibencilidenoacetona)paladio. El compuesto de paladio preferido es tetrakis(trifenilfosfina)paladio.

La temperatura de reacción depende del material de partida, el disolvente y similares empleados en la reacción y está generalmente entre 0°C y 100°C (preferiblemente entre 20°C y 80°C).

El tiempo de reacción depende del material de partida, el disolvente, la temperatura de reacción, y similares empleados en la reacción y es generalmente de 10 minutos a 48 horas (preferiblemente de 30 minutos a 24 horas).

Cuando el grupo protector del ácido fosfórico es un grupo arilmetilo, dicho grupo se elimina mediante el mismo procedimiento que el descrito en el caso en el que el grupo protector del grupo amino es un grupo aralkilo o aralkiloxycarbonilo en la Etapa A7 indicada anteriormente en el presente documento.

Cuando el grupo protector del ácido fosfórico es un grupo arilo, dicho grupo se elimina mediante el mismo procedimiento que el descrito en el caso en el que el grupo protector del grupo amino es un grupo acilo alifático inferior, un grupo acilo aromático, un grupo alcóxicarbonilo inferior o un grupo metileno sustituido que puede formar un grupo de base de Schiff en la Etapa A7 indicada anteriormente en el presente documento.

Cuando el grupo protector del ácido fosfórico es un grupo amida, dicho grupo se elimina mediante el mismo tratamiento ácido que el descrito en el caso en el que el grupo protector del grupo amino es un grupo acilo alifático, un grupo acilo aromático, un grupo alcóxicarbonilo o un grupo metileno sustituido que puede formar una base de Schiff en la Etapa A7 indicada anteriormente en el presente documento.

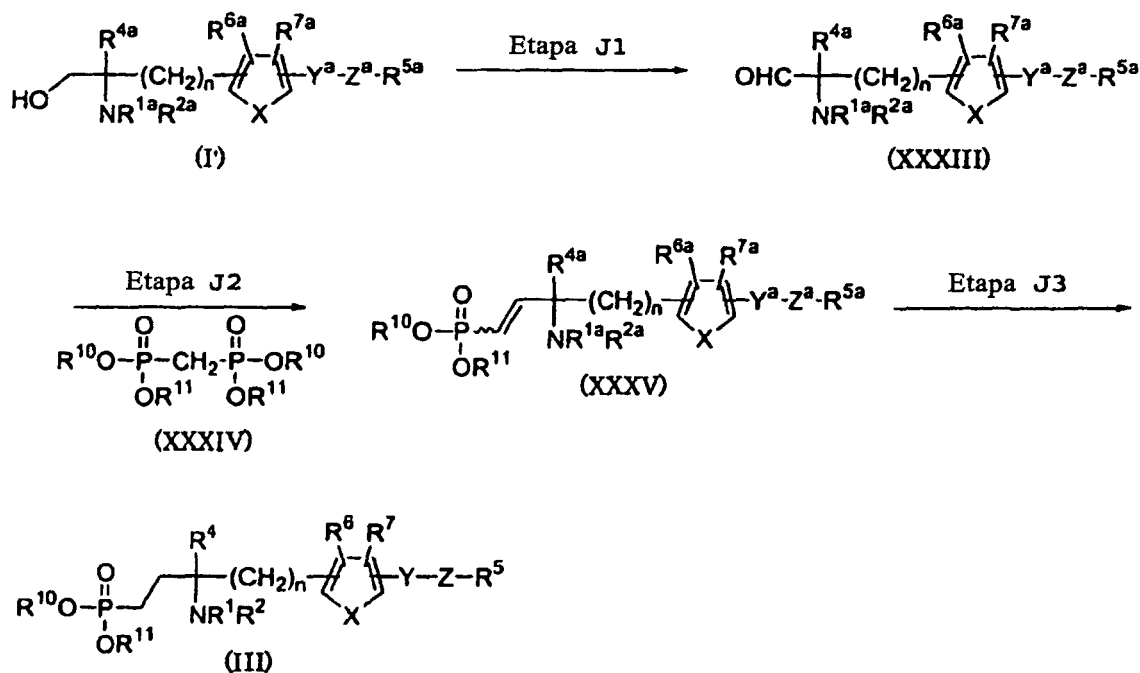
Tras la reacción, se puede aislar el compuesto deseado de cada reacción de la mezcla de reacción mediante tratamientos convencionales, por ejemplo, si es necesario, neutralización de la mezcla de reacción; o descomposición del agente oxidante con un agente reductor si el agente oxidante está presente en la mezcla de reacción, o filtración de la mezcla de reacción cuando está presente material insoluble en la mezcla de reacción, adición de un disolvente inmiscible con agua tal como acetato de etilo a la solución neutralizada o al filtrado, separación de la capa orgánica que contiene el compuesto deseado, lavado de la capa orgánica resultante con agua, secados de la capa orgánica en sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, hidrogenocarbonato de sodio anhidro o similares, y a continuación

evaporación del disolvente orgánico para dar el producto deseado. El producto obtenido de esta manera, si es necesario, se purifica además mediante los procedimientos convencionales en la química orgánica, por ejemplo mediante recristalización, reprecipitación, cromatografía o una combinación apropiada de estos procedimientos de aislamiento o purificación.

Procedimiento J

Los compuestos de fórmula (III) se pueden producir mediante los procedimientos seleccionados apropiadamente de los Procedimientos A a H, y también se pueden preparar mediante el Procedimiento J indicado a partir de ahora en el presente documento.

Procedimiento J



En el esquema de reacción anterior R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , R^4 , R^{4a} , R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^{10} , R^{11} , Y , Y^a , Z , Z^a y n tienen los mismos significados que los indicados anteriormente en el presente documento.

Etapa J1

La Etapa J1 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de aldehído de fórmula general (XXXIII) y se lleva a cabo mediante la oxidación de un compuesto de alcohol de fórmula general (I').

La reacción de oxidación no está particularmente restringida con la condición de que pueda convertir un alcohol primario en el aldehído correspondiente y, por ejemplo, es la oxidación de Collins que se lleva a cabo usando piridina y ácido crómico en diclorometano; la oxidación PCC que se lleva a cabo usando clorocromato de piridinio (PPC) en diclorometano; la oxidación PDC que se lleva a cabo usando dicromato de piridinio (PDC) en diclorometano; la oxidación DMSO tal como la oxidación de Swern que se lleva a cabo usando un reactivo electrófilo (por ejemplo, anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético, cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, cloruro de oxalilo, dicitclohexilcarbodiimida, difenilcetenop-tolilimina, N,N-dietilaminoacetileno, o complejo de trióxido de azufre-piridina) y dimetil sulfóxido (DMSO) en diclorometano; la oxidación mediante dióxido de manganeso que se lleva a cabo usando el periodinano de Dess-Martin en diclorometano. Las reacciones de oxidación preferidas son la oxidación de Dess-Martin, la oxidación PDC o la oxidación de Swern en diclorometano.

La temperatura de reacción depende del material de partida, el disolvente, el agente oxidante y similares y está usualmente entre -78°C y 100°C , preferiblemente entre -78°C y 30°C .

El tiempo de reacción depende del material de partida, el disolvente, el agente oxidante, la temperatura de reacción y similares y es usualmente de 10 minutos a 2 días, preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

ES 2 327 825 T3

Etapa J2

La Etapa J2 es un procedimiento para la preparación de ésteres α,β insaturados de ácido fosfórico de fórmula (XXXV) y se lleva a cabo mediante la reacción de un compuesto de aldehído de fórmula (XXXIII) con un compuesto de fórmula general (XXXIV) en presencia de una base en un disolvente inerte.

El disolvente inerte empleado en la reacción anterior no está particularmente restringido con la condición de que pueda disolver los materiales de partida en alguna extensión, y es preferiblemente un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, o tetracloruro de carbono; un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, terc-butil metil éter, o tetrahidrofurano; un nitrilo tal como acetonitrilo o isobutironitrilo; una amida tal como formamida; o un sulfóxido tal como dimetil sulfóxido: El disolvente es más preferiblemente un hidrocarburo aromático o éter (lo más preferible benceno o tetrahidrofurano).

La base empleada en la reacción anterior no está particularmente restringida con la condición de que se pueda producir el carbanión correspondiente al compuesto de fórmula (XXXIV) mediante la base, y es preferiblemente un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio; un hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio; un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio o hidruro de potasio; un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio o etóxido de potasio; una amina orgánica tal como N-metilmorfolina o trietilamina; una base organometálica tal como diisopropilamida de butilitio o litio. La base es más preferiblemente un alcóxido de metal alcalino, un hidruro de metal alcalino o una base organometálica, y lo más preferible, hidruro de sodio.

La temperatura de reacción depende del material de partida, el disolvente, la sal de fosfonio, la base, y similares y está usualmente entre -80°C y 100°C, preferiblemente entre -20°C y 50°C.

El tiempo de reacción depende del material de partida, el disolvente, la sal de fosfonio, la base, y similares y es usualmente de 10 minutos a 2 días, preferiblemente de 10 minutos a 12 horas.

Etapa J3

La Etapa J3 es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (III) y se lleva a cabo mediante la reducción de un éster insaturado de ácido fosfórico de fórmula (XXXV) en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador para la hidrogenación catalítica en un disolvente inerte, seguido por, si es necesario, la eliminación del grupo protector de los grupos amino, hidroxilo, carboxilo y/o ácido fosfórico.

El disolvente inerte empleado en la reacción del éster insaturado de ácido fosfórico de fórmula (XXXV) no está particularmente restringido con la condición de que no tenga efecto adverso sobre la reacción y pueda disolver los materiales de partida en alguna extensión, y es preferiblemente un alcohol tal como metanol, etanol, o isopropanol, un éter tal como dietil éter, diisopropil éter, terc-butil metil éter, tetrahidrofurano o dioxano; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, o xileno, un hidrocarburo alifático tal como hexano o ciclohexano; o un éster tal como acetato de etilo o acetato de propilo. El disolvente es preferiblemente un alcohol (lo más preferible metanol o etanol).

El catalizador empleado en la hidrogenación catalítica anterior es preferiblemente paladio-carbón activo, hidróxido de paladio-carbón activo, negro de paladio, óxido de platino, negro de platino, rodio-óxido de aluminio, trifenilfosfinacloruro de rodio (complejo de Wilkinson), paladio-sulfato de bario o níquel Raney. Los catalizadores más preferidos son paladio-carbón activo y trifenilfosfinacloruro de rodio (complejo de Wilkinson).

La presión de hidrógeno no está particularmente restringida y está entre 1 y 10 presiones atmosféricas.

La temperatura de reacción depende del material de partida, el disolvente, la base, y similares y está usualmente entre 0°C y 100°C (preferiblemente entre 0°C y 50°C).

El tiempo de reacción depende del material de partida, la temperatura de reacción, el disolvente y la base y es usualmente de 5 minutos a 48 horas (preferiblemente de 30 minutos a 24 horas).

Tras la reacción, se puede aislar el compuesto deseado de cada reacción a partir de la mezcla de reacción mediante tratamientos convencionales, por ejemplo, si es necesario, neutralización de la mezcla de reacción, o descomposición del agente oxidante con un agente reductor si el agente oxidante está presente en la mezcla de reacción, o filtración de la mezcla de reacción cuando está presente material insoluble en la mezcla de reacción, adición de un disolvente inmiscible con agua tal como acetato de etilo a la solución neutralizada o al filtrado, separación de la capa orgánica que contiene el compuesto deseado, lavado de la capa orgánica resultante con agua, secado de la capa orgánica en sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, hidrogenocarbonato de sodio anhidro o similares, y a continuación evaporación del disolvente orgánico para dar el producto deseado. El producto obtenido de esta manera, si es necesario, se purifica además mediante los procedimientos convencionales en la química orgánica, por ejemplo mediante recristalización, reprecipitación, cromatografía o una combinación apropiada de estos procedimientos de aislamiento o purificación.

Si es necesario, la eliminación del grupo protector del grupo amino, la eliminación del grupo protector del grupo hidroxilo, o la eliminación del grupo protector del grupo carboxilo se pueden llevar a cabo por los mismos procedimientos que los indicados para la Etapa A7 anteriormente en el presente documento, y la eliminación del grupo protector del ácido fosfórico se puede llevar a cabo mediante el mismo procedimiento que el indicado en la Etapa I1 anteriormente en el presente documento.

Los derivados aminoalcohólicos de fórmula general (I), los derivados de fosfato de fórmula general (II), los derivados de ácido fosfónico de fórmula general (III), sus farmacológicamente aceptables, o sus ésteres farmacológicamente aceptables de la presente invención presentan excelente actividad inmunosupresora con toxicidad baja. Por tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, los compuestos de fórmula (I), (II), o (III), las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, o los ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos de la presente invención son útiles como agentes preventivos o terapéuticos (particularmente los agentes terapéuticos) para los animales de sangre caliente (particularmente los seres humanos) para las enfermedades autoinmunes u otras enfermedades relacionadas con la inmunología tales como el rechazo producido por el trasplante de diversos órganos o piel, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, polimiositis, fibrositis, inflamación del músculo esquelético, artrosteitis, osteoartritis, dermatomiositis, escleroderma, síndrome de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis autoinmune, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple, bullosis autoinmune, psoriasis vulgar, síndrome de vasculitis, granuloma de Wegener, uveítis, síndrome de Sjögren, neumonía intersticial idiopática, síndrome de Goodpasture, sarcoidosis, angitis granulomatosa alérgica, asma bronquial, miocarditis, cardiomiopatía, síndrome de aortitis, síndrome post infarto de miocardio, hipertensión pulmonar primaria, síndrome nefrótico de cambios mínimos, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, esclerosis glomerular focal, glomerulonefritis crónica, miastenia gravis, neuropatía inflamatoria, dermatitis atópica, dermatitis actínica crónica, fotosensibilidad, escaras por presión, corea de Sydenham, esclerosis, diabetes mellitus tipo debut en el adulto, diabetes mellitus insulino dependiente, diabetes mellitus juvenil, aterosclerosis, nefritis glomerular, nefropatía IgA, nefritis tubulointersticial, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis fulminante, hepatitis vírica, GVHD, dermatitis de contacto, y sepsis; enfermedades de infección por hongos, micoplasma, virus, y protozoos y similares; enfermedades cardiovascular tales como insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, arritmia, angina de pecho, isquemia cardíaca, embolismo arterial, aneurisma, trastornos de varices y circulatorios, enfermedades del cerebro como enfermedad de Alzheimer, demencia, enfermedad de Parkinson, apoplejía, infarto cerebral, isquemia cerebral, depresión, enfermedad maniaca depresiva, esquizofrenia, corea de Huntington, epilepsia, convulsiones, trastorno por déficit de atención, encefalitis, meningitis cerebral, pérdida de apetito, e hiperfagia; y diferentes enfermedades como linfoma, leucemia, diuresis, polaquisuria, y retinopatía diabética (en particular enfermedades autoinmunes como rechazo producido por trasplante de diferentes órganos o piel, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, y dermatitis atópica).

Los compuestos de fórmula general (I), (II), o (III), sus sales farmacológicamente aceptables, o sus ésteres farmacológicamente aceptables de la presente invención se pueden administrar para el tratamiento o prevención de las enfermedades anteriormente mencionadas en una forma de dosificación adecuada, que se prepara a partir del compuesto solo o por mezcla con un excipiente y/o diluyente farmacológicamente aceptable adecuado, tal como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes para la administración oral, o inyecciones o supositorios para la administración parenteral.

Las preparaciones se preparan mediante procedimientos convencionalmente conocidos usando agentes aditivos tales como excipientes (por ejemplo, excipientes orgánicos que incluyen derivados de azúcares tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, α -almidón, y dextrina; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina; goma arábiga; dextrano; pululano; y excipientes inorgánicos que incluyen derivados de silicato tales como ácido silícico ligeramente anhidro, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio y magnesio metasilicato de aluminio; fosfatos tales como hidrogenofosfato de calcio; carbonates tales como carbonato de calcio; y sulfatos tales como sulfato de calcio), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, sales metálicas del ácido esteárico tales como estearato de calcio y estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; ceras tales como veegum y espermaceti; ácido bórico; ácido adípico; sulfatos tales como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; DL-leucina; ácido graso de sodio; laurilsulfatos tales como lauril sulfato de sodio y lauril sulfato de magnesio; silicatos tales como anhídrido silícico hidrato silícico; y se pueden relacionar los derivados de almidón descritos anteriormente), ligantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, Macrogol, y excipientes similares a los descritos anteriormente), desintegrantes (por ejemplo, derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa sustituida inferior, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, y carboximetilcelulosa de sodio reticulada internamente; y derivados de almidón/celulosa químicamente modificados tales como carboximetilalmidón, carboximetilalmidón de sodio, y polivinilpirrolidona reticulada), estabilizantes (por ejemplo, para-oxi benzoatos tales como metilparabeno y propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico, y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresol; timerosal; ácido dehidroacético; y ácido sórbico), aromas (por ejemplo, endulzantes, acidificantes y aromas convencionalmente empleados), diluyentes y similares.

La dosificación varía dependiendo de los síntomas, la edad, etc., del paciente. Por ejemplo, en el caso de administración oral, es deseable administrar 0,05 mg (preferiblemente 5 mg) como límite inferior y 200 mg (preferiblemente 40 mg) como límite superior una vez para un adulto humano y una a seis veces por día dependiendo de los síntomas del paciente.

ES 2 327 825 T3

En el caso de la administración intravenosa, es deseable administrar 0,01 mg (preferiblemente 1 mg) como límite inferior y 100 mg (preferiblemente 10 mg como límite superior una vez para un adulto humano y una a seis veces por día dependiendo de los síntomas del paciente.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se ejemplificará además con más detalle mediante los Ejemplos, ejemplos de Referencia, ejemplos de Formulación, y Ejemplos de Ensayo. Sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado por estos Ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Oxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpent-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-621 que tiene la fórmula Ia-1)

(1a) (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[5-(5-fenilpent-1-inil)furan-2-il]butano

A una suspensión de (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(5-bromofuran-2-il)butano (0,3016 g, 0,91 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 6, 5-fenilpent-1-ino (0,3974 g, 2,76 mmol), diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (63,0 mg, 0,090 mmol) y yoduro de cobre(I) (35,4 mg, 0,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (9,0 ml) se le añadió trietilamina (1,25 ml, 9,0 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 10 horas. Tras la agitación, se añadió a la mezcla de reacción disolución saturada acuosa de cloruro de amonio para detener rápidamente la reacción, y a la mezcla resultante se añadieron además agua y acetato de etilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto sucesivamente con agua y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (1:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (0,2841 g, rendimiento: 79%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,31-7,27 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 3H), 6,38 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 5,98 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 5,36 (br s, 1H), 4,29 (d, $J = 11,2$ Hz), 4,18 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz), 2,77 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 2,64 (dt, 2H, $J = 8,5$ Hz, 17,0 Hz), 2,44 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,01-1,88 (m, 6H), 1,35 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (CHCl_3): 3691, 3444, 2947, 1737, 1681, 1601, 1511, 1453, 1374, 1251, 1042, 812, 803.

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 396 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(1b) Oxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpent-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol

A una solución de (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[5-(5-fenilpent-1-inil)furan-2-il]butano (0,2710 g, 0,69 mmol) obtenida en el Ejemplo (1a) en un disolvente mixto de tetrahydrofurano (1,4 ml) y metanol (1,4 ml) se añadieron sucesivamente agua (1,4 ml) e hidróxido de litio monohidratado (0,2854 g, 6,80 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 4 horas. Tras el enfriamiento, se le añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Se lavó el extracto con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice básica (de tipo NH) usando un disolvente mixto de diclorometano y metanol (100:1) como eluyente para dar como resultado el (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpent-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol bruto (0,2072 g).

Posteriormente, a una solución del producto bruto obtenida de esta manera en metanol se le añadió ácido oxálico anhidro (pureza del 98%) (59,2 mg, 0,64 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras la agitación, la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y se le añadió acetato de etilo al residuo. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron a vacío para dar como resultado el compuesto del título (0,2344 g, rendimiento: 91%).

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,29-7,25 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 3H), 6,40 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 6,09 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 3,59 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz), 3,50 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz), 2,77-2,65 (m, 4H), 2,41 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 2,07-1,83 (m, 4H), 1,29 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3353, 3128, 2940, 1720, 1645, 1614, 1598, 1542, 1403, 1220, 1078, 789, 713, 700.

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 312($(\text{M}+\text{H})^+$); como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 2

Oxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-570 que tiene la fórmula Ia-1)

El compuesto del título se sintetizó con un rendimiento del 68% usando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(5-bromofuran-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 y 5-ciclohexilpent-1-ino como materiales de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (1a) y (1b).

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 6,36 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 6,08 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 3,59 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 3,49 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,39 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,7,6-1,54 (m, 7H), 1,35-1,12 (m, 9H), 0,96-0,86 (m, 2H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3362, 3124, 2923, 2850, 1720, 1611, 1597, 1542, 1467, 1403, 1279, 1220, 1067, 967, 791, 721, 700.

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z: 318((M+H) $^+$); como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 3

Oxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-842 que tiene la fórmula Ia-1)

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 66% usando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(5-iodofuran-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y 4-ciclohexiloxibut-1-ino como materiales de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (1a) y (1b).

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 6,40 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 3,63 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,58 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,50 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,39-3,32 (m, 1H), 2,77-2,62 (m, 4H), 2,07-1,89 (m, 4H), 1,77-1,73 (m, 2H), 1,56-1,53 (m, 1H), 1,36-1,23 (m, 8H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3360, 3099, 2932, 2857, 1719, 1614, 1597, 1542, 1403, 1219, 1106, 967, 785, 720, 711.

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z: 320((M+H) $^+$); como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 4

Oxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[5-[3-(3,4-dimetilfeniloxi)prop-1-inil]furan-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-1836 que tiene la fórmula Ia-1)

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 46% usando el (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(5-bromofuran-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 y 3-(3,4-dimetil)feniloxi-1-propino como materiales de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (1a) y (1b).

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,02 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,71 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, 2,7 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 6,14 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 4,88 (s, 2H), 3,58 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,49 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 2,79-2,66 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,07-1,90 (m, 2H), 1,28 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3358, 3134, 2921, 2582, 1720, 1649, 1616, 1579, 1542, 1499, 1370, 1286, 1250, 1223, 1166, 1122, 1046, 1025, 802, 712.

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z: 328((M+H) $^+$); como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 5

Oxalato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentanoil)furan-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-1093 que tiene la fórmula Ia-1)

A una solución de (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpent-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol (0.3440 g, 1,11 mmol) obtenida en el Ejemplo (1b) en metanol (3.5 ml) se le añadió a 6N disolución acuosa de ácido sulfúrico (3,5 ml) con agitación, y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 4 horas. Tras el enfriamiento, la mezcla de reacción se neutralizó con disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y a continuación se añadieron además agua y diclorometano. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y se extrajo con diclorometano. Se lavó el extracto con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración,

ES 2 327 825 T3

se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice básica (De tipo NH) usando un disolvente mixto de diclorometano y metanol (100:1) como eluyente para dar como resultado el producto de reacción.

Posteriormente, a una solución del producto de reacción obtenido de esta manera en metanol se le añadió ácido oxálico anhidro (pureza del 98%) (91,8 mg, 1,00 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras la agitación, la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y se le añadió acetato de etilo al residuo. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron a vacío para dar como resultado el compuesto del título (0,3687 g, rendimiento: 90%).

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,31 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 3H), 6,36 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 3,61 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz), 3,52 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz), 2,89-2,76 (m, 4H), 2,64 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,13-1,95 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 4H), 1,30 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3108, 3027, 2981, 2935, 1718, 1698, 1661, 1604, 1542, 1516, 1202, 1093, 1082, 1047, 797, 700.

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 330($(\text{M}+\text{H})^+$); como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 6

Oxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentil)furan-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-93 que tiene la fórmula Ia-1)

(6a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentil)furan-2-il]butano

A una suspensión de paladio-carbón activo al 10% (húmedo al 50% con agua) (25 mg) en metanol (1 ml) se le añadió una solución de (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[5-(5-fenilpent-1-ynil)furan-2-il]butano (0,1245 g, 0,32 mmol) obtenida en el Ejemplo (1a) en metanol (1.5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 8 horas. Tras la agitación, se sustituyó la atmósfera interna con nitrógeno, y el paladio-carbón activo de la mezcla se eliminó mediante filtración usando celite, que se lavó con acetato de etilo. Se combinaron el filtrado y los lavados y se evaporaron hasta sequedad a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (3:2) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (0,1029 g, rendimiento: 82%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,29-7,26 (m, 2H), 7,19-7,16 (m, 3H), 5,87 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 5,83 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 5,36 (br s, 1H), 4,31 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz), 4,17 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz), 2,64-2,54 (m, 4H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,05-1,91 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,69-1,60 (m, 4H), 1,43-1,37 (m, 2H), 1,35 (s, 3H).

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 400($(\text{M}+\text{H})^+$); como forma libre del compuesto del título).

(6b) Oxalato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentil)furan-2-il]butan-1-ol

A una solución de (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentil)furan-2-il]butano (99,7 mg, 0,25 mmol) obtenida en el Ejemplo (6a) en un disolvente mixto de tetrahydrofurano (0,5 ml) y metanol (0,5 ml) se añadieron sucesivamente agua (0,5 ml) e hidróxido de litio monohidratado (0,1037 g, 2,47 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 4 horas. Tras enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Se lavó el extracto con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice básica (de tipo NH) usando un disolvente mixto de diclorometano y metanol (100: 1) como eluyente para dar como resultado el (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentil)furan-2-il]butan-1-ol (74,6 mg, rendimiento: 95%).

Posteriormente, a una solución del producto de reacción obtenido de esta manera en metanol (2,3 ml) se añadió ácido oxálico anhidro (pureza del 98%) (21,1 mg, 0,23 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la agitación, la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y se añadió acetato de etilo al residuo. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron a vacío para dar como resultado el compuesto del título (78,1 mg, rendimiento: 85%).

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,25-7,21 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 3H), 5,94 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 5,87 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 3,58 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz), 3,49 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz), 2,69-2,53 (m, 6H), 2,04-1,88 (m, 2H), 1,67-1,59 (m, 4H), 1,40-1,32 (m, 2H), 1,28 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3119, 3025, 2979, 2928, 2855, 1719, 1610, 1543, 1466, 1402, 1197, 1094, 1078, 1012, 786, 746, 721, 699.

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 316($(\text{M}+\text{H})^+$); como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 7

Oxalato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilmethoxifenil)furan-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-1433 que tiene la fórmula Ia-1)

(7a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilmethoxifenil)furan-2-il]butano

Se suspendieron (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(5-iodofuran-2-il)butano (0,2047 g, 0,51 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7, 2-(4-ciclohexilmethoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,2400 g, 0,76 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (36,1 mg, 0,051 mmol) y carbonato de cesio (0,6738 g, 2,03 mmol) en un disolvente mixto de dimetoxietano (4,0 ml) y agua (1 ml) y se agitaron a 80°C durante 4 horas. Tras el enfriamiento, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Se lavó el extracto con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío.

Posteriormente, a una solución del residuo obtenida en diclorometano (5,0 ml) se añadieron sucesivamente trietilamina (0,72 ml, 5,2 mmol), anhídrido acético (0,24 ml, 2,6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (6,4 mg, 0,052 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la agitación, se añadió metanol (0,10 ml, 2,5 mmol) para detener rápidamente la reacción, y a la mezcla de reacción se añadieron además acetato de etilo y agua, y a continuación la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto sucesivamente con agua, disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (3:2) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (45,3 mg, rendimiento: 20%).

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ: 7,55-7,51 (m, 2H), 7,00-6,87 (m, 2H), 6,39 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 6,06 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 5,36 (br s, 1H), 4,34 (d, J = 11,2 Hz), 4,20 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 3,76 (d, 2H, J = 2,5 Hz), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,93-1,69 (m, 6H), 1,38 (s, 3H), 1,37-1,18 (m, 3H), 1,10-1,00 (m, 2H).

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 442((M+H)⁺), 441(M⁺).

(7b) *Oxalato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilmethoxifenil)furan-2-il]butan-1-ol*

A una solución de (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexilmethoxifenil)furan-2-il]butano (44,0 mg, 0,10 mmol) obtenida en el Ejemplo (7a) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (0,4 ml) y metanol (0,4 ml) se añadieron sucesivamente agua (0,4 ml) e hidróxido de litio monohidratado (43,6 mg, 1,04 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 4 horas. Tras el enfriamiento, se le añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Se lavó el extracto con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice básica (de tipo NH) usando un disolvente mixto de diclorometano y metanol (50:1) como eluyente para dar como resultado el producto de reacción (35,2 mg, rendimiento: 99%).

Posteriormente, a una solución del producto de reacción obtenido de esta manera en metanol (2,0 ml) se le añadió ácido oxálico anhidro (pureza del 98%) (8,9 mg, 0,10 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras la agitación, la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y se añadió acetona al residuo. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetona y se secaron a vacío para dar como resultado el compuesto del título (28,2 mg, rendimiento: 66%).

Espectro RMN ¹H (CD₃OD-DMSO-d₆, 400MHz) δ: 7,55 (d, 2H, J = 8,7Hz), 6,93 (d, 2H, J = 8,7Hz), 7,16 (t, 1H, J = 2,0Hz), 6,53 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 6,17 (d, H, J = 3,2 Hz), 3,79 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 3,58 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,50 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,28-3,27 (m, 2H), 2,09-1,69 (m, 8H), 1,38-1,04 (m, 8H).

Espectro IR ν_{máx} cm⁻¹ (KBr): 3387, 3235, 2924, 2852, 2578, 1618, 1568, 1499, 1466, 1448, 1390, 1288, 1245, 1174, 1024, 828, 783, 765.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 358((M+H)⁺).

Ejemplo 8

Oxalato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-[3-(2-ciclohexilethoxi)fenil]furan-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-1444 que tiene la fórmula Ia-1)

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 21% usando el (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(5-iodofuran-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y 2-[3-(2-ciclohexilethoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan como materiales de partida llevando a cabo la reacción similar a la mencionada en el Ejemplo 7.

ES 2 327 825 T3

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,27 (t, 1H, J = 8,0Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 8,0Hz, 2,0Hz), 7,16 (t, 1H, J = 2,0Hz), 6,80 (dd, 1H, J = 8,0Hz, 2,0Hz), 6,69 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 6,21 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 4,04 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,61 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 3,52 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,62-2,60 (m, 1H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,81-1,65 (m, 6H), 1,59-1,49 (m, 1H), 1,31-1,02 (m, 6H), 1,00-0,96 (m, 2H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3213, 2925, 2850, 2571, 1720, 1701, 1614, 1600, 1578, 1563, 1548, 1449, 1300, 1216, 1205, 1052, 1033, 1017, 863, 772, 721, 689.

Espectro de masas (FAB^+) m/z: 372((M+H) $^+$); como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 9

Oxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-621 que tiene la fórmula Ia-2)

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 57% usando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metil-5-iodopirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de Referencia 13 y 5-fenilpent-1-ino como materiales de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (1a) y (1b).

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,28-7,14 (m, 5H), 6,16 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 5,80 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 3,63 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 3,57 (s, 3H), 3,54 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 2,77 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,43 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 3H), 1,33 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3212, 3026, 2935, 2897, 2571, 1719, 1700, 1611, 1521, 1496, 1454, 1405, 1279, 1218, 1053, 767, 721, 700.

Espectro de masas (FAB^+) m/z: 325((M+H) $^+$); como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 10

Semioxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)pirrol-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-842 que tiene la fórmula Ia-2)

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 32% usando (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metil-5-iodopirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de Referencia 13 y 4-ciclohexiloxibut-1-ino como materiales de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (1a) y (1b).

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 6,13 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 5,79 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 3,65 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 3,61 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 3,56 (s, 3H), 3,53 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 3,39-3,34 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 4H), 2,01-1,83 (m, 4H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,56-1,54 (m, 1H), 1,35-1,21 (m, 8H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3348, 2931, 2856, 1590, 1452, 1364, 1309, 1106, 762.

Espectro de masas (FAB^+) m/z: 333((M+H) $^+$); como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 11

Semioxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[1-metil-5-[3-(4-metilfeniloxi)prop-1-yl]pirrol-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-833 que tiene la fórmula Ia-2)

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 29% usando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metil-5-iodopirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de Referencia 13 y 3-(4-metilfeniloxi)-1-propino como materiales de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (1a) y (1b).

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,09 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,26 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 5,83 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 4,93 (s, 2H), 3,60 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 3,53 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 3,51 (s, 3H), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,30 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3356, 2944, 2602, 2220, 1586, 1510, 1455, 1365, 1295, 1228, 1178, 1071, 1042, 1015, 815, 762.

Espectro de masas (FAB^+) m/z: 327((M+H) $^+$); como forma libre del compuesto del título).

ES 2 327 825 T3

Ejemplo 12

Semioxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(3,4-dimetilfeniloxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-1836 que tiene la fórmula Ia-2)

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 33% usando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metil-5-iodopirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de Referencia 13 y 3-(3,4-dimetilfeniloxi)-1-propino como materiales de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (1a) y (1b).

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,02 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 8,2 Hz, 2,5 Hz), 6,26 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 5,83 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 4,91 (s, 2H), 3,61 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 3,53 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 3,52 (s, 3H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,31 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3420, 2943, 2631, 2213, 1584, 1503, 1455, 1365, 1301, 1251, 1207, 1163, 1025, 806, 762.

Espectro de masas (FAB^+) m/z: 341((M+H) $^+$); como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 13

Oxalato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-(4-fenilbut-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-559 que tiene la fórmula Ia-1)

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 61% usando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(5-bromofuran-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 y 4-fenilbut-1-ino como materiales de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (1a) y (1b).

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,29-7,17 (m, 5H), 6,35 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 6,07 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 3,59 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,50 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 2,87 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,77-2,64 (m, 4H), 2,06-1,89 (m, 2H), 1,29 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3353, 3140, 2924, 2896, 1724, 1651, 1617, 1598, 1542, 1403, 1221, 1075, 1054, 1010, 784, 713, 501.

Espectro de masas (ESI^+) m/z: 298((M+H) $^+$); como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 14

Oxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{5-[5-(4-clorofenil)pent-1-inil]furan-2-il}butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-628 que tiene la fórmula Ia-1)

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 60% usando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(5-iodofuran-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y 5-(4-clorofenil)pent-1-ino como materiales de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (1a) y (1b).

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,28-7,25 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,40 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 3,59 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,51 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 2,78-2,65 (m, 4H), 2,42 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,08-1,83 (m, 4H), 1,29 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3257, 3105, 2936, 1718, 1598, 1540, 1493, 1405, 1280, 1202, 1093, 1015, 828, 792, 721, 701, 502.

Espectro de masas (FAB^+) m/z: 346((M+H) $^+$); como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 15

Oxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{5-[5-(3-trifluorometilfenil)pent-1-inil]furan-2-il}butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-640 que tiene la fórmula Ia-1)

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 58% usando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(5-iodofuran-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y 5-(3-trifluorometilfenil)pent-1-ino como materiales de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (1a) y (1b).

ES 2 327 825 T3

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,51-7,48 (m, 4H), 6,41 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 6,10 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 3,59 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz), 3,51 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz), 2,85 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,44 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 2,08-1,87 (m, 4H), 1,29 (s, 3H).

5 Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3358, 3139, 2935, 1722, 1651, 1615, 1597, 1542, 1403, 1326, 1222, 1168, 1119, 1073, 797, 721, 713, 703, 503.

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 380($(\text{M}+\text{H})^+$); como forma libre del compuesto del título).

10 Ejemplo 16

Oxalato de (2R)-2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-metilfeniloxi)prop-1-inil]furan-2-il}butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-833 que tiene la fórmula Ia-1)

15 Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 11% usando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(5-bromofuran-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 y 3-(4-metilfeniloxi)-1-propino como materiales de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (1a) y (1b).

20 Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,13-7,06 (m, 2H), 6,92-6,84 (m, 2H), 6,55 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 6,13 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 4,90 (s, 2H), 3,59 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 3,50 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 3,34-3,28 (m, 2H), 2,80-2,64 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,07-1,87 (m, 2H), 1,28 (s, 3H).

25 Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3352, 3138, 2921, 2893, 1727, 1653, 1616, 1596, 1544, 1511, 1373, 1224, 1018, 713.

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 314($(\text{M}+\text{H})^+$); como forma libre del compuesto del título).

30 Ejemplo 18

Oxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[5-(4-feniloxibut-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-893 que tiene la fórmula Ia-1)

35 Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 42% usando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(5-iodofuran-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y 4-feniloxibut-1-ino como materiales de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (1a) y (1b).

40 Espectro RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 7,32-7,28 (m, 2H), 6,98-6,93 (m, 3H), 6,78 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 6,16 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 4,13 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,40 (dd, 2H, $J = 19,8$ Hz, 11,4 Hz), 2,93 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,66 (t, 2H, $J = 8,5$ Hz), 1,95-1,75 (m, 2H), 1,16 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3115, 2978, 2940, 1719, 1600, 1547, 1498, 1248, 1204, 1081, 1039, 752, 700.

45 Espectro de masas (FAB^+) m/z : 314($(\text{M}+\text{H})^+$); como forma libre del compuesto del título),

Análisis elemental (% como $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$)

50 Calculado: C; 62,52, H; 6,25, N; 3,47
Encontrado: C; 62,47, H; 6,14, N; 3,42.

Ejemplo 19

55 *Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-570 que tiene la fórmula Ia-1)*

(19a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]butano

60 A una suspensión de (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(5-iodofuran-2-il)butano (4,1685 g, 10,99 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 7, 5-ciclohexilpent-1-ino (4,48 g, 29,8 mmol), diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,7730 g, 1,10 mmol) y yoduro de cobre(I) (0,4205 g, 2,21 mmol) en N,N -dimetilformamida (110 ml) se le añadió trietilamina (15,3 ml, 110,1 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a 60°C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Tras el enfriamiento, se añadió disolución saturada acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción para detener rápidamente la reacción, y se añadieron además agua y acetato de etilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto sucesivamente con agua y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras

ES 2 327 825 T3

la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (3:2) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (2,6576 g, rendimiento: 60%).

5 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 6,36 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 5,97 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 5,36 (br s, 1H), 4,29 (d, J = 11,0 Hz), 4,17 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 2,63 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 2,40 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,72-1,51 (m, 7H), 1,35 (s, 3H), 1,33-1,08 (m, 6H), 0,93-0,84 (m, 2H).

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z: 402((M+H) $^+$).

(19b) *Clorhidrato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol*

15 A una solución de (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]butano (1,2996 g, 3,24 mmol) obtenida en el Ejemplo (19a) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (6,4 ml) y metanol (6,4 ml) se añadieron sucesivamente agua (6,4 ml) e hidróxido de litio monohidratado (1,3590 g, 32,39 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 4 horas. Tras el enfriamiento, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Se lavó el extracto con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante
20 cromatografía en una columna de gel de sílice básica (de tipo NH) usando un disolvente mixto de diclorometano y metanol (100:1) como eluyente para dar como resultado el (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol bruto (1,0048 g).

25 Posteriormente, a una solución del producto bruto obtenido anteriormente en metanol (16 ml) se le añadió una solución de ácido clorhídrico-dioxano 4N (0,79 ml, 3,16 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Tras la agitación, la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y se añadió éter al residuo. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter y se secaron a vacío para dar como resultado el compuesto del título (1,0392 g, rendimiento: 91%).

30 Punto de ebullición: 117-118°C,

Ángulo de rotación: $[\alpha]_D = +2,43$ (c=1.00, MeOH),

35 Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 6,36 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 6,08 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 3,59 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 3,49 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,39 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 2,07-1,89 (m, 2H), 1,76-1,54 (m, 7H), 1,35-1,12 (m, 9H), 0,96-0,86 (m, 2H).

40 Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3138, 2921, 2850, 2693, 2571, 1615, 1595, 1534, 1448, 1402, 1369, 1298, 1197, 1058, 788.

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z: 318((M+H) $^+$; como forma libre del compuesto del título).

45 Ejemplo 20

Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-842 que tiene la fórmula Ia-1)

50 Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 57% usando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(5-iodofuran-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y 4-ciclohexiloxibut-1-ino como materiales de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (19a) y (19b).

Punto de ebullición: 115-118°C,

55 Ángulo de rotación: $[\alpha]_D = +2,63$ (c=1.00, MeOH),

60 Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 6,40 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 3,63 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,58 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 3,50 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 3,39-3,32 (m, 1H), 2,76-2,62 (m, 4H), 2,07-1,87 (m, 4H), 1,78-1,73 (m, 2H), 1,56-1,53 (m, 1H), 1,35-1,19 (m, 8H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3204, 2931, 2858, 2667, 2570, 1611, 1597, 1537, 1450, 1390, 1364, 1199, 1107, 1067, 1032, 1002, 967, 952, 786.

65 Espectro de masas (FAB $^+$) m/z: 320((M+H) $^+$; como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 21

Fumarato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-(4-feniloxibutanoil)furan-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-1199 que tiene la fórmula Ia-1)

(21a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[5-(4-feniloxibutanoil)furan-2-il]butano

A una solución de (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(furan-2-il)butano (0,2589 g, 1,02 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia (5b) y cloruro de 4-feniloxibutanoil (0,2446 g, 1,23 mmol) en diclorometano (9,0 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloruro de estaño (IV) en n-heptane (1,0 mmol/l) (2,05 ml, 2,05 mmol) a -78°C durante un intervalo de 5 minutos con agitación en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó además a la misma temperatura durante 2 horas. Tras la agitación, se añadió disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción con agitación a la misma temperatura para detener rápidamente la reacción, y a continuación se aumentó la temperatura de la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente.

Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se eliminaron mediante filtración los materiales insolubles. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo, y se lavó el extracto sucesivamente con agua y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (2:1-1:0) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (0,1483 g, rendimiento: 35%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,29-7,25 (m, 2H), 7,13 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 7,00-6,87 (m, 3H), 6,18 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 5,42 (br s, 1H), 4,30 (d, $J = 11,2$ Hz), 4,15 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz), 4,04 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,00 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,26-2,17 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,07-2,1,99 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 416($(\text{M}+\text{H})^+$).

(21b) *Fumarato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-(4-feniloxibutanoil)furan-2-il]butan-1-ol*

A una solución de (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[5-(4-feniloxibutanoil)furan-2-il]butano (0,2031 g, 0,49 mmol) obtenida en el Ejemplo (21a) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (1,0 ml) y metanol (1,0 ml) se añadieron sucesivamente agua (1,0 ml) e hidróxido de litio monohidratado (0,2065 g, 4,92 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 4 horas. Tras el enfriamiento, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Se lavó el extracto con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice básica (de tipo NH) usando un disolvente mixto de diclorometano y metanol (100:1) como eluyente para dar como resultado el (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-(4-feniloxibutanoil)furan-2-il]butan-1-ol bruto (58,4 mg).

Posteriormente, a una solución del producto bruto obtenido de esta manera en metanol (1,7 ml) se le añadió ácido fumárico (20,1 mg, 0,17 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras la agitación, la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y se añadió acetato de etilo al residuo. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron a vacío para dar como resultado el compuesto del título (61,5 mg, rendimiento: 29%).

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,33 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 7,26-7,21 (m, 2H), 6,91-6,84 (m, 3H), 6,35 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 6,25 (s, 2H), 4,03 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,60 (d, $J = 11,7$ Hz), 3,51 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 3,01 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,88-2,75 (m, 2H), 2,18-1,95 (m, 4H), 1,30 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3112, 3038, 2961, 1671, 1583, 1517, 1498, 1386, 1357, 1245, 1081, 1039, 869, 757, 719, 693.

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 332($(\text{M}+\text{H})^+$); como forma libre del compuesto del título),

Análisis elemental (% como $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$)

Calculado: C; 61,73, H; 6,53, N; 3,13
Encontrado: C; 61,57, H; 6,40, N; 2,93.

Ejemplo 22

Oxalato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-[3-(4-clorofeniloxy)prop-1-inil]furan-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-1831 que tiene la fórmula Ia-1)

(22a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[5-(3-hydroxiprop-1-inil)furan-2-il]butano

A una suspensión de (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(5-iodofuran-2-il)butano (1,5900 g, 4,19 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 7, 3-propin-1-ol (0,73 ml, 12,54 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,2940 g, 0,42 mmol) y yoduro de cobre(I) (0,161 g, 0,85 mmol) en N,N-dimetilformamida (42 ml) se le añadió trietilamina (5,85 ml, 42,9 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a 60°C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Tras la agitación, se añadió disolución saturada acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción para detener rápidamente la reacción, y además se añadieron agua y acetato de etilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (2:1-1:0) para dar como resultado el compuesto del título (1,0748 g, rendimiento: 83%).

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ: 6,50 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 6,01 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 5,39 (br s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,29 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 4,16 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,77 (br s, 1H), 1,34 (s, 3H).

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 308((M+H)⁺).

(22b) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[5-(3-bromoprop-1-inil)furan-2-il]butano

A una solución de (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[5-(3-hydroxiprop-1-inil)furan-2-il]butano (0,9515 g, 3,10 mmol) obtenida en el Ejemplo (22a) y trifenilfosfina (1,2375 g, 3,73 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió tetrabromuro de carbono (1,0545 g, 4,02 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Tras la agitación, se añadió metanol (0,2 ml) a la mezcla de reacción a la misma temperatura para detener rápidamente la reacción, y a continuación se aumentó la temperatura de la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente.

Posteriormente, la mezcla resultante se evaporó a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de diclorometano y acetona (9:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (0,9278 g, rendimiento: 82%).

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ: 6,54 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,02 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 5,37 (br s, 1H), 4,29 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 4,18 (s, 2H), 4,16 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 2,69-2,60 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

(22c) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[5-[3-(4-clorofeniloxy)prop-1-inil]furan-2-il]butano

A una suspensión de hidruro de sodio (contenido: 60%) (40,0 mg, 1,00 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió 4-clorofenol (0,1302 g, 1,01 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Posteriormente, a la mezcla de reacción se le añadió una solución de (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[5-(3-bromoprop-1-inil)furan-2-il]butano (0,3050 g, 0,82 mmol) obtenida en el Ejemplo (22b) en N,N-dimetilformamida (4 ml) con agitación con enfriamiento con hielo, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras la agitación, se añadió disolución saturada acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción para detener rápidamente la reacción, y a continuación la mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto sucesivamente con agua y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de diclorometano y acetona (10:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (0,3188 g, rendimiento: 93%).

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ: 7,28-7,25 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 2H), 6,52 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 6,01 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 5,36 (br s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,29 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 4,15 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,34 (s, 3H),

Espectro IR ν_{máx} cm⁻¹ (CHCl₃): 3444, 2225, 1738, 1681, 1511, 1491, 1450, 1373, 1286, 1249, 1173, 1093, 1039, 1014, 824.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 418((M+H)⁺).

ES 2 327 825 T3

(22d) Oxalato de (2R)-2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-clorofeniloxi)prop-1-inil]furan-2-il}butan-1-ol

A una solución de (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{5-[3-(4-clorofeniloxi)prop-1-inil]furan-2-il}butano (0,3083 g, 0,74 mmol) obtenida en el Ejemplo (22c) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (1,5 ml) y metanol (1,5 ml) se añadieron sucesivamente agua (1,5 ml) e hidróxido de litio monohidratado (0,3096 g, 7,38 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 4 horas. Tras el enfriamiento, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Se lavó el extracto con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice básica (de tipo NH) usando un disolvente mixto de diclorometano y metanol (50:1) como eluyente para dar como resultado el (2R)-2-amino-2-metil-4-{5-[3-(4-clorofeniloxi)prop-1-inil]furan-2-il}butan-1-ol bruto (0,2156 g).

Posteriormente, a una solución del producto bruto obtenido de esta manera en metanol (6,4 ml) se le añadió ácido oxálico anhidro (pureza del 98%) (59,1 mg, 0,64 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras la agitación, la mezcla resultante se evaporó a vacío, y se añadió acetona al residuo. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetona y se secaron a vacío para dar como resultado el compuesto del título (0,2307 g, rendimiento: 75%).

Espectro RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ: 7,30-7,26 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 2H), 6,57 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 6,14 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 4,96 (s, 2H), 3,58 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,50 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 2,79-2,66 (m, 2H), 2,07-1,89 (m, 2H), 1,28 (s, 3H).

Espectro IR ν_{máx} cm⁻¹ (KBr): 3401, 3120, 2979, 2925, 2228, 1725, 1615, 1547, 1492, 1373, 1234, 1217, 1200, 1086, 1044, 1016, 830; 795, 698, 506.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 334((M+H)⁺; como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 23

Oxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{5-[3-(3-trifluorometilfeniloxi)prop-1-inil]furan-2-il}butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-1838 que tiene la fórmula Ia-1)

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 76% usando el (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[5-(3-bromoprop-1-inil)furan-2-il]butano obtenido en el Ejemplo (22b) y (3-trifluorometil)fenol como materiales de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (22c) y (22d).

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 7,60-7,55 (m, 1H), 7,36-7,53 (m, 3H), 6,77 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 6,21 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 5,21 (s, 2H), 3,43 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 3,37 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 2,67 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,15 (s, 3H).

Espectro IR ν_{máx} cm⁻¹ (KBr): 3126, 2980, 2220, 1719, 1614, 1593, 1546, 1455, 1328, 1207, 1167, 1130.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 368((M+H)⁺; como forma libre del compuesto del título), 336.

Ejemplo 24

Oxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{5-[3-(3,4-dimethoxifeniloxi)prop-1-inil]furan-2-il}butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-1842 que tiene la fórmula Ia-1)

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 68% usando el (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[5-(3-bromoprop-1-inil)furan-2-il]butano obtenido en el Ejemplo (22b) y 3,4-dimethoxifenol como materiales de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (22c) y (22d).

Espectro RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ: 6,87 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 6,57-6,52 (m, 2H), 6,14 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 4,90 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,59 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 3,50 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 2,79-2,66 (m, 2H), 2,08-1,88 (m, 2H), 1,29 (s, 3H).

Espectro IR ν_{máx} cm⁻¹ (KBr): 3393, 3093, 2969, 2224, 1722, 1598, 1537, 1513, 1467, 1452, 1278, 1260, 1228, 1194, 1157, 1135, 1021, 796, 721, 698.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 360((M+H)⁺; como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 25

Oxalato de (2R)-2-amino-2-etil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-1660 que tiene la fórmula Ia-1)

(25a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-etil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]butano

A una suspensión de (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-etil-4-(5-iodofuran-2-il) butano (79,1 mg, 0,357 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 18, 4-ciclohexiloxibut-1-ino (168,2 mg, 1,10 mmol), diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II) (25,1 mg, 0,036 mmol) y yoduro de cobre(I) (13,8 mg, 0,072 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,6 ml) se le añadió trietilamina (0,5 ml, 0,36 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Tras la agitación, se añadió disolución saturada acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción para detener rápidamente la reacción, y además se añadieron agua y acetato de etilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras la agitación, se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavó el extracto sucesivamente con agua y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (1:1-1:2) como eluyente para dar como resultado el producto bruto (68,4 mg). Se purificó además el producto bruto obtenido usando una columna de HPLC preparativa en fase inversa [TSK-GEL ODS-80 Ts (2,0 cm x 25 cm), TOSO, fase móvil: acetonitrilo/agua (70:30)] para dar como resultado el compuesto del título (46,5 mg, rendimiento: 31%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 6,38 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 5,96 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 5,27 (br s, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,65 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,68 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,59 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 2,20-2,13 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 5H), 1,64 (m, 1H), 1,34-1,18 (m, 5H), 0,87 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (CDCl_3): 3307, 3078, 2934, 2858, 2220, 1744, 1658, 1540, 1452, 1369, 1237, 1103, 1042, 788, 756.

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z: 418 ((M+H) $^+$).

(25b) *Oxalato de (2R)-2-Amino-2-etil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol*

A una solución de (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-etil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]butano obtenida en el Ejemplo (25a) en un disolvente mixto de tetrahydrofurano (0,5 ml), metanol (0,5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (44,7 mg, 1,07 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 4 horas. Tras el enfriamiento, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Se lavó el extracto con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice básica (de tipo NH) usando un disolvente mixto de diclorometano y metanol (1:0-50:1) como eluyente para dar como resultado el (2R)-2-amino-2-etil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol bruto (35,3 mg, rendimiento: 99%).

Posteriormente, a una solución del producto bruto obtenido de esta manera en metanol se le añadió ácido oxálico anhidro (pureza del 98%) (9,5 mg, 0,106 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras la agitación, la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y se añadió isopropil éter al residuo. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con isopropil éter y se secaron a vacío para dar como resultado el compuesto del título (39,9 mg, rendimiento: 89%).

Espectro RMN ^1H (DMSO-d_6 , 400MHz) δ : 6,56 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 6,16 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 4,19 (br s, 3H), 3,55 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,44 (s, 2H), 3,33-3,28 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 4H), 1,83-1,79 (m, 4H), 1,66-1,55 (m, 4H), 1,53-1,46 (m, 1H), 1,25-1,20 (m, 5H), 0,86 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3402, 2931, 1918, 1611, 1542, 1198, 1106, 1089, 721, 700.

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z: 356 ((M+Na) $^+$), 334 ((M+H) $^+$); como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 26

Monofosfato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]-1-butilo (Número de compuesto a modo de ejemplo: 5-1072 que tiene la fórmula IIa-1)

(26a) (2R)-2-Aliloxicarbonilamino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol

A una suspensión de (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol (0,5305 g, 1,66 mmol) obtenido en el Ejemplo 20 en un disolvente mixto de acetato de etilo (16 ml) y agua (16 ml) se añadieron

ES 2 327 825 T3

hidrogenocarbonato de potasio (0,1995 g, 1,99 mmol) en primer lugar y a continuación cloroformiato de alilo (0,21 ml, 1,98 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras la agitación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío para dar como resultado el compuesto del título (0,6202 g, rendimiento: 93%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 6,38 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 5,97 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 5,96-5,86 (m, 1H), 5,30 (ddd, 1H, J = 17,6 Hz, 2,9 Hz, 1,5 Hz), 5,22 (dt, 1H, J = 9,5 Hz, 1,5 Hz), 4,82 (br s, 1H), 4,52 (br d, J = 5,1 Hz), 3,73-3,62 (m, 4H), 3,51 (br s, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,74-2,58 (m, 4H), 2,13 (ddd, 1H, J = 13,9 Hz, 11,0 Hz, 5,1 Hz), 1,97-1,89 (m, 3H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,56-1,51 (m, 1H), 1,34-1,18 (m, 8H).

(26b) Fosfato de (2R)-2-Aliloxycarbonilamino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]-1-butil dialilo

A una solución de (2R)-2-aliloxycarbonilamino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol (0,6202 g, 1,54 mmol) obtenido en Ejemplo (26a) en diclorometano (15 ml) se añadieron sucesivamente 1H-tetrazol (0,7220 g, 10,31 mmol) y diisopropilfosforamidita de dialilo (0,81 ml, 3,06 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo, y a continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la agitación, se añadió a la mezcla de reacción ácido m-cloroperbenzoico (contenido: 70%) (0,7556 g, 3,07 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Tras la agitación, se añadió a la mezcla de reacción disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% para detener rápidamente la reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó sucesivamente con disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (3:2) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (0,7049 g, rendimiento: 81%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 6,37 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 5,99-5,85 (m, 3H), 5,40-5,19 (m, 6H), 4,87 (br s, 1H), 4,16 (dd, 1H, J = 10,3 Hz, 5,9 Hz), 4,03 (dd, 1H, J = 10,3 Hz, 5,9 Hz), 3,65 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 4H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 3H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,56-1,53 (m, 1H), 1,34-1,22 (m, 8H).

Espectro de masas (FAB^+) m/z: 563(M^+).

(26c) Monofosfato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]-1-butilo

A una suspensión de fosfato de (2R)-2-aliloxycarbonilamino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]-1-butil dialil (0,7037 g, 1,25 mmol) obtenido en el Ejemplo (26b), trifenilfosfina (69,0 mg, 0,26 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) (75,8 mg, 0,066 mmol) en acetonitrilo (13 ml) se le añadió pirrolidina (0,66 ml, 7,91 mmol) con agitación en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Tras la agitación, la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y el residuo se diluyó con disolución acuosa de etanol al 50% (40 ml) y a continuación se ajustó a pH 4 con ácido acético. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron sucesivamente con agua y etanol para dar como resultado el producto bruto. El producto bruto obtenido de esta manera se disolvió en un disolvente mixto de metanol (300 ml) y agua (60 ml) con calentamiento y se trató con carbón activo. Tras la filtración, el filtrado se evaporó a vacío, y se añadió etanol al residuo. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con etanol y se secaron para dar como resultado el compuesto del título (0,2672 g, rendimiento: 54%).

Espectro RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400MHz) δ : 6,42 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 4,10 (d, 2H, J = 10,3 Hz), 3,70 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 3,43-3,37 (m, 1H), 2,83-2,72 (m, 2H), 2,69 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,94 (br d, 2H, J = 10,3 Hz), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,38-1,18 (m, 5H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3413, 2931, 2857, 1645, 1566, 1540, 1469, 1449, 1212, 1184, 1102, 1067, 1043, 949, 796, 511.

Espectro de masas (ESI^-) m/z: 398($(\text{M}-\text{H})^-$).

Ejemplo 27

Monofosfato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]-1-butilo (Número de compuesto a modo de ejemplo: 5-824 que tiene la fórmula IIa-1)

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 24% usando oxalato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol obtenido en el Ejemplo 2 como material de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (26a), (26b) y (26c).

ES 2 327 825 T3

Espectro RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400MHz) δ : 6,39 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 6,07 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 4,10 (d, 2H, $J = 10,3$ Hz), 2,79-2,75 (m, 2H), 2,40 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,75-1,44 (m, 7H), 1,41 (s, 3H), 1,35-1,12 (m, 6H), 0,95-0,90 (m, 2H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3233, 2922, 2850, 2559, 1642, 1594, 1537, 1448, 1256, 1184, 1078, 1029, 942, 825, 794, 572, 514.

Espectro de masas (FAB $^-$) m/z : 396 ((M-H) $^-$).

Ejemplo 28

Monofosfato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-[3-(3,4-dimetilfeniloxi)prop-1-inil]furan-2-il]-1-butilo (Número de compuesto a modo de ejemplo: 5-2278 que tiene la fórmula IIa-1)

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 21% usando oxalato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-[3-(3,4-dimetilfeniloxi)prop-1-inil]furan-2-il]butan-1-ol obtenido en Ejemplo 4 como material de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (26a), (26b) y (26c).

Espectro RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400MHz) δ : 7,02 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,78 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz), 6,73 (dd, 1H, $J = 8,1$ Hz, 3,0 Hz), 6,56 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 6,13 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 4,90 (s, 2H), 4,10 (d, 2H, $J = 10,3$ Hz), 2,84-2,72 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,40 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3411, 2922, 2227, 1616, 1536, 1501, 1451, 1371, 1286, 1250, 1202, 1185, 1166, 1045, 1028, 931, 799, 573, 514.

Espectro de masas (FAB $^-$) m/z : 406((M-H) $^-$).

Ejemplo 29

Ácido (3R)-3-amino-3-metil-5-[5-(5-fenilpentanoil)furan-2-il]pentilfosfónico (Número de compuesto a modo de ejemplo: 5-1344 que tiene la fórmula IIIa-1)

(29a) (2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentanoil)furan-2-il]butan-1-ol

A una solución de (2R)-2-amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentanoil)furan-2-il]butan-1-ol (97,8 mg, 0,30 mmol) obtenido en el Ejemplo 5 en diclorometano (3 ml) se añadieron sucesivamente dicarbonato de di-t-butilo (77,3 mg, 0,35 mmol) y trietilamina (85 ml, 0,61 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Tras la agitación, la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y se añadió agua al residuo, y a continuación la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con de magnesio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (1:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (112,2 mg, rendimiento: 88%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,29-7,23 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 3H), 7,08 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 6,18 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 4,63 (br s, 1H), 4,03 (br s, 1H), 3,66 (d, 2H, $J = 5,9$ Hz), 2,84-2,68 (m, 4H), 2,65 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 2,18 (ddd, 1H, $J = 16,6$ Hz, 11,0 Hz, 5,1 Hz), 1,98 (ddd, 1H, $J = 16,6$ Hz, 11,7 Hz, 5,1 Hz), 1,81-1,65 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,19 (s, 3H).

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z : 430((M+H) $^+$).

(29b) (2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentanoil)furan-2-il]-1-butanal

A una solución de (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentanoil)furan-2-il]butan-1-ol (110,2 mg, 0,26 mmol) obtenido en el Ejemplo (29a) en diclorometano (2.6 ml) se le añadió reactivo de Dess-Martin (165,0 mg, 2,28 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Tras la agitación, la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y se añadió al residuo una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% para descomponer el reactivo en exceso. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano, y el extracto se lavó sucesivamente con disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con de magnesio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (3:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (105,9 mg, rendimiento: 97%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,34 (s, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 3H), 7,06 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 6,16 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 5,16 (br s, 1H), 2,77 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,74-2,56 (m, 4H), 2,40-2,36 (m, 1H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,37 (s, 3H).

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z : 428((M+H) $^+$).

ES 2 327 825 T3

(29c) (3R)-3-t-butoxicarbonilamino-3-metil-5-[5-(5-fenilpentanoil)furan-2-il]pent-1-enilfosfonato de dietilo

A una suspensión de hidruro de sodio (contenido: 60%) (16,0 mg, 0,40 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió metilendifosfonato de tetraetilo (0,100 ml, 0,40 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo durante un intervalo de 5 minutos, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

Posteriormente, se añadió a la mezcla de reacción una solución de dietil (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentanoil)furan-2-il]-1-butanal (104,5 mg, 0,24 mmol) obtenido en el Ejemplo (29b) en tetrahidrofurano (4 ml) con agitación con enfriamiento con hielo durante un intervalo de 5 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Tras agitación, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético (22 ml, 0,38 mmol) y se evaporó a vacío. Se añadió agua al residuo obtenido, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con de magnesio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (129,0 mg, rendimiento: 94%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,29-7,24 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 3H), 7,07 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 6,75 (dd, 1H, $J = 22,7$ Hz, 17,6 Hz), 6,16 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 5,71 (t, 1H, $J = 17,6$ Hz), 4,60 (br s, 1H), 4,15-4,04 (m, 4H), 2,77 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 2,74-2,63 (m, 4H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,81-1,65 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,40 (s, 3H), 1,33 (t, 6H, $J = 7,3$ Hz).

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 562($(\text{M}+\text{H})^+$).

(29d) (3R)-3-t-butoxicarbonilamino-3-metil-5-[5-(5-fenilpentanoil)furan-2-il]pentilfosfonato de dietilo

A una solución de (3R)-3-t-butoxicarbonilamino-3-metil-5-[5-(5-fenilpentanoil)furan-2-il]pent-1-enilfosfonato de dietilo (127,8 mg, 0,23 mmol) obtenido en el Ejemplo (29c) en etanol (2,3 ml) se le añadió clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) (22,0 mg, 0,024 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50°C en atmósfera de hidrógeno durante 8 horas. Tras el enfriamiento, a la mezcla de reacción se le añadió además clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) (21,5 mg, 0,023 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50°C en atmósfera de hidrógeno durante 8 horas. Tras la agitación, la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente para dar como resultado el producto bruto (142,1 mg). Además, el producto bruto obtenido se purificó usando una columna de HPLC preparativa en fase inversa [Inertsil ODS-3 (2,0 cm x 25 cm), GL Science, fase móvil: acetonitrilo/agua (75:25), caudal: 10 ml/min] para dar como resultado el compuesto del título (109,5 mg, rendimiento: 85%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,29-7,25 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 3H), 7,07 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 6,15 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 4,36 (br s, 1H), 4,15-4,10 (m, 4H), 2,77 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,72-2,63 (m, 4H), 2,22-2,17 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,80-1,63 (m, 7H), 1,42 (s, 9H), 1,33 (t, 6H, $J = 7,3$ Hz), 1,19 (s, 3H).

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 564($(\text{M}+\text{H})^+$).

(29e) Ácido (3R)-3-amino-3-metil-5-[5-(5-fenilpentanoil)furan-2-il]pentilfosfónico

A una solución de (3R)-3-t-butoxicarbonilamino-3-metil-5-[5-(5-fenilpentanoil)furan-2-il]pentilfosfonato de dietilo (108,2 mg, 0,19 mmol) obtenido en el Ejemplo (29d) en diclorometano (1,9 ml) se le añadió bromotrimetilsilano (0,255 ml, 1,93 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Tras la agitación, la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y el residuo se diluyó con disolución acuosa de etanol, y a continuación la mezcla resultante se ajustó a pH 4 con disolución acuosa de amonio y ácido acético. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron sucesivamente con agua y etanol y se secaron para dar como resultado el compuesto del título (51,4 mg, rendimiento: 66%).

Espectro RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400MHz) δ : 7,29 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 3H), 6,35 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 2,85 (t, 4H, $J = 7,3$ Hz), 2,64 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,23-1,92 (m, 6H), 1,78-1,64 (m, 4H), 1,44 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3160, 2934, 2860, 2560, 2529, 1670, 1552, 1516, 1453, 1391, 1314, 1140, 1068, 1046, 913, 882, 804, 723, 700, 568, 525, 490, 468.

Espectro de masas (FAB^-) m/z : 406($(\text{M}-\text{H})^-$).

Ejemplo 30

Semioxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilbut-1-inil)pirrol-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-559 que tiene la fórmula Ia-2)

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 58% usando (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metil-5-iodopirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de Referencia 13 y 4-fenilbut-1-ino como materiales de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (1a) y (1b).

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,30-7,26 (m, 4H), 7,21-7,16 (m, 1H), 6,09 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 5,76 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 3,59 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,52 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,41 (s, 3H), 2,88 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,73 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,62-2,58 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 2H), 1,29 (s, 3H),

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3362, 3026, 2943, 2224, 2080, 1591, 1496, 1454, 1300, 1073.

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z: 311((M+H) $^+$); como forma libre del compuesto del título.

Ejemplo 31

Semioxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentil)pirrol-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-93 que tiene la fórmula Ia-2)

(31a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]butano

A una suspensión de (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metil-5-iodopirrol-2-il)butano (0,2918 g, 0,74 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 13, 5-fenilpent-1-ino (0,3225 g, 2,24 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (52,3 mg, 0,075 mmol) y yoduro de cobre(I) (29,0 mg, 0,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (7,4 ml) se le añadió trietilamina (1,04 ml, 7,5 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Tras la agitación, se añadió disolución saturada acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción para detener rápidamente la reacción, y se añadieron además agua y acetato de etilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras la agitación, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó sucesivamente con agua y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (3:2) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (0,2205 g, rendimiento: 73%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,331-7,27 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 3H), 6,26 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 5,81 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 5,35 (br s, 1H), 4,32 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 4,18 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 3,55 (s, 3H), 2,78 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 2,55 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 2,46 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,27-2,19 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,97-1,84 (m, 6H), 1,37 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (CHCl_3): 3443, 2944, 2861, 1736, 1679, 1603, 1512, 1454, 1374, 1251, 1042.

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z: 409((M+H) $^+$), 408(M $^+$).

(31b) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentil)pirrol-2-il]butano

A una solución de (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]butano (77 mg, 0,19 mmol) obtenido en el Ejemplo (31a) en metanol (2 ml) se le añadió paladio-carbón activo al 10% (húmedo al 50% con agua) (4,3 mg), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. Tras la agitación, se sustituyó la atmósfera interna con nitrógeno, y se eliminó mediante filtración el paladio-carbón activo en la mezcla de reacción usando celite, que se lavó con acetato de etilo. Se combinaron el filtrado y los lavados y se evaporaron hasta sequedad a vacío para dar como resultado el compuesto del título (75,5 mg, rendimiento: 97%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,28-7,25 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 3H), 5,79 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 5,77 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 5,36 (br s, 1H), 4,32 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 4,19 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 3,37 (s, 3H), 2,61 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 2,55-2,47 (m, 4H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,70-1,59 (m, 4H), 1,53 (s, 3H), 1,47-1,39 (m, 2H).

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z: 412((M+H) $^+$).

(31c) *Semioxalato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentil)pirrol-2-il]butan-1-ol*

A una solución de (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentil)pirrol-2-il]butano (75,0 mg, 0,18 mmol) obtenido en el Ejemplo (31b) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1 ml) se añadieron sucesivamente agua (1 ml) e hidróxido de litio monohidratado (76 mg, 1,81 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 6 horas. Tras el enfriamiento, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice básica (de tipo NH) usando un disolvente mixto de diclorometano y metanol (1:0-50:1) como eluyente para dar como resultado el (2R)-2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentil)pirrol-2-il]butan-1-ol (53,6 mg, rendimiento: 90%).

Posteriormente, a una solución de (2R)-2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentil)pirrol-2-il]butan-1-ol (53,6 mg) obtenido de esta manera en metanol (1,6 ml) se le añadió ácido oxálico anhidro (pureza del 98%) (7,4 mg, 0,082 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la agitación, la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y se añadió acetato de etilo al residuo. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron a vacío para dar como resultado el compuesto del título (49,2 mg, rendimiento: 81%).

Espectro RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ: 7,25-7,21 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 3H), 5,71 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 5,66 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 3,60 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,52 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,41 (s, 3H), 2,65-2,56 (m, 4H), 2,53-2,49 (m, 2H), 1,99-1,81 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 4H), 1,44-1,37 (m, 2H), 1,30 (s, 3H).

Espectro IR ν_{máx} cm⁻¹ (KBr): 3315, 2930, 2092, 1632, 1591, 1549, 1455, 1304, 1073.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 329((M+H)⁺; como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 32

Semioxalato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-fenilbutil)pirrol-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-31 que tiene la fórmula Ia-2)

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 28% usando (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metil-5-iodopirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de Referencia 13 y 4-fenilbut-1-ino como materiales de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (31a), (31b) y (31c).

Espectro RMN ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ: 7,25-7,21 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 3H), 5,71 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 5,66 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 3,60 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,53 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,39 (s, 3H), 2,66-2,53 (m, 6H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,72-1,55 (m, 4H), 1,30 (s, 3H).

Espectro ν_{máx} cm⁻¹ (KBr): 3347, 3024, 2933, 2858, 1589, 1454, 1299, 1072, 763, 745, 698.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 315((M+H)⁺; como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 33

Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-1093 que tiene la fórmula Ia-2)

(33a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-metil-[5-fenil-1-(5-fenilpentanoiloxi)pent-1-enil]pirrol-2-il}butano

A una solución de (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano (4,23 g, 15,4 mmol) obtenido en Ejemplo de Referencia (19b) en tolueno (100 ml) se le añadió una solución de 4-dimetilaminopiridina (9,41 g, 77,0 mmol) y cloruro de 5-fenilvaleroilo (98%) (7,92 g, 39,5 mmol) en tolueno (50 ml), y la mezcla resultante se agitó a 110°C durante 48 horas. Tras enfriamiento a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (3:2-2:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (4,03 g, rendimiento: 45%).

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ: 7,26-7,23 (m, 4H), 7,17-7,11 (m, 6H), 6,96(d, 1H, J = 4,2 Hz), 5,97 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 5,41 (br s, 1H), 4,31 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 4,15 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 4,11 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 3,83 (s, 3H), 2,67-2,39 (m, 8H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,04-1,86 (m, 6H), 1,61-1,48 (m, 6H), 1,36 (s, 3H).

ES 2 327 825 T3

Espectro $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (CHCl_3): 3443, 2938, 2861, 1733, 1681, 1634, 1487, 1454, 1374, 1249, 1044.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 587((M+H)⁺).

(33b) Clorhidrato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol

A una solución de (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butano (4,0270 g, 6,86 mmol) obtenido en el Ejemplo (33a) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (14 ml) y metanol (14 ml) se añadieron sucesivamente agua (14 ml) e hidróxido de litio monohidratado (2,8820 g, 68,68 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 4 horas. Tras el enfriamiento, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice básica (de tipo NH) usando un disolvente mixto de diclorometano y metanol (100:1) como eluyente para dar como resultado el (2R)-2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol bruto (2,1152 g).

Posteriormente, a una solución del producto bruto obtenido de esta manera en metanol (31 ml) se le añadió una solución de ácido clorhídrico-dioxano 4N (1,54 ml, 6,16 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Tras la agitación, la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y se añadió acetato de etilo al residuo. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron a vacío para dar como resultado el compuesto del título (2,0685 g, rendimiento: 79%).

Punto de ebullición: 130-131°C,

Ángulo de rotación: $[\alpha]_{\text{D}} = -4.81$ (c=1.00, MeOH),

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,25-7,21 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 3H), 7,05 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 6,03 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 3,86 (s, 3H), 3,65 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 3,55 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 2,78-2,67 (m, 4H), 2,63 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,02 (ddd, 1H, J = 13,8 Hz, 9,4 Hz, 7,6 Hz), 1,90 (ddd, 1H, J = 13,8 Hz, 11,5 Hz, 6,3 Hz), 1,70-1,64 (m, 4H), 1,34 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3215, 2937, 2883, 2691, 2571, 1646, 1525, 1482, 1457, 1380, 1294, 1228, 1182, 1055, 998, 913, 770, 751, 700.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 343((M+H)⁺; como forma libre del compuesto del título),

Análisis elemental (% como $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}^2\cdot\text{HCl}$)

Calculado: C; 66,56, H; 8,25, N; 7,39, Cl; 9,36

Encontrado: C; 66,51, H; 8,20, N; 7,47, Cl; 9,08.

Ejemplo 34

Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[1-metil-5-[5-(4-fluorofenil)pentanoil]pirrol-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-1094 que tiene la fórmula Ia-2)

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 42% usando (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de Referencia (19b) y cloruro de 5-(4-fluorofenil)valeroílo como materiales de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (33a) y (33b).

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,20-7,13 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,03 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 3,86 (s, 3H), 3,65 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 3,55 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 2,76 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,74-2,66 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,08-1,86 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 4H), 1,35 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3352, 3210, 3153, 3035, 2930, 2863, 1634, 1601, 1509, 1480, 1464, 1371, 1349, 1222, 1175, 1067, 823, 76,6.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 361((M+H)⁺; como forma libre del compuesto del título).

ES 2 327 825 T3

Ejemplo 35

Clorhidrato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-1082 que tiene la fórmula Ia-2)

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 48% usando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de Referencia (19b) y cloruro de 4-fenilbutirilo como materiales de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (33a) y (33b).

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,28-7,12 (m, 5H), 6,97 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 6,02 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 3,86 (s, 3H), 3,65 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,55 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 2,78-2,62 (m, 6H), 2,08-1,85 (m, 4H), 1,35 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3203, 3025, 2941, 2572, 2029, 1649, 1518, 1482, 1457, 1382, 1297, 1179, 1140, 1057, 989, 915, 752, 699.

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z: 329((M+H) $^+$); como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 36

Clorhidrato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(3-fenilpropanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-1080 que tiene la fórmula Ia-2)

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 42% usando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de Referencia (19b) y cloruro de 3-fenilpropionilo como materiales de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (33a) y (33b).

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,27-7,11 (m, 5H), 7,03 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 6,01 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 3,86 (s, 3H), 3,65 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,55 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,99-2,92 (m, 2H), 2,76-2,62 (m, 2H), 2,08-1,85 (m, 2H), 1,34 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3376, 3026, 2932, 2559, 1640, 1605, 1484, 1455, 1410, 1381, 1294, 1225, 1135, 1069, 983, 924, 770, 747, 699.

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z: 315((M+H) $^+$); como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 37

Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-1083 que tiene la fórmula Ia-2)

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 29% usando el (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de Referencia (19b) y cloruro de 5-ciclohexilvalerilo como materiales de partida llevando a cabo sucesivamente reacciones similares a las mencionadas en los Ejemplos (33a) y (33b).

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,05 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 6,04 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,65 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,55 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 2,78-2,64 (m, 4H), 2,09-1,86 (m, 2H), 1,76-1,58 (m, 7H), 1,40-1,10 (m, 11H), 0,95-0,80 (m, 2H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3354, 3212, 3156, 3034, 2921, 2850, 1637, 1498, 1480, 1464, 1379, 1370, 1292, 1224, 1175, 1066, 1054, 914, 762.

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z: 349((M+H) $^+$); como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 38

Semioxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[1-metil-4-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 2-252 que tiene la fórmula Ib-2)

(38a) (4R)-4-Metil-4-[2-[1-metil-4-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]etil]-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de (4R)-4-metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona (100 mg, 0,48 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 11 en benceno (4 ml) se añadieron sucesivamente N,N-dimetil-5-fenilpentanamida (99 mg, 0,48 mmol) y cloruro de fosforilo (43 ml, 0,46 mmol), y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 6 horas. Tras el mantenimiento a reflujo, se añadió a la mezcla de reacción disolución acuosa de acetato de sodio al 20% (2

ES 2 327 825 T3

ml), y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 15 minutos. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con de magnesio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (1:1-3:2-4:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (11 mg, rendimiento: 6%).

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, 500MHz) δ: 7,30-7,24 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 4H), 6,31 (s, 1H), 5,72 (br s, 1H), 4,17 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,10 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 3,57 (s, 3H), 2,70-2,55 (m, 6H), 1,94 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 1,78-1,60 (m, 4H), 1,43 (s, 3H).

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 369((M+H)⁺).

(38b) *Semioxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[1-metil-4-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol*

A una solución de (4R)-4-metil-4-{2-[1-metil-4-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]etil}-1,3-oxazolidin-2-ona (11 mg, 0,03 mmol) obtenida en el Ejemplo (38a) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de potasio 5N (1 ml), y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 2 días. Tras el enfriamiento, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Se secó el extracto en sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío para dar como resultado el producto bruto de (2R)-2-amino-2-metil-4-[1-metil-4-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol (9 mg).

Posteriormente, a una solución del producto bruto (6,5 mg) obtenido de esta manera en metanol (0,5 ml) se le añadió ácido oxálico anhidro (pureza del 98%) (0,85 mg, 0,0095 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Tras la agitación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para dar como resultado el compuesto del título (7,0 mg, rendimiento: 84%).

Espectro RMN ¹H (CD₃OD, 500MHz) δ: 7,42 (s, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 3,65-3,60 (m, 4H), 3,57 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 2,74-2,60 (m, 6H), 2,04-1,86 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 4H), 1,33 (s, 3H).

Espectro IR ν_{máx} cm⁻¹ (KBr): 3339, 3025, 2929, 2859, 2565, 1611, 1525, 1497, 1453, 1438, 1355, 1310, 1176, 1069, 928, 818, 774, 749, 700.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 343((M+H)⁺; como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 39

Semioxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenil-1-hidroxipentil)pirrol-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-1399 que tiene la fórmula Ia-2)

A una suspensión de clorhidrato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol (185 mg, 0,49 mmol) obtenido en el Ejemplo (33b) en diclorometano (10 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Tras la agitación, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, y el extracto se lavó con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío para dar como resultado el (2R)-2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol.

Posteriormente, a una solución de (2R)-2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol obtenido de esta manera en metanol (5 ml) se le añadió borohidruro de sodio (28 mg, 0,74 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la agitación, a la mezcla de reacción se le añadió además borohidruro de sodio (28 mg, 0,74 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Tras agitación, a la mezcla de reacción se le añadió adicionalmente borohidruro de sodio (28 mg, 0,74 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Tras la agitación, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con de sodio anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró hasta sequedad a vacío, y se purificó el residuo usando una columna de HPLC preparativa en fase inversa [Inertsil ODS-3 (2,0 cm x 25 cm), GL Science, fase móvil: acetonitrilo/disolución acuosa de acetato de amonio al 0,1% (70:30), caudal: 10 ml/min] para dar como resultado el (2R)-2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenil-1-hidroxipentil)pirrol-2-il]butan-1-ol (79 mg).

Posteriormente, a una solución de (2R)-2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenil-1-hidroxipentil)pirrol-2-il]butan-1-ol (79 mg, 0,23 mmol) obtenido de esta manera en metanol (2 ml) se le añadió ácido oxálico anhidro (pureza del 98%) (9,3 mg, 0,11 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras la agitación, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a vacío para dar como resultado el compuesto del título (57 mg, rendimiento: 30%).

ES 2 327 825 T3

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,25-7,20 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 3H), 5,91 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 5,76 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz), 4,57 (t, 1H, $J = 6,6$ Hz), 3,59 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 3,54 (s, 3H), 3,53 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 2,65-2,55 (m, 4H), 2,00-1,80 (m, 4H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 1H), 1,43-1,32 (m, 1H), 1,30 (s, 3H).

5 Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3212, 3026, 2935, 2897, 2571, 1719, 1700, 1611, 1521, 1496, 1454, 1405, 1279, 1218, 1053, 767, 721, 700.

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 325($(\text{M}+\text{H})^+$); como forma libre del compuesto del título).

10 Ejemplo 40

Semioxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{5-[3-(2-ciclohexiletiloxi)fenil]-1-metilpirrol-2-il}butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 1-1444 que tiene la fórmula Ia-2)

15 (40a) (4R)-4-Metil-4-[2-(5-iodo-1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de (4R)-4-metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0,6187 g, 2,97 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 11 en tetrahidrofurano (30 ml) se añadieron sucesivamente piridina (1,2 ml, 14,9 mmol) y yodo (1,5060 g, 5,93 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Tras la agitación, a la mezcla de reacción se le añadió disolución acuosa de tiosulfato de sodio 10% para detener rápidamente la reacción, y la mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente la mitad de su volumen inicial, el cual se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con de sodio anhidro. Tras la filtración, el filtrado se evaporó hasta sequedad a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (3:2) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (0,6660 g, rendimiento: 67%).

30 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 6,30 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 5,93 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 5,17 (br s, 1H), 4,15 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 4,09 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 3,50 (s, 3H), 2,76-2,63 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,42 (s, 3H).

(40b) (4R)-4-Metil-4-[2-{2-[3-(2-ciclohexiletiloxi)fenil]-1-metilpirrol-2-il}etil]-1,3-oxazolidin-2-ona

35 (4R)-4-Metil-4-[2-(S-iodo-1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0,3101 g, 0,92 mmol) obtenida en el Ejemplo (40a), 2-[3-(2-ciclohexiletiloxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,4646 g, 1,41 mmol), diclorobis (trifenilfosfina) paladio(II) (63,1 mg, 0,09 mmol) y carbonato de cesio (0,6006 g, 1,81 mmol) se suspendieron en un disolvente mixto de dimetoxietano (8 ml) y agua (2 ml) y se agitaron a 80°C durante 6 horas. Tras el enfriamiento, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con de magnesio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (3:2) como eluyente para dar como resultado el producto bruto. Además, el producto bruto obtenido de esta manera se purificó usando una columna de HPLC preparativa en fase inversa [Inertsil ODS-3 (2,0 cm x 25 cm), GL Science, fase móvil: acetonitrilo/agua (75:25), caudal: 10 ml/min] para dar como resultado el compuesto del título (41,1 mg, rendimiento: 11%).

50 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,30-7,26 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 2H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,14 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 5,95 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 5,27 (br s, 1H), 4,18 (d, $J = 8,8$ Hz), 4,10 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 4,01 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,52 (s, 3H), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,78-1,64 (m, 6H), 1,55-1,46 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,31-1,11 (m, 4H), 1,02-0,92 (m, 2H).

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 411($(\text{M}+\text{H})^+$).

55 (40c) Semioxalato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-{5-[3-(2-ciclohexiletiloxi)fenil]-1-metilpirrol-2-il}butan-1-ol

A una solución de (4R)-4-metil-4-[2-{2-[3-(2-ciclohexiletiloxi)fenil]-1-metilpirrol-2-il}etil]-1,3-oxazolidin-2-ona (41,0 g, 0,10 mmol) obtenida en el Ejemplo (40b) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (0,5 ml) se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de potasio 5 N (0,5 ml), y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 4 días. Tras el enfriamiento, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano se secó el extracto en sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice básica (de tipo NH) usando un disolvente mixto de diclorometano y metanol (50:1) como eluyente para dar como resultado el (2R)-2-amino-2-metil-4-{5-[3-(2-ciclohexiletiloxi)fenil]-1-metilpirrol-2-il}butan-1-ol (36,5 mg).

65 Posteriormente, a una solución de (2R)-2-amino-2-metil-4-{5-[3-(2-ciclohexiletiloxi)fenil]-1-metilpirrol-2-il}butan-1-ol (36,2 mg) obtenido de esta manera en metanol (1 ml) se le añadió ácido oxálico anhidro (pureza del 98%) (4,4 mg, 0,05 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras la agitación,

ES 2 327 825 T3

la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y se añadió 2-propanol al residuo. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con 2-propanol y se secaron a vacío para dar como resultado el compuesto del título (35,6 mg, rendimiento: 86%).

5 Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,27 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,85-6,81 (m, 2H), 6,03 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 5,91 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 4,02 (t, 1H, J = 6,6 Hz), 3,63 (d, J = 11,7 Hz), 3,56 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,54 (s, 3H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,07-1,90 (m, 2H), 1,81-1,64 (m, 7H), 1,59-1,47 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,32-1,15 (m, 3H), 1,05-0,95 (m, 2H).

10 Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3354, 2923, 2851, 1595, 1579; 1509, 1463, 1301, 1211, 1066, 1049, 763, 698.

Espectro de masas (FAB^+) m/z: 385 ($(\text{M}+\text{H})^+$; como forma libre del compuesto del título).

15 Ejemplo 41

Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 4-12 que tiene la fórmula Ia-5)

20 (41a) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-etil-[s-fenil-1-(5-fenilpentanoiloxi)pent-1-enil]pirrol-2-il}butano

A una solución de (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il) butano (2,1 g, 7,49 mmol) obtenido en Ejemplo de Referencia 24 en tolueno (100 ml) se añadieron 4-dimetilaminopiridina (4,58 g, 37,5 mmol) en primer lugar y a continuación una solución de cloruro de sodio y se secó con de sodio anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró hasta sequedad a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (4:6) como eluyente para dar como resultado el producto 25 bruto. Además, el producto bruto obtenido de esta manera se purificó usando una columna de HPLC preparativa en fase inversa [Inertsil ODS-3 (2,0 cm x 25 cm), GL Science, fase móvil: acetonitrilo/disolución acuosa de acetato de amonio al 0,1% (70/30), caudal: 10 ml/min] para dar como resultado el compuesto del título (2,8 g, rendimiento: 66%).

35 Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,26-7,21 (m, 4H), 7,18-7,09 (m, 6H), 6,98 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 5,97 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 5,43 (br s, 1H), 4,35-4,28 (m, 1H), 4,33 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 4,17 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 4,12 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 2,65-2,25 (m, 9H), 2,10 (s, 3H), 2,07-1,86 (m, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,62-1,47 (m, 6H), 1,37 (s, 3H), 1,25 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

40 (41b) *Clorhidrato de (2R)-2-Amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol*

A una solución de (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-{1-etil-[5-fenil-1-(5-fenilpentanoiloxi)pent-1-enil]pirrol-2-il}butano (2,8 g, 4,66 mmol) obtenido en el Ejemplo (41a) en un disolvente mixto de metanol (12 ml), tetrahidrofurano (12 ml) y agua (12 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (1,96 g, 46,6 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 5 horas. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió agua a la 45 mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice básica (de tipo NH) usando un disolvente mixto de diclorometano y metanol (100:1) como eluyente para dar como resultado el producto bruto de (2R)-2-amino-50 2-metil-4-[1-etil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol (1,53 g).

Posteriormente, a una solución del producto bruto (1,53 g) obtenido anteriormente en etanol (15 ml) se le añadió una solución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N (1,07 ml, 4,26 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Tras la agitación, la mezcla de reacción se 55 concentró hasta sequedad a vacío, y los cristales obtenidos se volvieron a cristalizar a partir de acetato de etilo para dar como resultado el compuesto del título (1,46 g, rendimiento: 80%).

60 Espectro RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 7,90 (br s, 2H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 3H), 7,06 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,94 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 5,53 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 4,29 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 3,49 (dd, 1H, J = 11,0 Hz, 4,8 Hz), 3,43 (dd, 1H, J = 11,0 Hz, 4,8 Hz), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,69-2,55 (m, 4H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 4H), 1,22 (s, 3H), 1,17 (t, 3H, J = 7,3Hz).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3377, 2936, 1639, 1479, 1393, 1068.

65 Espectro de masas (FAB^+) m/z: 357($(\text{M}+\text{H})^+$; como forma libre del compuesto del título).

Ejemplo 42

(2R)-2-Amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol (Número de compuesto a modo de ejemplo: 3-12 que tiene la fórmula Ia-4)

(42a) (4R)-4-Metil-4-[2-[5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]etil]-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de (4R)-4-metil-4-[2-(pirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidina-2-ona (138 mg, 0,71 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 28 en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió una solución 3,0 M de bromuro de metilmagnesio en éter (0,50 ml, 1,49 mmol), y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 30 minutos. Tras el enfriamiento, a la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro de 5-fenilvaleroilo (0,169 g, 22,5 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) a temperatura ambiente con agitación, y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 1 hora. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con de sodio anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró hasta sequedad a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (2:1) como eluyente para dar como resultado el producto bruto. Además, el producto bruto obtenido anteriormente se purificó usando una columna de HPLC preparativa en fase inversa [Inertsil ODS-3 (2,0 cm x 25 cm), GL Science, fase móvil: acetonitrilo/agua (70/30), caudal: 20 ml/min] para dar como resultado el compuesto del título (41 mg, rendimiento: 16%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,67 (br s, 1H), 7,31-7,22 (m, 3H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,03-5,96 (m, 1H), 5,70 (br s, 1H), 4,16 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,07 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 2,80-2,67 (m, 4H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,81-1,61 (m, 4H), 1,37 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} , (CHCl_3): 3442, 3271, 2935, 2861, 1758, 1632, 1492, 1454, 1410, 1382, 1046, 940.

Espectro de masas (FAB^+) m/z: 355((M+H) $^+$).

(42b) (2R)-2-Amino-2-metil-4-[5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol

A una solución de (4R)-4-metil-4-[2-[5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]etil]-1,3-oxazolidin-2-ona (41,0 mg, 0,12 mmol) obtenida en el Ejemplo (42a) en un disolvente mixto de metanol (2 ml), tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2 ml) se le añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 10 N (0,12 ml, 1,17 mmol), y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 4 días. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice básica (de tipo NH) usando un disolvente mixto de diclorometano y metanol (20:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (30,0 mg, rendimiento: 79%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,90 (br s, 1H), 7,32-7,22 (m, 3H), 7,20-7,12 (m, 2H), 6,79 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 5,98 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 3,40 (d, 1H, J = 10.3 Hz), 3,35 (d, 1H, J = 10.3 Hz), 2,80-2,59 (m, 6H), 2,01-1,62 (m, 6H), 1,11 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (CHCl_3): 3272, 2927, 2857, 1624, 1494, 1454, 1410, 1363, 1293, 1263, 1210, 1048, 915, 801, 749, 700.

Espectro de masas (FAB^+) m/z: 329((M+H) $^+$).

Ejemplo 43

Monofosfato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butil (Número de compuesto a modo de ejemplo: 5-1344 que tiene la fórmula IIa-2)

(43a) (2R)-2-t-8utoxicarbonilamino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol

A una solución de clorhidrato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol (1,4647 g, 3,87 mmol) obtenido en el Ejemplo (33b) en diclorometano (38 ml) se añadieron sucesivamente dicarbonato de di-t-butilo (1,0126 g, 4,64 mmol) y trietilamina (1,62 ml, 11,65 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Tras la agitación, la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y se añadió agua al residuo, y a continuación la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con de magnesio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (3: 2) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (1,6928 g, rendimiento: 99%).

ES 2 327 825 T3

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,28-7,24 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 3H), 6,90 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 5,95 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 4,63 (br s, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,68 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz), 2,75 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,70-2,62 (m, 3H), 2,55 (ddd, 1H, $J = 15,4$ Hz, 12,4 Hz, 5,1 Hz), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,21 (s, 3H).

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 443(($\text{M}+\text{H}$) $^+$).

(43b) Fosfato (2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butil dialilo

A una solución de (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol (1,6928 g, 3,83 mmol) obtenido en el Ejemplo (43a) en diclorometano (19 ml) se añadieron sucesivamente 1H-tetrazol (1,7933 g, 25,60 mmol) y diisopropilfosforamidita de dialilo (2,02 ml, 7,64 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la agitación, a la mezcla de reacción se le añadió una solución de hidroperóxido de t-butilo en n-decano (5-6 mol/l) (2,3 ml, 11,5 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Tras la agitación, a la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa de sulfito de sodio para detener rápidamente la reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó sucesivamente con disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (3:2) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (1,5690 g, rendimiento: 68%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,28-7,24 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 3H), 6,89 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 5,99-5,89 (m, 3H), 5,39-5,29 (m, 4H), 4,62 (br s, 1H), 4,60-4,52 (m, 4H), 4,21 (dd, 1H, $J = 9,5$ Hz, 5,1 Hz), 4,01 (dd, 1H, $J = 9,5$ Hz, 5,9 Hz), 3,86 (s, 3H), 2,74 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,64 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 2,58 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,26 (s, 3H).

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 603(($\text{M}+\text{H}$) $^+$).

(43c) Monofosfato de (2R)-2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo

A una suspensión de fosfato (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butil dialilo (1,5665 g, 2,60 mmol) obtenido en el Ejemplo (43b), trifenilfosfina (0,1402 g, 0,54 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) (0,1503 g, 0,13 mmol) en acetonitrilo (26 ml) se le añadió pirrolidina (1,1 ml, 13 mmol) con agitación en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras la agitación, la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y se añadió ácido clorhídrico 1 N al residuo, y a continuación la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Se secó el extracto en sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, el filtrado se evaporó a vacío para dar como resultado el producto bruto (1,4625 g).

Posteriormente, a una solución del producto bruto (1,4625 g) obtenido de esta manera en diclorometano (26 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (8,6 ml) con agitación con enfriamiento con hielo. Después se aumentó la temperatura de reacción a temperatura ambiente, la mezcla resultante se agitó además a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, y se añadió etanol al residuo. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para dar como resultado los cristales brutos. Los cristales brutos obtenidos se disolvieron en un disolvente mixto de metanol (200 ml) y agua (67 ml), se trataron con carbón activo y se filtraron usando celite. El filtrado se evaporó a vacío, y se añadió etanol al residuo. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con etanol y se secaron para dar como resultado el compuesto del título (0,5554 g, rendimiento: 51%).

Espectro RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400MHz) δ : 7,25-7,22 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 3H), 7,07 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 6,04 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 4,17 (d, 2H, $J = 10,3$ Hz), 3,87 (s, 3H), 2,82-2,71 (m, 4H), 2,63 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,20-2,01 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 4H), 1,46 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3429, 2934, 2857, 2717, 2603, 1639, 1557, 1480, 1455, 1378, 1182, 1056, 1041, 946, 915, 821, 748, 699, 580, 511.

Espectro de masas (FAB^-) m/z : 421(($\text{M}-\text{H}$) $^-$).

Ejemplo 44

Ácido (3R)-3-Amino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico (Número de compuesto a modo de ejemplo: 5-1344 que tiene la fórmula IIIa-2)

(44a) (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butanal

A una solución de (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol (0,3520 g, 0,80 mmol) obtenido en el Ejemplo (43a) en diclorometano (8 ml) se añadieron sucesivamente tamices moleculares de 4Å (0,2234 g) y dicromato de piridinio (0,4594 g, 1,22 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Tras la agitación, se añadió éter a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se filtró. El filtrado se evaporó a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (3:2) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (0,2195 g, rendimiento: 63%).

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ: 9,36 (s, 1H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 3H), 6,89 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 5,92 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 5,20 (br s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,74 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,64 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,59-2,52 (m, 1H), 2,45-2,28 (m, 2H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (s, 3H).

(44b) (3R)-3-t-butoxicarbonilamino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]pent-1-enilfosfonato de dietilo

A una suspensión de hidruro de sodio (contenido: 60%) (31,0 mg, 0,78 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió metilenodifosfonato de tetraetilo (0,185 ml, 0,75 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo durante un intervalo de 5 minutos, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Posteriormente, a la mezcla de reacción se le añadió una solución de (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butanal (0,215,5 g, 0,49 mmol) obtenido en el Ejemplo (44a) en tetrahidrofurano (4 ml) con agitación con enfriamiento con hielo durante un intervalo de 5 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Tras la agitación, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético (42 µl, 0,73 mmol) y se evaporó a vacío. Se añadió agua al residuo obtenido, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó con de magnesio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (2:1-1:0) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (0,2348 g, rendimiento: 85%).

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ: 7,28-7,25 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 3H), 6,90 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 6,77 (dd, 1H, J = 22,7 Hz, 17,6 Hz), 5,92 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 5,72 (t, 1H, J = 17,6 Hz), 4,59 (br s, 1H), 4,12-4,05 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,74 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,64 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 4H), 1,42 (s, 12H), 1,32 (t, 6H, J = 7,3 Hz).

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 575((M+H)⁺).

(44c) (3R)-3-t-butoxicarbonilamino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfonato de dietilo

A una solución de (3R)-3-t-butoxicarbonilamino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]pent-1-enilfosfonato de dietilo (145,4 mg, 0,25 mmol) obtenido en el Ejemplo (44b) en etanol (2,5 ml) se le añadió clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) (23,7 mg, 0,026 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50°C en atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. Tras el enfriamiento, a la mezcla de reacción se le añadió además clorotris(trifenilfosfina)rodio(I) (24,3 mg, 0,026 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50°C en atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. Tras la agitación, la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente para dar como resultado el producto bruto (154,0 mg). Además, el producto bruto obtenido se purificó usando una columna de HPLC preparativa en fase inversa [Inertsil ODS-3 (2,0 cm x 25 cm), GL Science, fase móvil: acetonitrilo/agua (80:20), caudal: 10 ml/min] para dar como resultado el compuesto del título (116,1 mg, rendimiento: 80%).

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ: 7,28-7,24 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 3H), 6,89 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 5,92 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 4,37 (br s, 1H), 4,14-4,05 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 2,74 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,64 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,59-2,50 (m, 2H), 2,24-2,15 (m, 2H), 1,83-1,64 (m, 8H), 1,42 (s, 9H), 1,33 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,32 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,21 (s, 3H).

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 577((M+H)⁺).

ES 2 327 825 T3

(44d) Ácido (3R)-3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico

A una solución de (3R)-3-t-butoxicarbonilamino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfonato de dietilo (114,0 mg, 0,20 mmol) obtenido en el Ejemplo (44c) en diclorometano (2,0 ml) se le añadió bromotrimetilsilano (0,26 ml, 1,97 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Tras la agitación, la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y el residuo se diluyó con una disolución acuosa de etanol y a continuación se ajustó a pH 4 con una disolución acuosa de amonio y ácido acético. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron sucesivamente con agua y etanol y se secaron para dar como resultado el compuesto del título (52,0 mg, rendimiento: 63%).

Espectro RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400MHz) δ : 7,26-7,22 (m, 2H), 7,18-7,12 (m; 3H), 7,07 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 6,05 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 3,88 (s, 3H), 2,80 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,73 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 2,63 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,23-1,94 (m, 6H), 1,76-1,64 (m, 4H), 1,48 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3171, 3025, 2936, 2859, 2549, 1640, 1552, 1484, 1461, 1380, 1136, 1064, 1051, 914, 881, 772, 741, 699.

Espectro de masas (FAB $^-$) m/z: 419((M-H) $^+$).

Ejemplo de Referencia 1

Bromuro de (furan-2-il)metil trifenilfosfonio

A una solución de alcohol de furfurilo (29,43 g, 300 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se añadió una solución de tribromuro de fósforo (10 ml, 105 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) con agitación con enfriamiento con hielo durante un intervalo de 30 minutos, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la agitación, la mezcla de reacción se neutralizó con disolución acuosa de hidróxido de sodio [preparada disolviendo hidróxido de sodio (30,23 g) en agua (75 ml)], y la capa orgánica se separó por decantación, y se secó con hidróxido de sodio (10 g). La capa orgánica se recogió mediante decantación, y a la capa orgánica se añadieron sulfato de sodio anhidro y carbón activo, y a continuación se filtró la mezcla resultante.

Posteriormente, al filtrado se añadieron tetrahidrofurano (150 ml) en primer lugar y a continuación trifenilfosfina (78,64 g, 300 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 2 horas. Tras el enfriamiento, los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron a vacío para dar como resultado el compuesto del título (98,84 g, rendimiento: 78%).

Ejemplo de Referencia 2

(2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-1-n-hexanoiloxi-2-metil-4-(furan-2-il)-3-butenol

(2a) (2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-3-n-hexanoiloxi-2-metil-1-propanol

A una suspensión del 2-t-butoxicarbonilamino-2-metilpropano-1,3-diol (20,0 g, 97,4 mmol) en isopropil éter (200 ml) se añadieron sucesivamente hexanoato de vinilo (16,3 ml, 0,10 mol) y lipasa [Lipasa inmovilizada de *Pseudomonas sp.*, TOYOCO, 0,67U/mg] (0,8 g) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la agitación, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó a vacío: El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (10:1-2:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (25,0 g, rendimiento: 85%).

Además, el (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-3-n-hexanoiloxi-2-metil-1-propanol obtenido anteriormente se analizó con una columna de HPLC para separar los isómeros ópticos [ChiralCelDE(0,46 cm x 25 cm), Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/2-propanol (70/30), caudal: 0,5 ml/min], y se determinó su pureza óptica.

A partir de los resultados de los análisis de HPLC, se confirmó que el compuesto eluido en primer lugar (tiempo de retención: 8,2 min) fue el isómero 2S, y el compuesto eluido más tarde (tiempo de retención: 10,5 min) fue el isómero 2R, y que la pureza óptica del producto sintetizado fue del 85% ee.

Ángulo de rotación: $[\alpha]_{\text{D}} = -8,5$ (c=1,86, CHCl_3),

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 4,86 (s, 1H), 4,25 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 4,19 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 3,86 (br s, 1H), 3,70-3,55 (m, 2H), 2,36 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 1,44 (s, 9H), 1,40-1,30 (m, 4H), 1,25 (s, 3H), 0,90 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (Liquid Film): 3415, 3380, 2961, 2935, 2874, 1721, 1505, 1458, 1392, 1368, 1293, 1248, 1168, 1076.

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z: 304((M+H) $^+$).

ES 2 327 825 T3

(2b) (2S)-2-t-Butoxicarbonilamino-3-n-hexanoiloxi-2-metil-1-propanal

A una solución de (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-3-n-hexanoiloxi-2-metil-1-propanol (30,70 g, 0,101 mol) obtenido en el Ejemplo de Referencia (2a) en diclorometano (600 ml) se añadieron sucesivamente tamices moleculares de 4Å (220 g) y clorocromato de piridinio (43,6 g, 0,202 mol) con agitación con enfriamiento con hielo, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la agitación, se añadió éter a la mezcla de reacción, y tras la filtración, se evaporó el filtrado a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (10:1-5:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (28,81 g, rendimiento: 95%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,45 (s, 1H), 5,26 (br s, 1H), 4,44 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz), 4,32 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz), 2,32 (t, 2H, $J = 7,46$ Hz), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,38 (s, 3H), 1,40-1,25 (m, 4H), 0,90 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (Liquid Film): 3367, 2961, 2935, 2874, 1742, 1707, 1509, 1458, 1392, 1369, 1290, 1274, 1254, 1166, 1100, 1078.

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 302($(\text{M}+\text{H})^+$).

(2c) (2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-1-n-hexanoiloxi-2-metil-4-(furan-2-il)-3-butenol

A una suspensión de bromuro de (furan-2-il)metil trifenilfosfonio (33,65 g, 79,5 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 en tetrahidrofurano (90 ml) se añadió una solución de t-butoxido de potasio (8,94 g, 79,7 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) con agitación con enfriamiento con hielo durante un intervalo de 10 minutos, y la mezcla resultante se agitó además con enfriamiento con hielo durante 15 minutos.

Posteriormente, a la mezcla de reacción se añadió una solución de (2S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-n-hexanoiloxi-2-metil-1-propanal (16,18 g, 53,7 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia (2b) en tetrahidrofurano (60 ml) con agitación con enfriamiento con hielo durante un intervalo de 15 minutos, y la mezcla resultante se agitó con enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Tras la agitación, se añadió a la mezcla de reacción disolución saturada acuosa de cloruro de amonio para detener rápidamente la reacción, y a continuación se aumentó la temperatura de reacción a la temperatura ambiente.

Tras la evaporación de la mezcla de reacción a vacío, se añadieron acetato de etilo y agua al residuo y a continuación la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos sucesivamente con agua y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (10:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (19,32 g, rendimiento: 98%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,45 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,33 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 6,41 (dd, 1H, $J = 2,9$ Hz, 1,6 Hz), 6,36-6,35 (m, total 2H), 6,33 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 6,26-6,22 (m, total 2H), 6,20 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 5,59 (d, 1H, $J = 12,7$ Hz), 5,22 (br s, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,43 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 4,32 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 4,25 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 4,18 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 2,36-2,32 (m, total 4H), 1,67-1,22 (m, total 40H), 0,92-0,87 (s, total 6H).

Espectro $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (Liquid Film): 3445, 2962, 2933, 2873, 2250, 1720, 1497, 1457, 1391, 1368, 1249, 1165, 1075, 1015.

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 388($(\text{M}+\text{Na})^+$), 366($(\text{M}+\text{H})^+$).

Ejemplo de Referencia 3

(4R)-4-Metil-4-[2-(furan-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-1-n-hexanoiloxi-2-metil-4-(furan-2-il)-3-butenol (19,32 g, 52,9 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia (2c) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (53 ml) y metanol (53 ml) se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (53 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la agitación, se añadieron agua y diclorometano a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Se lavaron los extractos con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío para dar como resultado el producto bruto (14,84 g, rendimiento: 100%).

Posteriormente, a una solución del producto bruto en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió una solución de t-butoxido de potasio (7,20 g, 64,2 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) con agitación con enfriamiento con hielo durante un intervalo de 10 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Tras la agitación, se neutralizó la mezcla de reacción con ácido acético (3,65 ml, 63,8 mmol) y se evaporó a vacío. Se añadieron agua y acetato de etilo al residuo obtenido, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos

ES 2 327 825 T3

con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (1:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (10,04 g, rendimiento: 98%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,49 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 6,46 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,43 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 6,04-6,37 (m, total 2H), 6,30 (br s, 1H), 6,30 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 6,21 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 6,18 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 5,88 (br s, 1H), 5,62 (d, 1H, J = 12,7 Hz), 4,41 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,37 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,23 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,17 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 1,65 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (CDCl_3): 3451, 2252, 1757, 1396, 1374, 1281, 1165, 1044, 1016.

Espectro de masas (EI^+) m/z: 193(M^+), 178(base), 163, 148, 135, 120, 107, 91, 81, 65.

Ejemplo de Referencia 4

(4R)-4-Metil-4-[2-(furan-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona

A una suspensión de paladio-carbón activo al 10% (húmedo al 50% con agua) (1,00 g) en metanol (20 ml) se añadió una solución de (4R)-4-metil-4-[2-(furan-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (10,04 g, 52,0 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 3 en metanol (180 ml) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 40 minutos. Tras la agitación, el paladio-carbón activo en la mezcla de reacción se eliminó mediante filtración usando celite, y se evaporó el filtrado a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (3:2-1:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (7,95 g, rendimiento: 78%).

Además, se analizó la (4R)-4-metil-4-[2-(furan-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona obtenida con una columna de HPLC para separar los isómeros ópticos [ChiralPak AD (0,46 cm x 25 cm), Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: n-hexano/2-propanol (85/15), caudal: 1,0 ml/min], y se determinó su pureza óptica.

A partir de los resultados de los análisis de HPLC, se confirmó que el compuesto eluido en primer lugar (tiempo de retención: 13,09 min) fue el isómero 4S, y el compuesto eluido más tarde (tiempo de retención: 15,43 min) fue el isómero 4R, y que la pureza óptica del producto sintetizado fue del 84% ee.

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,31 (br s, 1H), 6,29 (br d, 1H, J = 2,6 Hz), 6,03 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 5,92 (br s, 1H), 4,11 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,04 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 2,72 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 1,98-1,94 (m, 2H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,38 (s, 3H).

Espectro $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (CDCl_3): 3450, 2975, 2928, 2250, 1755, 1599, 1508, 1400, 1381, 1147, 1045, 1010.

Espectro de masas (EI^+) m/z: 195(M^+), 178, 164, 134, 121, 100(base), 96, 94, 81, 56.

Ejemplo de Referencia 5

Semitartrato D(-) de (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(furan-2-il)butano

(5a) (2R)-2-Amino-2-metil-4-(furan-2-il)butan-1-ol

A una solución de (4R)-4-metil-4-[2-(furan-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona (29,9 g, 153,2 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 4 en un disolvente mixto de tetrahidrofuran (150 ml) y metanol (150 ml) se añadió disolución acuosa de hidróxido de potasio 5 N (150 ml) con agitación, y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 3 días. Tras el enfriamiento, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. El extracto se secó en sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se evaporó el filtrado a vacío.

Posteriormente, a una solución del residuo obtenido en etanol (250 ml) se añadió una solución de ácido D(-) tartárico (11,5 g, 76,6 mmol) en etanol (100 ml) con agitación, y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Los cristales brutos precipitados se recogieron mediante filtración y a continuación se volvieron a cristalizar a partir de un disolvente mixto de etanol (300 ml) y agua (75 ml) para dar como resultado el compuesto del título (24,4 g, rendimiento: 65%) como cristales planos incoloros.

Posteriormente, a una suspensión de semitartrato D(-) de (2R)-2-amino-2-metil-4-(furan-2-il)butan-1-ol (51,2 mg, 0,16 mmol) obtenido anteriormente en diclorometano (1,6 ml) se añadieron sucesivamente dicarbonato de di-t-butilo (0,17 g, 0,78 mmol), trietilamina (0,22 ml, 1,58 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (3,0 mg, 0,025 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Tras la agitación, se añadió agua a la mezcla de reacción, y se evaporó la mezcla resultante a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (1:1) como eluyente para dar como resultado la (4R)-4-metil-4-[2-(furan-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona (18,0 mg, rendimiento: 58%).

ES 2 327 825 T3

Además, se analizó la (4R)-4-metil-4-[2-(furan-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona obtenida anteriormente con una columna de HPLC para separar los isómeros ópticos [ChiralPak AD (0,46 cm x 25 cm), Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: n-hexano/2-propanol (85/15), caudal: 1,0 ml/min] de una manera similar a la mencionada en el Ejemplo de Referencia 4, y se determinó su pureza óptica.

A partir de los resultados de los análisis de HPLC, se confirmó que el compuesto eluido en primer lugar (tiempo de retención: 13,09 min) fue el isómero 4S, y el compuesto eluido más tarde (tiempo de retención: 15,43 min) fue el isómero 4R, y que la pureza óptica de este producto fue del 99,3% ee.

De acuerdo con los resultados obtenidos anteriormente, se confirmó que la pureza óptica del semitartrato D-(-) de (2R)-2-amino-2-metil-4-(furan-2-il)butan-1-ol sintetizado era de más del 99,3%.

Punto de ebullición: 225°C,

Ángulo de rotación: $[\alpha]_D = -13,43$ (c=1,00, MeOH).

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,36 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,30 (dd, 1H, J = 2,8 Hz, 2,0 Hz), 6,09 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 3,58 (d, 1H; J = 11,6 Hz), 3,51 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,07-1,88 (m, 2H), 1,28 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3405, 3226, 3135, 2943, 2597, 1598, 1528, 1401, 1299, 1228, 1124, 1079, 1003, 740.

Espectro de masas (FAB^+) m/z: 170((M+H) $^+$); como la forma libre del compuesto del título),

Análisis elemental (% como $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot 1/2\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$)

Calculado: C; 54,09, H; 7,43, N; 5,73

Encontrado: C; 53,93, H; 7,30, N; 5,79.

(5b) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-9-(furan-2-il)butano

A una suspensión de semitartrato D-(-) de (2R)-2-amino-2-metil-4-(furan-2-il) butan-1-ol (24,21 g, 99,1 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia (5a) en un disolvente mixto de diclorometano (400 ml) y agua (100 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio [preparada disolviendo hidróxido de sodio (pureza del 97%) (22,34 g) en agua (100 ml)] con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Tras la agitación, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano, y el extracto se secó en sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se evaporó a vacío.

Posteriormente, a una solución del residuo obtenido en diclorometano (500 ml) se añadieron sucesivamente trietilamina (138 ml, 993 mmol), anhídrido acético (46,5 ml, 493 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,21 g, 9,9 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la agitación, se añadió metanol a la mezcla de reacción para detener rápidamente la reacción, y se evaporó la mezcla de reacción a vacío. Se añadieron acetato de etilo y agua al residuo obtenido, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos sucesivamente con agua y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (2:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (25,11 g, rendimiento: 100%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,30(d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,28 (dd, 1H, J = 3,0 Hz, 1,8 Hz), 6,01 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 5,36 (br s, 1H), 4,30 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 4,17 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 2,66 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

Espectro de masas (EI^+) m/z: 253(M^+), 211, 194, 180, 138, 134(base), 121, 99, 94, 81, 74, 57, 43.

Ejemplo de Referencia 6

(2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(5-bromofuran-2-il)butano

A una solución de (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(furan-2-il)butano (5,85 g, 23,1 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia (5b) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se añadieron algunas porciones pequeñas de N-bromosuccinimida (4,32 g, 24,3 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos.

Tras la agitación, a la mezcla de reacción se añadieron sucesivamente disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% y disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla resultante se extrajo con éter. Se

ES 2 327 825 T3

lavarón los extractos con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (2:1) como eluyente para dar como resultado el producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó además usando una columna de HPLC preparativa en fase inversa [TSK-GEL ODS-80 Ts (5,0 cm x 30 cm), TOSO, fase móvil: acetonitrilo/agua (50:50), caudal: 40 ml/min] para dar como resultado el compuesto del título (2,95 g, rendimiento: 38%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 6,18 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 5,99 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 5,37 (br s, 1H), 4,29 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 4,16 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 2,70-2,57 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (Liquid Film): 3300, 3074, 2978, 2938, 1742, 1658, 1549, 1510, 1450, 1373, 1241, 1128, 1012, 945, 922, 784, 733, 605.

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z: 332((M+H) $^+$).

Ejemplo de Referencia 7

(2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(5-ioddeuran-2-il)butano

A una solución de (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(furan-2-il)butano (5,11 g, 19,8 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia (5b) en cloroformo (100 ml) se añadieron sucesivamente piridina (8,0 ml, 99,1 mmol) y yodo (10,07 g, 39,7 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 horas.

Tras el enfriamiento, se añadió disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% a la mezcla de reacción para detener rápidamente la reacción, y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. Se lavaron los extractos sucesivamente con agua, disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro.

Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (3:2) como eluyente para dar como resultado el producto bruto (5,57 g). El producto bruto obtenido se purificó además usando una columna de HPLC preparativa en fase inversa [TSK-GEL ODS-80 Ts (5,0 cm x 30 cm), TOSO, fase móvil: acetonitrilo/agua (50:50), caudal: 40 ml/min] para dar como resultado el compuesto del título (2,9467 g, rendimiento: 39%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 6,42 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 5,95 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 5,37 (br s, 1H), 4,29 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 4,16 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 2,72-2,63 (m, 2H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (CHCl_3): 3444, 2941, 1736, 1681, 1598, 1512, 1374, 1252, 1103, 1043, 1011, 947, 912.

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z: 380((M+H) $^+$).

Ejemplo de Referencia 8

Yoduro de (1-metilpirrol-2-il)metil trifenilfosfonio

Una mezcla de disolución acuosa de formaldehído al 35% (20,8 ml, 264,3 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (22,70 g, 278,4 mmol) se añadió a 1-metilpirrol (21,42 g, 264,1 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo en un intervalo de 90 minutos, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras la agitación se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (150 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se extrajo con éter. Se lavaron los extractos con una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de diclorometano y metanol (10:1) como eluyente para dar como resultado 2-(N,N-dimetilaminometil)-1-metilpirrol (31,47 g, rendimiento: 86%).

Posteriormente, a una solución de 2-(N,N-dimetilaminometil)-1-metilpirrol (30,00 g, 217,5 mmol) obtenido anteriormente en etanol (220 ml) se añadió yoduro de metilo (16,2 ml, 260,2 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la agitación, se añadió acetato de etilo (220 ml) a la mezcla de reacción. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron para dar como resultado el yoduro de (1-metilpirrol-2-il)metil trimetilamonio (55,34 g, rendimiento: 91%).

Posteriormente, a una suspensión de yoduro de (1-metilpirrol-2-il)metil trimetilamonio (55,34 g, 197,5 mmol) obtenido anteriormente en acetonitrilo (400 ml) se añadió trifenilfosfina (62,20 g, 237,1 mmol) con agitación, y la

ES 2 327 825 T3

mezcla resultante se agitó a 80°C durante 10 horas. Tras el enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente la mitad de su volumen inicial, al cual se añadió acetato de etilo (200 ml). Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron a vacío para dar como resultado el compuesto del título (77,14 g, rendimiento: 81%).

Ejemplo de Referencia 9

(2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-1-n-hexanoiloxi-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)-3-butenol

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 80% usando el yoduro de (1-metilpirrol-2-il)metil trifenilfosfonio obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 y (2S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-n-hexanoiloxi-2-metil-1-propanal obtenido en el Ejemplo de Referencia (2b) como materiales de partida llevando a cabo la reacción similar a la mencionada en el Ejemplo de Referencia (2c).

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ: 6,60 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 6,57 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 6,30-6,26 (m, total 2H), 6,27 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 6,11 (t, 1H, J = 3,2Hz), 6,08 (t, 1H, J = 3,2Hz), 5,99 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 5,58 (d, 1H, J = 12,5 Hz) 5,04 (br s, 1H), 4,81 (br s, 1H), 4,34-4,16 (m, total 4H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,36-2,30 (m, total 4H), 1,67-1,22 (m, total 4H), 0,92-0,87 (s, total 6H).

Espectro de masas (EI⁺) m/z: 280(M⁺), 249, 224, 193(base), 164, 149, 132, 108, 94, 57.

Ejemplo de Referencia 10

(4R)-4-Metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 76% usando el (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-1-n-hexanoiloxi-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)-3-butenol obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 como el material de partida llevando a cabo la reacción similar a la mencionada en el Ejemplo de Referencia 3.

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ: 6,67 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 6,62 (t, 1H, J = 1,5 Hz), 6,48 (d, 1H, J = 15,7 Hz), 6,36 (dd, 1H, J = 3,7 Hz, 1,5Hz), 6,31 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 6,14-6,10 (m, total 2H), 6,07 (br d, 1H, J = 3,6Hz), 5,99 (d, 1H, J = 15,7 Hz), 5,65 (d, 1H, J = 12,2 Hz) 5,46 (br s, 1H), 5,11 (br s, 1H), 4,31 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,22 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,17 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,16 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 3,62 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,57 (s, 3H).

Espectro de masas (EI⁺) m/z: 206 (M⁺, base), 191, 176, 161, 147, 132, 120, 106, 94, 81, 77.

Ejemplo de Referencia 11

(4R)-4-Metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Se sintetizó el compuesto del título con un rendimiento del 78% usando la (4R)-4-metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 10 como material de partida, llevando a cabo la reacción similar a la mencionada en el Ejemplo de Referencia 4.

Además, se analizó la (4R)-4-metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona obtenido anteriormente con una columna de HPLC para separar los isómeros ópticos [ChiralCel OJ (0,46 cm x 25 cm), Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: n-hexano/2-propanol (70/30), caudal: 1,0 ml/min], y se determinó su pureza óptica.

A partir de los resultados de los análisis de HPLC, se confirmó que el compuesto eluido en primer lugar (tiempo de retención: 12,29 min) fue el isómero 4S, y el compuesto eluido más tarde (tiempo de retención: 15,39 min) fue el isómero 4R, y que la pureza óptica del producto sintetizado fue del 75% ee.

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ: 6,58 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 6,05 (dd, 1H, J = 3,2 Hz, 2,4 Hz), 5,88 (br d, 1H, J = 3,2 Hz), 5,15 (br s, 1H), 4,14 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,07 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,00-1,87 (m, 2H), 1,42 (s, 3H).

Espectro IR ν_{máx} cm⁻¹ (KBr): 3289, 3103, 2977, 2938, 1759, 1713, 1495, 1397, 1381, 1309, 1281, 1231, 1032, 945, 928, 776, 718, 706, 656.

Espectro de masas (EI⁺) m/z: 208(M⁺), 108(base), 94, 81, 56, 42.

ES 2 327 825 T3

Ejemplo de Referencia 12

(2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano

A una solución de la (4R)-4-metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona (1,53 g, 7,36 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 11 en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (30 ml) y metanol (15 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de potasio 5 N (15 ml, 75 mmol), y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 5 días. Tras el enfriamiento, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Se secó el extracto en sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice básica (de tipo NH) usando un disolvente mixto de diclorometano y metanol (100: 1) como eluyente para dar como resultado el producto bruto (1,32 g, rendimiento: 98%).

Posteriormente, a una solución del producto bruto (1,32 g, 7,24 mmol) obtenido de esta manera en diclorometano (36 ml) se añadieron sucesivamente trietilamina (10,0 ml, 71,9 mmol), anhídrido acético (3,4 ml, 36,1 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (88 mg, 0,72 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos.

Tras la agitación, se añadió metanol (1,46 ml, 36,0 mmol) a la mezcla de reacción para detener rápidamente la reacción, y se evaporó la mezcla de reacción a vacío. Se añadieron acetato de etilo y agua al residuo obtenido, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos sucesivamente con agua, disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado hasta sequedad a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (3:2-1:0) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (1,89 g, rendimiento: 98%).

Espectro RMN-¹H (CDCl₃, 400MHz) δ : 6,54 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 6,04 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 5,88 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,39 (br s, 1H), 4,33 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 4,20 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,97-1,89 (m, 4H), 1,38 (s, 3H).

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 267((M+H)⁺), 266(M⁺).

Ejemplo de Referencia 13

(2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metil-5-iodopirrol-2-il)butano

A una solución del (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano (1,89 g, 7,10 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 12 en cloroformo (35 ml) se añadieron sucesivamente piridina (2,9 ml, 35,9 mmol) y yodo (3,60 g, 14,17 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos.

Tras la agitación, se añadió una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% a la mezcla de reacción para detener rápidamente la reacción, y la mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente la mitad de su volumen inicial, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos sucesivamente con disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro.

Tras la filtración, se concentró el filtrado hasta sequedad a vacío, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (3:2) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (1,40 g, rendimiento: 50%).

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ : 6,28 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,94 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,36 (br s, 1H), 4,32 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 4,17 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 3,49 (s, 3H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,27-2,19 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,96-1,87 (m, 4H), 1,36 (s, 3H).

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 393((M+H)⁺), 392(M⁺).

Ejemplo de Referencia 14

(2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-2-etil-1-n-hexanoiloxi-4-(furan-2-il)-3-butenol

(14a) (2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-2-etil-3-n-hexanoiloxi-1-propanol

A una suspensión de 2-t-butoxicarbonilamino-2-etilpropano-1,3-diol (52,9 g, 241 mmol) en isopropil éter (1,0 l) se añadieron sucesivamente hexanoato de vinilo (41 ml, 254 mmol) y lipasa [Lipasa inmovilizada de *Pseudomonas sp.*, TOYOBO, 0,67 U/mg] (2,1 g) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.

ES 2 327 825 T3

Tras la agitación, la mezcla de reacción se filtró y evaporó a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (7:1-4:1-2:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (66,8 g, rendimiento: 87%).

Además, se analizó el (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-etil-3-n-hexanoiloxi-1-propanol obtenido anteriormente con una columna de HPLC para separar los isómeros ópticos [ChiralCel DE (0,46 cm x 25 cm), Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: hexano/2-propanol (80/20), caudal: 0,5 ml/min], y se determinó su pureza óptica.

A partir de los resultados de los análisis de HPLC, se confirmó que el compuesto eluido en primer lugar (tiempo de retención: 7,35 min) fue el isómero 2S, y el compuesto eluido más tarde (tiempo de retención: 7,86 min) fue el isómero 2R, y que la pureza óptica del producto sintetizado fue del 93% ee.

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 4,76 (br s, 1H), 4,24 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 4,10 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 3,65-3,62 (m, 2H), 2,35 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,30-1,25 (m, 4H), 0,87-0,83 (m, 6H).

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 340($(\text{M}+\text{Na})^+$), 318($(\text{M}+\text{H})^+$).

(14b) (2S)-2-t-Butoxicarbonilamino-2-etil-3-n-hexanoiloxi-1-propanol

A una solución del (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-3-n-hexanoiloxi-2-etil-1-propanol (66,7 g, 210 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia (14a) en diclorometano (700 ml) se añadieron sucesivamente tamices moleculares de $4\text{\AA}$ (117 g) y dicromato de piridinio (117 g, 311 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la agitación, se añadió éter a la mezcla de reacción, y se filtró la mezcla resultante. Se evaporó el filtrado a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (10:1-5:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (45,9 g, rendimiento: 69%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,34, (s, 1H), 5,30 (br s, 1H), 4,60 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 4,40 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 2,28 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,34-1,22 (m, 4H), 0,90 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 0,81 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 338($(\text{M}+\text{Na})^+$), 316($(\text{M}+\text{H})^+$).

(14c) (2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-2-etil-1-n-hexanoiloxi-4-(furan-2-il)-3-butenol

A una suspensión de bromuro de (furan-2-il)metil trifenilfosfonio (4,04 g, 9,54 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 en tetrahidrofurano (32,4 ml) se añadió t-butoxido de potasio (1,06 g, 9,45 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó además con enfriamiento con hielo durante 15 minutos. Tras la agitación, a la mezcla de reacción se añadió una solución de (2S)-2-t-butoxicarbonilamino-2-etil-3-n-hexanoiloxi-1-propanol (2,01 g, 6,37 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia (14b) en tetrahidrofurano (10 ml) con agitación con enfriamiento con hielo en un intervalo de 5 minutos, y la mezcla resultante se agitó además con enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Tras la agitación, se añadió una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción para detener rápidamente la reacción, y se aumentó la temperatura de reacción a la temperatura ambiente. Tras la evaporación de la mezcla de reacción a vacío, se añadieron acetato de etilo y agua al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (5:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (2,385 g, rendimiento: 99%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,44 (br d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,33 (br d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 6,41 (dd, 1H, $J = 2,9$ Hz, 1,5 Hz), 6,38 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz), 6,36 (dd, 1H, $J = 2,9$ Hz, 1,5 Hz), 6,29 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 6,28 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz), 6,22 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz), 6,09 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 5,47 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz), 5,21 (br s, 1H), 4,66 (br s, 1H), 4,50 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 4,41 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 4,33 (br s, 2H), 2,31 (q, total 4H, $J = 7,7$ Hz), 2,08-1,88 (m, total 4H), 1,47-1,42 (m, total 10H), 1,32-1,26 (m, total 18H), 0,93-0,86 (m, total 12H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (CHCl_3): 3446, 2970, 2933, 2873, 1722, 1494, 1459, 1391, 1380, 1368, 1249, 1163.

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 402($(\text{M}+\text{Na})^+$) 379(M^+).

Ejemplo de Referencia 15

(4R)-4-Etil-4-[2-(furan-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución del (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-etil-1-n-hexanoiloxi-4-(furan-2-il)-3-butenol (2,33 g, 6,14 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 en un disolvente mixto de tetrahidrofuran (7 ml) y metanol (7 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1,8 N (7 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras la agitación, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos con una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío para dar como resultado el producto bruto (1,68 g, rendimiento: 97%).

Posteriormente, a una solución del producto bruto obtenido anteriormente en tetrahidrofuran (30 ml) se añadió t-butoxido de potasio (1,21 g, 10,8 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Tras la agitación, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos con una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (3:1-1:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (1,24 g, rendimiento cuantitativo).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,43 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 6,45 (dd, 1H, J = 3,7 Hz, 1,5 Hz), 6,44 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 6,39 (dd, 1H, J = 3,7 Hz, 1,5 Hz), 6,37 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 6,29 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 6,25 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 6,13 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 5,62 (br s, total 2H), 5,53 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 4,44 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,36 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,24 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,22 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 1,93 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 1,85-1,76 (m, 2H), 0,99 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,98 (t, 1H, J = 7,3 Hz).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (CDCl_3): 3453, 2975, 1757, 1396, 1373, 1053, 1015.

Espectro de masas (EI^+) m/z: 207(M^+), 178(base), 135, 107.

Ejemplo de Referencia 16

(4R)-4-Etil-4-[2-(furan-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de la (4R)-4-etil-4-[2-(furan-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (1,24 g, 5,99 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 15 en metanol (40 ml) se añadió paladio-carbón activo al 10% (húmedo al 50% con agua) (124 mg), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Tras la agitación, se sustituyó la atmósfera interna con nitrógeno, y se eliminó el paladio-carbón activo en la mezcla de reacción mediante filtración usando celite, que se lavó con acetato de etilo. Se combinaron el filtrado y los lavados y se concentraron hasta sequedad a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (1:1-1:2) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (144,4 mg, rendimiento: 12%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,32 (br d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,29 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 6,03 (br d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,40 (m, 1H), 4,11 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,07 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 2,74-2,67 (m, 2H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (CDCl_3): 3453, 2973, 229, 1757, 1601, 1397, 1380, 1052.

Espectro de masas (EI^+) m/z: 209(M^+), 178, 114, 81 (base).

Ejemplo de Referencia 17

(2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-etil-4-(furan-2-il)butano

A una solución de la (4R)-4-etil-4-[2-(furan-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 16 en un disolvente mixto de tetrahidrofuran (2 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido de potasio (310 mg), y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 3 días. Tras el enfriamiento, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Se secó el extracto en sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de diclorometano y metanol (1:0-50:1) como eluyente para dar como resultado el (2R)-2-amino-2-etil-4-(furan-2-il)butan-1-ol (104,9 mg, rendimiento: 83%).

Posteriormente, a una solución del (2R)-2-amino-2-etil-4-(furan-2-il)butan-1-ol obtenido anteriormente en diclorometano (2,0 ml) se añadieron sucesivamente trietilamina (0,64 ml, 4,59 mmol), anhídrido acético (0,32 ml, 3,39 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (28 mg, 0,23 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante

ES 2 327 825 T3

2,5 horas. Tras la agitación, se añadió metanol a la mezcla de reacción para detener rápidamente la reacción, y se evaporó la mezcla de reacción a vacío. Se añadieron acetato de etilo y agua al residuo obtenido, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos sucesivamente con agua y una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (1:4) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (146,5 mg, rendimiento: 96%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,29 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,28 (dd, 1H, J = 2,9 Hz, 2,2 Hz), 6,00 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 5,24 (br s, 1H), 4,30 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 4,28 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 2,62 (t, 2H, J = 8,1 Hz), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,86-1,72 (m, 2H), 0,87 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (CDCl_3): 3442, 2975, 1739, 1680, 1600, 1510, 1462, 1383, 1368, 1248, 1043.

Espectro de masas (FAB^+) m/z: 290((M+Na) $^+$), 268((M+H) $^+$).

Ejemplo de Referencia 18

(2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-etil-4-(5-ioddeuran-2-il)butano

A una solución del (2R)-1-acetoxi-2-acetilamino-2-etil-4-(furan-2-il)butano obtenido en el Ejemplo de Referencia 17 en cloroformo (5,4 ml) se añadieron sucesivamente piridina (0,22 ml, 2,73 mmol) y yodo (278 mg, 1,10 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 8 horas. Tras el enfriamiento, se añadió una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% a la mezcla de reacción para detener rápidamente la reacción, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos sucesivamente con una disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (1:4-1:6) como eluyente para dar como resultado el producto bruto (151 mg). El producto bruto obtenido se purificó además usando una columna de HPLC preparativa en fase inversa [TSK-GEL ODS-80 Ts (2,0 cm x 25 cm), TOSO, fase móvil: acetonitrilo/agua (60:40)] para dar como resultado el compuesto del título (74,0 mg, rendimiento: 35%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 6,42 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 5,95 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 5,23 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,64 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 2,18-2,12 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,81-1,76 (m, 2H), 0,87 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (CDCl_3): 3442, 2976, 1740, 1681, 1598, 1511, 1462, 1383, 1368, 1246, 1105, 1043.

Espectro de masas (FAB^+) m/z: 416((M+Na) $^+$), 394((M+H) $^+$).

Ejemplo de Referencia 19

(2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano

(19a) Semitartrato D(-) de (2R)-2-Amino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butan-1-ol

A una solución de la (4R)-4-metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona (17,92 g, 86,0 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 11 en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (250 ml) y metanol (125 ml) se añadió disolución acuosa de hidróxido de potasio 5 N (125 ml), y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 4 días. Tras el enfriamiento, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Se secó el extracto en sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío.

Posteriormente, a una solución del residuo obtenido en etanol (260 ml) se añadió ácido D(-) tartárico (6,45 g, 43,0 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para dar como resultado el producto bruto (20,67 g). El producto bruto (18,65 g) se volvió a cristalizar repetidamente tres veces, en primer lugar a partir de una mezcla de etanol (370 ml) y agua (37 ml), en segundo lugar a partir de una mezcla de etanol (300 ml) y agua (30 ml), y finalmente a partir de una mezcla de etanol (240 ml) y agua (24 ml), para dar como resultado el compuesto del título (10,50 g, rendimiento: 53%) como cristales en copos incoloros.

Posteriormente, a una suspensión del semitartrato D(-) de (2R)-2-amino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butan-1-ol (41,4 mg, 0,16 mmol) obtenido anteriormente en diclorometano (1,6 ml) se añadieron sucesivamente dicarbonato de di-t-butilo (0,1758 g, 0,81 mmol), trietilamina (0,225 ml, 1,62 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2,0 mg, 0,016 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras la agitación, se añadió agua a la mezcla de reacción, y se evaporó la mezcla resultante a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (3:2-2:1) como eluyente para dar como resultado la (4R)-4-metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona (17,7 mg, rendimiento: 53%).

ES 2 327 825 T3

Además, se analizó la (4R)-4-metil-4-[2-(1-metilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona obtenida anteriormente con una columna de HPLC para separar los isómeros ópticos [ChiralCel OJ (0,46 cm x 25 cm), Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: n-hexano/2-propanol (70/30), caudal: 1,0 ml/min] de una manera similar a la mencionada en el Ejemplo de Referencia 11, y se determinó su pureza óptica.

A partir de los resultados de los análisis de HPLC, se confirmó que el compuesto eluido en primer lugar (tiempo de retención: 12,49 min) fue el isómero 4S, y el compuesto eluido más tarde (tiempo de retención: 15,48 min) fue el isómero 4R, y que la pureza óptica de este producto fue del 99,7% ee.

De acuerdo con los resultados obtenidos anteriormente, se confirmó que la pureza óptica del semitartrato D-(-) de (2R)-2-amino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butan-1-ol sintetizado era de más del 99,7%.

Punto de ebullición: 198-199°C,

Espectro RMN ^1H (CD_3OD , 400MHz) δ : 6,54 (t, 1H, J = 2,3 Hz), 5,91 (dd, 1H, J = 3,7 Hz, 2,3 Hz), 5,82 (br d, 1H, J = 3,7 Hz), 4,32 (s, 1H), 3,61 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 3,55 (s, 3H), 3,54 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 2,69-2,57 (m, 2H), 1,97 (ddd, 1H, J = 13,8 Hz, 9,4 Hz, 7,6 Hz), 1,88 (ddd, 1H, J = 13,8 Hz, 11,0 Hz, 6,3 Hz), 1,28 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (KBr): 3480, 3430, 2926, 2634, 2545, 1586, 1516, 1389, 1359, 1309, 1291, 1105, 1039, 710, 690.

Espectro de masas (FAB^+) m/z: 183((M+H) $^+$); como la forma libre del compuesto del título),

Análisis elemental (% como $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O} \cdot 1/2\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$)

Calculado: C; 56,01, H; 8,23, N; 10,89

Encontrado: C; 55,81, H; 8,22, N; 10,89.

(19b) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butano

A una suspensión del semitartrato D-(-) de (2R)-2-amino-2-metil-4-(1-metilpirrol-2-il)butan-1-ol (3,98 g, 15,5 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia (19a) en un disolvente mixto de diclorometano (50 ml) y agua (12,5 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio [preparada disolviendo hidróxido de sodio (pureza del 97%) (3,20 g) en agua (12,5 ml)], y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Tras la agitación, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. Se secó el extracto en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a vacío.

Posteriormente, a la solución del residuo obtenido en diclorometano (78 ml) se añadieron sucesivamente trietilamina (21,5 ml, 154,7 mmol), anhídrido acético (7,3 ml, 77,4 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,1893 g, 1,55 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la agitación, se añadió metanol a la mezcla de reacción para detener rápidamente la reacción, y la mezcla de reacción se evaporó a vacío. Se añadieron acetato de etilo y agua al residuo obtenido, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos sucesivamente con agua, disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando acetato de etilo como: el eluyente para dar como resultado el compuesto del título (4,23 g, rendimiento cuantitativo).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 6,54 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 6,04 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 5,88 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,39 (br s, 1H), 4,33 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 4,20 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,97-1,89 (m, 4H), 1,38 (s, 3H).

Espectro de masas (FAB^+) m/z: 267((M+H) $^+$), 266(M $^+$).

Ejemplo de Referencia 20

Yoduro de (1-etilpirrol-2-il)metil trifenilfosfonio

Una mezcla de una disolución acuosa de formaldehído al 35% (9 ml, 105 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (9,0 g, 110 mmol) se añadió a 1-etilpirrol (10,0 g, 105 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo en un intervalo de 90 minutos, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras la agitación, se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (150 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con éter. Se lavaron los extractos con una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de diclorometano y metanol (9:1) como eluyente para dar como resultado el 2-(N,N-dimetilaminometil)-1-etilpirrol (15,6 g, rendimiento: 97%).

ES 2 327 825 T3

Posteriormente, a una solución del 2-(N,N-dimetilaminometil)-1-etilpirrol (15,6 g, 102 mmol) obtenido anteriormente en etanol (150 ml) se añadió yoduro de metilo (7,7 ml, 124 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras la agitación, se añadió acetato de etilo (150 ml) a la mezcla de reacción. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron para dar como resultado el yoduro de (1-etilpirrol-2-il)metil trimetilamonio (20 g, rendimiento: 66%).

Posteriormente, a una suspensión del yoduro de (1-etilpirrol-2-il)metil trimetilamonio (20 g, 68,0 mmol) obtenido anteriormente en acetonitrilo (200 ml) se añadió trifenilfosfina (22,0 g, 83,9 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 9 horas. Tras el enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente la mitad de su volumen inicial, al cual se añadió acetato de etilo (100 ml). Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron a vacío para dar como resultado el compuesto del título (27,5 g, rendimiento: 81%).

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ: 7,94-7,89 (m, 3H), 7,78-7,71 (m, 6H), 7,64-7,57 (m, 6H), 6,82-6,79 (m, 1H), 5,96-5,92 (m, 1H), 5,51-5,47 (m, 1H), 5,10 (d, 2H, J = 13,9Hz), 3,35 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 21

(2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)-1-n-hexanoiloxi-3-butenol

A una suspensión del yoduro de (1-etilpirrol-2-il)metil trifenilfosfonio (19,8 g, 39,8 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 20 en tetrahydrofurano (100 ml) se añadió una solución de t-butoxido de potasio (4,47 g, 39,8 mmol) en tetrahydrofurano (70 ml) con agitación con enfriamiento con hielo durante un intervalo de 30 minutos, y la mezcla resultante se agitó con enfriamiento con hielo durante 1,5 horas.

Posteriormente, a la mezcla de reacción se añadió una solución de (2S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-n-hexanoiloxi-2-metil-1-propanal (10 g, 33,2 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia (2b) en tetrahydrofurano (50 ml) con agitación con enfriamiento con hielo durante un intervalo de 30 minutos, y la mezcla resultante se agitó con enfriamiento con hielo durante 1,5 horas. Tras la agitación, se añadió una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción para detener rápidamente la reacción, y a continuación se aumentó la temperatura de reacción a la temperatura ambiente. Tras la evaporación de la mezcla de reacción a vacío, se añadieron agua y acetato de etilo al residuo, y a continuación la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos sucesivamente con agua y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (4:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (11,7 g, rendimiento: 90%).

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ: 6,67-6,62 (m, 2H), 6,42-6,36 (m, 1H), 6,31-6,26 (m, 3H), 6,13-6,08 (m, 2H), 6,02-5,96 (m, 1H), 5,63-5,58 (m, 1H), 4,35-4,08 (m, 4H), 3,96-3,86 (m, 4H), 2,85-2,81 (m, 4H), 1,67-1,58 (m, 4H), 1,48-1,24 (m, 38H), 0,93-0,86 (m, 6H).

Ejemplo de Referencia 22

(4R)-4-Metil-4-[2-(1-etilpirrol-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución del (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)-1-n-hexanoiloxi-3-butenol (11,7 g, 29,8 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 21 en un disolvente mixto de tetrahydrofurano (40 ml) y metanol (40 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (40 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Tras la agitación, se añadió ácido acético (1,5 ml) a la mezcla de reacción para detener rápidamente la reacción, y a continuación la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos sucesivamente con agua y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío para dar como resultado el producto bruto (8,7 g).

Posteriormente, a una solución del producto bruto obtenido anteriormente en tetrahydrofurano (100 ml) se añadió una solución de t-butoxido de potasio (4,0 g, 35,6 mmol) en tetrahydrofurano (30 ml) con agitación con enfriamiento con hielo durante un intervalo de 10 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Tras la agitación, se neutralizó la mezcla de reacción con ácido acético (2 ml) y se concentró a vacío. Se añadieron agua y acetato de etilo al residuo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (3:2) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (5,7 g, rendimiento: 86%).

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ: 6,73-6,65 (m, 2H), 6,52-6,46 (m, 1H), 6,36-6,29 (m, 2H), 6,15-6,10 (m, 2H), 6,05-5,97 (m, 2H), 5,69-5,65 (m, 2H), 4,31-4,09 (m, 4H), 3,97-3,83 (m, 4H), 1,60-1,53 (m, 6H), 1,39-1,31 (m, 6H).

Ejemplo de Referencia 23

(4R)-4-Metil-4-[2-(1-etilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona

A una suspensión de paladio-carbón activo al 10% (húmedo al 50% con agua) (500 mg) en etanol (10 ml) se añadió una solución de (4R)-4-metil-4-[2-(1-etilpirrol-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (5,7 g, 25,9 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 en etanol (50 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. Tras la agitación, se eliminó el paladio-carbón activo en la mezcla de reacción mediante filtración usando celite, y se evaporó el filtrado a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (3:7) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (5,0 g, rendimiento: 87%).

Además, se analizó la (4R)-4-metil-4-[2-(1-etilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona obtenida anteriormente con una columna de HPLC para separar los isómeros ópticos [ChiralPak OJ (0,46 cm x 25 cm), Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: n-hexano/2-propanol (70/30), caudal: 1,0 ml/min], y se determinó su pureza óptica.

A partir de los resultados de los análisis de HPLC, se confirmó que el compuesto eluido en primer lugar (tiempo de retención: 7,5 min) fue el isómero 4S, y el compuesto eluido más tarde (tiempo de retención: 8,3 min) fue el isómero 4R, y que la pureza óptica del producto sintetizado fue del 83,7% ee.

Espectro RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ: 6,66-6,63 (m, 1H), 6,10-6,07 (m, 1H), 5,89-5,86 (m, 1H), 5,00 (br s, 1H), 4,15 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,08 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,84 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 2,67-2,61 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,87 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Ejemplo de Referencia 24

*(2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)butano**(24a) Semitartrato D-(-) de (2R)-2-Amino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)butan-1-ol*

A una solución de la (4R)-4-metil-4-[2-(1-etilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona (4,9 g, 22,0 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 23 en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (80 ml) y metanol (40 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de potasio 5 N (40 ml), y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 4 días. Tras el enfriamiento, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Se secó el extracto en sulfato de sodio anhidro, y tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío.

Posteriormente, a una solución del residuo obtenido en etanol (200 ml) se añadió una solución de tartrato D-(-) (1,59 g, 10,5 mmol) en etanol (20 ml) con agitación, y a continuación se dejó reposar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Los cristales brutos precipitados se recogieron mediante filtración y se volvieron a cristalizar a partir de un disolvente mixto de etanol (100 ml) y agua (10 ml). Los cristales obtenidos se volvieron a cristalizar de nuevo a partir de un disolvente mixto de etanol (50 ml) y agua (5 ml) para dar como resultado el compuesto del título (2,8 g, rendimiento: 37%) como cristales planos incoloros.

Posteriormente, a una suspensión del semitartrato D-(-) de (2R)-2-amino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)butan-1-ol (55,5 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (1,6 ml) se añadieron sucesivamente dicarbonato de di-t-butilo (0,17 g, 0,78 mmol), trietilamina (0,22 ml, 1,58 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (3,0 mg, 0,025 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Tras la agitación, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (1:1) como eluyente para dar como resultado la (4R)-4-metil-4-[2-(1-etilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona (18,0 mg, rendimiento: 58%).

Además, se analizó la (4R)-4-metil-4-[2-(1-etilpirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona obtenida anteriormente con una columna de HPLC para separar los isómeros ópticos [ChiralPak OJ (0,46 cm x 25 cm), Daicel Chemical Industries, Ltd., fase móvil: n-hexano/2-propanol (70/30), caudal: 1,0 ml/min], y se confirmó que su pureza óptica era del 99%.

A partir de los resultados obtenidos anteriormente, se confirmó que la pureza óptica del semitartrato D-(-) de (2R)-2-metil-2-amino-4-(1-etilpirrol-2-il)butan-1-ol sintetizado era de más del 99,9%.

Espectro RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 6,58-6,54 (m, 1H), 5,93-5,89 (m, 1H), 5,79-5,76 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,85 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 3,68 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 3,51 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 2,62-2,56 (m, 2H), 1,99-1,82 (m, 2H), 1,29 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,27 (s, 3H).

(24b) (2R)-1-Acetoxi-2-acetilamino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)butano

A una solución del semitartrato D-(-) de (2R)-2-amino-2-metil-4-(1-etilpirrol-2-il)butan-1-ol (2,7 g, 7,80 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia (24a) en diclorometano (30 ml) se añadieron sucesivamente trietilamina (17,0 ml, 122 mmol), anhídrido acético (7,6 ml, 80,4 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (20 mg, 0,16 mmol), y la mezcla

ES 2 327 825 T3

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Tras la agitación, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Se lavaron los extractos sucesivamente con agua y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (2,2 g, rendimiento: 96%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 6,62-6,59 (m, 1H), 6,09-6,06 (m, 1H), 5,89-5,87 (m, 1H), 5,41 (br s, 1H), 4,34 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 4,21 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 3,85 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,37 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

Ejemplo de Referencia 25

Yoduro de (1-t-butoxicarbonilpirrol-2-il)metil trifenilfosfonio

Una mezcla de disolución acuosa de formaldehído al 35% (3,2 ml, 40,7 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (3,44 g, 42,4 mmol) se añadió a pirrol (2,72 g, 40,47 mmol) a temperatura ambiente con agitación en un intervalo de 20 minutos, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la agitación, se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (18 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se extrajo la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. Se lavaron los extractos con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de diclorometano y metanol (10:1) como eluyente para dar como resultado 2-(N,N-dimetilaminometil)pirrol (4,55 g, rendimiento cuantitativo).

Posteriormente, a una solución de 2-(N,N-dimetilaminometil)pirrol (4,54 g, 40,41 mmol) obtenido anteriormente en etanol (40 ml) se añadió yoduro de metilo (3,05 ml, 49,0 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Tras la agitación, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y a continuación los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con acetato de etilo y se secaron para dar como resultado el yoduro de (pirrol-2-il)metil trimetilamonio (7,59 g, rendimiento: 71%).

Posteriormente, a una suspensión del yoduro de (pirrol-2-il)metil trimetilamonio (7,59 g, 28,52 mmol) obtenido anteriormente en acetonitrilo (60 ml) se añadió trifenilfosfina (8,98 g, 34,2 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 6 horas. Tras el enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente la mitad de su volumen inicial, al cual se añadió acetato de etilo (100 ml). Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron a vacío para dar como resultado el yoduro de (pirrol-2-il)metil trimetilfosfonio (12,33 g, rendimiento: 92%).

Posteriormente, a una suspensión del yoduro de (pirrol-2-il)metil trimetilfosfonio (12,30 g, 26,21 mmol) obtenido anteriormente en acetonitrilo (115 ml) se añadieron sucesivamente dicarbonato de di-t-butilo (7,61 g, 34,87 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,16 g, 1,31 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras la evaporación de la mezcla de reacción a vacío, se añadieron acetato de etilo (50 ml) y diclorometano (4 ml) al residuo con agitación, y a continuación los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron a vacío para dar como resultado el compuesto del título (14,02 g, rendimiento: 94%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,82-7,78 (m, 3H), 7,68-7,58 (m, 12H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,42-6,39 (m, 1H), 6,11 (t, 1H, $J = 3,7$ Hz), 5,68 (d, 2H, $J = 13,2$ Hz), 1,29 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 26

(2R)-2-t-Butoxicarbonilamino-2-metil-4-(1-t-butoxicarbonilpirrol-2-il)-1-n-hexanoiloxi-3-butenol

A una suspensión del yoduro de (1-t-butoxicarbonilpirrol-2-il)metil trifenilfosfonio (3,30 g, 5,80 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 25 en tetrahidrofurano (60 ml) se añadió una solución de t-butoxido de potasio (0,65 g, 5,8 mmol) en tetrahidrofurano (5,8 ml) con agitación con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó con enfriamiento con hielo durante 15 minutos.

Posteriormente, a la mezcla de reacción se añadió una solución de (2S)-2-t-butoxicarbonilamino-3-n-hexanoiloxi-2-metil-1-propanal (1,46 g, 4,83 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia (2b) en tetrahidrofurano (3 ml) con agitación con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó con enfriamiento con hielo durante 1 hora. Tras la agitación, se añadió una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción para detener rápidamente la reacción, y a continuación se aumentó la temperatura de reacción a la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron sucesivamente agua y acetato de etilo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos con una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (5:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (2,12 g, rendimiento: 94%).

ES 2 327 825 T3

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,25-7,20 (m, total 2H), 7,11 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 6,61 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz), 6,39-6,24 (m, total 2H), 6,18-6,08 (m, total 2H), 6,08 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 5,64 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz), 4,92-4,75 (m, total 2H), 4,34-4,23 (m, total 2H), 4,22-4,16 (m, total 2H), 2,38-2,29 (m, total 4H), 1,69-1,20 (m, total 54H), 0,94-0,82 (m, total 6H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (CHCl_3): 3445, 2981, 2934, 1734, 1495, 1457, 1393, 1370, 1333, 1252, 1163, 1123, 1066.

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z : 465((M+H) $^+$).

Ejemplo de Referencia 27

(4R)-4-Metil-4-[2-(pirrol-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución del (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-metil-4-(1-t-butoxicarbonilpirrol-2-il)-1-n-hexanoiloxi-3-butenol (1,78 g, 3,82 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 26 en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (20 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la agitación, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos con una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío para dar como resultado el producto bruto.

Posteriormente, a una solución del producto bruto obtenido anteriormente en tetrahidrofurano (60 ml) se añadió t-butoxido de potasio (0,557 g, 4,96 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la agitación, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (2:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (0,259 g, rendimiento: 35%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,69-8,22 (m, total 2H), 6,88-6,76 (m, total 2H), 6,48 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 6,34 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz), 6,39-6,18 (m, total 4H), 5,82 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 5,47 (br s, 1H), 5,37 (d, 1H, $J = 12,5$ Hz), 5,16 (br s, 1H), 4,40 (d, total 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,19 (d, total 2H, $J = 8,8$ Hz), 1,59 (s, 3H), 1,55 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (CHCl_3): 3467, 2976, 2929, 1759, 1637, 1477, 1455, 1373, 1280, 1165, 1041, 954, 909.

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z : 192(M $^+$).

Ejemplo de Referencia 28

(4R)-4-metil-4-[2-(pirrol-2-il)etil]-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de la (4R)-4-metil-4-[2-(pirrol-2-il)etenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0,259 g, 1,35 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 27 en metanol (6 ml) se añadió paladio-carbón activo al 10% (húmedo al 50% con agua) (26 mg), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 30 minutos. Tras la agitación, se eliminó el paladio-carbón activo en la mezcla de reacción mediante filtración usando celite. Tras la evaporación del filtrado a vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (2:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (0,238 g, rendimiento: 91%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,41-8,15 (m, 1H), 6,73-6,68 (m, 1H); 6,17-6,10 (m, 1H), 5,96-5,90 (m, 1H), 5,75 (br s, 1H), 4,12 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 4,05 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 2,76-2,61 (m 2H), 2,00-1,83 (m, 2H), 1,37 (s, 3H).

Espectro IR $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} (CHCl_3): 3472, 2980, 2933, 1754, 1571, 1479, 1457, 1400, 1382, 1250, 1162, 1093, 1044, 942.

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z : 194(M $^+$).

Ejemplo de Referencia 29

5-(4-Fluordeenil)pent-1-ino

A una suspensión de hidruro de sodio (2,11 g, 48,4 mmol) en tetrahidrofurano seco (60 ml) se añadió gota a gota dietilfosonoacetato de etilo (10,84 g, 48,4 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos.

ES 2 327 825 T3

Posteriormente, a la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución de 4-fluorobenzaldehído (5,00 g, 40,3 mmol) en tetrahidrofurano seco (60 ml) a la misma temperatura con agitación, y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. Tras la agitación, la mezcla de reacción se vertió en agua helada con hielo (150 ml) con agitación y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica en sulfato de magnesio anhidro. Tras la eliminación del disolvente a vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (10:1-3:1) como eluyente para dar como resultado el etil 4-fluorocinamato (6,69 g, rendimiento: 86%) como un aceite incoloro.

Además, a una solución del producto de reacción obtenido anteriormente (6,52 g, 33,6 mmol) en acetato de etilo (100 ml) se añadió rodio/alúmina al 5% (1,30 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 8 horas. Tras la agitación, la mezcla de reacción se filtró usando celite, y se evaporó el filtrado a vacío.

Posteriormente, a una suspensión de hidruro de aluminio litio (1,26 g, 33,2 mmol) en tetrahidrofurano seco (60 ml) se añadió gota a gota una solución del residuo obtenido anteriormente en tetrahidrofurano seco (30 ml) con agitación con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Tras la agitación, se añadió una disolución saturada acuosa de sulfato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agitó además a temperatura ambiente durante 10 minutos. Tras la agitación, la mezcla de reacción se filtró usando celite, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó en sulfato de magnesio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (5:1-1:1) como eluyente para dar como resultado 3-(4-fluorofenil)propan-1-ol (4,86 g, rendimiento: 95%) como un aceite incoloro.

Posteriormente, a una solución del 3-(4-fluorofenil)propan-1-ol (4,83 g, 31,3 mmol) obtenido anteriormente en diclorometano (50 ml) se añadieron sucesivamente trietilamina (6,55 ml, 47,0 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2,91 ml, 37,6 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Tras la agitación, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (50 ml), se lavó sucesivamente con disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10% y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio, ambas cuales se escarcharon en hielo previamente, y se secaron con sulfato de magnesio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío.

Posteriormente, a una solución del residuo obtenido en acetona (100 ml) se añadió yoduro de sodio (9,39 g, 62,6 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50°C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Tras la agitación, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (250 ml), se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% y una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó en sulfato de magnesio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (5:1-2:1) como eluyente para dar como resultado 3-(4-fluorofenil)-1-yodopropano (7,12 g, rendimiento: 86%) como un aceite de color amarillo pálido.

Posteriormente, se añadió acetiluro de sodio (suspendido un 18% en xileno) (50 ml) a hexametilfosforamida (20 ml) con agitación, y a la mezcla resultante se añadió además una solución de 3-(4-fluorofenil)-1-yodopropano (7,00 g, 26,5 mmol) obtenido anteriormente en dimetilformamida seca (20 ml) con agitación con enfriamiento con hielo, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la agitación, se añadió agua fría en hielo a la mezcla de reacción cuidadosamente con agitación con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó en sulfato de magnesio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice usando hexano como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (2,67 g, rendimiento: 62%) como un aceite incoloro.

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,14 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 2,71 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 2,19 (m, 2H), 1,99 (t, 1H, $J = 2,6$ Hz), 1,82 (m, 2H).

Espectro de masas (EI) m/z : 162(M^+).

Ejemplo de Referencia 30

5-Fenilpent-1-ino

Se sintetizó el compuesto del título usando 3-fenil-1-yodopropano y acetiluro de sodio llevando a cabo las reacciones similares a las mencionadas en el Ejemplo de Referencia 29.

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,32-7,26 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 3H), 2,74 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,21 (dt, 2H, $J = 7,6$ Hz, 2,8 Hz), 1,99 (t, 1H, $J = 2,8$ Hz), 1,89-1,81 (m, 2H).

Espectro de masas (EI) m/z : 144(M^+).

Ejemplo de Referencia 31

5-(4-Chlordeenil)pent-1-ino

Se sintetizó el compuesto del título usando 3-(4-chlorofenil)-1-yodopropano y acetiluro de sodio llevando a cabo las reacciones similares a las mencionadas en el Ejemplo de Referencia 29.

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,26-7,23 (m, 2H), 7,13-7,11 (m, 2H), 2,71 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,19 (dt, 2H, $J = 7,3$ Hz, 2,9 Hz), 1,99 (t, 1H, $J = 2,9$ Hz), 1,85-1,78 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia 32

5-(3-Trifluorometilfenil)pent-1-ino

Se sintetizó el compuesto del título usando 3-(3-trifluorometilfenil)-1-yodopropano y acetiluro de sodio llevando a cabo las reacciones similares a las mencionadas en el Ejemplo de Referencia 29.

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 ; 400MHz) δ : 7,46-7,37 (m, 4H), 2,81 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,22 (dt, 2H, $J = 7,3$ Hz, 2,9 Hz), 2,01 (t, 1H, $J = 2,9$ Hz), 1,90-1,83 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia 33

5-Ciclohexilpent-1-ino

Se sintetizó el compuesto del título usando 3-ciclohexil-1-yodopropano y acetiluro de sodio llevando a cabo las reacciones similares a las mencionadas en el Ejemplo de Referencia 29.

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2,16 (dt, 2H, $J = 7,2$ Hz, 2,8, Hz), 1,94 (t, 1H, $J = 2,8$ Hz), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,38-0,75 (m, 13H).

Espectro de masas (EI) m/z : 150(M^+).

Ejemplo de Referencia 34

4-Ciclohexiloxibut-1-ino

A una solución de ciclohexanona (32 ml, 0,31 mol) en diclorometano seco (950 ml) se añadieron sucesivamente 1,3-propanodiol (33,5 ml, 0,46 mol), trietil ortoformiato (51,5 ml, 0,31 mol) y cloruro de zirconio (1,44 g, 6,18 mmol) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Tras la agitación, se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N escarchada en hielo (1,5 l) a la mezcla de reacción con agitación, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Se lavaron los extractos con agua y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante destilación a presión reducida para dar como resultado el cetal de ciclohexanonatrimetileno (26,8 g, rendimiento: 55%).

Posteriormente, a una suspensión de cloruro de zirconio (24,9 g, 0,11 mol) en tetrahidrofurano (500 ml) se añadió lentamente borohidruro de sodio (20,5 g, 0,54 mol) en porciones con agitación en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Tras la agitación, se añadió gota a gota a la mezcla de reacción una solución del cetal de ciclohexanonatrimetileno (16,9 g, 0,11 mol) obtenido anteriormente en tetrahidrofurano (170 ml) con agitación enfriando a la vez con hielo en atmósfera de nitrógeno, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante un día. Tras la agitación, a la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 2 N escarchado en hielo (600 ml) con agitación con enfriamiento con hielo para detener rápidamente la reacción, y a continuación se evaporó el tetrahidrofurano a vacío. La capa acuosa que permaneció se extrajo con acetato de etilo, y se lavaron los extractos con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (10:1-5:2) como eluyente para dar como resultado el 3-ciclohexiloxipropán-1-ol (13,4 g, rendimiento: 78%).

Posteriormente, a una solución del 3-ciclohexiloxipropán-1-ol (11,5 g, 72,9 mmol) obtenido anteriormente en diclorometano (240 ml) se añadieron sucesivamente tamices moleculares de $4\text{\AA}$ (58 g) y dicromato de piridinio (23,8 g, 0,11 mol) con agitación con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora y 40 minutos. Tras la agitación, se añadió éter a la mezcla de reacción, y se filtró la mezcla resultante usando celite, que se lavó con éter. Se combinaron el filtrado y los lavados y se evaporaron a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto

ES 2 327 825 T3

de hexano y acetato de etilo (20:1-10:1) como eluyente para dar como resultado el 3-ciclohexiloxipropionaldehído (8,60 g).

Posteriormente, a una solución de tetrabromuro de carbono (36,5 g, 0,11 mol) en diclorometano (120 ml) se añadió una solución de trifenilfosfina (57,7 g, 0,22 mol) en diclorometano (120 ml) con agitación enfriando a la vez con hielo en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Tras la agitación, se añadió a la mezcla de reacción una solución del 3-ciclohexiloxipropionaldehído (8,60 g) obtenido anteriormente en diclorometano (90 ml) con agitación enfriando a la vez con hielo en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 25 minutos. Tras la agitación, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó sucesivamente con una disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (100:1-33:1) como eluyente para dar como resultado 4-ciclohexiloxi-1,1-dibromobut-1-eno (12,6 g, rendimiento global en dos etapas: 55%).

Además, a una solución del 4-ciclohexiloxi-1,1-dibromobut-1-eno (12,6 g, 40,4 mmol) obtenido anteriormente en tetrahidrofurano (130 ml) se añadió una solución 1,5 M de n-butilitio en hexano (54 ml, 81,0 mmol) a -78°C con agitación en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 hora. Tras la agitación, se aumentó lentamente la temperatura de reacción hasta la temperatura ambiente con agitación, y se agitó la mezcla de reacción además a temperatura ambiente durante 50 minutos. Tras la agitación, se añadió agua a la mezcla de reacción con agitación con enfriamiento con hielo para detener rápidamente la reacción, y a continuación la mezcla resultante se extrajo con éter. Se lavaron los extractos con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (100:1-50:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (4,35 g, rendimiento: 71%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3,59 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,32-3,23 (m, 1H), 2,45 (dt, 2H, $J = 7,2$ Hz, 2,8 Hz), 1,97 (t, 1H, $J = 2,8$ Hz), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,81-1,67 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,36-1,13 (m, 5H).

Espectro de masas (EI) m/z : 153((M+H) $^+$).

Ejemplo de Referencia 35

4-(4-Fluordeeniloxi)but-1-ino

A una solución de 4-fluorofenol (5,00 g, 44,6 mmol), 3-butin-1-ol (3,38 ml, 44,6 mmol) y trifenilfosfina (17,5 g, 66,9 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió azodicarboxilato de dietilo (11,7 g, 66,9 mmol) con agitación con enfriamiento con hielo, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Tras la agitación, se evaporó la mezcla de reacción a vacío, y al residuo se añadieron hexano (200 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se eliminó el precipitado separado mediante filtración, y se evaporó el filtrado a vacío. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice usando hexano como eluyente para dar como resultado el compuesto del título.

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,02-6,94 (m, 2H), 6,90-6,82 (m, 2H), 4,07 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 2,70-2,63 (m, 2H), 2,05 (t, 1H, $J = 2,7$ Hz).

Espectro de masas (EI) m/z : 164(M $^+$).

Ejemplo de Referencia 36

4-Feniloxibut-1-ino

Se sintetizó el compuesto del título usando fenol y 3-butin-1-ol llevando a cabo una reacción similar a la mencionada en el Ejemplo de Referencia 35.

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,29 (dd, 2H, $J = 8,8$ Hz, 7,3 Hz), 6,96 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 6,92 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 4,11 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 2,68 (dt, 2H, $J = 6,6$ Hz, 2,2 Hz), 2,04 (t, 1H, $J = 2,2$ Hz).

Ejemplo de Referencia 37

3-(3,4-Dimetilfeniloxi)-1-propino

Se sintetizó el compuesto del título usando 3,4-dimetilfenol y alcohol de propargilo llevando a cabo una reacción similar a la mencionada en el Ejemplo de Referencia 35.

ES 2 327 825 T3

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,04 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, 2,4 Hz), 4,65 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 2,49 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Espectro de masas (EI) m/z: 160(M^+).

5

Ejemplo de Referencia 38

3-(4-Metilfenilo)-1-propino

10

Se sintetizó el compuesto del título usando 4-metilfenol y alcohol de propargilo llevando a cabo una reacción similar a la mencionada en el Ejemplo de Referencia 35.

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,10 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,88 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,67 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 2,50 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 2,29 (s, 3H).

15

Espectro de masas (EI) m/z: 146(M^+).

Ejemplo de Referencia 39

3-(4-Metilthideenilo)-1-propino

Se sintetizó el compuesto del título usando 4-metiltiofenol y alcohol de propargilo llevando a cabo una reacción similar a la mencionada en el Ejemplo de Referencia 35.

25

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,27 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 6,93 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 4,68 (d, 2H, J = 2,4 Hz), 2,52 (t, 1H, J = 2,4 Hz), 2,45 (s, 3H).

Espectro de masas (EI) m/z: 178(M^+).

30

Ejemplo de Referencia 40

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

35

A una solución de 4-bromofenol (6,0 g, 34,7 mmol), ciclohexilmetilfenol (4,3 ml, 34,7 mmol) y trifenilfosfina (9,1 g, 34,7 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió lentamente una solución al 40% de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (15,1 ml, 34,7 mmol) en porciones a 0°C con agitación, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras la agitación, la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y se añadió hexano al residuo. Tras la filtración, se evaporó el filtrado a vacío una vez de nuevo, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (1:20) como eluyente para dar como resultado 1-bromo-4-(ciclohexilmetoxi)benceno (5,1 g, rendimiento: 54%).

40

Posteriormente, el 1-bromo-4-(ciclohexilmetoxi)benceno (3,0 g, 11,1 mmol) obtenido anteriormente, bis(pinacolato)diborano (3,4 g, 13,3 mmol), complejo de cloruro de paladio-difenilfosfinoferroceno (450 mg, 0,551 mmol) y acetato de potasio (2,2 g, 22,2 mmol) se disolvieron en dimetil sulfoxido (50 ml) y se agitaron a 80°C durante 30 minutos. Tras la agitación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se añadió carbón activo a la mezcla resultante. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (1:100) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (1,72 g, rendimiento: 49%).

45

50

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,73 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,88 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 3,77 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 1,93-1,64 (m, 5H), 1,33 (s, 12H), 1,33-1,14 (m, 4H), 1,12-0,97 (m, 2H).

55

Ejemplo de Referencia 41

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

60

A una solución de 3-bromofenol (15,0 g, 86,7 mmol), 2-ciclohexiletilfenol (12,0 ml, 86,7 mmol) y trifenilfosfina (23,0 g, 86,7 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió lentamente una solución al 40% de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (38,0 ml, 86,7 mmol) en porciones a 0°C con agitación, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Tras la agitación, la mezcla de reacción se evaporó a vacío, y se añadió hexano al residuo. Tras la filtración, se evaporó el filtrado a vacío una vez de nuevo, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (1:100) como eluyente para dar como resultado el 1-bromo-3-(2-ciclohexilethoxi)benceno (23,0 g, rendimiento: 94%).

65

ES 2 327 825 T3

Posteriormente, el 1-bromo-3-(2-ciclohexilethoxi)benceno (5,0 g, 17,7 mmol) obtenido anteriormente, diborano de bis(pinacolato) (5,4 g, 21,2 mmol), complejo de cloruro de paladio-difenilfosfinoferroceno (1,40 g, 1,77 mmol) y acetato de potasio (3,5 g, 35,4 mmol) se disolvieron en dimetil sulfóxido (80 ml) y se agitaron a 80°C durante 30 minutos. Tras la agitación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se añadió carbón activo a la mezcla resultante, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano (1:100) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (4,70 g, rendimiento: 80%):

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,38-7,24 (m, 3H), 7,00 (dd, 1H, $J = 8,1, 2,9$ Hz), 4,02 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 1,81-1,63 (m, 8H), 1,34 (s, 12H), 1,31-1,12 (m, 3H), 1,06-0,88 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia 42

Cloruro de 4-feniloxibutanoilo

(42a) Ácido 4-feniloxibutanoico

A una suspensión de hidruro de sodio (contenido: 60%) (2,41 g, 60,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 ml) se añadió una solución de fenol (5,70 g, 60,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) en un intervalo de 20 minutos con agitación enfriando a la vez con hielo en atmósfera de nitrógeno, y a continuación la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Tras la agitación, a la mezcla de reacción se añadió una solución de γ -butirolactona (5,01 g, 58,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml), y la mezcla resultante se agitó a 130°C durante 6 horas. Tras el enfriamiento, la mezcla de reacción se evaporó a vacío.

Posteriormente, se añadió agua al residuo, y la mezcla resultante se repartió con diclorometano para separar la capa acuosa. La capa de diclorometano se lavó con agua. Los lavados y la capa acuosa separada anteriormente se combinaron y se acidificaron con ácido clorhídrico 1 N (72 ml), y a continuación se extrajeron con acetato de etilo. Se lavaron los extractos sucesivamente con agua y disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de magnesio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna de gel de sílice usando un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (5:1-2:1) como eluyente para dar como resultado el compuesto del título (3,58 g, rendimiento: 34%).

Espectro RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,30-7,27 (m, 2H), 6,96-6,87 (m, 3H), 4,03 (t, 2H, $J = 5,9$ Hz), 2,60 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,16-2,09 (m, 2H).

(42b) cloruro de 4-feniloxibutanoilo

A una solución de ácido 4-feniloxibutanoico (0,5066 g, 2,81 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia (42a) en benceno (5 ml) se añadieron sucesivamente cloruro de tionilo (0,42 ml, 5,76 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 ml), y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 1 hora. Tras el enfriamiento, se evaporó la mezcla de reacción a vacío para dar como resultado el compuesto del título (0,5556 g, rendimiento: 99%).

Ejemplo de ensayo 1

Determinación de las actividades inhibitoras de los compuestos contra la reacción del injerto frente al huésped en ratas

(1) Se usaron dos razas de ratas [ratas Lewis (machos, 6 semanas de edad, Charles River Japan Inc.) y ratas WKAH/Hkm (machos, 7 semanas de edad, Japan SLC Inc.). Se usaron cinco ratas/grupo.

(2) Inducción de la HvGR

Se aislaron células de bazo de los bazos de ratas WKAH/Hkm y Lewis y se hicieron flotar en medio RPMI1640 (Life Technologies Inc.) a una concentración de 1×10^8 células/ml. A continuación se inyectaron por vía intracutánea 0,1 ml del medio que contenía las células de bazo que flotaban libres procedentes de ratas WKAH/Hkm o ratas Lewis (1×10^7 de las células de bazo) en las almohadillas bilaterales de las extremidades traseras de las ratas Lewis.

(3) Administración de los compuestos

Se suspendieron los compuestos en solución de tragacanto al 0,5%. Los compuestos suspendidos se administraron oralmente a las ratas en el grupo tratado con fármacos (ratas Lewis inyectadas con células de bazo de ratas WKAH/Hkm y tratadas con el compuesto) a un volumen de 5 ml/kg una vez al día durante 4 días sucesivos comen-

zando el día de la inyección de células de bazo. La solución de tragacanto (0,5%) se administró oralmente, en vez de la solución suspensora del compuesto, a las ratas en el “grupo de la misma raza” (ratas Lewis inyectadas con células de bazo de ratas Lewis) y el grupo control (ratas Lewis inyectadas con células de bazo de ratas WKAH/Hkm y no tratadas con el compuesto).

(4) *Determinación de las actividades inhibitoras de los compuestos contra la HvGR*

Se restó el peso promedio de los nódulos linfáticos popliteales de las mismas razas de ratas de los pesos individuales de los nódulos linfáticos popliteales de ratas individuales (“cambios en el peso inducidos por la HvGR de los nódulos linfáticos popliteales”). Se calcularon las actividades inhibitoras de los compuestos a partir de los “cambios en los pesos inducidos por la HvGR de los nódulos linfáticos popliteales” de las ratas individuales en el grupo tratado con fármacos frente al promedio de los “cambios en los pesos inducidos por la HvGR de los nódulos linfáticos popliteales” en el grupo control. Se expresaron las actividades inhibitoras de los compuestos en forma de valores DI_{50} (mg/kg) calculados por el procedimiento de mínimos cuadrados basándose en las dosis de los compuestos administrados y las actividades inhibitoras a estas dosis.

A partir de los presentes experimentos, los compuestos de la presente invención presentaron excelentes actividades inhibitoras.

TABLA 9

Compuesto	Valores DI_{50} de la HvGR (mg/kg)
Ejemplo 2	0,714
Ejemplo 3	0,116
Ejemplo 9	0,120
Ejemplo 10	0,276
Ejemplo 15	0,304
Ejemplo 19	0,097
Ejemplo 20	0,082
Ejemplo 33	0,013

Ejemplo de ensayo 2

Determinación de las actividades inhibitoras de los compuestos contra la artritis inducida por adyuvante

(1) *Preparación del adyuvante*

Se preparó el adyuvante mediante suspensión de *Mycobacterium butyricum* muertos en aceite mineral a una concentración de 2 mg/ml, seguido por la aplicación de ondas ultrasónicas.

(2) *Preparación del compuesto de ensayo*

Los compuestos de ensayo se suspendieron o disolvieron en solución de tragacanto al 0,5%.

(3) *Inducción del adyuvante de artritis*

0,05 ml de solución adyuvante preparada tal como se describe en (1) se inyectaron por vía intracutánea en la almohadilla derecha de las ratas (normalmente ratas Lewis). Se usaron normalmente 5 ratas/grupo. No se inyectó adyuvante en un grupo de ratas (grupo normal).

(4) *Administración del compuesto*

Los compuestos preparados tal como se describe en (2) se administraron oralmente a las ratas a un volumen de 5 ml/kg una vez al día durante 21 días sucesivos. Se administró similarmente solución de tragacanto al 0,5% a las ratas en un grupo inyectado con adyuvante (grupo control) y un grupo no inyectado con adyuvante.

(5) *Cálculo de las actividades inhibitoras de los compuestos frente al adyuvante de artritis*

Un día después de la administración final del fármaco, se midió el volumen de la pata de cada rata mediante un equipo para la determinación del volumen. La diferencia se expresó como volumen de hinchazón. Se calculó la velocidad inhibitora del compuesto a partir de la relación de volumen de hinchazón individual de la rata tratada con el compuesto al volumen de hinchazón promedio en el grupo control.

Las actividades inhibitoras de los compuestos se expresaron en forma de valores DI_{50} (mg/kg) calculados mediante el procedimiento de mínimos cuadrados basándose en las dosis del compuesto y sus relaciones inhibitoras.

A partir de los presentes experimentos, los compuestos de la presente invención presentaron excelentes actividades inhibitoras

TABLA 10

Compuesto	Valores DI_{50} (mg/kg)
Ejemplo 2	0,0899
Ejemplo 3	0,0774
Ejemplo 19	0,108
Ejemplo 20	0,102
Ejemplo 33	0,0941

Ejemplo de ensayo 3

Determinación de las actividades inhibitoras de los compuestos contra la HvGR (Reacción del Injerto frente al Huésped) en ratas

(1) Se usaron dos razas de ratas (ratas Lewis (machos, 6 semanas de edad, Charles River Japan Inc.) y ratas WKAH/Hkm (machos, 7 semanas de edad, Japan SLC Inc). Se usaron 5 ratas/grupo.

(2) *Inducción de la HvGR*

Se aislaron células de bazo de los bazos de ratas WKAH/Hkm o ratas Lewis y se hicieron flotar en medio RPMI1640 (Life Technologies Inc.) a una concentración de 1×10^8 células/ml. A continuación se inyectaron por vía intracutánea 0,1 ml del medio que contenía las células de bazo que flotaban libres, de ratas WKAH/Hkm o 0,1 ml del medio que contenía las células de bazo que flotaban libres, procedentes de ratas Lewis (1×10^7 de las células de bazo) en las almohadillas bilaterales de las extremidades traseras de las ratas Lewis.

(3) *Administración de los compuestos*

Se suspendieron ciclosporina, tacrolimus y el compuesto a modo de ejemplo número 1-1093 que tiene la fórmula (Ia-3) maleato de {2-amino-2-metil-4-{5-[5-fenilpentanoil]thiofen-2-il}butan-1-ol} (expresado a partir de ahora en el presente documento como Compuesto A) en solución de tragacanto al 0,5% a concentraciones de 0,08 mg/5 ml, 0,08 mg/5 ml, y 0,008 mg/5 ml.

La solución suspendida de ciclosporina A, y la solución suspendida del compuesto se administraron simultáneamente por vía oral a las ratas en el grupo de la ciclosporina A más el compuesto, mientras que la solución suspendida de tacrolimus más la solución suspendida del compuesto se administraron simultáneamente a las ratas en el grupo del tacrolimus más el compuesto, a un volumen de 5 ml/kg una vez al día durante 4 días sucesivos.

ES 2 327 825 T3

Adicionalmente, solución suspendida de ciclosporina A, y la solución de tragacanto al 0,5%, tacrolimus y solución de tragacanto al 0,5% o compuesto A y solución de tragacanto al 0,5% se administraron simultáneamente por vía oral, a un volumen de 5 ml/kg una vez al día durante 4 días sucesivos a los grupos a los que se administraba ciclosporina A, tacrolimus o compuesto A, respectivamente.

En ambos “grupo de la misma raza” (ratas Lewis tratadas con células de bazo de ratas Lewis pero no con los compuestos) y “grupo control” (ratas Lewis tratadas con células de bazo de ratas WKAH/Hkm pero no con los compuestos) se administró por vía oral solución de tragacanto al 0,5%.

(4) Determinación de los procedimientos de la actividad inhibidora de los compuestos contra la HvGR

Se restó el peso promedio de los nódulos linfáticos popliteales en grupo de la misma raza de los pesos individuales de los nódulos linfáticos popliteales de ratas individuales (“Cambios por la HvGR en los pesos de los nódulos linfáticos popliteales”). Se calcularon las actividades inhibidoras de los compuestos a partir de los “cambios en los pesos inducidos por la HvGR de los nódulos linfáticos popliteales” de ratas individuales en el grupo tratado con fármacos frente al promedio de los “cambios inducidos por la HvGR en los pesos de los nódulos linfáticos popliteales” de las ratas individuales en el grupo tratado con fármacos frente al promedio de los “Cambios inducidos por la HvGR en los pesos de los nódulos linfáticos popliteales” en el grupo control.

TABLA 11

Grupo	Velocidad inhibidora de la HvGR (%)
Grupo administrado con ciclosporina A	18,7
Grupo administrado con tacrolimus	25,8
Grupo administrado con el Compuesto A	16,0
Grupo administrado con ciclosporina A + Compuesto A	36,1
Grupo administrado con tacrolimus + Compuesto A	44,8

Ejemplo de ensayo 4

Determinación de las actividades inhibidoras de los compuestos contra la GvHD en ratones (Enfermedad del Huésped frente al Injerto)

(1) Se usaron dos razas de ratones [ratones BDF1 (machos, 6 semanas de edad, Charles River Japan Inc.) y ratones C57BL/6 (machos, 7 semanas de edad, Charles River Japan Inc.)]. Se usaron cinco ratones/grupo (huéspedes).

(2) Inducción de GvHD

Se aislaron células de bazo de los bazos de los ratones C57BL/6 o ratones BDF1 y se hicieron flotar en medio RPMI1640 (Life Technologies Inc.) a una concentración de 2×10^7 células/ml. Se inyectaron por vía intravenosa 0,5 ml del medio que contenía las células de bazo que flotaban libres procedentes de ratones C57BL/6 en la vena de la cola de ratones BDF1 (grupo de inducción de la GvDH) y el mismo volumen del medio que contenía células de bazo que flotaban libres procedentes de ratones BDF1 se inyectó por vía intravenosa en la vena de la cola de ratones BDF1 (el “grupo de la misma raza”).

(3) Administración de los compuestos

Se suspendieron ciclosporina A, tacrolimus, y el compuesto 1-1093 a modo de ejemplo que tiene la fórmula (Ia-2) clorhidrato de {2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol} (expresado a partir de ahora en el presente documento como Compuesto B) en solución de metilcelulosa (MC) al 0,5%, a las concentraciones de 0,1 mg/10 ml, 0,2 mg/10 ml, y 0,01 mg/10 ml. La solución suspendida de ciclosporina A y la solución suspendida del compuesto B se administraron simultáneamente por vía oral a los ratones en el grupo de ciclosporina A más compuesto

B, mientras que la solución suspendida de tacrolimus y la solución suspendida del compuesto B se administraron simultáneamente por vía oral a los ratones en el grupo del tacrolimus más el compuesto B, a un volumen de 10 ml/kg una vez al día durante 10 días sucesivos.

- 5 La solución suspendida de ciclosporina A más solución MC al 0,5%, tacrolimus más solución MC al 0,5%, y el compuesto B más la solución MC al 0,5% se administraron simultáneamente por vía oral a un volumen de 10 ml/kg una vez al día durante 10 días sucesivos comenzando en el día de la inyección de las células de bazo en los grupos administrados con la ciclosporina A, tacrolimus, y compuesto B, respectivamente. En ambos “grupo de la misma raza” (ratones BDF1 tratados con células de bazo de ratones BDF1 pero no tratados con el compuesto) y “grupo control” (ratones BDF1 inyectados con células de bazo de ratones C57BL/6, pero no tratados con el compuesto, la solución MC al 0,5% se administró por vía oral.

(4) *Procedimientos de determinación de las actividades inhibitoras de los compuestos contra la GvHD*

- 15 Se determinó el peso corporal y se pesaron los bazos, y se calculó “el peso compensado del bazo para el peso corporal tras la inyección de la GvHD” dividiendo el peso del bazo por el peso corporal. Se restó el “peso del bazo compensado para el peso corporal en el grupo de la misma raza” promedio del “peso compensado del bazo para el peso corporal tras la inyección de la GvHD” individual. Se calcularon las actividades inhibitoras a partir de las relaciones del “peso compensado del bazo para el peso corporal tras la inyección de la GvHD” individual del “peso compensado del bazo para el peso corporal tras la inyección de la GvHD” promedio en el grupo control.

TABLA 12

25

Grupo	Velocidad inhibitora de la GvHD (%)
Grupo administrado con ciclosporina A	12,5
Grupo administrado con tacrolimus	7,6
Grupo administrado con Compuesto B	-2,9
Grupo administrado con ciclosporina A + Compuesto B	28,4
Grupo administrado con tacrolimus + Compuesto B	13,4

40

Ejemplo de ensayo 5

45

Determinación de las actividades inhibitoras de los compuestos contra la respuesta al rechazo frente al trasplante de piel de ratones

- (1) Se usaron dos razas de ratones [ratones C57BL/6N (hembras, 5 semanas de edad, Charles River Japan Inc.) y ratones BALB/cAnN (hembras, 5 semanas de edad, Charles River Japan Inc.)] Se usaron diez ratones/grupo (individuos trasplantados).

50

(2) *Procedimientos de trasplante de piel*

55

- Se sacrificaron los ratones C57BL/6N mediante dislocación cervical y se retiraron sus pieles. Se cortaron las pieles a tamaños de 8 mm de diámetro mediante punzón de biopsia (MK706, 8 mm, Kai Industries Co., Ltd). A continuación se retiraron mediante punzón de biopsia secciones de 8 mm de diámetro de las pieles de los lomos de ratones BALB/cAnN anestesiados con Avertina. Se cortó la piel a lo largo del borde de la zona dañada mediante tijeras oftálmicas finas. Las pieles cortadas anteriormente de los ratones C57BL/6N se trasplantaron a las zonas retiradas de la piel en los ratones BALB/cAnN. Las zonas trasplantadas se fijaron con Aron Alpha (Sankyo Co., Ltd). Se aplicaron Sofratulle [10,8 mg de fradiomicina que estaba contenida en una pieza (10 cm X 10 cm), Aventis Pharma Ltd.] y gasa esterilizada a la zona trasplantada de la piel, que se unió con una venda esterilizada (tamaño S, Sumitomo 3M Co., Ltd) de la cual se fijaron ambos bordes con SILKYTEX (Tipo 1, ALCARE Co., Ltd).

65

(3) Administración de los compuestos

Se suspendieron ciclosporina A, tacrolimus y el compuesto número 1-1093 a modo de ejemplo que tiene la fórmula (Ia-2) clorhidrato de {2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol} (expresado a partir de ahora en el presente documento como Compuesto B) en solución de metilcelulosa (MC) al 0,5% a las concentraciones de 30 mg/10 ml, 3 mg/10 ml, y 0,1 mg/10 ml. La solución suspendida de ciclosporina A y la solución suspendida del compuesto B se administraron simultáneamente por vía oral en ratones en el grupo de ciclosporina A y compuesto B, mientras que la solución suspendida de tacrolimus y la solución suspendida de compuesto B se simultáneamente en ratones por vía oral en el grupo del tacrolimus y el compuesto B, a un volumen de 10 ml/kg una vez al día durante 14 días sucesivos comenzando en el día del trasplante.

(4) Determinación de los procedimientos de las actividades inhibitoras de los compuestos contra las respuestas de rechazo a la piel trasplantada

En el 6º día después del trasplante (el día del trasplante se definió como día 0), el Coban, el SYLKYTEX, la gasa esterilizada, y el Sofratulle se retiraron suavemente prestando atención a no dañar la piel con unas tijeras. A partir del siguiente día a los 20 días después del trasplante, se determinó si se produjeron respuestas de rechazo en la piel trasplantada. Esta determinación se llevó a cabo a ciegas, y se calculó el día promedio en el que se produjo la respuesta de rechazo.

TABLA 13

Grupo	Día promedio de la respuesta de rechazo (días)
Grupo administrado con MC al 0,5 %	10,0
Grupo administrado con ciclosporina A	12,0
Grupo administrado con tacrolimus	11,0
Grupo administrado con el Compuesto B	15,0
Grupo administrado con ciclosporina A + Compuesto B	17,5
Grupo administrado con tacrolimus + Compuesto B	16,5

Ejemplo de formulación 1

Comprimidos	
Ciclosporina A	50,0 mg
Compuesto A	10,0 mg
Lactosa	113,0 mg
Almidón de maíz	25,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg
	200 mg

Los ingredientes en polvo relacionados anteriormente se mezclaron y comprimieron con una empastilladora para preparar comprimidos que contenían 200 mg de los ingredientes anteriores/comprimido.

El Compuesto A en la anterior formulación es maleato de 2-amino-2-metil-4-[5-[5-fenilpentanoil]tiofen-2-il]butan-1-ol.

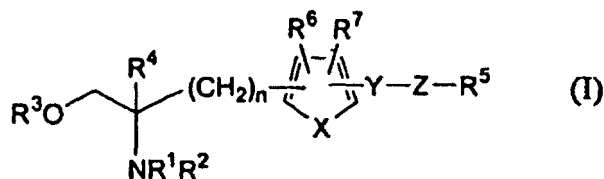
Aplicabilidad industrial

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención ejercieron una potente actividad inmunosupresora y mostraron baja toxicidad. Debido a que las composiciones farmacéuticas de la presente invención potenciarón la acción farmacológica de cada inmunosupresor contenido en la composición farmacéutica y redujeron los episodios adversos estimulados por los inmunosupresores individuales, las composiciones de la presente invención son útiles como agentes preventivos o terapéuticos para los animales de sangre caliente (particularmente los seres humanos) para las siguientes enfermedades autoinmunes u otras enfermedades relacionadas con la inmunología tales como rechazo producido por trasplante de diferentes órganos o piel, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, polimiositis, fibrositis, inflamación del músculo esquelético, artrosteitis, osteoartritis, dermatomiositis, escleroderma, síndrome de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hepatitis autoinmune, anemia aplásica, purpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple, bullosis autoinmune, psoriasis vulgar, síndrome de vasculitis, granuloma de Wegener, uveítis, síndrome de Sjögren, neumonía intersticial idiopática, síndrome de Goodpasture, sarcoidosis, angitis granulomatosa alérgica, asma bronquial, miocarditis, cardiomiopatía, síndrome de aortitis, síndrome post infarto de miocardio, hipertensión pulmonar primaria, síndrome nefrótico de cambios mínimos, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, esclerosis glomerular focal, glomerulonefritis crescentica, miastenia gravis, neuropatía inflamatoria, dermatitis atópica, dermatitis actínica crónica, fotosensibilidad, escaras por presión, corea de Sydenham, esclerosis, diabetes mellitus tipo debut en el adulto, diabetes mellitus insulino-dependiente, diabetes mellitus juvenil, aterosclerosis, nefritis glomerular, nefropatía IgA, nefritis tubulointersticial, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis fulminante, hepatitis vírica, GVHD, dermatitis de contacto, y sepsia.

Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para las enfermedades de infección por hongos, micoplasma, virus, y protozoos y similares; enfermedades cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, arritmia, angina de pecho, isquemia cardíaca, embolismo arterial, aneurisma, trastornos de varices y circulatorios, enfermedades del cerebro como enfermedad de Alzheimer, demencia, enfermedad de Parkinson, apoplejía, infarto cerebral, isquemia cerebral, depresión, enfermedad maniaca depresiva, esquizofrenia, corea de Huntington, epilepsia, convulsiones, trastorno por déficit de atención, encefalitis, meningitis cerebral, pérdida de apetito, e hiperfagia; y diferentes enfermedades como linfoma, leucemia, diuresis, polaquisuria, y retinopatía diabética. En particular, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles como agentes preventivos o terapéuticos para las enfermedades autoinmunes tales como rechazo producido por trasplante de diferentes órganos o piel, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, y dermatitis atópica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I):



[en la que,

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo acilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alifático, o un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ carbonilo;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo fosfato o un grupo acilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alifático;

R^4 representa un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

n representa un número entero entre 1 y 6;

X representa un átomo de oxígeno o un grupo de fórmula $=\text{N-D}$ (en la que D representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o un grupo fenilo);

Y representa un grupo etileno, un grupo etinileno, un grupo de fórmula: $-\text{CO-CH}_2-$, un grupo de fórmula: $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, un grupo fenileno, o un grupo fenileno sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de halógeno y un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

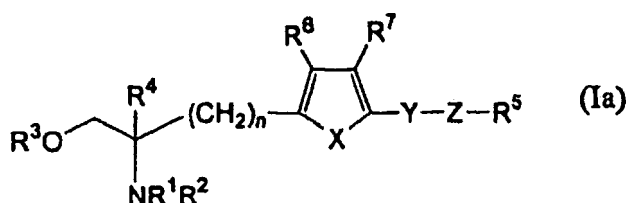
Z representa un grupo alquileo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o un grupo alquileo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ que tiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en dicha cadena de carbono o al final de dicha cadena de carbono;

R^5 representa un grupo cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, un grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, o un grupo cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halogenado que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono, y un grupo alcóxilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

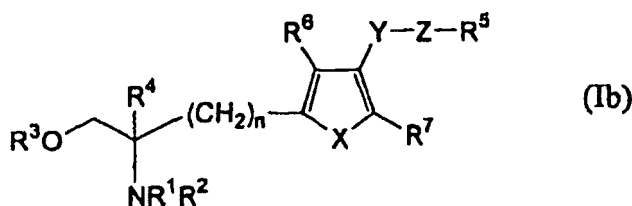
R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halogenado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alcóxilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono o un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable.

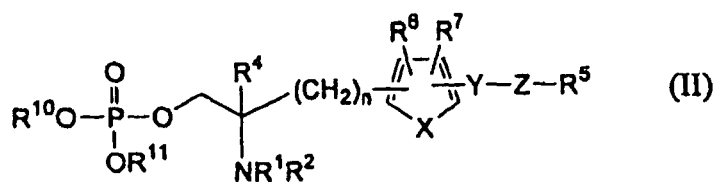
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula (Ia), una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable:



3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula (Ib), una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable:

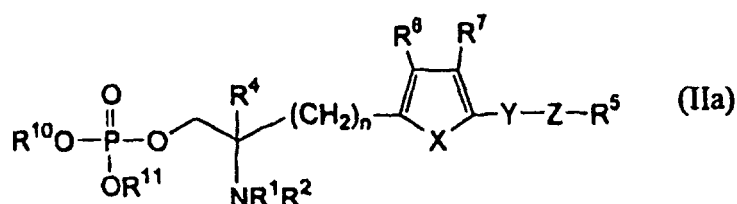


4. Un éster farmacológicamente aceptable del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula (II):



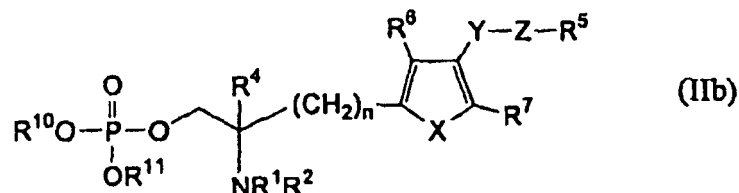
[en la que, R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono] o una sal farmacológicamente aceptable.

5. Un éster farmacológicamente aceptable del compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 4 en el que dicho éster de fórmula (II) tiene la fórmula (IIa):



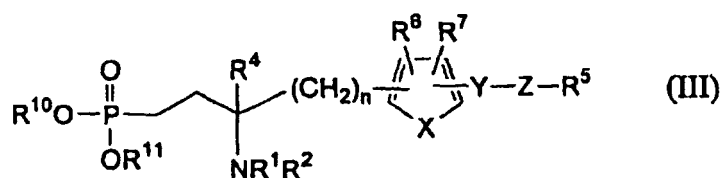
o una sal farmacológicamente aceptable.

6. Un éster farmacológicamente aceptable del compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 4 en el que dicho éster de fórmula (II) tiene la fórmula (IIb):



o una sal farmacológicamente aceptable.

7. Un compuesto de la fórmula general (III):



[en la que,

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

R^4 representa un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

n representa un número entero entre 1 y 6;

X representa un átomo de oxígeno o un grupo de fórmula $=\text{N}-\text{D}$ (en la que D representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 , o un grupo fenilo);

Y representa un grupo etileno, un grupo etinileno, un grupo de fórmula: $-\text{CO}-\text{CH}_2-$, un grupo de fórmula: $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, un grupo fenileno, o un grupo fenileno sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de halógeno y un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

5 Z representa un grupo alquileo C_1-C_{10} o un grupo alquileo C_1-C_{10} que tiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en dicha cadena de carbono o al final de dicha cadena de carbono;

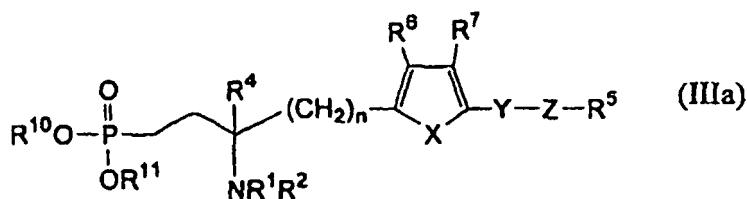
10 R^5 representa un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} , un grupo arilo C_6-C_{10} , o un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} o arilo C_6-C_{10} sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halogenado que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono, y un grupo alcóxido que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono;

15 R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halogenado que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alcóxido que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono, o un grupo alquiltio que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

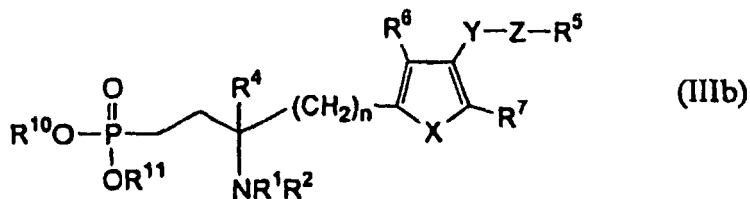
20 R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o a un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable.

25 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que dicho compuesto de fórmula (III) tiene la fórmula (IIIa), una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable:



40 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que dicho compuesto de fórmula (III) tiene la fórmula (IIIb), una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptables:



10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo C_1-C_4 alifático, o un grupo alcóxido C_1-C_4 carbonilo, o una sal farmacológicamente aceptable.

55 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo C_1-C_2 alifático, o un grupo alcóxido C_1-C_2 carbonilo, o una sal farmacológicamente aceptable.

60 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, o un grupo metoxycarbonilo, o una sal farmacológicamente aceptable.

65 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que cada uno de R^1 y R^2 representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacológicamente aceptable.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 10 a 13 en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, o una sal farmacológicamente aceptable.

ES 2 327 825 T3

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 10 a 13 en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 , o una sal farmacológicamente aceptable.
- 5 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 10 a 13 en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo, o una sal farmacológicamente aceptable.
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 10 a 13 en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacológicamente aceptable.
- 10 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en el que R^4 representa un grupo alquilo C_1-C_4 , o una sal farmacológicamente aceptable.
19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en el que R^4 representa un grupo alquilo C_1-C_2 , o una sal farmacológicamente aceptable.
- 15 20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en el que R^4 representa un grupo metilo, o una sal farmacológicamente aceptable.
21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 en el que n representa un número entero 2 ó 3, o una sal farmacológicamente aceptable.
- 20 22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 en el que n representa un número entero 2, o una sal farmacológicamente aceptable.
- 25 23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en el que X representa un átomo de oxígeno, o una sal farmacológicamente aceptable.
24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en el que X representa un grupo de formula: $=N-D$ (en la que D representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 , o un grupo fenilo), o una sal farmacológicamente aceptable.
- 30 25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en el que X representa un grupo de formula: $=N-CH_3$, o una sal farmacológicamente aceptable.
- 35 26. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 en el que Y representa un grupo etileno, un grupo etinileno, un grupo de formula: $-CO-CH_2-$, o un grupo fenileno, o una sal farmacológicamente aceptable.
27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en el que Z representa un grupo alquileno C_1-C_6 o una sal farmacológicamente aceptable.
- 40 28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en el que Z representa un grupo alquileno C_1-C_5 o una sal farmacológicamente aceptable.
- 45 29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en el que Z representa un grupo etileno, un grupo trimetileno, o una sal farmacológicamente aceptable.
30. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en el que Z representa un grupo etileno o un grupo trimetileno, o una sal farmacológicamente aceptable.
- 50 31. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en el que Z representa un grupo alquileno C_1-C_6 que tiene un átomo de oxígeno en dicha cadena de carbono o al final de dicha cadena de carbono, o una sal farmacológicamente aceptable.
- 55 32. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en el que Z representa un grupo de formula $-O-CH_2-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-CH_2-O-$, $-(CH_2)_2-O-$, o $-(CH_2)_3-O-$, o una sal farmacológicamente aceptable.
33. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en el que Z representa un grupo de formula $-CH_2-O-$ ó $-(CH_2)_2-O-$, o una sal farmacológicamente aceptable.
- 60 34. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 en el que R^5 representa un grupo cicloalquilo C_5-C_6 , un grupo fenilo, o un grupo naftilo, o una sal farmacológicamente aceptable.
- 65 35. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 en el que R^5 representa un grupo ciclohexilo o un grupo fenilo, o una sal farmacológicamente aceptable.

ES 2 327 825 T3

36. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 en el que cada uno de R⁶ y R⁷ representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacológicamente aceptable.

37. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 13 y 18 a 36 en el que R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, o una sal farmacológicamente aceptable.

38. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 13 y 18 a 36 en el que R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal farmacológicamente aceptable.

39. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 13 y 18 a 36 en el que R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo, o una sal farmacológicamente aceptable.

40. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 13 y 18 a 36 en el que cada uno de R¹⁰ y R¹¹ representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacológicamente aceptable.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos o una sal farmacológicamente aceptable:

2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3-trifluorometilfenil)pent-1-inil]furan-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol, y

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol.

42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos o una sal farmacológicamente aceptable:

2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(4-metilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[1-etil-3-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

ES 2 327 825 T3

2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol, y

2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-trifluorometilfenil)butil]pirrol-2-il}butan-1-ol.

43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en el que dicho compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos o una sal farmacológicamente aceptable:

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo, y

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}-1-butilo.

44. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en el que dicho compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos o una sal farmacológicamente aceptable:

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(4-metilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)pirrol-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

ES 2 327 825 T3

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,
monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,
5 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo, y
monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}-1-butilo,
monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}-1-butilo.

45. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que dicho compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos o una sal farmacológicamente aceptable:

15 ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-fenilpentil)furan-2-il]pentilfosfónico,
ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]pentilfosfónico,
ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-fenilpent-1-inil)furan-2-il]pentilfosfónico,
20 ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]pentilfosfónico,
ácido 3-amino-3-metil-5-[5-(5-ciclohexilpentanoil)furan-2-il]pentilfosfónico, y
25 ácido 3-amino-3-metil-5-{5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]furan-2-il}pentilfosfónico.

46. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que dicho compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos o una sal farmacológicamente aceptable:

30 ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,
ácido 3-amino-3-metil-5-{1-metil-5-[3-(4-metilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}pentilfosfónico,
35 ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,
ácido 3-amino-3-metil-5-{1-metil-5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}pentilfosfónico,
ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,
40 ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,
ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,
45 ácido 3-amino-3-metil-5-[1-metil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,
ácido 3-amino-3-metil-5-[1-etil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,
ácido 3-amino-3-metil-5-[1-etil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico,
50 ácido 3-amino-3-metil-5-[1-etil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico, y
ácido 3-amino-3-metil-5-[1-etil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]pentilfosfónico.

47. Un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable en el que dicho compuesto tiene la configuración (2R).

48. Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto inmunosupresor seleccionado entre el grupo constituido por

un agente que tiene la acción de inhibir la transducción de la señal intracelular implicada en la expresión de citoquinas en células T,

un agente que tiene la acción de inhibir la síntesis de nucleósidos en células inmunes,

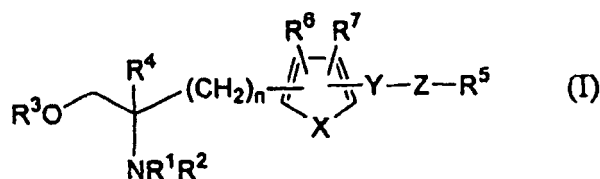
un agente que tiene la acción de inhibir la acción de citoquinas sobre las células inmunes y que tiene una acción antirreumática,

un agente alquilante que produce la muerte celular por rotura de las cadenas de ADN o bloqueo de la síntesis de ADN,

un antagonista metabólico que inhibe el metabolismo de los ácidos nucleicos bloqueando la producción de ácido fólico,

un fármaco proteico que tiene la acción de suspensión de TNF- α ,

un agente de hormona esteroide que se une a los receptores esteroideos intracelulares para formar un complejo que se une a los emplazamientos de reacción de los cromosomas, dando como resultado la síntesis de proteínas que muestran actividad inmunosupresora, y al menos un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por los compuestos de la fórmula general (I):



[en la que,

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo acilo C₁-C₆ alifático, o un grupo alcoxi C₁-C₆ carbonilo;

R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo fosfato o un grupo acilo C₁-C₆ alifático;

R⁴ representa un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

n representa un número entero de entre 1 a 6;

X representa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o un grupo de formula =N-D (en la que D representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, o un grupo fenilo);

Y representa un grupo etileno, un grupo etinileno, un grupo de formula: -CO-CH₂-, un grupo de formula: -CH(OH)-CH₂-, un grupo fenileno, o un grupo fenileno sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de halógeno y un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

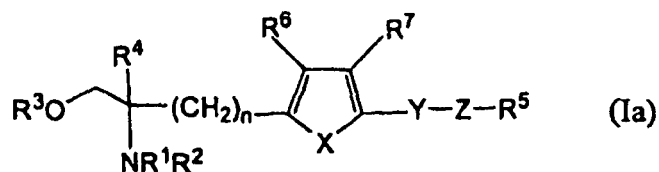
Z representa un grupo alquileo C₁-C₁₀ o un grupo alquileo C₁-C₁₀ que tiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en dicha cadena de carbono o al final de dicha cadena de carbono;

R⁵ representa un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo arilo C₆-C₁₀, o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ o arilo C₆-C₁₀ sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halogenado que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono, y un grupo alcóxilo que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono;

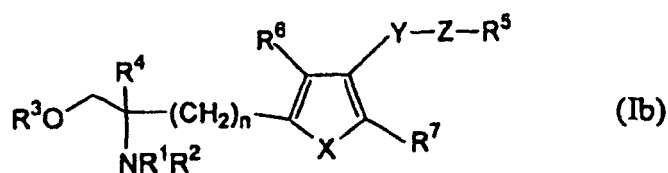
R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halogenado que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alcóxilo que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono o un grupo alquiltio que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono;

una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable.

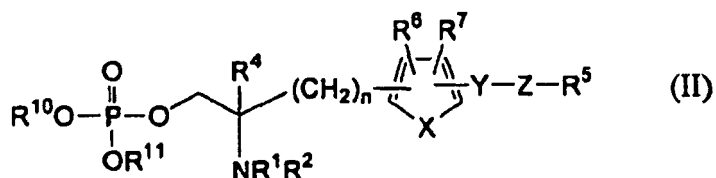
49. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 48 en la que dicho compuesto de la fórmula general (I) tiene la fórmula general (Ia) que se muestra a continuación:



50. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 48 en la que dicho compuesto de la fórmula general (I) tiene la fórmula general (Ib) que se muestra a continuación:

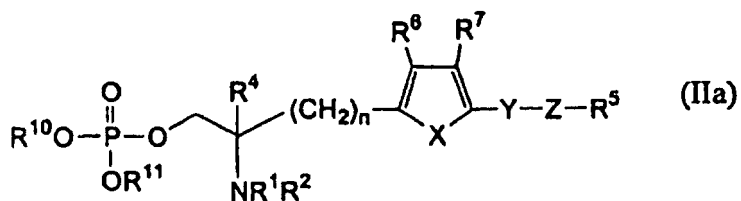


51. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 48 en la que el éster farmacológicamente aceptable del compuesto de fórmula (I) tiene la fórmula (II):



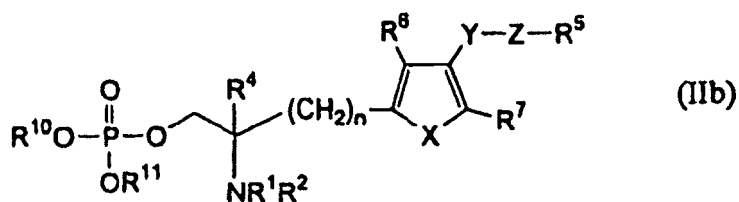
[en la que, R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono] o una sal farmacológicamente aceptable.

52. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 51 en la que el éster del compuesto de fórmula (II) tiene la fórmula (IIa):



o una sal farmacológicamente aceptable.

53. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 51 en la que el éster del compuesto de fórmula (II) tiene la fórmula (IIb):



o una sal farmacológicamente aceptable.

54. Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto inmunosupresor seleccionado entre el grupo constituido por

un agente que tiene la acción de inhibir la transducción de la señal intracelular implicada en la expresión de citoquinas en células T,

un agente que tiene la acción de inhibir la síntesis de nucleósidos en células inmunes,

un agente que tiene la acción de inhibir la acción de citoquinas sobre las células inmunes y que tiene una acción antirreumática,

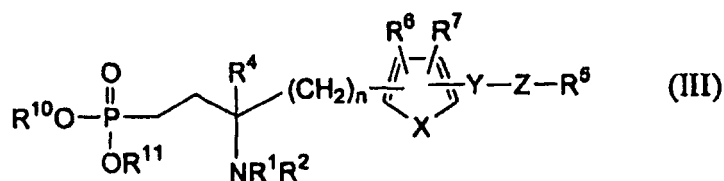
un agente alquilante que produce la muerte celular por rotura de las cadenas de ADN o bloqueo de la síntesis de ADN,

un antagonista metabólico que inhibe el metabolismo de los ácidos nucleicos bloqueando la producción de ácido fólico,

un fármaco proteico que tiene la acción de suspensión de TNF- α , y

un agente de hormona esteroide que se une a los receptores esteroides intracelulares para formar un complejo que se une a los emplazamientos de reacción de los cromosomas, dando como resultado la síntesis de proteínas que muestran actividad inmunosupresora, y

al menos un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por los compuestos de la fórmula general (III) que se muestra a continuación:



[en la que,

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo acilo C_1 - C_6 alifático, o un grupo alcoxi C_1 - C_6 carbonilo;

R^4 representa un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

n representa un número entero entre 1 a 6;

X representa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o un grupo de formula $=N-D$ (en la que D representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1 - C_4 , o un grupo fenilo);

Y representa un grupo etileno, un grupo etinileno, un grupo de formula: $-CO-CH_2-$, un grupo de formula: $-CH(OH)-CH_2-$, un grupo fenileno, o un grupo fenileno sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de halógeno y un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

Z representa un grupo alquilenos C_1 - C_{10} o un grupo alquilenos C_1 - C_{10} que tiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en dicha cadena de carbono o al final de dicha cadena de carbono;

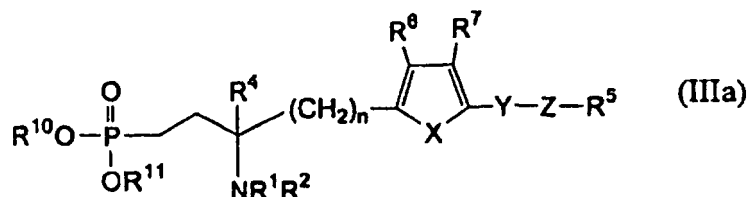
R^5 representa un grupo cicloalquilo C_3 - C_{10} , un grupo arilo C_6 - C_{10} , o un grupo cicloalquilo C_3 - C_{10} o arilo C_6 - C_{10} sustituido con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halogenado que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono;

R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halogenado que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono o un grupo alquilo que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono;

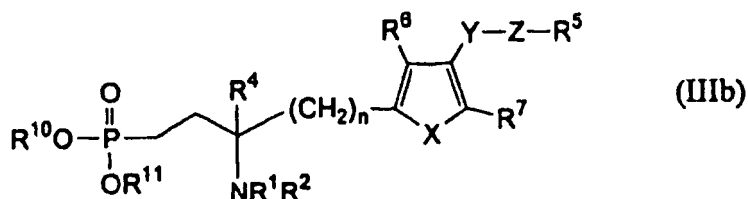
R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono;

una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable.

55. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 54 en la que el compuesto de fórmula (III) tiene la fórmula (IIIa):



56. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 54 en la que el compuesto de fórmula (III) tiene la fórmula (IIIb):



57. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 56 que contiene un compuesto en el que R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo C₁-C₄ alifático, o un grupo alcoxi C₁-C₄ carbonilo, o una sal farmacológicamente aceptable.

58. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 56 que contiene un compuesto en el que R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo acilo C₁-C₂ alifático, o un grupo alcoxi C₁-C₂ carbonilo, o una sal farmacológicamente aceptable.

59. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 56 que contiene un compuesto en el que R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, o un grupo metoxycarbonilo, o una sal farmacológicamente aceptable.

60. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 56 que contiene un compuesto en el que cada uno de R¹ y R² representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacológicamente aceptable.

61. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 50 y 57 a 60 que contiene un compuesto en el que R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, o una sal farmacológicamente aceptable.

62. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 50 y 57 a 60 que contiene un compuesto en el que R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal farmacológicamente aceptable.

63. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 50 y 57 a 60 que contiene un compuesto en el que R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo, o una sal farmacológicamente aceptable.

64. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 50 y 57 a 60 que contiene un compuesto en el que R³ representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacológicamente aceptable.

65. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 64 que contiene un compuesto en el que R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal farmacológicamente aceptable.

66. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 64 que contiene un compuesto en el que R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₂, o una sal farmacológicamente aceptable.

67. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 64 que contiene un compuesto en el que R⁴ representa un grupo metilo, o una sal farmacológicamente aceptable.

68. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 64 que contiene un compuesto en el que n representa un número entero 2 ó 3, o una sal farmacológicamente aceptable.

ES 2 327 825 T3

69. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 64 que contiene un compuesto en el que n representa un número entero 2, o una sal farmacológicamente aceptable.

70. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 69 que contiene un compuesto en el que X representa un átomo de azufre, o una sal farmacológicamente aceptable.

71. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 69 que contiene un compuesto en el que X representa un átomo de oxígeno, o una sal farmacológicamente aceptable.

72. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 69 que contiene un compuesto en el que X representa un grupo de fórmula =N-D (en la que D representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, o un grupo fenilo), o una sal farmacológicamente aceptable.

73. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 69 que contiene un compuesto en el que X representa un grupo de fórmula =N-CH₃, o una sal farmacológicamente aceptable.

74. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 73 que contiene un compuesto en el que Y representa un grupo etileno, un grupo etinileno, un grupo de fórmula -CO-CH₂-, o un grupo fenileno, o una sal farmacológicamente aceptable.

75. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 74 que contiene un compuesto en el que Z representa un grupo alquileo C₁-C₆ o una sal farmacológicamente aceptable.

76. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 74 que contiene un compuesto en el que Z representa un grupo alquileo C₁-C₅, o una sal farmacológicamente aceptable.

77. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 74 que contiene un compuesto en el que Z representa un grupo etileno, un grupo trimetileno, o un grupo tetrametileno, o una sal farmacológicamente aceptable.

78. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 74 que contiene un compuesto en el que Z representa un grupo etileno o un grupo trimetileno, o una sal farmacológicamente aceptable.

79. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 74 que contiene un compuesto en el que Z representa un grupo alquileo C₁-C₁₀ que tiene un átomo de oxígeno en dicha cadena de carbono o al final de dicha cadena de carbono, o una sal farmacológicamente aceptable.

80. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 74 que contiene un compuesto en el que Z representa un grupo alquileo C₁-C₆ que tiene un átomo de oxígeno en dicha cadena de carbono o al final de dicha cadena de carbono, o una sal farmacológicamente aceptable.

81. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 74 que contiene un compuesto en el que Z representa un grupo de fórmula -O-CH₂-, -O-(CO₂)₂-, -O-(CH₂)₃-, -CH₂-O-, -(CH₂)₂-O-, o -(CH₂)₃-O-, o una sal farmacológicamente aceptable.

82. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 74 que contiene un compuesto en el que Z representa un grupo de fórmula -CH₂-O- ó -(CH₂)₂-O-, o una sal farmacológicamente aceptable.

83. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 82 que contiene un compuesto en el que R⁵ representa un grupo cicloalquilo C₅-C₆, un grupo fenilo, o un grupo naftilo, o una sal farmacológicamente aceptable.

84. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 82 que contiene un compuesto en el que R⁵ representa un grupo ciclohexilo o un grupo fenilo, o una sal farmacológicamente aceptable.

85. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 84 que contiene un compuesto en el que cada uno de R⁶ y R⁷ representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacológicamente aceptable.

86. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 51 a 60 y 65 a 85 que contiene un compuesto en el que R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, o una sal farmacológicamente aceptable.

87. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 51 a 60 y 65 a 85 que contiene un compuesto en el que R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, o una sal farmacológicamente aceptable.

88. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 51 a 60 y 65 a 85 que contiene un compuesto en el que R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, o una sal farmacológicamente aceptable.

5 89. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 51 a 60 y 65 a 85 que contiene un compuesto en el que cada uno de R^{10} y R^{11} representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacológicamente aceptable.

10 90. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 48, en la que el compuesto de la fórmula general (I), o una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable se selecciona entre el grupo constituido por los compuestos descritos a continuación, una sal farmacológicamente aceptable, y uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable:

15 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{5-[5-(3-trifluorometilfenil)pent-1-inil]furan-2-il}butan-1-ol,

20 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

25 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

30 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol, y

35 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol.

91. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 48, en la que el compuesto de la fórmula general (I), o una sal farmacológicamente aceptable, o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable se selecciona entre el grupo constituido por los compuestos descritos a continuación, una sal farmacológicamente aceptable, y uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable:

2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

45 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(4-metilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

50 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

55 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

60 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol, y

65 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]butan-1-ol,

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,

ES 2 327 825 T3

2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 5 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-metilfenil)butil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 10 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butil]pirrol-2-il}butan-1-ol,
 15 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-trifluorometilfenil)butil]pirrol-2-il}butan-1-ol.

92. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 51, en la que dicho compuesto de la fórmula general (II) o una sal farmacológicamente aceptable se selecciona entre los siguientes compuestos y una sal farmacológicamente aceptable:

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(5-ciclohexilpent-1-inil)furan-2-il]-1-butilo,
 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)furan-2-il]-1-butilo,
 25 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]-1-butilo,
 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butilo,
 30 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butilo,
 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butilo,
 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-trifluorometilfenil)butanoil]pirrol-2-il}butilo,
 35 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metoxifenil)butanoil]pirrol-2-il}butilo,
 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo, y
 40 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(4-metilfenil)butanoil]pirrol-2-il}-1-butilo.

93. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 51, en la que dicho compuesto de la fórmula general (II) o una sal farmacológicamente aceptable se selecciona entre los siguientes compuestos y una sal farmacológicamente aceptable:

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpent-1-inil)pirrol-2-il]-1-butilo,
 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(4-metilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}-1-butilo,
 50 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexiloxibut-1-inil)pirrol-2-il]-1-butilo,
 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[3-(3,4-dimetilfenoxi)prop-1-inil]pirrol-2-il}-1-butilo,
 55 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,
 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,
 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,
 60 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-metil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,
 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-fenilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,
 65 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(5-ciclohexilpentanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,
 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-fenilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo,

ES 2 327 825 T3

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-[1-etil-5-(4-ciclohexilbutanoil)pirrol-2-il]-1-butilo, y

monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,4-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}-1-butilo,

5 monofosfato de 2-amino-2-metil-4-{1-metil-5-[4-(3,5-dimetilfenil)butanoil]pirrol-2-il}-1-butilo.

94. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 91 en la que dicha composición contiene al menos un compuesto inmunosupresor seleccionado entre el grupo constituido por

10

agentes que tienen la acción de inhibir la transducción de la señal celular implicada en la expresión de citoquinas en células T (dichos agentes son ciclosporina A, tacrolimus, rapamicina, gusperimus, everolimus, tresperimus, anispe-
rimus, SDZ-281-240, ABT-281, tigderimus, A-119435, o 17-etil-1,14-dihidroxi-12-[2-[4-(2-fenilhidrazinocarbonilo-
xi)-3-metoxiciclohexil]-1-metilvinil]-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo[22.3.1.0^{4,9}]oc-
15 tacos-18-eno-2,3,10,16-tetrona),

agentes que tienen la acción de inhibir la síntesis de nucleósidos en células inmunes (dichos agentes son mizoribina, azatioprina, micofenolato Mofetil, leflunomida, merimempodib, HMR-1279, TSK-204, o SP-100030),

20

agentes que tienen la acción de inhibir la acción de citoquinas sobre células inmunes y que tienen acción antirreu-
mática (dichos agentes son T-614, actarit, salazosulfapiridina, o CDC-801),

agentes alquilantes que producen la muerte celular por rotura de las cadenas de ADEN o bloqueo de la síntesis de
ADN (dicho agente alquilante es ciclofosfamida),

25

antagonistas metabólicos que inhiben el metabolismo de los ácidos nucleicos bloqueando la producción de ácido
fólico (dicho antagonista metabólico es metotrexato),

fármacos proteicos que tienen la acción de supresión de TNF- α (dichos fármacos proteicos son remicade, enbrel,
30 daclizumab, basiliximab, alemtuzumab, omalizumab, BMS-188667, CDP-571, inolimomab, ATM-027, o BTI-322), y

agentes de hormonas esteroideas que se unen a los receptores esteroideas intracelulares para formar un complejo
que se une a los emplazamientos de reacción de los cromosomas, dando como resultado la síntesis de proteínas que
muestran actividad inmunosupresora (dicho agente hormona esteroide es prednisolona).

35

95. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 91 en la que di-
cha composición contiene al menos un inmunosupresor seleccionado entre el grupo constituido por ciclosporina A,
tacrolimus, rapamicina, leflunomide, metotrexato, remicade, y enbrel.

40

96. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto, una sal farmacológica-
mente aceptable o uno de sus ésteres farmacológicamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 47.

45

97. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 96 para la prevención o tratamiento de enfer-
medades autoinmunes.

98. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 97 en la que dicha enfermedad autoinmune es
artritis reumatoide.

50

99. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 97 en la que dicha enfermedad autoinmune es
enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

100. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 97 en la que dicha enfermedad autoinmune
es esclerosis múltiple.

55

101. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 97 en la que dicha enfermedad autoinmune
es psoriasis.

60

102. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 97 en la que dicha enfermedad autoinmune
es dermatitis atópica.

103. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 97 en la que dicha enfermedad autoinmune
es diabetes mellitus insulino dependiente.

65

104. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 97 en la que dicha enfermedad autoinmune
es nefritis glomerular.

ES 2 327 825 T3

105. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 96 para suprimir el rechazo causado por trasplantes de varios órganos o piel.

5 106. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 96 en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades autoinmunes en un mamífero.

107. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 96 en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de artritis reumatoide en un mamífero.

10 108. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 96 en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de psoriasis en un mamífero.

15 109. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 96 en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa en un mamífero.

110. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 96 en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de esclerosis múltiple en un mamífero.

20 111. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 96 en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de dermatitis atópica en un mamífero.

25 112. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 96 en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de diabetes mellitus insulín dependiente en un mamífero.

113. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 96 en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de nefritis glomerular en un mamífero.

30 114. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 96 en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento del rechazo causado por trasplantes de varios órganos o piel en un mamífero.

35

40

45

50

55

60

65