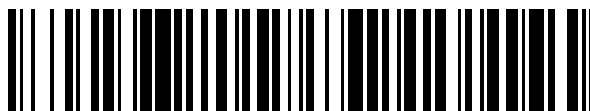


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 363**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2010** **E 10782282 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014** **EP 2507244**

54 Título: **Derivados de triciclopirazol**

30 Prioridad:

04.12.2009 EP 09178074

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

22.01.2015

73 Titular/es:

NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
11 Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI), IT

72 Inventor/es:

DISINGRINI, TERESA;
MANTEGANI, SERGIO y
VARASI, MARIO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

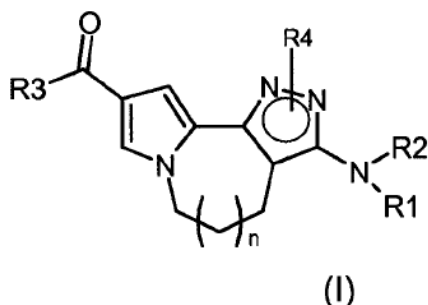
ES 2 527 363 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de triciclopirazol

- 5 La presente invención se refiere a ciertos derivados sustituidos de compuestos de triciclopirazol que modulan la actividad de proteína cinasas. Por consiguiente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por una actividad proteína cinasa desregulada. La presente invención se refiere también a métodos para la preparación de estos compuestos, bibliotecas combinatorias de los mismos, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y al uso de estos compuestos en métodos de tratamiento de enfermedades.
- 10 La disfunción de las proteína cinasas (PKs, del inglés protein kinases) es el rasgo distintivo de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y proto-oncogenes implicados en los cánceres humanos codifican para PKs. Las actividades mejoradas de las PKs también están involucradas en muchas enfermedades no malignas, como la hiperplasia benigna de próstata, la adenomatosis familiar, la poliposis, la neurofibromatosis, la psoriasis, la proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis, la glomerulonefritis y la estenosis y reestenosis post-quirúrgica.
- 15 Las PKs también están implicadas en estados inflamatorios y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PKs pueden jugar también un papel importante en la patogénesis y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos.
- Como referencia general sobre el mal funcionamiento o falta de regulación de las PKs, véase por ejemplo, *Current Opinion in Chemical Biology* 1999, 3, 459 – 465 y *Carcinogenesis* 2008, 29, 1087 – 191.
- 20 Los derivados sustituidos de hexahidroarilquinolizina útiles como antidiabéticos, antidepresivos, antihipertensivos e inhibidores de la agregación plaquetaria en sangre se describen en el documento EP154142 A en nombre de Merck and Co.
- La síntesis de derivados de 1H-imidazo[1,2-a]pirazolo[3,4-c]piridina se describe en *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* (1990), 38(9), 2352-6, sin informar de ninguna actividad biológica.
- 25 Derivados tricíclicos de 5,6-dihidro-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3- α]piridina como inhibidores de fosfodiesterasa útiles en el tratamiento de estados inflamatorios, asma, artritis, bronquitis, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, psoriasis, rinitis alérgica, dermatitis, así como SIDA, shock séptico y otras enfermedades tales como caquexia se describen en el documento WO9639408 a nombre de Pfizer Inc.
- Derivados de pirrolo[2,1-a]isoquinolinas, pirrolo[1,2-a]quinolinas, pirrolo[2,1-a]isobenzazepinas y pirrolo[1,2-a]benzazepinas dotados de actividad antineoplásica se describen en *Journal of Medicinal Chemistry* (1988), 31(11), 2097-102.
- 30 Pirrolo[2,1-a]isoquinolinas como inhibidores de fosfodiesterasa 10a útiles en el tratamiento del cáncer, se describen en el documento WO2002048144 a nombre de Bayer Aktiengesellschaft.
- Los presentes inventores han descubierto ahora que los nuevos compuestos de fórmula (I), descritos abajo, son inhibidores cinasa y por tanto son útiles en terapia como agentes antitumorales.
- 35 Correspondientemente, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto tricíclico representado por la fórmula (I):



40 donde:

n es 0 o 1;

R1, R2 y R4, cada uno independientemente de los otros, se seleccionan del grupo consistente en -R^a, -COR^a, -CONHR^a, -SO₂R^a y -COOR^a;

R3 es un grupo -NR^aR^b o -OR^a;

45 donde R^a y R^b, diferentes o iguales, son independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquenilo C₂-C₆ lineal o ramificado, alquinilo C₂-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil alquilo C₁-C₆, heterociclilo, heterociclil alquilo C₁-C₆,

arilo, aril alquilo C₁-C₆, heteroarilo y heteroaril alquilo C₁-C₆, o tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, tanto R^a como R^b, pueden formar un heterociclo de 3 a 8 miembros sustituido opcionalmente, conteniendo opcionalmente un heteroátomo adicional o grupo heteroatómico seleccionado de entre S, O, N o NH, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 La presente invención proporciona también métodos de síntesis de los compuestos sustituidos representados por la fórmula (I), preparados mediante un proceso sintético comprendiendo reacciones bien conocidas y llevado a cabo de acuerdo a técnicas convencionales, así como mediante procesos en fase sólida y/o combinatorios extremadamente versátiles.

10 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con una actividad alterada de proteína cinasa, en particular ABL, ACK1, AKT1, ALK, AUR1, AUR2, BRK, BUB1, CDC7/DBF4, CDK2/CYCA, CHK1, CK2, EEF2K, EGFR1, EphA2, EphB4, ERK2, FAK, FGFR1, FLT3, GSK3beta, Haspin, IGFR1, IKK2, IR, JAK1, JAK2, JAK3, KIT, LCK, LYN, MAPKAPK2, MELK, MET, MNK2, MPS1, MST4, NEK6, NIM1, P38alpha, PAK4, PDGFR, PDK1, PERK, PIM1, PIM2, PKAalpha, PKCbeta, PLK1, RET, ROS1, SULU1, Syk, TLK2, TRKA, TYK, VEGFR2, VEGFR3, ZAP70.

15 La presente invención da a conocer también el tratamiento de una enfermedad causada por y/o asociada con la actividad proteínica cinasa desregulada, seleccionada del grupo consistente en cáncer, infección vírica, prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con VIH, trastornos proliferativos celulares, trastornos autoinmunes y neurodegenerativos.

20 La presente invención también divulga el tratamiento de tipos específicos de cáncer, incluyendo pero sin limitarse a: carcinoma, como el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula, ovario, páncreas, estomago, cerviz, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfático, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo las leucemias mielogénicas aguda y crónica, incluyendo síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

25 La presente invención también divulga el tratamiento de los trastornos de proliferación celular específicos, como por ejemplo, la hiperplasia benigna de próstata, la adenomatosis familiar, la poliposis, la neurofibromatosis, la psoriasis, la proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis, la glomerulonefritis y la estenosis y reestenosis post-quirúrgica.

35 Los compuestos de esta invención pueden ser útiles en la inhibición de la angiogénesis y la metástasis tumoral, así como en el tratamiento del rechazo en el trasplante de órganos y la enfermedad injerto contra huésped.

40 La presente invención proporciona además un método de tratamiento que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con terapia de radiación o régimen de quimioterapia para un uso simultáneo, separado o secuencial en terapia contra el cáncer. Además, la invención proporciona un método in vitro para la inhibición de la actividad proteínica cinasa que comprende el contacto de dicha proteína cinasa con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende uno o varios compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

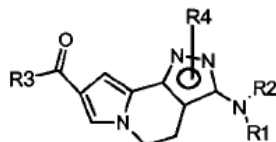
45 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos conocidos, agentes tipo antibiótico, agentes de intercalado o perjudiciales para el ADN, agentes basados en platino, agentes alquilantes, agentes anti-metabolito, agentes hormonales, agentes anti-hormonales, como anti-estrógenos, anti-andrógenos e inhibidores de la aromatasa, agentes inmunológicos, agentes tipo interferona, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa matriz, inhibidores de tirosina cinasa, otros inhibidores cinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de los cdk's, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, inhibidores de cinesinas, anticuerpos monoclonales terapéuticos, inhibidores de mTOR, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de la respuesta hipóxica y similares, para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia contra el cáncer. Adicionalmente, la invención proporciona un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, o composiciones farmacéuticas del mismo y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.

Incluso en otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal y como se define arriba, para su uso como medicamento.

Finalmente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, para el uso en un método de tratamiento contra el cáncer.

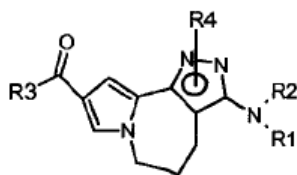
Tal y como se utiliza aquí, un compuesto de fórmula (I) donde n es 0 y R1, R2, R3 y R4 son como se define arriba, concretamente derivados de 4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-g]indolizina, puede ser representado por la fórmula general (I)A:

5



(I)A

y un compuesto de fórmula(I) donde n es 1 y R1, R2, R3 y R4 son como se define arriba, concretamente derivados de 1,4,5,6-tetrahidropirazolo[3,4-c]pirrolo[1,2-a]azepina, puede ser representado mediante la fórmula general (I)B:



(I)B

10 Si no se especifica lo contrario, al referirse a los compuestos de fórmula (I) per se así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier método terapéutico de tratamiento que los comprenda, la presente invención incluye todos los hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, portadores, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.

15 Un metabolito de un compuesto de fórmula (I) es cualquier compuesto en que es convertido in vivo este mismo compuesto de fórmula (I), por ejemplo tras de la administración a un mamífero con necesidad del mismo. Típicamente, aunque sin que represente un ejemplo limitante, tras la administración de un compuesto de fórmula (I), este mismo derivado puede ser convertido en una variedad de compuestos, por ejemplo, incluyendo derivados más solubles como derivados hidroxilados que se excretan fácilmente. Por lo tanto, dependiendo de la ruta metabólica que esté ocurriendo, cualquiera de estos derivados hidroxilados puede ser considerado como
20 metabolito de los compuestos de fórmula (I).

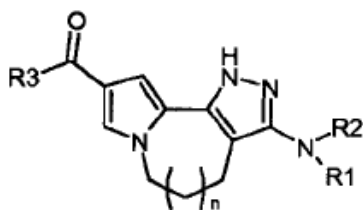
Profármacos son cualesquier compuestos unidos de forma covalente, los cuales liberan el fármaco precursor activo in vivo de acuerdo con la fórmula (I).

Los N-óxidos son compuestos de fórmula (I) en los que el nitrógeno y el oxígeno están unidos a través de un enlace dativo.

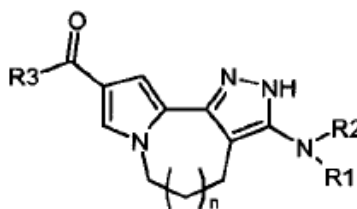
25 Todas las fórmulas de isómeros quirales u otras formas de isómeros que incluyen enantiómeros y diastereómeros, están destinadas a cubrirse aquí. Los compuestos que contienen un centro quiral se pueden usar como mezcla racémica o como una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica se puede separar usando técnicas bien conocidas y se puede usar un enantiómero individual solo.

30 En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, como los tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como si se incluyera en esta invención, tanto si existe en equilibrio o está predominantemente en una forma.

Como tal, a menos que se disponga de otra forma, cuando en compuestos de fórmula (I) n, R1, R2 y R3 se definen como arriba, R4 es hidrógeno y sólo se indica una de las siguientes formas tautoméricas de fórmula (I)a o (I)b, la no mencionada se tiene que seguir considerando como comprendida dentro del alcance de la invención:



(I) a



(I)b

35

En la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, con el término "alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado" se indica cualquier grupo como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-

butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares.

Con el término “alquenilo C₂-C₆ lineal o ramificado” o “alquinilo C₂-C₆ lineal o ramificado” se indica cualquiera de los grupos alquenilo o alquinilo insaturados con 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo incluyendo vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-, 2- o 3-butenilo, pentenilo, hexenilo, etinilo, 1- o 2-propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

Con el término “cicloalquilo C₃-C₆” se indica, a menos que se especifique lo contrario, un anillo todo de carbono monocíclico de 3 a 6 miembros, el cual puede contener uno o varios enlaces dobles pero no tiene un sistema electrónico \square completamente conjugado. Son ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno y ciclohexadieno.

Con el término “heterociclilo” se indica un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 7 miembros, donde uno o varios átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos como nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo, por ejemplo, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolona, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina y similares.

Con el término “arilo” se indica un hidrocarburo mono-, bi- o policarbocíclico con sistemas de 1 a 4 anillos, opcionalmente también fundidos o unidos entre sí mediante enlaces sencillos, donde al menos uno de los anillos carbocíclicos es “aromático”, refiriéndose el término “aromático” a un sistema electrónico \square completamente conjugado. Son ejemplos no limitantes de dichos grupos arilo, los grupos fenilo, \square - o \square -naftilo o bifenilo.

Con el término “heteroarilo” se indican anillos heterocíclicos aromáticos, típicamente heterociclos de 5 a 7 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; el anillo heteroarilo opcionalmente también puede estar fundido o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos o no aromáticos. Son ejemplos no limitantes de dichos grupos heteroarilo, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, fenil-pirrolilo, furilo, fenil-furilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo; benzopirano, 2,3-dihidrobenzoxazinilo, 2,3-dihidroquinoxalinilo y similares.

De acuerdo con los significados proporcionados a R^a y R^b, cualquiera de los grupos anteriores puede estar sustituido opcionalmente también en cualquiera de sus posiciones libres por uno o varios grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados entre: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), carboxi, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo, arilo, heteroarilo; grupos amino y derivados de los mismos, como por ejemplo, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, ureido, alquileureido o arilureido; grupos carbonilamino y derivados de los mismos, como por ejemplo, formilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcocarbonilamino; grupos hidroxilo y derivados de los mismos, como por ejemplo, alcoxi, alcoxi polifluorado, ariloxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi o alquilidenaminoxi; grupos carbonilo y derivados de los mismos, como por ejemplo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo; derivados sulfurados, como por ejemplo, alquiltio, ariltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo.

A su vez, siempre que sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar sustituido también por uno o varios de los grupos mencionados anteriormente.

En la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, con el término “ciano” se indica un residuo –CN.

Con el término “nitro” se indica un grupo –NO₂.

Con el término “halógeno” se indica un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Con el término “alquilo o alcoxi polifluorado” se indica un grupo alcoxi o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, como se define arriba, donde más de un átomo de hidrógeno se sustituye por átomos de flúor, como por ejemplo, trifluorometilo, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropil-2-ilo, y similares.

A partir de todo lo anterior, resulta claro para un experto en la materia que cualquier grupo cuyo nombre se ha identificado como un nombre compuesto, como por ejemplo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heterociclilalquilo, alcoxi, alquiltio, ariloxi, arilalquilo, alquilcarboniloxi y similares, se tiene que entender como construido de forma convencional a partir de las partes de las que deriva. Por tanto, como ejemplo, los términos heterociclil-alquilo y cicloalquil-alquilo representan un grupo alquilo lineal o ramificado que está sustituido por un grupo heterocíclico o cicloalquilo, respectivamente, como se define arriba.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” abarca sales usadas comúnmente para formar sales metálicas alcalinas y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de las sales no es crítica, en el supuesto de que es farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Son ejemplos de dichos ácidos inorgánicos, el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar a partir de clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, siendo ejemplos de los cuales, ácido fórmico, acético, trifluoroacético,

5 propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, esteárico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, hidroxibutírico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales metálicas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc o sales orgánicas hechas de N,N'-dibenziletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metil-glucamina) y procaína. Todas estas sales se pueden preparar por medios convencionales a partir de los compuestos correspondientes de la presente invención, por ejemplo por reacción con el ácido o la base apropiados.

10 Una clase preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos donde:

R1 es un grupo -CONHR^a donde R^a es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquenilo C₂-C₆ lineal o ramificado, arilo y aril alquilo C₁-C₆.

Otra clase preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos donde:

15 R1 es un grupo -COR^a donde R^a es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquenilo C₂-C₆ lineal o ramificado, arilo y aril alquilo C₁-C₆.

Otra clase preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos donde:

R1 es un grupo -SO₂R^a donde R^a es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquenilo C₂-C₆ lineal o ramificado, arilo y aril alquilo C₁-C₆.

20 Otra clase adicional de compuestos preferidos de fórmula (I) son los compuestos donde:

R2 es hidrógeno.

Una clase más preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos donde:

25 R3 es un grupo -NR^aR^b donde ambos R^a y R^b son hidrógenos o uno de ellos es un hidrógeno y el restante R^a o R^b es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquenilo C₂-C₆ lineal o ramificado, arilo y aril alquilo C₁-C₆.

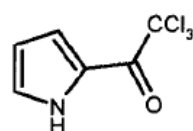
La clase de compuestos de fórmula (I) más preferida son los compuestos donde:

R4 es un hidrógeno.

Como referencia para cualquier compuesto específico de fórmula (I) de la invención, opcionalmente en la forma de sales farmacéuticamente aceptables, véase la sección experimental.

30 La presente invención proporciona también un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, caracterizado por que el proceso comprende las etapas siguientes:

a) reacción del compuesto de fórmula (II):



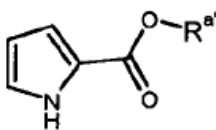
(II)

con un alcohol de fórmula (III)

35 R^a-OH (III)

donde R^a es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

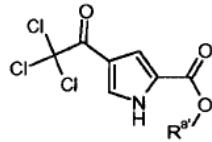
b) acilación por reacción de Friedel-Craft del compuesto resultante de fórmula (IV):



(IV)

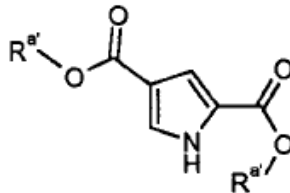
donde R^a es como se define arriba;

40 c) reacción del compuesto resultante (V):



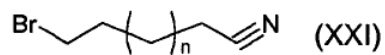
(V)

donde $R^{a'}$ es como se define arriba, con un alcohol adecuado de fórmula (III) como se define arriba;
 d) alquilación del compuesto resultante de fórmula (VI):



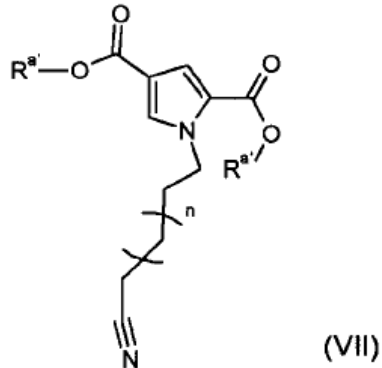
(VI)

5 donde ambos $R^{a'}$ son independientemente como se define arriba, con un halocianoalcano adecuado de fórmula (XXI):



donde n es 0 o 1;

e) condensación intramolecular del compuesto resultante de fórmula (VII):

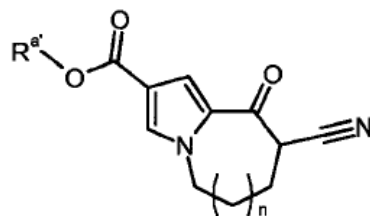


(VII)

10

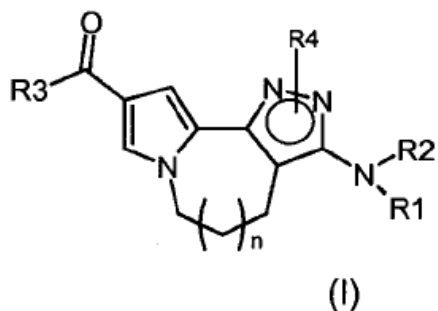
donde n se define como arriba y ambos $R^{a'}$ son independientemente como se define arriba;

f) tratamiento con hidrazina o una sal de la misma, del compuesto resultante de fórmula (VIII):



(VIII)

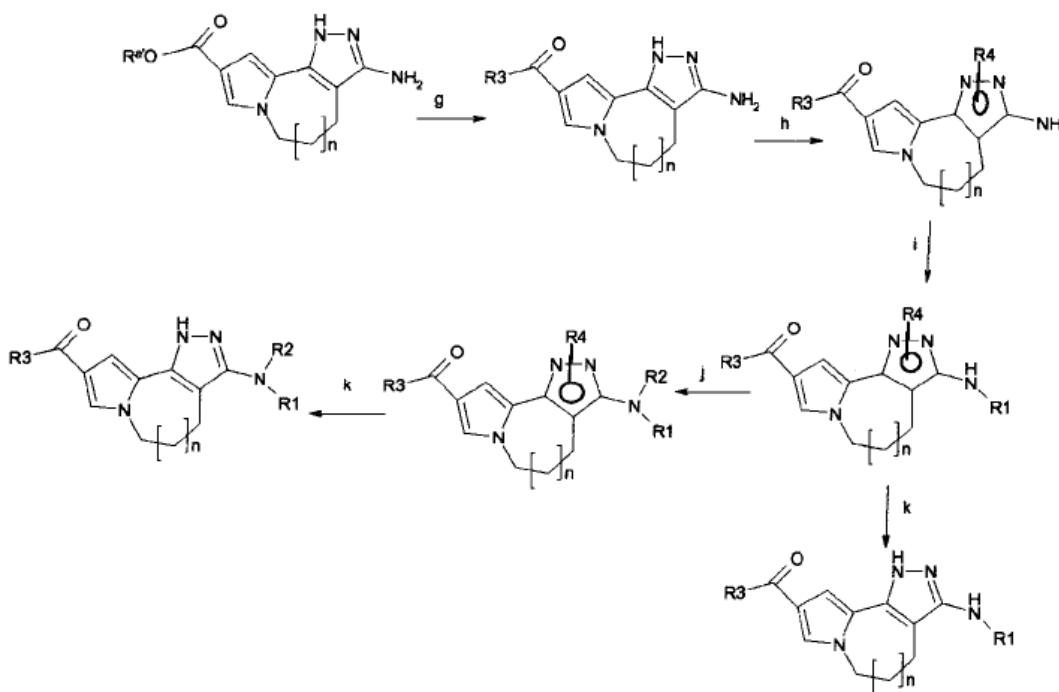
donde n y $R^{a'}$ son como se define arriba, para dar un compuesto de fórmula (I):



donde n es 0 o 1; R1, R2 y R4 son hidrógeno y R3 es -OR^a, donde R^a es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; separando opcionalmente el compuesto resultante de fórmula (I) en los isómeros individuales; y/o convirtiendo el compuesto resultante de fórmula (I) en diferentes compuestos de fórmula (I) por sustitución del grupo -OR^a con un grupo diferente el cual representa R3, y/o introduciendo el grupo R4, y/o derivatizando la fracción amino; y/o eliminando el grupo R4, y/o convirtiéndolo en una sal farmacéuticamente aceptable si se desea.

Las conversiones opcionales mencionadas del compuesto de fórmula (I) se resumen a continuación en el esquema A.

Esquema A



donde n, R1, R2, R3 y R4 son como se define arriba y R^a es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

La presente invención proporciona adicionalmente un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) donde n es como se define en la fórmula (I); R1, R2 y R4 son hidrógeno, y R^a es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, se convierte opcionalmente en el correspondiente compuesto de fórmula (I) por sustitución del grupo -OR^a con un grupo diferente el cual representa R3, llevándose a cabo dicha conversión en la etapa g) mediante una o varias de las reacciones siguientes:

g.1) hidrólisis en condiciones básicas para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R3 es OH, seguida opcionalmente por el acoplamiento del compuesto resultante con una amina de fórmula (IX):



donde R^a y R^b son como se define en la reivindicación 1, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R3 es -NR^aR^b y R^a y R^b son como se define en la reivindicación 1;

g.2) trans-esterificación mediante reacciones con un compuesto de fórmula (III) como se define arriba, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R3 es OR^a y R^a es un alquilo C₁-C₆ diferente;

g.3) acoplamiento con una amina de fórmula (IX):



donde R^a y R^b son como se defina en la fórmula (I), para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R3 es NR^aR^b y R^a y R^b son como se define en la fórmula (I).

La presente invención proporciona adicionalmente un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) donde n y R3 son como se define en la fórmula (I), y R1, R2 y R4 son hidrógeno, se convierte opcionalmente en el correspondiente compuesto de fórmula (I) mediante la introducción del grupo R4, llevándose a cabo dicha conversión en la etapa h) mediante una o varias de las reacciones siguientes:

h.1) acoplamiento con un equivalente de un haluro de fórmula (X):



donde R^a es como se define en la fórmula (I) pero no hidrógeno y Z es un halógeno, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R4 es R^a, y R^a es como se define en la fórmula (I) pero no hidrógeno;

h.2) acoplamiento con un equivalente de un haluro de acilo de fórmula (XI):



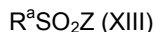
donde R^a y Z son como se define arriba, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R4 es -COR^a y R^a es como se define arriba;

h.3) acoplamiento con un equivalente de un haluro de alcóxicarbonilo de fórmula (XII):



donde R^a y Z son como se define arriba, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R4 es -OCOR^a y R^a es como se define arriba;

h.4) acoplamiento con un equivalente de un haluro de sulfonilo de fórmula (XIII):



donde R^a y Z son como se define arriba, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R4 es -SO₂R^a y R^a es como se define arriba;

h.5) acoplamiento con un equivalente de un isocianato de fórmula (XIV):



donde R^a es como se define arriba, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R4 es -CONHR^a y R^a es como se define arriba.

La presente invención proporciona adicionalmente un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) donde n y R3 son como se define en la fórmula (I); R1 y R2 son hidrógeno y R4 es como se define en la fórmula (I) pero no hidrógeno, se convierte opcionalmente en el correspondiente compuesto de fórmula (I) mediante la derivatización de la fracción amino, llevándose a cabo dicha conversión en la etapa i) mediante una o varias de las reacciones siguientes:

i.1) acoplamiento con un equivalente de un haluro de acilo de fórmula (XI):



donde R^a es como se define en la fórmula (I) pero no hidrógeno y Z es un halógeno, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde uno de R1 o R2 es hidrógeno y el otro es -COR^a y R^a es como se define arriba;

i.2) acoplamiento con un equivalente de un haluro de alcóxicarbonilo de fórmula (XII):



donde R^a y Z son como se define arriba, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde uno de R1 o R2 es hidrógeno y el otro es -OCOR^a y R^a es como se define arriba;

i.3) acoplamiento con un equivalente de un haluro de sulfonilo de fórmula (XIII):



donde R^a y Z son como se define arriba, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde uno de R1 o R2 es hidrógeno y el otro es -SO₂R^a y R^a es como se define arriba;

i.4) acoplamiento con un equivalente de un isocianato de fórmula (XIV):



donde R^a es como se define arriba, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde uno de R1 o R2 es hidrógeno y el otro es -CONHR^a y R^a es como se define arriba;

i.5) acoplamiento con un equivalente de un compuesto carbonilo de fórmula (XV):



donde R^a y R^b son como se define en la fórmula (I), para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R1 o R2 es hidrógeno y el otro es -COR^a y R^a es como se define arriba.

La presente invención proporciona adicionalmente un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) donde n y R3 son como se define en la fórmula (I); uno de R1 y R2 es hidrógeno y el otro es como se define en la fórmula (I) pero no hidrógeno, y R4 es como se define en la fórmula (I) pero no hidrógeno, es convertido opcionalmente en el correspondiente compuesto de fórmula (I) por derivatización adicional de la fracción amino, llevándose a cabo dicha conversión en la etapa j) mediante una o varias de las reacciones descritas en las etapas i.1)-i.5) descritas arriba.

La presente invención proporciona adicionalmente un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) donde n, R1, R2 y R3 son como se define en la fórmula (I) y R4 es como se define en la fórmula (I) pero no hidrógeno, es convertido opcionalmente en el correspondiente compuesto de fórmula (I) por eliminación del grupo R4 mediante tratamiento con una solución básica para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R4 es hidrógeno, dicha conversión se lleva a cabo en la etapa k).

El proceso anterior es análogo al proceso se que puede llevar a cabo de acuerdo con métodos bien conocidos.

Los productos de partida del proceso objeto de la presente invención, comprendiendo cualquier posible variante, así como cualquier reactivo del mismo, son compuestos conocidos y si no se encuentran disponibles comercialmente se pueden preparar mediante métodos bien conocidos.

Por ejemplo, el compuesto de fórmula (II) y (XXI) están disponibles comercialmente.

Los compuestos de fórmula (III), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XXI) están disponibles comercialmente, o bien son conocidos y se pueden obtener fácilmente mediante métodos conocidos, véase como referencia general: Smith, Michael - March's Advanced Organic Chemistry: reactions mechanisms and structure – 5ª edición, Michael B. Smith y Jerry March, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 2001.

De acuerdo con la etapa a) del proceso se hace reaccionar 2,2,2-tricloro-1-(1H-pirrol-2-il)etanona con etanol para obtener el 1H-pirrol-2-carboxilato de etilo. Esta reacción se puede llevar a cabo de diversas maneras y en diferentes condiciones experimentales, que son ampliamente conocidas en la técnica de las reacciones de condensación. Véase, como referencia general para las condiciones de operación: Nishiwaki, E. y col, Heterocycles [HTCYAM] 1988, 27, 1945; Freedlander, R.S. y col, J Org Chem [JOCEAH] 1981, 46, 3519; Harbuck, J. W. y col, J Org Chem [JOCEAH] 1972, 37, 3618; y Booth, C y col, Tetrahedron Lett [TELEAY] 1992, 33(3), 413. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base como trialkilamina, carbonatos sódicos o potásicos, hidróxidos alcalinos o hidruros alcalinos. El disolvente, en caso de no ser el mismo etanol, puede ser un solvente adecuado como THF, ACN, dioxano o mezcla de los mismos y a una temperatura en el intervalo desde temperatura ambiente hasta reflujo.

De acuerdo con la etapa b) del proceso, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con cloruro de tricloroacetilo en presencia de ácidos de Lewis fuertes como $AlCl_3$, $ZnCl_2$, piridina, $FeCl_3$ o $Sm(OTf)_3$ en un disolvente seco como eter, DCM, THF. Preferentemente, se lleva a cabo la reacción a temperatura de reflujo.

De acuerdo con la etapa c) del proceso, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (V) con etanol y la reacción se lleva a cabo como se describe en la etapa a).

De acuerdo con la etapa d) del proceso, la reacción del compuesto de fórmula (VI) con el halo-cianoalcano se puede llevar a cabo de diversas formas y en diferentes condiciones experimentales, que son ampliamente conocidas en la técnica de las reacciones de condensación. Véase, como referencia general para las condiciones de operación: Stevens, C.V. y col, Tetrahedron Lett [TELEAY] 2007, 48(40), 7108-7111 y Dumas, D. J., J Org Chem [JOCEAH] 1988, 53, 4650. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de bases como carbonatos alcalinos o hidruros alcalinos en un disolvente adecuado como puede ser tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, 1,4-dioxano o dimetilamida.

De acuerdo con la etapa e) del proceso, la condensación intramolecular del compuesto de fórmula (VII) se puede llevar a cabo de diversas formas y en diferentes condiciones experimentales, que son ampliamente conocidas en la técnica. Véase, como referencia general: Crowley, J.I. y col, J Am Chem Soc [JACSAT] 1970, 92, 6363-6365. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo de acuerdo con las condiciones de la reacción de Dieckmann con potasio o alcóxido de sodio en acetonitrilo, tetrahidrofurano, tolueno o un disolvente alcohólico.

De acuerdo con la etapa f) del proceso, la reacción entre el compuesto de fórmula (VIII) e hidrazina o una sal de hidrazina puede llevarse a cabo de diversas formas y en diferentes condiciones experimentales, que son ampliamente conocidas en la técnica. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de cantidades catalíticas de ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, acético o sulfúrico; en un disolvente adecuado, como por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, metanol o etanol; a una temperatura en el intervalo desde temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo, durante un tiempo que puede variar entre 30 minutos hasta 8 horas.

De acuerdo con cualquiera de las etapas g.1) a g.3) del proceso, la conversión del derivado de alcoxicarbonilo de fórmula (I) obtenido en la etapa e) en un compuesto diferente de fórmula (I) por sustitución del grupo $-OR^a$ con un grupo diferente el cual representa R3, se puede llevar a cabo de diversas maneras, de acuerdo con métodos convencionales.

De acuerdo con la etapa g.1) del proceso, la hidrólisis en condiciones básicas o ácidas del derivado alcoxicarbonilo para la conversión en el correspondiente derivado de ácido carboxílico, se lleva a cabo de acuerdo con

procedimientos estándar como se informa en The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters, Saul Patai, Interscience Publisher (John Wiley&Sons 1969).

5 De acuerdo con la etapa g.2) del proceso, la trans-esterificación del derivado de alcoxycarbonilo se lleva a cabo de acuerdo con procedimientos estándar como se informa en The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters, Saul Patai, Interscience Publisher (John Wiley&Sons 1969).

10 De acuerdo con la etapa g.3) del proceso, el acoplamiento del alcoxycarbonilo o el correspondiente derivado de ácido carboxílico con una amina, se lleva a cabo de acuerdo con procedimientos estándar como se informa en The Chemistry of Amides, Saul Patai, Interscience Publisher (John Wiley&Sons 1970). Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación adecuado, por ejemplo, dicitohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), 3,4-dihidro-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazina (HBTCH), O-benzotriazoliltetrametilisouronio tetrafluoroborato (TBTU), o benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (PyBOP), en un disolvente apropiado como diclorometano o dimetilformamida, en un dispositivo bien conocido por un experto.

15 De acuerdo con cualquiera de las etapas h.1) a h.5) del proceso, la introducción del grupo R4 se puede llevar a cabo de diversas formas, de acuerdo con métodos convencionales.

20 La introducción selectiva del grupo R4 en el nitrógeno del pirazol en posición 1 o 2, debido al equilibrio tautomérico, se puede obtener trabajando con una cantidad estequiométrica de agente alquilante, acilante, carbonilante, sulfurilante o isocianato de fórmula (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV) respectivamente, para prevenir de esta forma la multiderivación incluso en el grupo amino en posición 3. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano sin utilizar una base que podría hidrolizar in situ el sustituyente R4 recién insertado.

25 De acuerdo con cualquiera de las etapas i.1) a i.5) del proceso, la derivatización de la fracción amino, se puede llevar a cabo de diversas formas, de acuerdo con métodos convencionales. Véase como referencia: The Chemistry of Amino Group, Saul Patai, Interscience Publisher (John Wiley&Sons 1968), o J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 2897, o Comprehensive Organic Synthesis, Trost B.N., Fleming L. (Eds. Pergamon Press: New York, 1991; Vol. 8).

30 Preferentemente, de acuerdo con cualquiera de las etapas i.1) a i.4) del proceso, el compuesto de fórmula (I) se disuelve en un disolvente adecuado como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o similar, y se le añade una base adecuada como piridina, trietilamina, diisopropilamina o carbonato sódico. Se añade el compuesto de fórmula (XI), (XII), (XIII) respectivamente, y se agita la mezcla durante aproximadamente desde 2 horas hasta 15 horas, a una temperatura en un intervalo desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 80°C. En el caso del isocianato de fórmula (XIV) el uso de la base es opcional.

35 Preferentemente, de acuerdo con la etapa i.5) del proceso, el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con un derivado de aldehído o cetona de fórmula (XV) en condiciones reductoras. Tal como se describe arriba, resulta evidente para el experto que empleando un derivado de aldehído de fórmula (XV) donde uno de R^a o R^b es hidrógeno, se obtiene el correspondiente derivado donde R1 es -CH₂R^a. Análogamente, mediante el empleo de un derivado de cetona, se obtiene el correspondiente derivado donde R1 es -CHR^aR^b, donde R^a y R^b son como se define arriba pero diferentes de hidrógeno.

40 De acuerdo con cualquiera de las etapas j.1) a j.5) del proceso, la derivatización adicional de la fracción amino, se puede llevar a cabo de diversas formas, de acuerdo con métodos convencionales. Resulta evidente para el experto en la técnica que la derivatización adicional de la fracción amino se lleva a cabo en las mismas condiciones que las descritas en la etapa i) descrita arriba, para así obtener la bis-sustitución del nitrógeno en la posición 3.

45 De acuerdo con la etapa k) del proceso, la eliminación del grupo R4 se puede llevar a cabo de diversas formas, de acuerdo con métodos convencionales. Preferentemente, la eliminación se puede llevar a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con una solución básica como hidrazina, amoníaco, hidróxido metálico y así sucesivamente. En la condición más fuertemente básica puede ocurrir que las imidas eventualmente presentes en posición 3 también sean hidrolizadas.

50 Un compuesto de fórmula (I) también se puede transformar en una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica. Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) que se obtiene como una sal, puede ser transformado en la base libre o el ácido libre de acuerdo con procedimientos estándar conocidos por el experto.

55 Adicionalmente a lo anterior, los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados de forma ventajosa de acuerdo con técnicas de química combinatoria ampliamente conocidas en la técnica, consiguiendo las reacciones previamente mencionadas entre los intermedios de una manera secuencial y trabajando en condiciones de síntesis de fase sólida (SPS del inglés solid-phase-synthesis).

La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, caracterizado por que el proceso comprende las etapas siguientes:

60 l) acilación del derivado de alcoxycarbonilo de fórmula (I) obtenido en la etapa f) descrito arriba, con anhídrido trifluoroacético;

m) eliminación en el compuesto resultante del grupo trifluoroacetilo en posición 1 o 2 del anillo de pirazol;

n) carga del compuesto resultante de fórmula (I) trifluoroacetilado en posición 3 en una resina como soporte sólido adecuado, donde la resina es una resina poliestirénica comercialmente disponible, como por ejemplo, resina de Br-Wang, resina de tritilo, resina de Cl-tritilo, resina de Merrifield, resina MAMP o resina de isocianato y derivados de las mismas;

5 o) hidrólisis en condiciones básicas o ácidas del grupo alcoxycarbonilo y del grupo trifluoroacetilo del compuesto resultante de fórmula (XVI);

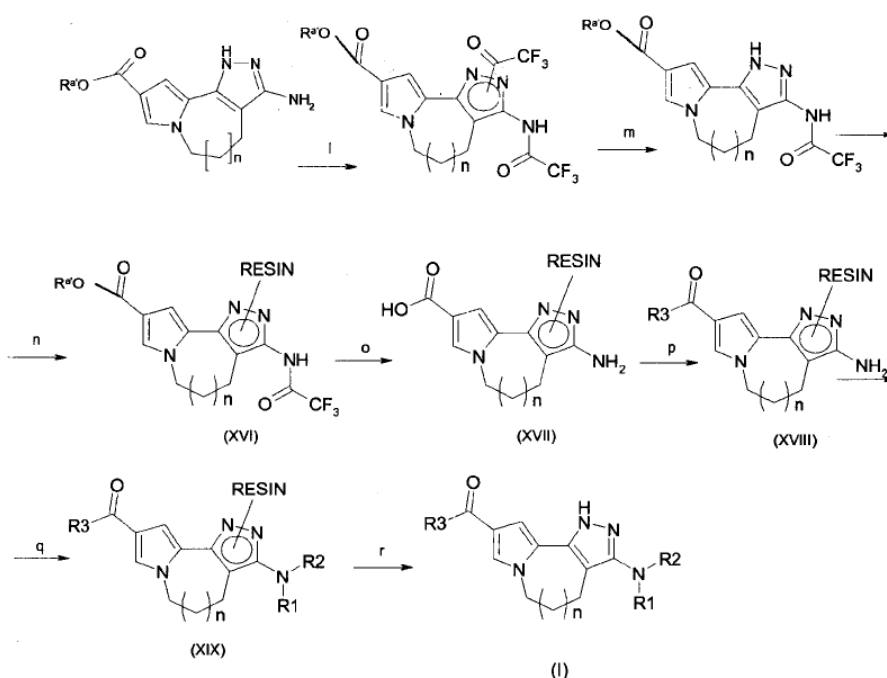
p) acoplamiento del grupo carboxilo del compuesto resultante de fórmula (XVII) con una amina de fórmula (IX) descrita arriba;

q) derivatización del grupo funcional amino en posición 3 del compuesto resultante de fórmula (XVIII);

10 r) separación de la resina del compuesto resultante de fórmula (XIX), para obtener de este modo los compuestos deseados de fórmula I, convirtiendo opcionalmente el compuesto resultante de fórmula (I) en un compuesto diferente de fórmula (I) y/o convirtiéndolo en una sal farmacéuticamente aceptable si se desea.

Dicha síntesis en fase sólida (SPS) se resume en el esquema B a continuación.

15 Esquema B



donde la resina es una resina poliestirénica comercialmente disponible como por ejemplo, resina de Br-Wang, resina de tritilo, resina de Cl-tritilo, resina de Merrifield, resina MAMP o resina de isocianato y derivados de las mismas; n, R1, R2 y R3 son como se define en la fórmula (I) y R^a es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

20 Cualquiera de las reacciones anteriores se lleva a cabo de acuerdo con métodos conocidos, trabajando tal como ya se ha descrito anteriormente, y permite la obtención de compuestos de fórmula (I) como se establece arriba.

La etapa l) se lleva a cabo como se describe en la etapa i.1).

La etapa m) se lleva a cabo como se describe en la etapa k).

25 De acuerdo con la etapa n), el compuesto de fórmula (I) se carga en una resina de cloruro de tritilo (copoliestireno-1%DVB) para obtener el compuesto de fórmula XVI. La reacción de carga se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado como diclorometano o tetrahidrofurano y en la presencia de una base como trietilamina, piridina, diisopropilamina y así sucesivamente. La reacción se agita durante un tiempo que oscila entre 18 y 24h a temperatura ambiente. Véase como referencia: M.A. Youngman, y col. Tetrahedron Lett., 1997, 38, 6347; K. Barlos, y col. Póster P316, 24th European Peptide Symposium, Edinburgh, 1996.

30 La etapa o) se lleva a cabo como se describe en la etapa g.1).

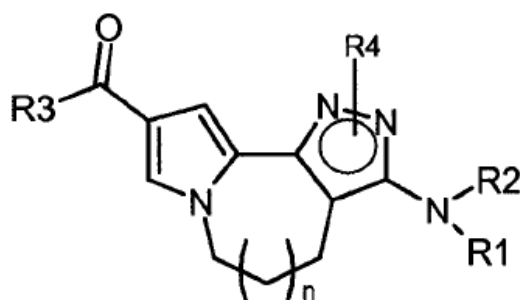
La etapa p) se lleva a cabo como se describe en la etapa g.3).

La etapa q) se lleva a cabo como se describe en las etapas i) y j).

35 De acuerdo con la etapa r), la separación de la resina se ejecuta en condiciones ácidas, en presencia de ácidos adecuados, como por ejemplo, ácido clorhídrico, trifluoroacético, metanosulfónico o p-toluenosulfónico. La reacción se lleva a cabo, preferentemente, utilizando ácido trifluoroacético en diclorometano como disolvente.

Evidentemente, trabajando de acuerdo con técnicas de química combinatoria como se indica previamente, se puede obtener una pluralidad de compuestos de fórmula (I).

Por tanto, es un objeto adicional de la presente invención, una biblioteca de dos o más compuestos de fórmula (I), de acuerdo con la realización preferida de la invención,



(I)

5

donde

n es 0 o 1;

R1, R2 y R4, cada uno independientemente del otro, son seleccionados del grupo consistente en -R^a, -COR^a, -CONHR^a, -SO₂R^a y -COOR^a;

10 R3 es un grupo -NR^aR^b o -OR^a;

donde R^a y R^b, diferentes o iguales, son independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil alquilo C₁-C₆, heterociclilo, heterociclil alquilo C₁-C₆, arilo, aril alquilo C₁-C₆, heteroarilo y heteroaril alquilo C₁-C₆, o tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, tanto R^a como R^b, pueden formar un heterociclo de 3 a 8 miembros sustituido opcionalmente, conteniendo opcionalmente un heteroátomo adicional o grupo heteroatómico seleccionado de entre S, O, N o NH,

15

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Véase la sección experimental como referencia general para las bibliotecas anteriores de compuestos de fórmula (I).

20

De todo lo expuesto anteriormente, resulta evidente para el experto que una vez se prepara una biblioteca de dichos derivados, por ejemplo, consistente en alrededor de un millar de compuestos de fórmula (I), dicha bibliotecase puede usar de forma muy ventajosa para el cribaje frente a determinadas cinasas, como se describe anteriormente.

25

Véase como referencia general para bibliotecas de compuestos y usos de los mismos como herramientas para el cribaje de actividades biológicas, J. Med. Chem. 1999, 42, 2373-2382; y Bioorg. Med. Chem. Lett. 10(2000), 223-226.

FARMACOLOGÍA

30

La actividad inhibitoria de inhibidores putativos de cinasa y la potencia de los compuestos seleccionados se determina mediante un método de valoración basado en el uso de Kinase-Glo® Luminiscent Kinase Assay (disponible comercialmente en Promega Corporation y descrito en Koresawa, M y Okabe. T. (2004) High-throughput screening with quantitation of ATP consumption: A universal non-radioisotope, homogeneous assay for protein kinase. Assay Drug Dev. Technol. 2, 153-60).

35

La reducción de ATP como resultado de la actividad cinasa se puede monitorizar de forma altamente sensible mediante el uso de Kinase-Glo® y Kinase-Glo® Plus Reagent, los cuales usan luciferina, oxígeno y ATP como sustratos en una reacción que produce oxiluciferina y luz.

Las formas cortas y abreviaturas usadas aquí tienen el significado siguiente:

ACN	acetonitrilo
BSA	albúmina de suero bovino
40 Tris	2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol
Hepes	ácido N-(2-hidroxietil)piperazin-N'-(2-etanosulfónico)
DTT	treo-1,4-dimercapto-2,3-butanodiol
THF	tetrahidrofurano

ES 2 527 363 T3

	TertBuOK	terc-butoxi potasio
	MTBE	éter metil terciario butílico
	DIPEA	diisopropiletilamina
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidin)fosfonio
5	EDC	1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
	DHBTOH	3,4-dihidro-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazina
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	TFAA	anhídrido trifluoroacético
10	TMOF	trimetil orto formiato
	DCE	dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
15	HOBT	hidroxibenzotriazol
	KD	akiloDalton
	mg	miligramo
	µg	microgramo
	ng	nanogramo
20	L	litro
	mL	mililitro
	µl	microlitro
	M	molar
	mM	milimolar
25	µM	micromolar
	nM	nanomolar

Las condiciones de reacción de cinasa dependen de la diana (enzima) y por tanto sufre adaptaciones individuales. La Kinase-Glo® Luminiscent Kinase Assay se puede usar virtualmente con cualquier combinación de cinasa y sustrato.

30 Las condiciones tampón también pueden variar dependiendo de la cinasa de interés (p. ej. para PKA se usa una composición de Tris pH 7,5 40 mM, MgCl₂ 20 mM, BSA 0,1 mg/ml, en 50 µl de volumen final). Típicamente el intervalo de titulación del ATP es 0,1 µM a 10 µM.

El sustrato cinasa óptimo da como resultado el mayor cambio en la luminiscencia, al comparar los pocillos de reacción con cinasa con los pocillos sin cinasa.

35 La cantidad óptima de cinasa se determina haciendo dos diluciones en serie a través de placas usando la cantidad óptima de ATP y el sustrato cinasa óptimo. La cantidad óptima de cinasa que se debe usar en los posteriores cribajes de compuestos y determinaciones de IC₅₀ es la cantidad necesaria para que la luminiscencia se encuentre en el intervalo lineal de la curva de titulación de cinasa (respuesta sigmoidal según la dosis).

Ensayo Kinase-Glo® robotizado

40 Este ensayo se estableció para la medición de la actividad y/o la inhibición de cinasa. Es homogéneo, rápido, exento de radioactividad y es adecuado para todo tipo de proteína cinasas, como la familia PLK, ABL, ACK1, AKT1, ALK, AUR1, AUR2, BRK, CDC7/DBF4, CDK2/CYCA, CHK1, CK2 EE2FK, EGFR1, ERK2, FAK, FGFR1, FLT3, GSK3beta, IFGR1, IKK2, IR, JAK2, JAK3, KIT, LCK, LYN, MAPKAPK2, MELK, MET, MPS1, MST4, NEK3, NIM1, P38alpha, PAK4, PDGFR, PDK1, PERK, PIM1, PIM2, PIM3, PKAalpha, PKCbeta, PLK1, RET, SULU1, SYK, TRKA, VEGFR2, VEGFR3 o ZAP70.

Se estableció el ensayo en placas de 384 pocillos: la mezcla de ensayo consistió en:

- 1) 3x mezcla de enzimas (realizado en tampón cinasa 3X), 5 µl/pocillo
- 2) 3x mezcla de sustrato y ATP (realizado en ddH₂O), 5 µl/pocillo
- 3) 3x compuesto de fórmula (I) (diluido en ddH₂O – DMSO al 3%), 5 µl/pocillo

ES 2 527 363 T3

Como resultado, se evaluó el porcentaje de inhibición a 10 μM para cada compuesto ensayado: véase abajo la dilución del compuesto y el esquema del ensayo. Cada enzima tuvo su propia constitución de tampón, tipo de sustrato y concentración. En cambio, el tiempo de incubación fue 90 min para todas las dianas.

5 Los compuestos de ensayo se introdujeron en placas de 96 pocillos como una solución 1 mM en DMSO 100%. Las placas se diluyeron hasta 30 μM en ddH₂O, DMSO 3%; 4 placas se reorganizaron en placas de 384 pocillos dispersando 5 μl de capa placa de 96 pocillos en los cuatro cuadrantes de una placa de 384 pocillos. En el pocillo P23 y P24 se añadió el estándar interno inhibidor estaurosporina.

Esquema del ensayo

10 Las placas de ensayo se llenaron primero con 5 μl de dilución del compuesto (30 μM , correspondiente a dilución 3X) y después se cargaron sobre una estación robotizada junto con un depósito para la mezcla de enzima (3X) y uno para la mezcla de ATP (3X), específico para cada diana estudiada.

15 Para iniciar el ensayo, el robot aspiró 5 μl de mezcla ATP/sustrato, creó un espacio de aire dentro de las puntas (5 μl) y aspiró 5 μl de la mezcla de enzima. El posterior dispensado en las placas de ensayo permitió el inicio de la reacción cinasa tras 3 ciclos de mezclado, realizado por el propio robot pipeteando arriba y abajo. En este punto, se restauró la concentración correcta para todos los reactivos.

El robot incubó las placas durante 90 minutos a temperatura ambiente y después paró la reacción mediante pipeteado de 15 μl de reactivo Kinase-Glo® en la mezcla de reacción. Se realizaron tres ciclos de mezclado inmediatamente después de la adición del reactivo.

20 El principio de la técnica Kinase-Glo® es la presencia en la mezcla de reactivo de oxígeno, luciferina y enzima luciferasa: en presencia del ATP que queda de la reacción de cinasa, se produce oxi-luciferina con la emisión de luz, que depende directamente de la cantidad de ATP. Para obtener rendimientos óptimos de esta técnica, la reacción de cinasa debería utilizar al menos un 15-20% del ATP disponible.

25 Tras otros 60 minutos de incubación para estabilizar la señal luminiscente, las placas se leyeron en un instrumento ViewLux®. Los datos se analizaron usando el paquete de software Assay Explorer® que proporciona datos de porcentajes de inhibición.

Como ejemplo, aquí se presentan las condiciones de ensayo usadas para probar los compuestos de fórmula (I) frente a ALKtide YFF APCo cinasa;

Concentración de ATP: 1 μM

Concentración de enzima: 100 nM

30 Tampón de reacción: Hepes 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, MnCl₂ 1 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ uM, BSA 0,2 mg/ml

Procedimiento de ensayo: añadir 5 μl de compuesto de fórmula (I) (3x), añadir 5 μl de mezcla (3x) ATP/S en tampón 1x; añadir 5 μl de enzima en tampón 2x+3X BSA; para el blanco, añadir 5 μl de tampón 2x+3x BSA sin enzima. Después de 90 minutos de incubación, añadir 15 μl /pocillo de reactivo Kinase-Glo. Tras 60-90 minutos de incubación para estabilizar la señal de luminiscencia, se leen las placas en un instrumento ViuwLux.

35 La actividad inhibidora de los inhibidores cinasa putativos y la potencia de los compuestos seleccionados se determinan también usando un ensayo de trans-fosforilación.

40 Los péptidos específicos o sustratos de proteína se trans-fosforilan mediante su cinasa específica ser-thr o tyr en presencia de ATP marcado con ³³P- γ -ATP, y en presencia de su propio tampón y cofactores óptimos. Al final de la reacción de fosforilación, más del 98% del ATP no marcado y el ATP radioactivo se captura mediante un exceso de resina dowex de intercambio iónico; después, la resina se asienta por gravedad en el fondo de la placa de reacción. Posteriormente se retira el sobrenadante y se transfiere a una placa de conteo, y se evalúa por conteo β . Las condiciones de reacción dependen de la diana (enzima) y por tanto sufren adaptaciones individuales. Las condiciones tampón también pueden variar dependiendo de la cinasa de interés. El ensayo se puede usar con virtualmente cualquier cinasa y combinación de sustrato y es adecuado para cualquier tipo de proteína cinasas, como ABL, ACK1, AKT1, ALK, AUR1, AUR2, BRK, BUB1, CDC7/DBF4, CDK2/CYCA, CHK1, CK2, EEF2K, EGFR1, EphA2, EphB4, ERK2, FAK, FGFR1, FLT3, GSK3beta, Haspin, IGFR1, IKK2, IR, JAK1, JAK2, JAK3, KIT, LCK, LYN, MAPKAPK2, MELK, MET, MNK2, MPS1, MST4, NEK6, NIM1, P38alpha, PAK4, PDGFR, PDK1, PERK, PIM1, PIM2, PKAalpha, PKCbeta, PLK1, RET, ROS1, SULU1, Syk, TLK2, TRKA, TYK, VEGFR2, VEGFR3, ZAP70.

50 Como ejemplo, aquí se indican las condiciones de ensayo usadas para el análisis de los compuestos de fórmula (I) frente a cinasas cdc7 y cdk2.

Ensayo de inhibición de la actividad Cdc7

La actividad inhibidora de inhibidores putativos de Cdc7 y la potencia de los compuestos seleccionados se determinaron mediante un método de ensayo basado en el uso de tecnología de captura de resina Dowex.

55 El ensayo consiste en la transferencia de grupos fosfatos marcados radioactivamente mediante la cinasa a un sustrato aceptor. El producto resultante marcado con ³³P se separa del trazador sin reaccionar, se transfiere a un cocktail de escintilación y se mide la luz emitida mediante un contador de escintilación.

El ensayo de inhibición de actividad de Cdc7/Dbf4 se ejecuta de acuerdo con el siguiente protocolo.

El sustrato MCM2 se trans-fosforila mediante el complejo Cdc7/Dbf4 en presencia de ATP trazado con γ^{33} -ATP. La reacción se detiene mediante la adición de resina Dowex en presencia de ácido fórmico. Las partículas de resina Dowex capturan el γ^{33} -ATP que no ha reaccionado, arrastrándolo al fondo del pocillo, mientras que el sustrato MCM2 fosforilado con ^{33}P se mantiene en solución. Se recoge el sobrenadante y se transfiere a placas Optiplate y se evalúa la extensión de la fosforilación del sustrato mediante conteo β .

El ensayo de inhibición de actividad de Cdc7/Dbf4 se llevó a cabo en placas de 96 pocillos de acuerdo con el siguiente protocolo.

A cada uno de los pocillos se añadió:

- 10 μl del compuesto de prueba (10 incrementos de concentración en el rango de nM a μM para generar una curva de respuesta a la dosis). El disolvente para los compuestos de prueba contenía un 3% de DMSO. (Concentración final de 1%)

- 10 μl del sustrato MCM2 (concentración final 6 M), una mezcla de ATP frío (concentración final 2 M) y ATP radioactivo (1/5000 de relación molar con respecto al ATP frío).

- 10 μl de enzima (Cdc7/Dbf4, concentración final de 2 nM) que empieza la reacción. El tampón de la reacción consistió en HEPES 50 mM pH 7,9 conteniendo MgCl_2 15 mM, DTT 2 mM, NaVO_3 3 μM , glicerofosfato 2mM y BSA 0,2 mg/mL.

- Tras la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, se detuvo la reacción mediante la adición en cada pocillo de 150 μl de resina Dowex en presencia de ácido fórmico 150 mM. Después de otros 60 minutos de incubación, se extrajeron 50 μl de suspensión y se transfirieron a una placa OPTIPLATE de 96 pocillos conteniendo 150 μl de Microscint 40 (Packard); después de 5-10 minutos agitando las placas se leyeron durante 1 min con un lector de radioactividad por conteo Packard TOP.

Determinación IC50: se probaron inhibidores a diferentes concentraciones en el intervalo de 0,0005 a 10 M. Los datos experimentales se analizaron mediante el programa informático Assay Explorer utilizando los cuatro parámetros de la ecuación logística:

$$y = \text{fondo} + (\text{cima} - \text{fondo}) / (1 + 10^{((\log \text{IC}_{50} - x) \cdot \text{pendiente})})$$

donde x es el logaritmo de la concentración de inhibidor, y es la respuesta; y empieza en el fondo y llega a la cima con una forma sigmoide.

Ensayo de inhibición de la actividad Cdk2/ciclina A

Reacción cinasa: sustrato histona H1 1,5 μM , 25 μATP ($\text{P}^{33}\text{-ATP}$ 0,2 μCi), 30 ng de Cdk2/ciclina A co-expresada en baculovirus, inhibidor 10 μM en un volumen final de 100 μl de tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7,5, MgCl_2 10 mM, DTT 7,5 mM) se añadieron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo en U. Tras una incubación de 10 min a 37°C se paró la reacción mediante 20 μl de EDTA 120 mM.

Captura: 100 μl se transfirieron desde cada pocillo a una placa MultiScreen, para permitir la unión del sustrato al filtro de fosfoceulosa. Las placas se lavaron entonces 3 veces con 150 μl /pocillo de PBS $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ libre y se filtraron mediante un sistema de filtración MultiScreen.

Detección: se dejaron secar los filtros a 37°C, después se añadieron 100 μl /pocillo de escintilante y se detectó histona H1 marcada con ^{33}P mediante conteo de radioactividad en el instrumento Top-Count.

Resultados: Los datos se analizaron mediante una versión personalizada internamente del paquete SW "Assay Explorer" que proporciona, bien el % de inhibición para los ensayos primarios, o los ajustes sigmoidales de las diez curvas de dilución para la determinación de IC_{50} en los ensayos secundarios/rutinas de confirmación de aciertos.

Como ejemplo, en la Tabla A se presentan datos de varios compuestos de la presente invención, los cuales mostraron IC_{50} inferiores a 10 μM ensayados frente a cinasas diferentes.

Tabla A: IC₅₀ (μM)

Entrada	Código	IC ₅₀ (μM)	Enzima
190	A20-M1-B8	2.43	ABL
193	A21-M1-B8	4.94	ABL
200	A35-M1-B8	3.50	ABL
10	A5-M1-B8	2.23	ABL
390	A21-M1-B34	5.34	ABL
397	A35-M1-B34	4.31	ABL
400	A5-M1-B34	0.82	ABL
434	A21-M1-B36	3.23	ABL
467	A5-M1-B37	5.10	ABL
561	A5-M1-B41	0.40	ABL
578	A5-M1-B42	1.79	ABL
615	A5-M1-B43	0.54	ABL
10	A5-M1-B8	1.86	ABL
619	A38-M1-B41	2.29	ABL
619	A38-M1-B41	0.92	ABL
100	A5-M1-B25	1.92	ACK1
120	A5-M1-B26	3.04	ACK1
141	A5-M1-B27	2.40	ACK1
163	A5-M1-B28	4.33	ACK1
190	A20-M1-B8	1.04	ACK1
193	A21-M1-B8	0.63	ACK1
196	A6-M1-B8	1.89	ACK1
200	A35-M1-B8	0.49	ACK1
10	A5-M1-B8	0.63	ACK1
221	A35-M1-B10	3.13	ACK1
224	A5-M1-B10	3.25	ACK1
238	A21-M1-B17	1.41	ACK1

Entrada	Código	IC ₅₀ (μM)	Enzima
680	A5-M2-B26	4.84	ACK1
855	A5-M2-B31	3.51	ACK1
894	A35-M2-B33	3.82	ACK1
897	A5-M2-B33	2.47	ACK1
918	A33-M2-B34	1.44	ACK1
957	A35-M2-B36	3.98	ACK1
959	A5-M2-B36	0.74	ACK1
1020	A35-M2-B39	1.41	ACK1
1023	A5-M2-B39	0.55	ACK1
1024	A27-M2-B39	3.17	ACK1
1051	A21-M2-B41	1.56	ACK1
1055	A5-M2-B41	0.44	ACK1
10	A5-M1-B8	0.48	ACK1
619	A38-M1-B41	2.48	ACK1
1100	A38-M2-B41	2.82	ACK1
1055	A5-M2-B41	0.24	ACK1
619	A38-M1-B41	1.00	ACK1
200	A35-M1-B8	0.30	ACK1
397	A35-M1-B34	1.58	ACK1
620	A39-M1-B8	0.75	ACK1
621	A39-M1-B34	5.54	ACK1
397	A35-M1-B34	4.91	ALK
400	A5-M1-B34	5.81	ALK
615	A5-M1-B43	3.40	ALK
390	A21-M1-B34	5.06	BRK
397	A35-M1-B34	4.35	BRK
400	A5-M1-B34	0.86	BRK

ES 2 527 363 T3

Entrada	Código	IC ₅₀ (μ M)	Enzima
224	A5-M1-B10	3.25	ACK1
238	A21-M1-B17	1.41	ACK1
246	A5-M1-B17	2.16	ACK1
263	A35-M1-B30	6.56	ACK1
266	A5-M1-B30	4.71	ACK1
307	A35-M1-B7	5.91	ACK1
310	A5-M1-B7	1.43	ACK1
331	A5-M1-B31	3.16	ACK1
342	A20-M1-B32	3.06	ACK1
351	A35-M1-B32	1.21	ACK1
354	A5-M1-B32	1.38	ACK1
390	A21-M1-B34	0.89	ACK1
397	A35-M1-B34	1.08	ACK1
400	A5-M1-B34	0.36	ACK1
434	A21-M1-B36	3.34	ACK1
443	A5-M1-B36	4.12	ACK1
467	A5-M1-B37	1.00	ACK1
480	A21-M1-B38	2.04	ACK1
489	A5-M1-B38	2.16	ACK1
509	A35-M1-B39	2.85	ACK1
512	A5-M1-B39	1.94	ACK1
536	A5-M1-B40	1.73	ACK1
552	A21-M1-B41	2.45	ACK1
559	A35-M1-B41	2.87	ACK1
561	A5-M1-B41	0.96	ACK1
576	A35-M1-B42	2.20	ACK1
578	A5-M1-B42	0.44	ACK1
615	A5-M1-B43	1.01	ACK1

Entrada	Código	IC ₅₀ (μ M)	Enzima
397	A35-M1-B34	4.35	BRK
400	A5-M1-B34	0.86	BRK
467	A5-M1-B37	5.77	BRK
480	A21-M1-B38	6.30	BRK
561	A5-M1-B41	4.35	BRK
578	A5-M1-B42	3.64	BRK
615	A5-M1-B43	4.68	BRK
63	A16-M1-B18	2.99	CDC7/DBF4
63	A16-M1-B18	1.90	CDK2/CYCA
615	A5-M1-B43	7.87	EGFR1
397	A35-M1-B34	5.76	FGFR1
615	A5-M1-B43	7.27	FGFR1
63	A16-M1-B18	1.92	GSK3beta
190	A20-M1-B8	2.02	KIT
200	A35-M1-B8	3.52	KIT
400	A5-M1-B34	4.13	KIT
434	A21-M1-B36	5.03	KIT
561	A5-M1-B41	1.83	KIT
578	A5-M1-B42	6.61	KIT
615	A5-M1-B43	1.31	KIT
54	A8-M1-B16	2.68	KIT
26	A9-M1-B13	5.85	KIT
56	A9-M1-B16	0.85	KIT
58	A11-M1-B16	2.66	KIT
10	A5-M1-B8	5.98	KIT
63	A16-M1-B18	2.61	KIT
64	A16-M1-B19	4.47	KIT
397	A35-M1-B34	3.50	LCK

Entrada	Código	IC ₅₀ (µM)	Enzima
400	A5-M1-B34	3.99	LCK
434	A21-M1-B36	5.14	LCK
561	A5-M1-B41	1.15	LCK
615	A5-M1-B43	0.59	LCK
619	A38-M1-B41	4.13	LCK
200	A35-M1-B8	2.13	LYN
709	A32-M2-B28	3.09	MELK
752	A30-M2-B8	2.57	MELK
918	A33-M2-B34	1.23	MELK
976	A24-M2-B37	3.00	MELK
63	A16-M1-B18	6.33	MELK
397	A35-M1-B34	4.17	PKCbeta
709	A32-M2-B28	1.63	Syk
752	A30-M2-B8	2.10	Syk
1151	A42-M2-B33	3.15	Syk
918	A33-M2-B34	0.48	Syk
976	A24-M2-B37	2.78	Syk
397	A35-M1-B34	3.98	VEGFR3
400	A5-M1-B34	4.94	VEGFR3
665	A1-M2-B25	1.56	ZAP70
709	A32-M2-B28	0.80	ZAP70
752	A30-M2-B8	0.59	ZAP70
1151	A42-M2-B33	1.83	ZAP70
918	A33-M2-B34	0.72	ZAP70
976	A24-M2-B37	1.15	ZAP70

5 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar de forma individual o, alternativamente, en combinación con tratamientos contra el cáncer conocidos, como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferona, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de tirosina cinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, 10 inhibidores de la ruta de transducción de señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores del cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y similares.

Si se formulan como una dosis fija, dichos productos combinados emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito abajo y emplean el otro agente farmacéuticamente activo dentro del intervalo de dosificación aprobado.

15 Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar secuencialmente con agentes anticancerígenos conocidos cuando una formulación combinada es inapropiada.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, p. ej., a humanos, se pueden administrar mediante las rutas usuales y el nivel de dosificación depende de la edad, el peso, la condición del paciente y la vía de administración.

20 Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada para la administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500 mg por dosis, de 1 a 5 veces al día. Los compuestos de la invención se pueden administrar en una variedad de formas de dosificación, p. ej., oralmente, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos grajeados o recubiertos con película, soluciones líquidas o suspensiones; rectalmente en forma de supositorios; parenteralmente, p. ej., intramuscularmente, o 25 mediante inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cual puede ser un portador o un diluyente.

30 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan usualmente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéuticamente adecuada. Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el principio activo, diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, sucrosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, estearato magnésico o cálcico, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, p. ej., almidones, goma arábiga, gelatina metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes desintegrantes, p. ej., almidón, ácido algínico,

5 alginatos o glicolato de almidón de maíz; mezclas efervescentes; sustancias colorantes; edulcorantes; agentes humectantes como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden preparar de forma conocida, por ejemplo, mediante procedimientos de mezcla, granulación, compresión, grajeado, o recubrimiento con película.

Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, p. ej., jarabes, emulsiones y suspensiones. Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como portador, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

10 Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de portadores, goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o alcohol polivinílico. La suspensión o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua estéril, aceite de oliva, etil oleato, glicoles, p. ej., propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína. Las soluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como portador, agua estéril o preferentemente deben encontrarse en forma de soluciones estériles, acuosos, isotónicas, salinas, o pueden contener propilenglicol como portador.

15 Los supositorios pueden contener, juntos con el principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., manteca de cacao, polietilenglicol, un detergente éster de ácido graso sorbitán polioxietileno o lecitina.

Con la intención de ilustrar mejor la presente invención, sin poner ninguna limitación a la misma, ahora se indican los ejemplos siguientes.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

20 Métodos generales

La cromatografía flash se realizó en gel de sílice (Merck grado 9395, 60A). Los tiempos de retención de la cromatografía líquida de alta presión (HPLC: valores de t.r.) se determinaron mediante:

HPLC Método 1A y 1B:

25 En esta aplicación se usó un equipo Waters Alliance LC mod. 2795 equipado con un detector de UV variable mod. 2487, un detector de nitrógeno por quimioluminiscencia (CLND, Antek 8060) y un detector de masas ZQ2000 (interfaz ESI). El flujo total se separó y se distribuyó en los tres detectores con una relación fija (64:15:21 UV:MS:CLND). La cromatografía líquida se equipó con una columna de 30 x 3,0 mm I.D. (Waters xBridge C18, partículas de 3,5 µm), termostatzada a 50°C. Se usaron dos fases móviles: la fase A fue ácido fórmico 0,05% p/v (1 ml/L de ácido fórmico al 50% Fluka 09676 en agua desionizada) y la fase B fue MeOH/iPrOH/H₂O 70/25/5 (v/v/v) conteniendo ácido fórmico al 0,035% p/v (700 µL/L de ácido fórmico al 50% Fluka 09676).

30 Un volumen de 5 µl de solución de muestra nominal 1 mM en DMSO se inyectó (secuencial, modo "partial loop" sin espacios de aire) y se realizó un análisis genérico en gradiente de fase reversa a 0,8 mL/min, bien en una variante rápida (método 1A), o bien en una lenta (método 1B), como se indica en la siguiente tabla:

Método 1A		Método 1B	
tR (min)	Fase B (%)	tR (min)	Fase B (%)
0,00	0	0,00	0
5,00	100	8,00	100
5,70	100	9,00	100
5,71	0	9,01	0
6,3	Tiempo parada	9,6	Tiempo parada
7,9	Tiempo de análisis	11,2	Tiempo de análisis

ES 2 527 363 T3

	total(*)			total(*)
(*)entre inyecciones consecutivas				

5 El detector de UV operó a 220 nm, velocidad de muestreo 5 Hz. El dispositivo MS operó a un voltaje capilar de 3,2 kV, cono 30 V, extractor 2 V, lente 0,5 V RF, flujo de desolvatación 400 U/h, flujo de cono 100 L/h, temperatura de la fuente 100°C, temperatura de desolvatación 150 °C, adquisición ESI(+) full scan 120 – 1200 amu, a una velocidad de muestreo de 1,7 Hz. El detector CLND operó a una temperatura de horno de 1050°C, flujo de oxígeno de entrada 280 ml/min, entrada de argón 80 ml/min, salida de argón 25 ml/min, ozono 30 ml/min, vacío 28 torr, voltaje PMT 750 V, cámara PMT a +10°C, sensibilidad alta, selección 5, velocidad de muestreo 4 Hz.

HPLC Método 2:

10 Los análisis HPLC-MS se realizaron en un espectrómetro de masas de trampa de iones Finnigan MAT mod. LCQ, equipado con una fuente de iones ESI (electrospray), el espectrómetro de masas se conecta directamente a un HPLC SSP4000 (Thermo Separation) equipado con un muestreador automático Lc Pal (CTC Analytics) y un detector PDA UV6000LP.

Condiciones de HPLC:

Columna: Phenomenex Gemini C18, 3 µm, 50 x 4,6 mm (por defecto)

15 Temperatura: 40°C

Fase móvil A: Tampón acetato 5 mM pH 4,5 : acetonitrilo 95:5 (v:v)

Fase móvil B: Tampón acetato 5 mM pH 4,5 : acetonitrilo 5:95 (v:v)

Gradiente de elución:

Tiempo (min)	% Fase móvil A
0	100
7	0
9	0
11	100
13	100

20 Flujo: 1 ml/min

Volumen de inyección: 10 µl

Temperatura de columna: 40°C

Condiciones MS:

25 El espectrómetro de masas LCQ opera con una interfaz ionización por electrospray (ESI) en modo ión positivo y negativo siguiendo los parámetros de operación indicados en la Tabla 1. Los experimentos MS/MS se realizan en el ión más intenso de cada scan automáticamente con software Xcalibur. Se usó un 45% de energía de colisión para la fragmentación de los iones precursores.

Tabla 1. Parámetros del instrumento espectrómetro de masas

30

ES 2 527 363 T3

Parámetro	Valor
Temperatura del capilar (°C)	255
Fuente de voltaje (kV)	4,00
Voltaje del capilar (V)	21,0
Offset de la lente del tubo (V)	-5,0
Amplificador multipolo RF (Vp-p)	400,0
Offset Multipolo 1 (V)	-3,00
Offset Multipolo 2 (V)	-6,50
Voltaje de lente intermultipolo (V)	-16,00
Voltaje offset trampa DC (V)	-10,00
Scans Full Micro	3
Iones diana Full AGC	5×10^7
Tiempo de ión Full Max (ms)	150
Scans Micro MSn	3
Iones diana MSn AGC	2×10^7
Tiempo de ión MSn Max (ms)	200
Multiplicador electrónico (V)	-950,0

HPLC Método 3:

5 Los análisis HPLC-MS se realizaron en un espectrómetro de masas de trampa de iones Finnigan MAT mod. LCQ, equipado con una fuente de iones ESI (electrospray), el espectrómetro de masas se conecta directamente a un HPLC SSP4000 (Thermo Separation) equipado con un muestreador automático Lc Pal (CTC Analytics) y un detector PDA UV6000LP.

Condiciones de HPLC:

Columna: Phenomenex Gemini C18, 3 µm, 50 x 4,6 mm (por defecto)

Temperatura: 40°C

10 Fase móvil A: Tampón acetato 5 mM pH 4,5 : acetonitrilo 95:5 (v:v)

ES 2 527 363 T3

Fase móvil B: Tampón acetato 5 mM pH 4,5 : acetonitrilo 5:95 (v:v)

Gradiente de elución:

Tiempo (min)	% Fase móvil A
0	100
2	80
9	60
10	0
12	0
12,10	100

Flujo: 1 ml/min

5 Volumen de inyección: 10 µl

Temperatura de columna: 40°C

Condiciones MS:

10 El espectrómetro de masas LCQ opera con una interfaz ionización por electrospray (ESI) en modo ión positivo y negativo siguiendo los parámetros de operación indicados en la Tabla 1. Los experimentos MS/MS se realizan en el ión más intenso de cada scan automáticamente con software Xcalibur. Se usó un 45% de energía de colisión para la fragmentación de los iones precursores.

Tabla 1. Parámetros del instrumento espectrómetro de masas

Parámetro	Valor
Temperatura del capilar (°C)	255
Fuente de voltaje (kV)	4,00
Voltaje del capilar (V)	21,0
Offset de la lente del tubo (V)	-5,0
Amplificador multipolo RF (Vp-p)	400,0
Offset Multipolo 1 (V)	-3,00
Offset Multipolo 2 (V)	-6,50
Voltaje de lente intermultipolo (V)	-16,00

Voltaje offset trampa DC (V)	-10,00
Scans Full Micro	3
Iones diana Full AGC	5×10^7
Tiempo de ión Full Max (ms)	150
Scans Micro MSn	3
Iones diana MSn AGC	2×10^7
Tiempo de ión MSn Max (ms)	200
Multiplicador electrónico (V)	-950,0

Tiempos de retención (t.r. HPLC) se indican en minutos a 220 nm o a 254 nm. La masa se indica en relación m/z.

5 En caso necesario, los compuestos se purificaron mediante HPLC preparativo en una columna Waters X-Bridge Prep Shield RP18 (19 x 100 mm, 5 μ m) o una columna Phenomenex Gemini C18 (21,2 x 250 mm, 10 μ m), usando un Sistema de autopurificación Waters FractionLynx equipado con un detector PDA Waters 996 y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ, ionización por electroespray, modo positivo. La fase móvil A fue agua 0,05% NH₃/acetonitrilo 95:5, y la fase móvil B fue acetonitrilo. Gradiente de 10 a 90% de B en 8 min o 15 min. Flujo de 20 ml/min.

10 La espectrometría ¹H-RMN se llevó a cabo en un instrumento single bay Bruker AVANCE 400MHz con gradientes. Se equipó con una muestra QNP (muestra intercambiable de 4 núcleos -¹H, ¹³C, ¹⁹F y ³¹P) (método 1 de RMN) o en un Mercury VX 400 operando a 400,45 MHz equipado con una muestra de doble resonancia de 5 mm [¹H (15N-³¹P)ID_PFG Varian](método 2 de RMN).

15 Los compuestos de fórmula (I), con un átomo de carbono asimétrico, y obtenidos como mezcla racémica, se resolvieron por separación HPLC en columnas quirales. En particular, por ejemplo, se pueden usar columnas preparativas CHIRALPACK® AD, CHIRALPACK® AS, CHIRALCELL® OJ.

Como se ha indicado anteriormente, varios compuestos de fórmula (I) de la invención se han sintetizado de acuerdo con técnicas de química combinatoria.

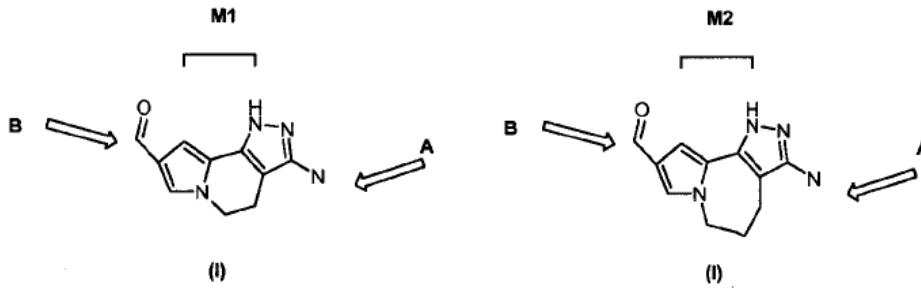
20 A este respecto, varios compuestos preparados de este modo se han identificado de forma conveniente e inequívoca, mediante el sistema de codificación de las tablas III junto con el tiempo de retención de HPLC (métodos 1A, 1B, 2 y 3) y la masa.

Cada código, que identifica un compuesto específico individual de fórmula (I), consiste en tres unidades A-M-B.

A representa cualquier sustituyente R1 y R2 - [véase fórmula (I)] y está unido a la M del núcleo central mediante el nitrógeno en posición 3; cada sustituyente A se representa en la siguiente tabla I.

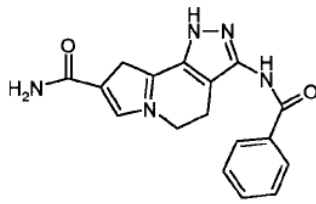
25 B representa cualquier sustituyente R3 - [véase fórmula (I)] y está unido a la M del núcleo central mediante el átomo de carbono del grupo carbonilo; cada sustituyente B se representa en la siguiente tabla II.

M se refiere al núcleo central, más concretamente, M1 representa el núcleo 4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-g]indolizina [véase fórmula (I)A] mientras M2 representa el núcleo 1,4,5,6-tetrahidropirazolo[3,4-c]pirrolo[1,2-a]azepina [véase fórmula (I)B]; cada núcleo se sustituye en posición 3 por los grupos A y en el grupo carbonilo por los grupos B, esencialmente como sigue:

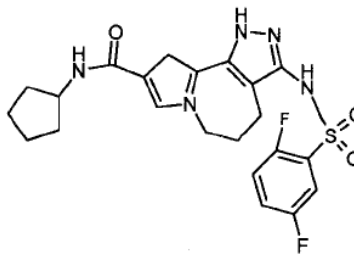


Para simplificar la referencia, cada grupo A o B de las tablas I y II se ha identificado con la fórmula química adecuada, indicando también el punto de unión con el resto de la molécula M1 o M2.

- 5 Sólo como ejemplo, el compuesto A1-M1-B1 (entrada 1 de la tabla III) representa una 4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-g]indolizina (núcleo central M1), estando sustituida en la posición 3 del nitrógeno por el grupo A1 y por el grupo B1 en el grupo carbonilo; asimismo, el compuesto A44-M2-B28 (entrada 1116 de la tabla III) representa una 1,4,5,6-tetrahydropirazolo[3,4-c]pirrolo[1,2-a]azepina (núcleo central M2), estando sustituida en la posición 3 del nitrógeno por el grupo A44 y por el grupo B28 en el grupo carbonilo.

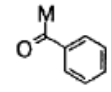
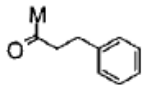

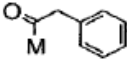
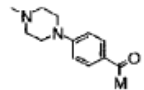
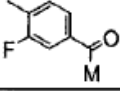

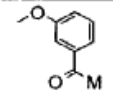

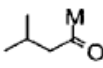


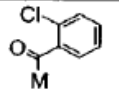
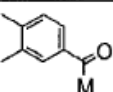

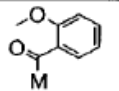
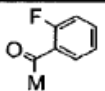

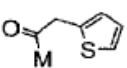
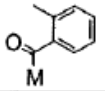
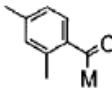

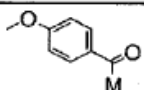
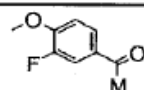
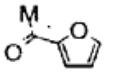
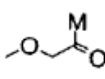
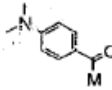
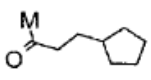
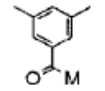
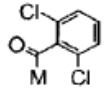
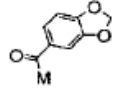
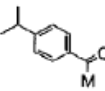
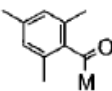
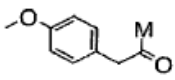
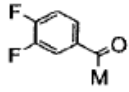
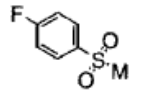
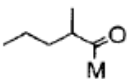

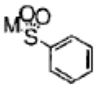
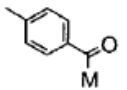
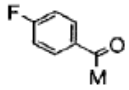



A1-M1-B1



A44-M2-B28

Tabla I - grupos A

Fragmento	Código	Fragmento	Código	Fragmento	Código
	A1		A15		A29
	A2		A16		A30
	A3		A17		A31
	A4		A18		A32
	A5		A19		A33
	A6		A20		A34
	A7		A21		A35
	A8		A22		A36
	A9		A23		A37
	A10		A24		A38
	A11		A25		A39
	A12		A26		A40
	A13		A27		A41
	A14		A28		A42

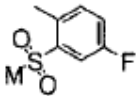
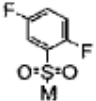

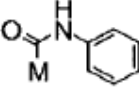
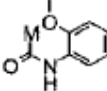
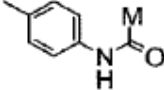
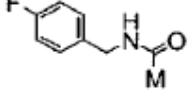
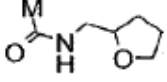
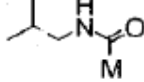

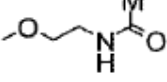
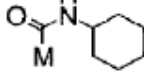

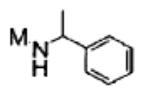
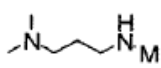
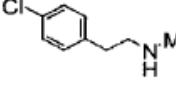
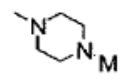
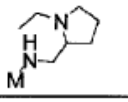
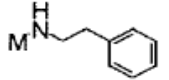
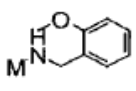
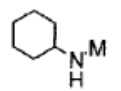
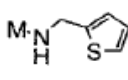


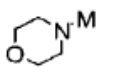



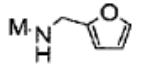


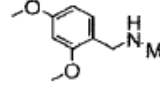
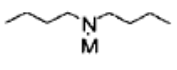
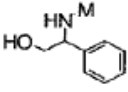

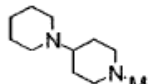

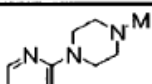
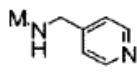
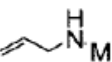
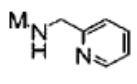
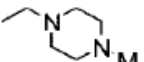
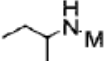
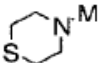

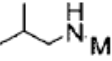
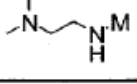
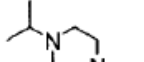

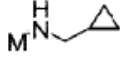
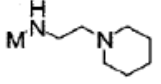
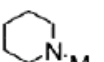
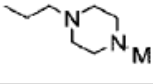
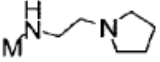
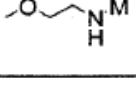
Fragmento	Código
	A43
	A44
	A45
	A46
	A47
	A48
	A49
	A50
	A51
	A52
	A53
	A54

Tabla II - grupos B

Fragmento	Código	Fragmento	Código
	B1		B12
	B2		B13
	B3		B14
	B4		B15
	B5		B16
	B6		B17
	B7		B18
	B8		B19
	B9		B20
	B10		B21
	B11		B22

Fragmento	Código	Fragmento	Código
	B23		B34
	B24		B35
	B25		B36
	B26		B37
	B27		B38
	B28		B39
	B29		B40
	B30		B41
	B31		B42
	B32		B43
	B33		

5

Preparación 1Preparación de 1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (IV, donde R^a es -CH₂-CH₃)

Una solución de 2,2,2-tricloro-1-(1H-pirrol-2-il)-etanona (25g, 0,12 mol) en etanol (200 mL) se trató con carbonato potásico (5g). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de este tiempo se filtró el residuo sólido y se concentró la disolución bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo (200 mL) y se lavó 2 veces con agua. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro para obtener un sólido amarillo pálido (18 g).

HPLC (Método 2): m/z 140,12 [M+H]⁺ @ Rt = 4,01 min 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29 (t, J=7,07 Hz, 3H) 4,23 (q, J=7,07 Hz, 2H) 6,04-6,25 (m, 1H) 6,65-6,86 (m, 1H) 7,00-7,06 (m, 1H) 11,83 (br. s., 1H)

Preparación 215 Preparación de 4-(tricloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (V, donde R^a es -CH₂-CH₃)

A una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato (18g, 0,12 mol) en DCM (200 mL) se le añadió AlCl₃ anhidro (40 g). Después de 10 minutos de agitación vigorosa se añadió por goteo una solución de cloruro de tricloro-acetilo (20 mL) en DCM (100 mL). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Se permitió a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente y se vertió en un vaso de 2L con HCl 6N helado dejándola con agitación durante 2 horas. Se extrajo el DCM y se lavó 2 veces con NaHCO₃ y agua. Se obtuvo un sólido oscuro que no se purificó. HPLC

20

(Método 2): m/z 282,45 [M-H] @ Rt = 6,55 min 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,32 (s, J=7,07 Hz, 3H) 4,30 (s, J=7,07 Hz, 2H) 7,26-7,40 (m, 1H) 7,85-8,09 (m, 1H) 13,06 (br. s., 1H)

Preparación 3

Preparación de 1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (VI, donde ambos R^a son -CH₂-CH₃)

- 5 A una disolución de 4-(tricloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (30 g, 0,12 mol) en etanol (250 mL) se añadió carbonato potásico (7 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de este tiempo se filtró el residuo sólido y se concentró la solución bajo vacío. Se añadió acetato de etilo (200 mL) y se lavó 2 veces con agua. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro para obtener un sólido marrón (28 g).

10 HPLC (Método 2): m/z 212,34 [M+H]⁺ @ Rt = 4,79 min 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,26 (t, J=7,07 Hz, 3H) 1,28 (t, J=7,07 Hz, 3H) 4,19 (q, J=7,11, 2H) 4,25 (q, J=7,07 Hz, 2H) 7,06 (dd, J=2,50, 1,65Hz, 1H) 7,54 (dd, J=3,35, 1,65 Hz, 1H) 12,50 (br. s., 1H)

Preparación 4

Preparación de 1-(3-cianopropil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (VII, dondeambos R^a son -CH₂-CH₃)

- 15 30 g de carbonato potásico (0,21 mol) y 17 mL de 4-bromo-butironitrilo (0,14 mol, d=1,3) se añadieron a 1H-pirrol-2,4-dicarboxilato (28g, 0,13 mol) disuelto en ACN. La reacción se dejó a reflujo durante una noche. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo lavándolo 2 veces con agua. El crudo se purificó en columna de gel de sílice (10p sílica) eluyente ciclohexano/acetato de etilo 7:3. Se obtuvieron 20 g de un sólido blanco.

20 HPLC (Método 2): m/z 296,51 [M+NH₄]⁺ @ Rt = 5,88 min. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,24 (t, J=7,07 Hz, 3H) 1,27 (t, J=7,07 Hz, 3H) 2,03 (m, 2H) 2,48 (t, J=7,19 Hz, 2H) 4,19 (q, J=7,07 Hz, 2H) 4,24 (q, J=7,07 Hz, 2H) 4,38 (q, J=7,19 Hz, 2H) 7,16 (d, J=1,95 Hz, 1H) 7,80 (d, J=1,83 Hz, 1H)

Preparación 5

Preparación de 7-ciano-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de etilo (VIII, donden es 0 y R^a es -CH₂-CH₃)

- 25 A 1-(3-cianopropil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (7 g) disuelto en THF anhidro (150 mL) se le añadió por goteo una solución de tertBuOK 1N en THF (50 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se dejó la reacción agitando. Después de 15 min se añadieron agua y ácido cítrico (pH \approx 5), después de 30 minutos de agitación vigorosa se extrajo la solución con 100 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y NaHCO₃ (pH \approx 10) y se secó en Na₂SO₄ anhidro. Se obtuvieron 5 g de un sólido blanco (rendimiento 87%). HPLC (Método 2): m/z 250,31 [M+NH₄]⁺ @ Rt = 4,23 min. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6)(mezcla de tautómeros de formas ceto/enólica en relación 56:44) δ ppm 1,26 (t, J=7,07 Hz, 3H 56%) 1,28 (t, J=7,07 Hz, 3H 44%) 2,62 (m, 2H) 4,06 (t, J=6,83 Hz, 2H 44%) 4,17 (q, J=7,07 Hz, 2H 56%) 4,20 (q, J=7,07 Hz, 2H 44%) 4,38 (dt, J=12,19 J=4,02 Hz, 2H 56%) 4,51 (dd, J=11,24 J=5,08 Hz, 1H 56%) 7,00 (d, J=1,59 Hz, 1H 44%) 7,23 (d, J=1,71, 1H 56%) 7,65 (d, J=1,59, 1H 44%) 7,85 (d, J=1,59, 1H 56%) 10,96 (s, 1H 44% OH enólico)

Ejemplo 1

Preparación de 3-amino-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-g]indolizina-8-carboxilato de etilo (I, donde n es 0, R1, R2 y R4 son hidrógeno y R3 es -O-CH₂-CH₃)

- 40 Se añadió una solución de hidrazina monohidrato (6,5 g, 130 mmol) y ácido acético (9g, 150 mmol) a 7-ciano-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato de etilo (12 g, 52 mmol) en etanol. La reacción se llevó a reflujo durante 62 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y NH₃. La fase orgánica se secó en Na₂SO₄. Se obtuvieron 10 g de un sólido amarillo pálido (rendimiento 78%).

HPLC (Método 2): m/z 247,25 [M+H]⁺ @ Rt = 3,17 min. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,25 (t, J=7,13 Hz, 3H) 2,69 (t, J=6,71 Hz, 2H) 4,05 (t, J=6,71 Hz, 2H) 4,05 (t, J=6,71 Hz, 2H) 4,17 (q, J=7,07, 2H) 4,40-5,13 (m, 2H) 6,48 (br. s., 2H) 7,49 (s, 1H) 11,49 (br. s., 1H)

Ejemplo 2

Preparación del compuesto 3-[(trifluoroacetil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-g]indolizina-8-carboxilato de etilo (I, donde n es 0, R1 es -COCF₃, R2 y R4 son hidrógeno y R3 es -O-CH₂-CH₃)

- 50 Se añadió TEA (11 g, 110 mmol) y TFAA (21 g, 100 mmol) al compuesto 3-amino-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-g]indolizina-8-carboxilato de etilo (5 g, 20,3 mmol) en DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró bajo vacío. Se añadió NH₃ diluido y MeOH al residuo y se agitó durante 1 hora. La solución se concentró, se añadieron 100 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 \times 100 mL). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro para obtener un sólido amarillo pálido (6,5 g, 92%).

LCMS (Método 2): m/z 343 [M+H]⁺ @ Rt = 4,75 min (100% según detección ELS).

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13,13 (s, 1H) 11,61 (s, 1H) 7,62 (s, 1H) 6,68 (s, 1H) 4,21 (q, J=7,07 Hz, 2H) 4,13 (t, J=6,83 Hz, 2H) 2,81 (t, J=6,77 Hz, 2H) 1,28 (t, J=7,13 Hz, 3H)

Preparación 6

ES 2 527 363 T3

Preparación de ácido 3-amino-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-g]indolizina-8-carboxílico en soporte sólido (XVII, donde n es 0)

5 Se añadió una solución de 3-[(trifluoroacetil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-g]indolizina-8-carboxilato (1,5 eq) y TEA (2 eq) en DCM (10 mL/g) a una resina de cloruro de tritilo poliestireno (Aldrich, carga 1,73 mmol/g) expandida en DCM. La mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se filtró la resina, se lavó con DMF (3×), DCM (3×), MeOH (3×), DCM, MeOH, DCM, MeOH, DCM (3×) y los cloruros no reaccionados se eliminaron lavando la resina con una solución de TEA/MeOH/DCM (1:2:7) (2×). Después se lavó la resina con DCM (3×), MeOH (3×), DCM (3×) y se secó bajo vacío. Habitualmente la carga está por encima del 90%: la carga calculada con el incremento de peso fue 1,00 mmol/g. La resina se utilizó entonces en la etapa siguiente.

10 La resina obtenida de la primera etapa se trató con una solución de NaOH (40 eq), H₂O (1 ml/12 mmol NaOH), THF (2 ml/12 mmol NaOH) y una cantidad mínima de MeOH para dar una solución homogénea.

Se dejó agitando la reacción durante 72 horas a 50 °C. Entonces, se filtró y se lavó secuencialmente con DMF (3×), MeOH (3×), agua, MeOH, DCM, MeOH, DCM (3×).

15 Después de una hidrólisis de comprobación (40% TFA en DCM r.t. 30 min) por LCMS (HPLC Método 2) m/z 219 [M+H]⁺ @ Rt 1,02 min (100% por detección ELS), se obtuvo el compuesto del título.

Preparación 7

Preparación de 1-(4-cianobutil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (VII, donde n es 1 y ambos R^a son -CH₂-CH₃)

20 Se añadieron 30 g de carbonato potásico (0,21 mol) y 16,5 mL de 5-bromo-pentanonitrilo (0,14 mol, d=1,377) a 1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (28 g, 0,13 mol) disuelto en ACN. La reacción se llevó a reflujo durante la noche. Entonces, se evaporó el disolvente bajo presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó 2 veces con agua. El crudo se purificó en columna de gel de sílica (10 µm sílica) eluyente ciclohexano/acetato de etilo 7:3. Se obtuvieron 20 g de un sólido blanco. HPLC (Método 2): m/z 293,51 [M+H]⁺ @ Rt = 5,61 min. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,23-1,34 (m, 6H) 1,42-1,56 (m, 2H) 1,73-1,85 (m, 2H) 3,27-3,28 (m, 2H) 4,16-4,30 (m, 4H) 4,36 (t, J=7,0 Hz, 2H) 7,17 (d, J=2,0 Hz, 1H) 7,83 (d, J=2,0 Hz, 1H).

Preparación 8

Preparación de 8-ciano-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirrol[1,2-a]azepina-2-carboxilato de etilo (VIII, donde n es 1 y R^a es -CH₂-CH₃)

30 Se añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, mediante goteo una solución de tertBuOK en THF (50 mL) a 1-(4-cianobutil)-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato de dietilo (7 g) disuelto en THF (150 mL). La reacción se dejó agitando y después de 15 minutos se añadieron agua y ácido cítrico (pH ≈ 5), después de 30 minutos de agitación vigorosa, se extrajo la solución con 100 mL de acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua y NaHCO₃ (pH ≈ 10) y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se obtuvieron 5 g de un sólido blanco (rendimiento 87%).

35 HPLC (Método 2): m/z 264 [M+NH₄]⁺ @ Rt = 4,6 min. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) (mezcla de tautómeros de formas ceto/enólica en relación 55:45) δ ppm 1,35 (t, J=7,07 Hz, 2H 45%) 4,51 (dt, J=12,19 J=4,02 Hz, 2H 55%) 4,57 (m, 1H 55%) 7,12 (d, J=1,59 Hz, 1H 45%) 7,17 (d, J=1,71, 1H 55%) 7,31 (d, J=1,59, 1H 45%) 7,70 (d, J=1,59, 1H 55%) 10,82 (s, 1H 45% OH enólico)

Ejemplo 3

Preparación de 3-amino-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[3,4-c]pirrolo[1,2-a]azepin-9-carboxilato de etilo (I, donde n es 1, R₁, R₂ y R₄ son hidrógeno, y R₃ es -O-CH₂-CH₃)

40 Se añadió una solución de hidrazina monohidrato (6,5 g, 130 mmol) y ácido acético (9 g, 150 mmol) a 8-ciano-9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirrol[1,2-a]azepin-2-carboxilato de etilo (12 g, 49 mmol) en etanol. La reacción se llevó a reflujo durante 62 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y NH₃. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄. Se obtuvieron 10 g de un sólido amarillo pálido (rendimiento 78%).

45 HPLC (Método 2): m/z 261,3 [M+H]⁺ @ Rt = 3,13 min. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3H) 2,54 (t, J=6,3 Hz, 2H) 4,17 (q, J=7,2 Hz, 2H) 4,10-4,23 (m, 2H) 4,44 (br. s., 1H) 6,82 (d, J=1,8 Hz, 1H) 7,43 (d, J=2,0 Hz, 1H) 11,70 (br. s., 1H)

Ejemplo 4

50 Preparación de 3-[(trifluoroacetil)amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[3,4-c]pirrolo[1,2-a]azepin-9-carboxilato de etilo (I, donde n es 1, R₁ es -COCF₃, R₂ y R₄ son hidrógeno, y R₃ es -O-CH₂-CH₃)

55 Se añadió TEA (11 g, 110 mmol) y TFAA (21 g, 100 mmol) al compuesto 3-amino-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[3,4-c]pirrolo[1,2-a]azepin-9-carboxilato de etilo (5 g, 19,2 mmol) en DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró bajo vacío. Se añadió NH₃ diluido y MeOH al residuo y se agitó durante 1 hora. Entonces, se concentró la solución. Se añadió 100 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro para obtener un sólido amarillo pálido (6,5 g, 92%).

LCMS (HPLC Método 2): m/z 357 [M+H]⁺ @ Rt = 4,76 min (100% mediante detección ELS).

1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3H) 1,94-2,05 (m, 2H) 2,54-2,60 (m, 2H) 4,16-4,21 (m, 2H)

4,21-4,24 (m, 2H) 7,02 (d, J=2,0 Hz, 1H) 7,53 (d, J=1,8 Hz, 1H) 11,27 (s, 1H) 12,96 (br. s., 1H)

Preparación 9

Preparación de ácido 3-amino-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[3,4-c]pirrolo[1,2-a]azepin-9-carboxílico (XVII, donde n es 1)

5 Se añadió una solución de 3-[(trifluoroacetil)amino]-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[3,4-c]pirrolo-[1,2-a]azepin-9-carboxilato de etilo (1,5 eq) y TEA (2 eq) en DCM (10 mL/g) a una resina de cloruro de tritilo poliestireno (Aldrich, carga 1,73 mmol/g) expandida en DCM. La mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se filtró la resina, se lavó con DMF (3×), DCM (3×), MeOH (3×), DCM, MeOH, DCM, MeOH, DCM (3×) y los cloruros no reaccionados se eliminaron lavando la resina con una solución de TEA/MeOH/DCM (1:2:7) (2×). Se lavó, entonces, la resina con DCM (3×), MeOH (3×), DCM (3×) y se secó bajo vacío. Habitualmente la carga está por encima del 10 90%: la carga calculada con el incremento de peso fue 1,00 mmol/g. La resina se utilizó, entonces, en la etapa siguiente.

La resina obtenida de la primera etapa se trató con una solución de NaOH (40 eq), H₂O (1 ml/12 mmol NaOH), THF (2 ml/12 mmol NaOH) y una cantidad mínima de MeOH para dar una solución homogénea.

15 Se dejó agitando la reacción durante 72 horas a 50 °C. Entonces, se filtró y se lavó secuencialmente con DMF (3×), MeOH (3×), agua, MeOH, DCM, MeOH, DCM (3×).

Después de una hidrólisis de comprobación (40% TFA en DCM r.t. 30 min) por LCMS (HPLC Método 2) m/z 233 [M+H]⁺ @ Rt 1,15 min (100% por detección ELS), se obtuvo el compuesto del título.

Ejemplo 6

Preparación de A5-M1-B36 (entrada 443, tabla III)

20 Se añadieron 1,5 eq de EDC, 1,5 eq de HOBT, 5 eq de TEA y 5 eq de alilamina al ácido 3-amino-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-g]indolizin-8-carboxílico ligado a resina (XVII, preparado como se describe en la preparación 6), suspendido en una solución de DCM/DMF 1:1 v/v. Se dejó agitando la suspensión durante 24 horas a temperatura ambiente. Se filtró la resina y se lavó con DMF (3×), DCM (3×), MeOH (3×), DCM, MeOH, DCM, MeOH, DCM (3×). Después de la hidrólisis (TFA/DCM 40%) se encontró el producto puro al 90% en LCMS.

25 A la resina resultante unida a 3-amino-N-prop-2-en-1-il-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-g]indolizin-8-carboxamida (carga 1 mmol/g)(XVIII) y suspendida en DCM, se le añadieron 5 eq. de cloruro de 2-cloro-benzoilo y 5,1 eq. de piridina. Se dejó agitando la suspensión durante la noche. Se filtró la resina y se lavó con DMF (3×), DCM (3×), MeOH (3×), DCM, MeOH, DCM, MeOH, DCM (3×). La 3-{bis[(2-clorofenil)carbonil]amino}-N-prop-2-en-1-il-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-g]indolizin-8-carboxamida resultante obtenida pero no aislada (XIX) se suspendió en una solución de 30 NaOH 1N en DMF (1:4 v/v) y se dejó agitando durante la noche a temperatura ambiente. Entonces, se lavó con DMF (3×), MeOH (3×), agua, MeOH, DCM, MeOH, DCM (3×). Después de la hidrólisis (TFA/DCM 40%) se recuperó y analizó el producto del título.

LCMS (HPLC Método 1A): m/z 392 [M+H]⁺ @ Rt 2,72 min (100% mediante detección UV:MS:CLND).

Ejemplo 7

35 Preparación de A42-M2-B42 (entrada 1187, tabla III)

Se añadieron 1,5 eq de EDC, 1,5 eq de HOBT, 5 eq de TEA y 5 eq de piperidina al ácido 3-amino-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[3,4-c]pirrolo[1,2-a]azepin-9-carboxílico ligado a resina (XVII, preparado como se describe en la preparación 9), suspendido en una solución de DCM/DMF 1:1 v/v. Se dejó la suspensión agitando durante 24 horas a temperatura ambiente. Se filtró la resina y se lavó con DMF (3×), DCM (3×), MeOH (3×), DCM, MeOH, DCM, MeOH, DCM (3×). Después de la hidrólisis de comprobación (TFA/DCM 40%) se encontró el producto puro al 90% en LCMS.

45 A la resina resultante ligada a (3-amino-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[3,4-c]pirrolo[1,2-a]azepin-9-il)(piperidin-1-il)metanona (carga 1 mmol/g)(XVIII) y suspendida en DCM, se le añadieron 5 eq. de cloruro de etanosulfonilo y 5,1 eq. de piridina. Se dejó agitando la suspensión durante 24 horas a temperatura ambiente. Se filtró la resina y se lavó con DMF (3×), DCM (3×), MeOH (3×), DCM, MeOH, DCM, MeOH, DCM (3×). Se detectó una mezcla del compuesto deseado y el derivado bis-sulfonilo.

50 A la mezcla de compuestos en resina (carga 1 mmol/g) se añadió una solución de 0,1 M TBAF en THF y se agitó durante 35 horas a temperatura ambiente. Después de ese tiempo se lavó la resina con DMF (3×), MeOH, DMF, MeOH, DCM, MeOH, DCM (3×). Después de la hidrólisis (TFA/DCM 40%) se recuperó y analizó el producto del título.

LCMS (HPLC Método 1A) m/z 396 [M+H]⁺ @ Rt 2,68 min (100% mediante detección UV:MS:CLND)

Ejemplo 8

Preparación de A47-M2-B27 (entrada 1526, tabla III)

55 Se añadieron 1,5 eq de EDC, 1,5 eq de HOBT, 5 eq de TEA y 5 eq de butan-2-amina racémica al ácido 3-amino-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[3,4-c]pirrolo[1,2-a]azepina-9-carboxílico ligado a resina (XVII, preparado como se describe en la preparación 9), suspendido en una solución de DCM/DMF 1:1 v/v. Se dejó la suspensión agitando durante 24 horas a temperatura ambiente. Se filtró la resina y se lavó con DMF (3×), DCM (3×), MeOH (3×), DCM,

ES 2 527 363 T3

MeOH, DCM, MeOH, DCM (3×). Después de la hidrólisis de comprobación (TFA/DCM 40%) se encontró el producto puro al 90% en LCMS.

5 A la resina resultante unida a 3-amino-N-(butan-2-il)-1,4,5,6-tetrahidropirazolo[3,4-c]pirrolo[1,2-a]azepin-9-carboxamida (carga 1 mmol/g)(XVIII) expandida en DCM, se le añadió TEA (10 eq) y 1-isocianato-2-metoxibenceno (10 eq) y se dejó agitando durante una noche a temperatura ambiente. Se filtró la resina y se lavó con DMF (3×), DCM (3×), MeOH (3×), DCM, MeOH, DCM, MeOH, DCM (3×). Después de la hidrólisis (TFA/DCM 40%) se recuperó y analizó el producto del título.

LCMS (HPLC Método 1A) m/z 437 [M+H]⁺ @ Rt 3,42 min (100% mediante detección UV:MS:CLND)

Ejemplo 9

10 Preparación de A1-M1-B1 (entrada 1, tabla III)

15 A una solución de 3-amino-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-g]indolizin-8-carboxilato de etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 1) en THF se añadieron 5 eq de TEA y más tarde 2,5 eq de cloruro de benzoilo. Se dejó agitando la suspensión durante 6 horas a temperatura ambiente. Un ensayo de LCMS reveló poli-acetilación. Se evaporó el disolvente y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2×). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se evaporó el disolvente y no se aisló el producto. A la mezcla poli-acetilada obtenida en la primera etapa se le añadió una solución de NaOH 2N. Se calentó la suspensión a 60°C hasta obtener una solución clara. Entonces, se añadió éter etílico y se separó la fase. Se añadió HCl 2N a la solución acuosa hasta alcanzar neutralidad. Se separó el precipitado formado y se secó bajo vacío. Se recuperó el ácido 3-[(fenilcarbonil)amino]-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-g]indolizin-8-carboxílico.

20 LCMS (HPLC Método 2) m/z 323 [M+H]⁺ @ Rt 1,35 min (100% mediante detección ELS). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 2,62 (t, J=6,7 Hz, 2H) 4,13 (t, J=6,7 Hz, 2H) 6,65 (d, J=1,2 Hz, 1H) 7,31 (d, J=8,2 Hz, 2H) 7,43 (d, J=1,7 Hz, 1H) 7,59 (t, J=7,19, 1H) 8,01 (d, J=8,6 Hz, 2H) 10,51 (s, 1H) 11,81 (br. s., 1H).

25 Se disolvieron 2 eq de EDC y 3 eq de HOBT·NH₄ en DMF con el derivado de ácido carboxílico resultante y se dejó agitando durante una noche a temperatura ambiente. Entonces, se añadió agua y acetato de etilo, se separaron las fases y el agua se extrajo una segunda vez con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron y evaporaron bajo vacío. El compuesto del título se purificó mediante HPLC preparativo.

LCMS m/z 339 [M+NH₄]⁺ @ Rt 2,87 min. 1H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm : 2,86 (t, J=6,8 Hz, 2H) 4,08 (t, J=6,7 Hz, 2H) 6,69 (d, J=1,6 Hz, 1H) 6,77 (br. S, 1H) 7,45 (d, J=1,5 Hz, 1H) 7,51-7,57 (m, 2H) 7,62 (t, J=7,3 Hz, 2H) 10,54 (s, 1H).

30 Siguiendo el procedimiento descrito en los ejemplos 1 a 9 y utilizando los reactivos adecuados según el proceso de la invención, se prepararon también los siguientes compuestos de la tabla III.

Tabla III

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1	A1-M1-B1	2	2.87	322
2	A2-M1-B1	2	2.97	336
3	A3-M1-B1	2	2.18	286
4	A1-M1-B2	2	2.45	407
5	A1-M1-B3	1A	1.91	405
6	A1-M1-B4	2	4.08	426
7	A1-M1-B5	2	3.98	404
8	A1-M1-B6	1A	2.54	350
9	A4-M1-B7	1A	2.52	372
10	A5-M1-B8	1A	2.85	410
11	A6-M1-B9	2	4.28	432
12	A7-M1-B10	2	3.63	384
13	A8-M1-B11	1B	6.6	452
14	A9-M1-B11	1B	6.1	424
15	A10-M1-B11	1B	7.13	454
16	A11-M1-B11	1B	6.43	478
17	A12-M1-B11	1B	6.43	478
18	A13-M1-B11	1B	6.7	428
19	A14-M1-B12	1B	5.62	440
20	A15-M1-B12	1B	5.7	454
21	A12-M1-B12	1B	5.34	470
22	A13-M1-B12	1B	5.63	420
23	A14-M1-B13	1B	6.19	474
24	A15-M1-B13	1B	6.26	488
25	A8-M1-B13	1B	6.09	478
26	A9-M1-B13	1B	5.53	450
27	A15-M1-B11	1B	6.74	462
28	A8-M1-B12	1B	5.49	444
29	A9-M1-B12	1B	4.84	416
30	A10-M1-B12	1B	6.24	446
31	A11-M1-B12	1B	5.29	470
32	A10-M1-B13	1B	6.71	480
33	A11-M1-B13	1B	5.9	504
34	A12-M1-B13	1B	5.94	504
35	A13-M1-B13	1B	6.22	454
36	A14-M1-B14	1B	3.31	447
37	A15-M1-B14	1B	3.3	461
38	A8-M1-B14	1B	3.12	451

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
39	A9-M1-B14	1B	2.65	423
40	A10-M1-B14	1B	3.86	453
41	A11-M1-B14	1B	3.02	477
42	A12-M1-B14	1B	3.06	477
43	A13-M1-B14	1B	3.18	427
44	A14-M1-B15	1B	5.55	456
45	A15-M1-B15	1B	5.62	470
46	A8-M1-B15	1B	5.42	460
47	A9-M1-B15	1B	4.75	432
48	A10-M1-B15	1B	6.15	462
49	A11-M1-B15	1B	5.21	486
50	A12-M1-B15	1B	5.26	486
51	A13-M1-B15	1B	5.55	436
52	A14-M1-B16	1B	5.28	432
53	A15-M1-B16	1B	5.35	446
54	A8-M1-B16	1B	5.13	436
55	A13-M1-B16	1B	5.26	412
56	A9-M1-B16	1B	4.41	408
57	A10-M1-B16	1B	5.94	438
58	A11-M1-B16	1B	4.93	462
59	A12-M1-B16	1B	4.97	462
60	A14-M1-B11	1B	6.67	448
61	A16-M1-B10	2	2.52	462
62	A16-M1-B17	2	2.82	476
63	A16-M1-B18	2	2	434
64	A16-M1-B19	2	2.3	448
65	A1-M1-B20	2	4.35	404
66	A1-M1-B21	2	4.53	472
67	A1-M1-B22	2	3.92	442
68	A1-M1-B23	2	4.9	438
69	A17-M1-B24	1A	2.08	449
70	A18-M1-B24	1A	2.39	453
71	A3-M1-B24	1A	1.67	383
72	A19-M1-B24	1A	2.5	447
73	A20-M1-B24	1A	1.96	437
74	A11-M1-B24	1A	1.96	463
75	A21-M1-B24	1A	2.04	433
76	A22-M1-B24	1A	2.03	449

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
77	A4-M1-B24	1A	1.92	399
78	A6-M1-B24	1A	2.17	449
79	A23-M1-B24	1A	1.52	387
80	A24-M1-B24	1A	2.58	447
81	A25-M1-B24	1A	2.86	461
82	A26-M1-B24	1A	2.26	455
83	A27-M1-B24	1A	1.7	385
84	A28-M1-B24	1A	2.07	437
85	A29-M1-B24	1A	1.46	357
86	A8-M1-B24	1A	2.08	437
87	A30-M1-B24	1A	2.37	451
88	A17-M1-B25	1A	2.18	443
89	A31-M1-B25	1A	2.06	456
90	A18-M1-B25	1A	2.51	447
91	A3-M1-B25	1A	1.75	377
92	A19-M1-B25	1A	2.58	441
93	A20-M1-B25	1A	2.07	431
94	A32-M1-B25	1A	1.67	414
95	A11-M1-B25	1A	2.08	457
96	A21-M1-B25	1A	2.14	427
97	A24-M1-B25	1A	2.67	441
98	A26-M1-B25	1A	2.37	449
99	A33-M1-B25	1A	1.95	393
100	A5-M1-B25	1A	2.12	447
101	A27-M1-B25	1A	1.79	379
102	A28-M1-B25	1A	2.2	431
103	A29-M1-B25	1A	1.52	351
104	A1-M1-B25	1A	2.07	413
105	A8-M1-B25	1A	2.2	431
106	A17-M1-B26	1A	2.32	443
107	A31-M1-B26	1A	2.19	456
108	A18-M1-B26	1A	2.65	447
109	A3-M1-B26	1A	1.87	377
110	A19-M1-B26	1A	2.73	441
111	A20-M1-B26	1A	2.19	431
112	A32-M1-B26	1A	1.78	414
113	A11-M1-B26	1A	2.2	457
114	A21-M1-B26	1A	2.29	427

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
115	A22-M1-B26	1A	2.29	443
116	A6-M1-B26	1A	2.4	443
117	A24-M1-B26	1A	2.83	441
118	A26-M1-B26	1A	2.55	449
119	A33-M1-B26	1A	2.09	393
120	A5-M1-B26	1A	2.25	447
121	A34-M1-B26	1A	1.76	365
122	A27-M1-B26	1A	1.91	379
123	A28-M1-B26	1A	2.33	431
124	A1-M1-B26	1A	2.18	413
125	A8-M1-B26	1A	2.35	431
126	A17-M1-B27	1A	3.01	408
127	A31-M1-B27	1A	2.89	421
128	A18-M1-B27	1A	3.37	412
129	A3-M1-B27	1A	2.6	342
130	A19-M1-B27	1A	3.39	406
131	A20-M1-B27	1A	2.92	396
132	A32-M1-B27	1A	2.43	379
133	A21-M1-B27	1A	3.03	392
134	A6-M1-B27	1A	3.1	408
135	A23-M1-B27	1A	2.34	346
136	A24-M1-B27	1A	3.46	406
137	A25-M1-B27	1A	3.69	420
138	A26-M1-B27	1A	3.27	414
139	A35-M1-B27	1A	3.32	406
140	A33-M1-B27	1A	2.83	358
141	A5-M1-B27	1A	2.99	412
142	A28-M1-B27	1A	3.06	396
143	A1-M1-B27	1A	2.92	378
144	A8-M1-B27	1A	3.08	396
145	A30-M1-B27	1A	3.36	410
146	A17-M1-B28	1A	3.11	420
147	A31-M1-B28	1A	3.02	433
148	A18-M1-B28	1A	3.45	424
149	A3-M1-B28	1A	2.73	354
150	A19-M1-B28	1A	3.48	418
151	A20-M1-B28	1A	3.04	408
152	A32-M1-B28	1A	2.58	391

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
153	A11-M1-B28	1A	3.04	434
154	A21-M1-B28	1A	3.14	404
155	A4-M1-B28	1A	3.08	370
156	A6-M1-B28	1A	3.21	420
157	A23-M1-B28	1A	2.48	358
158	A24-M1-B28	1A	3.55	418
159	A26-M1-B28	1A	3.37	426
160	A35-M1-B28	1A	3.4	418
161	A36-M1-B28	1A	3.15	438
162	A33-M1-B28	1A	2.94	370
163	A5-M1-B28	1A	3.1	424
164	A28-M1-B28	1A	3.16	408
165	A29-M1-B28	1A	2.44	328
166	A1-M1-B28	1A	3.03	390
167	A8-M1-B28	1A	3.19	408
168	A30-M1-B28	1A	3.46	422
169	A17-M1-B29	1A	2.12	423
170	A18-M1-B29	1A	2.44	427
171	A3-M1-B29	1A	1.69	357
172	A20-M1-B29	1A	2.01	411
173	A32-M1-B29	1A	1.63	394
174	A11-M1-B29	1A	2.03	437
175	A21-M1-B29	1A	2.07	407
176	A22-M1-B29	1A	2.1	423
177	A4-M1-B29	1A	1.98	373
178	A6-M1-B29	1A	2.23	423
179	A24-M1-B29	1A	2.62	421
180	A26-M1-B29	1A	2.32	429
181	A33-M1-B29	1A	1.91	373
182	A27-M1-B29	1A	1.75	359
183	A28-M1-B29	1A	2.13	411
184	A1-M1-B29	1A	2	393
185	A8-M1-B29	1A	2.13	411
186	A17-M1-B8	1A	2.87	406
187	A18-M1-B8	1A	3.24	410
188	A3-M1-B8	1A	2.44	340
189	A19-M1-B8	1A	3.27	404
190	A20-M1-B8	1A	2.79	394

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
191	A32-M1-B8	1A	2.3	377
192	A11-M1-B8	1A	2.79	420
193	A21-M1-B8	1A	2.88	390
194	A22-M1-B8	1A	2.85	406
195	A4-M1-B8	1A	2.79	356
196	A6-M1-B8	1A	2.97	406
197	A24-M1-B8	1A	3.35	404
198	A25-M1-B8	1A	3.57	418
199	A26-M1-B8	1A	3.14	412
200	A35-M1-B8	1A	3.17	404
201	A36-M1-B8	1A	2.92	424
202	A33-M1-B8	1A	2.68	356
203	A34-M1-B8	1A	2.32	328
204	A27-M1-B8	1A	2.51	342
205	A28-M1-B8	1A	2.93	394
206	A8-M1-B8	1A	2.95	394
207	A30-M1-B8	1A	3.23	408
208	A17-M1-B10	1A	2.82	394
209	A31-M1-B10	1A	2.67	407
210	A18-M1-B10	1A	3.18	398
211	A3-M1-B10	1A	2.37	328
212	A19-M1-B10	1A	3.23	392
213	A20-M1-B10	1A	2.72	382
214	A32-M1-B10	1A	2.22	365
215	A11-M1-B10	1A	2.73	408
216	A22-M1-B10	1A	2.78	394
217	A6-M1-B10	1A	2.92	394
218	A24-M1-B10	1A	3.31	392
219	A25-M1-B10	1A	3.55	406
220	A26-M1-B10	1A	3.08	400
221	A35-M1-B10	1A	3.13	392
222	A36-M1-B10	1A	2.86	412
223	A33-M1-B10	1A	2.6	344
224	A5-M1-B10	1A	2.78	398
225	A27-M1-B10	1A	2.44	330
226	A28-M1-B10	1A	2.87	382
227	A1-M1-B10	1A	2.71	364
228	A8-M1-B10	1A	2.88	382

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
229	A30-M1-B10	1A	3.17	396
230	A17-M1-B17	1A	3.07	408
231	A31-M1-B17	1A	2.95	421
232	A18-M1-B17	1A	3.41	412
233	A3-M1-B17	1A	2.65	342
234	A19-M1-B17	1A	3.43	406
235	A20-M1-B17	1A	2.97	396
236	A32-M1-B17	1A	2.5	379
237	A11-M1-B17	1A	2.97	422
238	A21-M1-B17	1A	3.07	392
239	A4-M1-B17	1A	2.98	358
240	A6-M1-B17	1A	3.15	408
241	A24-M1-B17	1A	3.5	406
242	A25-M1-B17	1A	3.72	420
243	A26-M1-B17	1A	3.33	414
244	A36-M1-B17	1A	3.1	426
245	A33-M1-B17	1A	2.88	358
246	A5-M1-B17	1A	3.04	412
247	A27-M1-B17	1A	2.7	344
248	A28-M1-B17	1A	3.11	396
249	A1-M1-B17	1A	2.96	378
250	A8-M1-B17	1A	3.13	396
251	A30-M1-B17	1A	3.4	410
252	A17-M1-B30	1A	2.7	392
253	A31-M1-B30	1A	2.52	405
254	A19-M1-B30	1A	3.11	390
255	A20-M1-B30	1A	2.58	380
256	A32-M1-B30	1A	2.08	363
257	A21-M1-B30	1A	2.68	376
258	A22-M1-B30	1A	2.65	392
259	A4-M1-B30	1A	2.58	342
260	A24-M1-B30	1A	3.19	390
261	A25-M1-B30	1A	3.45	404
262	A26-M1-B30	1A	2.96	398
263	A35-M1-B30	1A	3.01	390
264	A36-M1-B30	1A	2.72	410
265	A33-M1-B30	1A	2.46	342
266	A5-M1-B30	1A	2.65	396

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
267	A28-M1-B30	1A	2.73	380
268	A1-M1-B30	1A	2.57	362
269	A8-M1-B30	1A	2.74	380
270	A30-M1-B30	1A	3.06	394
271	A17-M1-B3	1A	2.04	435
272	A31-M1-B3	1A	1.93	448
273	A18-M1-B3	1A	2.38	439
274	A3-M1-B3	1A	1.62	369
275	A37-M1-B3	1A	2.14	448
276	A19-M1-B3	1A	2.47	433
277	A20-M1-B3	1A	1.92	423
278	A32-M1-B3	1A	1.55	406
279	A11-M1-B3	1A	1.94	449
280	A21-M1-B3	1A	2.01	419
281	A22-M1-B3	1A	2	435
282	A4-M1-B3	1A	1.88	385
283	A6-M1-B3	1A	2.13	435
284	A24-M1-B3	1A	2.55	433
285	A25-M1-B3	1A	2.85	447
286	A26-M1-B3	1A	2.23	441
287	A36-M1-B3	1A	2.07	453
288	A34-M1-B3	1A	1.53	357
289	A27-M1-B3	1A	1.65	371
290	A28-M1-B3	1A	2.04	423
291	A29-M1-B3	1A	1.41	343
292	A8-M1-B3	1A	2.05	423
293	A30-M1-B3	1A	2.39	437
294	A17-M1-B7	1A	2.63	422
295	A31-M1-B7	1A	2.46	435
296	A3-M1-B7	1A	2.17	356
297	A19-M1-B7	1A	3.06	420
298	A20-M1-B7	1A	2.52	410
299	A32-M1-B7	1A	2.04	393
300	A11-M1-B7	1A	2.54	436
301	A21-M1-B7	1A	2.62	406
302	A22-M1-B7	1A	2.6	422
303	A6-M1-B7	1A	2.74	422
304	A24-M1-B7	1A	3.13	420

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
305	A25-M1-B7	1A	3.39	434
306	A26-M1-B7	1A	2.89	428
307	A35-M1-B7	1A	2.95	420
308	A36-M1-B7	1A	2.67	440
309	A33-M1-B7	1A	2.42	372
310	A5-M1-B7	1A	2.58	426
311	A34-M1-B7	1A	2.06	344
312	A27-M1-B7	1A	2.23	358
313	A28-M1-B7	1A	2.68	410
314	A29-M1-B7	1A	1.89	330
315	A8-M1-B7	1A	2.69	410
316	A30-M1-B7	1A	3	424
317	A17-M1-B31	1A	2.24	463
318	A31-M1-B31	1A	2.13	476
319	A18-M1-B31	1A	2.51	467
320	A3-M1-B31	1A	1.84	397
321	A19-M1-B31	1A	2.63	461
322	A20-M1-B31	1A	2.11	451
323	A32-M1-B31	1A	1.76	434
324	A11-M1-B31	1A	2.14	477
325	A21-M1-B31	1A	2.22	447
326	A22-M1-B31	1A	2.2	463
327	A4-M1-B31	1A	2.11	413
328	A24-M1-B31	1A	2.71	461
329	A26-M1-B31	1A	2.43	469
330	A33-M1-B31	1A	2.04	413
331	A5-M1-B31	1A	2.17	467
332	A27-M1-B31	1A	1.88	399
333	A28-M1-B31	1A	2.26	451
334	A29-M1-B31	1A	1.62	371
335	A1-M1-B31	1A	2.13	433
336	A8-M1-B31	1A	2.26	451
337	A17-M1-B32	1A	2.11	463
338	A31-M1-B32	1A	2	476
339	A18-M1-B32	1A	2.41	467
340	A37-M1-B32	1A	2.21	476
341	A19-M1-B32	1A	2.52	461
342	A20-M1-B32	1A	2	451

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
343	A32-M1-B32	1A	1.63	434
344	A11-M1-B32	1A	2.03	477
345	A21-M1-B32	1A	2.09	447
346	A4-M1-B32	1A	1.98	413
347	A6-M1-B32	1A	2.2	463
348	A24-M1-B32	1A	2.6	461
349	A25-M1-B32	1A	2.88	475
350	A26-M1-B32	1A	2.3	469
351	A35-M1-B32	1A	2.4	461
352	A36-M1-B32	1A	2.13	481
353	A33-M1-B32	1A	1.89	413
354	A5-M1-B32	1A	2.02	467
355	A27-M1-B32	1A	1.75	399
356	A28-M1-B32	1A	2.12	451
357	A1-M1-B32	1A	2	433
358	A8-M1-B32	1A	2.12	451
359	A30-M1-B32	1A	2.44	465
360	A17-M1-B33	1A	2.62	410
361	A31-M1-B33	1A	2.44	423
362	A3-M1-B33	1A	2.15	344
363	A19-M1-B33	1A	3.05	408
364	A20-M1-B33	1A	2.51	398
365	A32-M1-B33	1A	2.01	381
366	A11-M1-B33	1A	2.51	424
367	A21-M1-B33	1A	2.61	394
368	A22-M1-B33	1A	2.59	410
369	A4-M1-B33	1A	2.5	360
370	A24-M1-B33	1A	3.13	408
371	A25-M1-B33	1A	3.39	422
372	A26-M1-B33	1A	2.89	416
373	A35-M1-B33	1A	2.93	408
374	A36-M1-B33	1A	2.65	428
375	A33-M1-B33	1A	2.39	360
376	A5-M1-B33	1A	2.57	414
377	A27-M1-B33	1A	2.22	346
378	A28-M1-B33	1A	2.66	398
379	A1-M1-B33	1A	2.5	380
380	A8-M1-B33	1A	2.67	398

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
381	A30-M1-B33	1A	3	412
382	A17-M1-B34	1A	2.16	503
383	A31-M1-B34	1A	2.05	516
384	A18-M1-B34	1A	2.48	507
385	A3-M1-B34	1A	1.77	437
386	A19-M1-B34	1A	2.57	501
387	A20-M1-B34	1A	2.05	491
388	A32-M1-B34	1A	1.7	474
389	A11-M1-B34	1A	2.08	517
390	A21-M1-B34	1A	2.14	487
391	A22-M1-B34	1A	2.14	503
392	A4-M1-B34	1A	2.04	453
393	A6-M1-B34	1A	2.26	503
394	A24-M1-B34	1A	2.63	501
395	A25-M1-B34	1A	2.9	515
396	A26-M1-B34	1A	2.36	509
397	A35-M1-B34	1A	2.44	501
398	A36-M1-B34	1A	2.19	521
399	A33-M1-B34	1A	1.95	453
400	A5-M1-B34	1A	2.11	507
401	A27-M1-B34	1A	1.87	439
402	A28-M1-B34	1A	2.18	491
403	A29-M1-B34	1A	1.57	411
404	A8-M1-B34	1A	2.15	491
405	A30-M1-B34	1A	2.49	505
406	A17-M1-B35	1A	2.29	498
407	A31-M1-B35	1A	2.18	511
408	A18-M1-B35	1A	2.6	502
409	A37-M1-B35	1A	2.38	511
410	A19-M1-B35	1A	2.65	496
411	A32-M1-B35	1A	1.83	469
412	A11-M1-B35	1A	2.19	512
413	A22-M1-B35	1A	2.25	498
414	A4-M1-B35	1A	2.17	448
415	A6-M1-B35	1A	2.38	498
416	A25-M1-B35	1A	3.01	510
417	A26-M1-B35	1A	2.48	504
418	A35-M1-B35	1A	2.55	496

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
419	A36-M1-B35	1A	2.32	516
420	A5-M1-B35	1A	2.24	502
421	A27-M1-B35	1A	1.94	434
422	A28-M1-B35	1A	2.31	486
423	A29-M1-B35	1A	1.69	406
424	A1-M1-B35	1A	2.18	468
425	A8-M1-B35	1A	2.31	486
426	A30-M1-B35	1A	2.63	500
427	A17-M1-B36	1A	2.76	392
428	A31-M1-B36	1A	2.6	405
429	A18-M1-B36	1A	3.13	396
430	A3-M1-B36	1A	2.29	326
431	A19-M1-B36	1A	3.17	390
432	A32-M1-B36	1A	2.15	363
433	A11-M1-B36	1A	2.66	406
434	A21-M1-B36	1A	2.77	376
435	A22-M1-B36	1A	2.73	392
436	A6-M1-B36	1A	2.85	392
437	A24-M1-B36	1A	3.26	390
438	A25-M1-B36	1A	3.5	404
439	A26-M1-B36	1A	3.03	398
440	A35-M1-B36	1A	3.08	390
441	A36-M1-B36	1A	2.8	410
442	A33-M1-B36	1A	2.54	342
443	A5-M1-B36	1A	2.72	396
444	A34-M1-B36	1A	2.17	314
445	A27-M1-B36	1A	2.35	328
446	A28-M1-B36	1A	2.81	380
447	A1-M1-B36	1A	2.64	362
448	A8-M1-B36	1A	2.81	380
449	A30-M1-B36	1A	3.13	394
450	A17-M1-B37	1A	2.05	449
451	A31-M1-B37	1A	1.94	462
452	A18-M1-B37	1A	2.35	453
453	A3-M1-B37	1A	1.64	383
454	A19-M1-B37	1A	2.43	447
455	A20-M1-B37	1A	1.93	437
456	A32-M1-B37	1A	1.57	420

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
457	A11-M1-B37	1A	1.96	463
458	A21-M1-B37	1A	2.02	433
459	A22-M1-B37	1A	2.04	449
460	A4-M1-B37	1A	1.9	399
461	A6-M1-B37	1A	2.14	449
462	A24-M1-B37	1A	2.56	447
463	A25-M1-B37	1A	2.78	461
464	A26-M1-B37	1A	2.24	455
465	A36-M1-B37	1A	2.05	467
466	A33-M1-B37	1A	1.84	399
467	A5-M1-B37	1A	1.98	453
468	A27-M1-B37	1A	1.68	385
469	A28-M1-B37	1A	2.05	437
470	A29-M1-B37	1A	1.45	357
471	A8-M1-B37	1A	2.05	437
472	A30-M1-B37	1A	2.37	451
473	A17-M1-B38	1A	2.97	438
474	A31-M1-B38	1A	2.85	451
475	A3-M1-B38	1A	2.56	372
476	A19-M1-B38	1A	3.37	436
477	A20-M1-B38	1A	2.88	426
478	A32-M1-B38	1A	2.4	409
479	A11-M1-B38	1A	2.88	452
480	A21-M1-B38	1A	2.98	422
481	A22-M1-B38	1A	2.95	438
482	A4-M1-B38	1A	2.9	388
483	A6-M1-B38	1A	3.07	438
484	A24-M1-B38	1A	3.44	436
485	A25-M1-B38	1A	3.66	450
486	A26-M1-B38	1A	3.24	444
487	A35-M1-B38	1A	3.27	436
488	A36-M1-B38	1A	3.02	456
489	A5-M1-B38	1A	2.95	442
490	A27-M1-B38	1A	2.62	374
491	A28-M1-B38	1A	3.03	426
492	A1-M1-B38	1A	2.88	408
493	A8-M1-B38	1A	3.05	426
494	A30-M1-B38	1A	3.33	440

Entrada	Compuest o	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
495	A17-M1-B39	1A	3.09	408
496	A31-M1-B39	1A	2.99	421
497	A3-M1-B39	1A	2.7	342
498	A19-M1-B39	1A	3.46	406
499	A20-M1-B39	1A	3	396
500	A32-M1-B39	1A	2.53	379
501	A11-M1-B39	1A	3.01	422
502	A21-M1-B39	1A	3.11	392
503	A22-M1-B39	1A	3.06	408
504	A4-M1-B39	1A	3.04	358
505	A6-M1-B39	1A	3.19	408
506	A24-M1-B39	1A	3.54	406
507	A25-M1-B39	1A	3.75	420
508	A26-M1-B39	1A	3.36	414
509	A35-M1-B39	1A	3.38	406
510	A36-M1-B39	1A	3.13	426
511	A33-M1-B39	1A	2.92	358
512	A5-M1-B39	1A	3.07	412
513	A34-M1-B39	1A	2.57	330
514	A27-M1-B39	1A	2.75	344
515	A28-M1-B39	1A	3.15	396
516	A1-M1-B39	1A	3	378
517	A8-M1-B39	1A	3.16	396
518	A30-M1-B39	1A	3.43	410
519	A17-M1-B40	1A	2.09	463
520	A31-M1-B40	1A	1.97	476
521	A3-M1-B40	1A	1.68	397
522	A19-M1-B40	1A	2.49	461
523	A20-M1-B40	1A	1.96	451
524	A32-M1-B40	1A	1.62	434
525	A11-M1-B40	1A	2	477
526	A21-M1-B40	1A	2.07	447
527	A22-M1-B40	1A	2.07	463
528	A4-M1-B40	1A	1.94	413
529	A6-M1-B40	1A	2.18	463
530	A24-M1-B40	1A	2.57	461
531	A25-M1-B40	1A	2.85	475
532	A26-M1-B40	1A	2.29	469

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
533	A35-M1-B40	1A	2.37	461
534	A36-M1-B40	1A	2.12	481
535	A33-M1-B40	1A	1.87	413
536	A5-M1-B40	1A	2.02	467
537	A34-M1-B40	1A	1.6	385
538	A27-M1-B40	1A	1.73	399
539	A28-M1-B40	1A	2.1	451
540	A29-M1-B40	1A	1.49	371
541	A1-M1-B40	1A	1.97	433
542	A8-M1-B40	1A	2.11	451
543	A30-M1-B40	1A	2.42	465
544	A17-M1-B41	1A	2.92	406
545	A31-M1-B41	1A	2.78	419
546	A18-M1-B41	1A	3.28	410
547	A3-M1-B41	1A	2.49	340
548	A19-M1-B41	1A	3.31	404
549	A20-M1-B41	1A	2.83	394
550	A32-M1-B41	1A	2.33	377
551	A11-M1-B41	1A	2.82	420
552	A21-M1-B41	1A	2.93	390
553	A22-M1-B41	1A	2.88	406
554	A4-M1-B41	1A	2.85	356
555	A6-M1-B41	1A	3.02	406
556	A24-M1-B41	1A	3.39	404
557	A25-M1-B41	1A	3.61	418
558	A26-M1-B41	1A	3.19	412
559	A35-M1-B41	1A	3.22	404
560	A33-M1-B41	1A	2.72	356
561	A5-M1-B41	1A	2.89	410
562	A27-M1-B41	1A	2.56	342
563	A28-M1-B41	1A	2.98	394
564	A1-M1-B41	1A	2.82	376
565	A30-M1-B41	1A	3.27	408
566	A17-M1-B42	1A	3.14	420
567	A18-M1-B42	1A	3.5	424
568	A19-M1-B42	1A	3.51	418
569	A32-M1-B42	1A	2.6	391
570	A11-M1-B42	1A	3.06	434

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
571	A22-M1-B42	1A	3.11	420
572	A4-M1-B42	1A	3.09	370
573	A24-M1-B42	1A	3.58	418
574	A25-M1-B42	1A	3.79	432
575	A26-M1-B42	1A	3.41	426
576	A35-M1-B42	1A	3.43	418
577	A36-M1-B42	1A	3.18	438
578	A5-M1-B42	1A	3.12	424
579	A34-M1-B42	1A	2.63	342
580	A27-M1-B42	1A	2.81	356
581	A28-M1-B42	1A	3.21	408
582	A1-M1-B42	1A	3.06	390
583	A8-M1-B42	1A	3.22	408
584	A30-M1-B42	1A	3.48	422
585	A17-M1-B6	1A	2.66	380
586	A31-M1-B6	1A	2.49	393
587	A18-M1-B6	1A	3.04	384
588	A3-M1-B6	1A	2.19	314
589	A19-M1-B6	1A	3.09	378
590	A20-M1-B6	1A	2.55	368
591	A32-M1-B6	1A	2.04	351
592	A11-M1-B6	1A	2.55	394
593	A6-M1-B6	1A	2.76	380
594	A24-M1-B6	1A	3.17	378
595	A25-M1-B6	1A	3.43	392
596	A26-M1-B6	1A	2.92	386
597	A35-M1-B6	1A	2.98	378
598	A36-M1-B6	1A	2.69	398
599	A33-M1-B6	1A	2.42	330
600	A5-M1-B6	1A	2.62	384
601	A28-M1-B6	1A	2.7	368
602	A8-M1-B6	1A	2.71	368
603	A30-M1-B6	1A	3.04	382
604	A17-M1-B43	1A	2.16	449
605	A18-M1-B43	1A	2.47	453
606	A19-M1-B43	1A	2.58	447
607	A32-M1-B43	1A	1.68	420
608	A11-M1-B43	1A	2.05	463

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
609	A21-M1-B43	1A	2.13	433
610	A22-M1-B43	1A	2.14	449
611	A6-M1-B43	1A	2.26	449
612	A24-M1-B43	1A	2.65	447
613	A26-M1-B43	1A	2.35	455
614	A33-M1-B43	1A	1.94	399
615	A5-M1-B43	1A	2.1	453
616	A28-M1-B43	1A	2.18	437
617	A1-M1-B43	1A	2.05	419
618	A8-M1-B43	1A	2.17	437
619	A38-M1-B41	3	4.82	444
620	A39-M1-B8	3	5.21	418
621	A39-M1-B34	3	4.52	515
622	A14-M2-B11	2	6.05	462
623	A15-M2-B11	2	5.97	476
624	A8-M2-B11	2	6	466
625	A9-M2-B11	2	5.27	438
626	A14-M2-B12	2	5.03	454
627	A15-M2-B12	2	4.93	468
628	A9-M2-B12	2	4.27	430
629	A16-M2-B12	2	3.45	538
630	A9-M2-B13	2	4.67	464
631	A14-M2-B15	2	4.9	470
632	A8-M2-B15	2	4.77	474
633	A9-M2-B15	2	4.18	446
634	A16-M2-B15	2	3.4	554
635	A14-M2-B19	2	3.93	378
636	A8-M2-B19	2	3.87	382
637	A9-M2-B19	2	3.08	354
638	A16-M2-B19	2	2.53	462
639	A26-M2-B43	1A	2.43	469
640	A17-M2-B24	1A	2.145	463
641	A19-M2-B24	1A	2.55	461
642	A32-M2-B24	1A	1.635	434
643	A11-M2-B24	1A	2.045	477
644	A4-M2-B24	1A	1.99	413
645	A6-M2-B24	1A	2.25	463
646	A24-M2-B24	1A	2.615	461

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
647	A25-M2-B24	1A	2.91	475
648	A28-M2-B24	1A	2.18	451
649	A29-M2-B24	1A	1.505	371
650	A8-M2-B24	1A	2.18	451
651	A30-M2-B24	1A	2.495	465
652	A17-M2-B25	1A	2.24	457
653	A18-M2-B25	1A	2.59	461
654	A3-M2-B25	1A	1.82	391
655	A19-M2-B25	1A	2.67	455
656	A20-M2-B25	1A	2.14	445
657	A32-M2-B25	1A	1.725	428
658	A21-M2-B25	1A	2.21	441
659	A4-M2-B25	1A	2.11	407
660	A6-M2-B25	1A	2.34	457
661	A26-M2-B25	1A	2.48	463
662	A33-M2-B25	1A	2.04	407
663	A34-M2-B25	1A	1.715	379
664	A28-M2-B25	1A	2.265	445
665	A1-M2-B25	1A	2.13	427
666	A8-M2-B25	1A	2.27	445
667	A17-M2-B26	1A	2.4	457
668	A31-M2-B26	1A	2.285	470
669	A18-M2-B26	1A	2.76	461
670	A3-M2-B26	1A	1.95	391
671	A19-M2-B26	1A	2.84	455
672	A20-M2-B26	1A	2.31	445
673	A32-M2-B26	1A	1.855	428
674	A11-M2-B26	1A	2.31	471
675	A21-M2-B26	1A	2.39	441
676	A6-M2-B26	1A	2.51	457
677	A24-M2-B26	1A	2.905	455
678	A26-M2-B26	1A	2.645	463
679	A33-M2-B26	1A	2.18	407
680	A5-M2-B26	1A	2.36	461
681	A28-M2-B26	1A	2.44	445
682	A1-M2-B26	1A	2.285	427
683	A8-M2-B26	1A	2.445	445
684	A17-M2-B27	1A	3.09	422

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
685	A31-M2-B27	1A	2.96	435
686	A18-M2-B27	1A	3.42	426
687	A19-M2-B27	1A	3.45	420
688	A20-M2-B27	1A	3.02	410
689	A32-M2-B27	1A	2.51	393
690	A11-M2-B27	1A	2.99	436
691	A22-M2-B27	1A	3.05	422
692	A6-M2-B27	1A	3.17	422
693	A24-M2-B27	1A	3.53	420
694	A25-M2-B27	1A	3.75	434
695	A26-M2-B27	1A	3.35	428
696	A35-M2-B27	1A	3.37	420
697	A36-M2-B27	1A	3.11	440
698	A5-M2-B27	1A	3.08	426
699	A27-M2-B27	1A	2.73	358
700	A28-M2-B27	1A	3.14	410
701	A1-M2-B27	1A	2.99	392
702	A8-M2-B27	1A	3.15	410
703	A30-M2-B27	1A	3.41	424
704	A17-M2-B28	1A	3.18	434
705	A31-M2-B28	1A	3.085	447
706	A18-M2-B28	1A	3.52	438
707	A19-M2-B28	1A	3.54	432
708	A20-M2-B28	1A	3.13	422
709	A32-M2-B28	1A	2.63	405
710	A11-M2-B28	1A	3.1	448
711	A21-M2-B28	1A	3.19	418
712	A22-M2-B28	1A	3.14	434
713	A24-M2-B28	1A	3.61	432
714	A25-M2-B28	1A	3.82	446
715	A26-M2-B28	1A	3.44	440
716	A35-M2-B28	1A	3.46	432
717	A33-M2-B28	1A	3.04	384
718	A5-M2-B28	1A	3.18	438
719	A28-M2-B28	1A	3.245	422
720	A1-M2-B28	1A	3.09	404
721	A8-M2-B28	1A	3.25	422
722	A30-M2-B28	1A	3.51	436

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
723	A17-M2-B29	1A	2.18	437
724	A3-M2-B29	1A	1.76	371
725	A19-M2-B29	1A	2.59	435
726	A32-M2-B29	1A	1.675	408
727	A11-M2-B29	1A	2.09	451
728	A26-M2-B29	1A	2.4	443
729	A28-M2-B29	1A	2.21	425
730	A8-M2-B29	1A	2.205	425
731	A17-M2-B8	1A	2.95	420
732	A31-M2-B8	1A	2.815	433
733	A3-M2-B8	1A	2.52	354
734	A19-M2-B8	1A	3.33	418
735	A20-M2-B8	1A	2.88	408
736	A32-M2-B8	1A	2.37	391
737	A11-M2-B8	1A	2.86	434
738	A21-M2-B8	1A	2.95	404
739	A22-M2-B8	1A	2.91	420
740	A4-M2-B8	1A	2.86	370
741	A24-M2-B8	1A	3.4	418
742	A25-M2-B8	1A	3.63	432
743	A26-M2-B8	1A	3.22	426
744	A35-M2-B8	1A	3.24	418
745	A36-M2-B8	1A	2.98	438
746	A33-M2-B8	1A	2.78	370
747	A5-M2-B8	1A	2.94	424
748	A27-M2-B8	1A	2.58	356
749	A28-M2-B8	1A	3.01	408
750	A1-M2-B8	1A	2.85	390
751	A8-M2-B8	1A	3.02	408
752	A30-M2-B8	1A	3.295	422
753	A17-M2-B10	1A	2.895	408
754	A31-M2-B10	1A	2.74	421
755	A18-M2-B10	1A	3.27	412
756	A19-M2-B10	1A	3.3	406
757	A20-M2-B10	1A	2.82	396
758	A32-M2-B10	1A	2.28	379
759	A11-M2-B10	1A	2.8	422
760	A24-M2-B10	1A	3.37	406

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
761	A26-M2-B10	1A	3.17	414
762	A35-M2-B10	1A	3.2	406
763	A33-M2-B10	1A	2.72	358
764	A5-M2-B10	1A	2.88	412
765	A28-M2-B10	1A	2.95	396
766	A8-M2-B10	1A	2.96	396
767	A30-M2-B10	1A	3.26	410
768	A17-M2-B17	1A	3.1	422
769	A31-M2-B17	1A	2.99	435
770	A18-M2-B17	1A	3.455	426
771	A3-M2-B17	1A	2.71	356
772	A32-M2-B17	1A	2.55	393
773	A11-M2-B17	1A	3.03	436
774	A21-M2-B17	1A	3.12	406
775	A22-M2-B17	1A	3.07	422
776	A4-M2-B17	1A	3.055	372
777	A6-M2-B17	1A	3.195	422
778	A24-M2-B17	1A	3.54	420
779	A26-M2-B17	1A	3.37	428
780	A35-M2-B17	1A	3.38	420
781	A36-M2-B17	1A	3.13	440
782	A5-M2-B17	1A	3.1	426
783	A27-M2-B17	1A	2.76	358
784	A28-M2-B17	1A	3.17	410
785	A8-M2-B17	1A	3.18	410
786	A30-M2-B17	1A	3.45	424
787	A17-M2-B30	1A	2.79	406
788	A31-M2-B30	1A	2.61	419
789	A18-M2-B30	1A	3.16	410
790	A19-M2-B30	1A	3.2	404
791	A32-M2-B30	1A	2.15	377
792	A11-M2-B30	1A	2.67	420
793	A4-M2-B30	1A	2.67	356
794	A6-M2-B30	1A	2.86	406
795	A24-M2-B30	1A	3.27	404
796	A25-M2-B30	1A	3.53	418
797	A26-M2-B30	1A	3.05	412
798	A35-M2-B30	1A	3.09	404

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
799	A33-M2-B30	1A	2.58	356
800	A27-M2-B30	1A	2.37	342
801	A28-M2-B30	1A	2.84	394
802	A30-M2-B30	1A	3.135	408
803	A17-M2-B3	1A	2.12	449
804	A31-M2-B3	1A	1.99	462
805	A18-M2-B3	1A	2.42	453
806	A3-M2-B3	1A	1.69	383
807	A37-M2-B3	1A	2.24	462
808	A19-M2-B3	1A	2.52	447
809	A32-M2-B3	1A	1.61	420
810	A11-M2-B3	1A	2.03	463
811	A21-M2-B3	1A	2.075	433
812	A24-M2-B3	1A	2.61	447
813	A25-M2-B3	1A	2.87	461
814	A26-M2-B3	1A	2.315	455
815	A33-M2-B3	1A	1.92	399
816	A5-M2-B3	1A	2.05	453
817	A34-M2-B3	1A	1.59	371
818	A27-M2-B3	1A	1.715	385
819	A28-M2-B3	1A	2.13	437
820	A29-M2-B3	1A	1.47	357
821	A1-M2-B3	1A	2.01	419
822	A8-M2-B3	1A	2.125	437
823	A17-M2-B7	1A	2.715	436
824	A31-M2-B7	1A	2.54	449
825	A18-M2-B7	1A	3.08	440
826	A19-M2-B7	1A	3.125	434
827	A11-M2-B7	1A	2.61	450
828	A21-M2-B7	1A	2.7	420
829	A24-M2-B7	1A	3.21	434
830	A25-M2-B7	1A	3.46	448
831	A26-M2-B7	1A	2.99	442
832	A35-M2-B7	1A	3.02	434
833	A36-M2-B7	1A	2.74	454
834	A33-M2-B7	1A	2.51	386
835	A5-M2-B7	1A	2.67	440
836	A34-M2-B7	1A	2.13	358

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
837	A27-M2-B7	1A	2.31	372
838	A28-M2-B7	1A	2.77	424
839	A29-M2-B7	1A	1.97	344
840	A8-M2-B7	1A	2.78	424
841	A30-M2-B7	1A	3.09	438
842	A17-M2-B31	1A	2.32	477
843	A31-M2-B31	1A	2.19	490
844	A18-M2-B31	1A	2.59	481
845	A3-M2-B31	1A	1.89	411
846	A19-M2-B31	1A	2.67	475
847	A20-M2-B31	1A	2.21	465
848	A32-M2-B31	1A	1.815	448
849	A11-M2-B31	1A	2.22	491
850	A4-M2-B31	1A	2.17	427
851	A6-M2-B31	1A	2.385	477
852	A23-M2-B31	1A	1.75	415
853	A24-M2-B31	1A	2.77	475
854	A26-M2-B31	1A	2.53	483
855	A5-M2-B31	1A	2.24	481
856	A34-M2-B31	1A	1.795	399
857	A28-M2-B31	1A	2.335	465
858	A8-M2-B31	1A	2.34	465
859	A17-M2-B32	1A	2.18	477
860	A31-M2-B32	1A	2.05	490
861	A18-M2-B32	1A	2.49	481
862	A3-M2-B32	1A	1.76	411
863	A37-M2-B32	1A	2.27	490
864	A19-M2-B32	1A	2.575	475
865	A32-M2-B32	1A	1.685	448
866	A11-M2-B32	1A	2.08	491
867	A21-M2-B32	1A	2.16	461
868	A4-M2-B32	1A	2.04	427
869	A6-M2-B32	1A	2.27	477
870	A23-M2-B32	1A	1.63	415
871	A24-M2-B32	1A	2.64	475
872	A25-M2-B32	1A	2.905	489
873	A26-M2-B32	1A	2.39	483
874	A35-M2-B32	1A	2.44	475

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
875	A36-M2-B32	1A	2.21	495
876	A5-M2-B32	1A	2.13	481
877	A28-M2-B32	1A	2.19	465
878	A1-M2-B32	1A	2.06	447
879	A8-M2-B32	1A	2.2	465
880	A17-M2-B33	1A	2.705	424
881	A31-M2-B33	1A	2.54	437
882	A3-M2-B33	1A	2.24	358
883	A19-M2-B33	1A	3.13	422
884	A20-M2-B33	1A	2.62	412
885	A32-M2-B33	1A	2.085	395
886	A11-M2-B33	1A	2.61	438
887	A21-M2-B33	1A	2.705	408
888	A22-M2-B33	1A	2.66	424
889	A4-M2-B33	1A	2.59	374
890	A6-M2-B33	1A	2.795	424
891	A24-M2-B33	1A	3.215	422
892	A25-M2-B33	1A	3.47	436
893	A26-M2-B33	1A	2.99	430
894	A35-M2-B33	1A	3.03	422
895	A36-M2-B33	1A	2.73	442
896	A33-M2-B33	1A	2.51	374
897	A5-M2-B33	1A	2.67	428
898	A27-M2-B33	1A	2.3	360
899	A1-M2-B33	1A	2.59	394
900	A8-M2-B33	1A	2.78	412
901	A30-M2-B33	1A	3.085	426
902	A17-M2-B34	1A	2.25	517
903	A31-M2-B34	1A	2.11	530
904	A18-M2-B34	1A	2.535	521
905	A3-M2-B34	1A	1.83	451
906	A19-M2-B34	1A	2.63	515
907	A20-M2-B34	1A	2.15	505
908	A32-M2-B34	1A	1.745	488
909	A11-M2-B34	1A	2.13	531
910	A21-M2-B34	1A	2.195	501
911	A22-M2-B34	1A	2.2	517
912	A4-M2-B34	1A	2.085	467

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
913	A6-M2-B34	1A	2.33	517
914	A24-M2-B34	1A	2.685	515
915	A26-M2-B34	1A	2.43	523
916	A35-M2-B34	1A	2.5	515
917	A36-M2-B34	1A	2.255	535
918	A33-M2-B34	1A	2.055	467
919	A27-M2-B34	1A	1.855	453
920	A28-M2-B34	1A	2.255	505
921	A1-M2-B34	1A	2.115	487
922	A8-M2-B34	1A	2.265	505
923	A30-M2-B34	1A	2.555	519
924	A17-M2-B35	1A	2.36	512
925	A31-M2-B35	1A	2.25	525
926	A18-M2-B35	1A	2.68	516
927	A3-M2-B35	1A	1.95	446
928	A37-M2-B35	1A	2.44	525
929	A19-M2-B35	1A	2.73	510
930	A20-M2-B35	1A	2.27	500
931	A32-M2-B35	1A	1.875	483
932	A11-M2-B35	1A	2.27	526
933	A4-M2-B35	1A	2.235	462
934	A6-M2-B35	1A	2.435	512
935	A24-M2-B35	1A	2.81	510
936	A26-M2-B35	1A	2.57	518
937	A35-M2-B35	1A	2.63	510
938	A36-M2-B35	1A	2.395	530
939	A28-M2-B35	1A	2.39	500
940	A1-M2-B35	1A	2.265	482
941	A8-M2-B35	1A	2.39	500
942	A30-M2-B35	1A	2.69	514
943	A17-M2-B36	1A	2.83	406
944	A31-M2-B36	1A	2.67	419
945	A18-M2-B36	1A	3.205	410
946	A27-M2-B43	1A	1.87	399
947	A19-M2-B36	1A	3.245	404
948	A20-M2-B36	1A	2.755	394
949	A32-M2-B36	1A	2.215	377
950	A22-M2-B36	1A	2.8	406

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
951	A4-M2-B36	1A	2.74	356
952	A6-M2-B36	1A	2.925	406
953	A28-M2-B43	1A	2.27	451
954	A24-M2-B36	1A	3.33	404
955	A25-M2-B36	1A	3.565	418
956	A26-M2-B36	1A	3.115	412
957	A35-M2-B36	1A	3.14	404
958	A33-M2-B36	1A	2.63	356
959	A5-M2-B36	1A	2.82	410
960	A27-M2-B36	1A	2.44	342
961	A28-M2-B36	1A	2.89	394
962	A29-M2-B36	1A	2.07	314
963	A1-M2-B36	1A	2.73	376
964	A8-M2-B36	1A	2.895	394
965	A30-M2-B36	1A	3.2	408
966	A17-M2-B37	1A	2.15	463
967	A31-M2-B37	1A		476
968	A18-M2-B37	1A	2.445	467
969	A19-M2-B37	1A	2.545	461
970	A20-M2-B37	1A	2.03	451
971	A32-M2-B37	1A	1.62	434
972	A11-M2-B37	1A		477
973	A21-M2-B37	1A	2.095	447
974	A4-M2-B37	1A	1.965	413
975	A6-M2-B37	1A	2.225	463
976	A24-M2-B37	1A	2.605	461
977	A25-M2-B37	1A	2.89	475
978	A26-M2-B37	1A	2.335	469
979	A35-M2-B37	1A	2.42	461
980	A36-M2-B37	1A	2.15	481
981	A33-M2-B37	1A	1.93	413
982	A5-M2-B37	1A	2.08	467
983	A27-M2-B37	1A	1.735	399
984	A28-M2-B37	1A	2.13	451
985	A29-M2-B37	1A	1.485	371
986	A1-M2-B37	1A	2.01	433
987	A8-M2-B37	1A	2.135	451
988	A17-M2-B38	1A	3.02	452

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
989	A31-M2-B38	1A	2.88	465
990	A18-M2-B38	1A	3.37	456
991	A32-M2-B38	1A	2.44	423
992	A11-M2-B38	1A	2.94	466
993	A21-M2-B38	1A	3.035	436
994	A22-M2-B38	1A	2.98	452
995	A4-M2-B38	1A	2.94	402
996	A26-M2-B38	1A	3.29	458
997	A35-M2-B38	1A	3.31	450
998	A36-M2-B38	1A	3.06	470
999	A5-M2-B38	1A	3.02	456
1000	A34-M2-B38	1A	2.48	374
1001	A27-M2-B38	1A	2.66	388
1002	A28-M2-B38	1A	3.08	440
1003	A8-M2-B38	1A	3.09	440
1004	A30-M2-B38	1A	3.37	454
1005	A17-M2-B39	1A	3.14	422
1006	A31-M2-B39	1A	3.02	435
1007	A18-M2-B39	1A	3.49	426
1008	A3-M2-B39	1A	2.76	356
1009	A19-M2-B39	1A	3.52	420
1010	A20-M2-B39	1A	3.09	410
1011	A32-M2-B39	1A	2.585	393
1012	A11-M2-B39	1A	3.055	436
1013	A22-M2-B39	1A	3.115	422
1014	A4-M2-B39	1A	3.1	372
1015	A6-M2-B39	1A	3.24	422
1016	A23-M2-B39	1A	2.53	360
1017	A24-M2-B39	1A	3.6	420
1018	A25-M2-B39	1A	3.81	434
1019	A26-M2-B39	1A	3.41	428
1020	A35-M2-B39	1A	3.44	420
1021	A36-M2-B39	1A	3.18	440
1022	A33-M2-B39	1A	3	372
1023	A5-M2-B39	1A	3.14	426
1024	A27-M2-B39	1A	2.82	358
1025	A28-M2-B39	1A	3.22	410
1026	A1-M2-B39	1A	3.07	392

Entrada	Compuest o	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1027	A8-M2-B39	1A	3.22	410
1028	A30-M2-B39	1A	3.48	424
1029	A19-M2-B40	1A	2.59	475
1030	A20-M2-B40	1A	2.08	465
1031	A32-M2-B40	1A	1.66	448
1032	A11-M2-B40	1A	2.07	491
1033	A21-M2-B40	1A	2.12	461
1034	A4-M2-B40	1A	2.005	427
1035	A24-M2-B40	1A	2.64	475
1036	A25-M2-B40	1A	2.89	489
1037	A26-M2-B40	1A	2.355	483
1038	A35-M2-B40	1A	2.43	475
1039	A36-M2-B40	1A	2.18	495
1040	A5-M2-B40	1A	2.11	481
1041	A27-M2-B40	1A	1.8	413
1042	A28-M2-B40	1A	2.165	465
1043	A1-M2-B40	1A	2.06	447
1044	A8-M2-B40	1A	2.175	465
1045	A30-M2-B40	1A	2.49	479
1046	A17-M2-B41	1A	2.98	420
1047	A18-M2-B41	1A	3.34	424
1048	A19-M2-B41	1A	3.38	418
1049	A32-M2-B41	1A	2.4	391
1050	A11-M2-B41	1A	2.895	434
1051	A21-M2-B41	1A	2.995	404
1052	A24-M2-B41	1A	3.445	418
1053	A25-M2-B41	1A	3.67	432
1054	A33-M2-B41	1A	2.81	370
1055	A5-M2-B41	1A	2.99	424
1056	A28-M2-B41	1A	3.055	408
1057	A1-M2-B41	1A	2.89	390
1058	A17-M2-B42	1A	3.18	434
1059	A31-M2-B42	1A	3.065	447
1060	A37-M2-B42	1A	3.24	447
1061	A19-M2-B42	1A	3.54	432
1062	A20-M2-B42	1A	3.13	422
1063	A32-M2-B42	1A	2.63	405
1064	A11-M2-B42	1A	3.095	448

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1065	A21-M2-B42	1A	3.19	418
1066	A4-M2-B42	1A	3.13	384
1067	A6-M2-B42	1A	3.27	434
1068	A24-M2-B42	1A	3.6	432
1069	A26-M2-B42	1A	3.44	440
1070	A34-M2-B42	1A	2.68	356
1071	A28-M2-B42	1A	3.24	422
1072	A1-M2-B42	1A	3.09	404
1073	A8-M2-B42	1A	3.25	422
1074	A1-M2-B43	1A	2.125	433
1075	A17-M2-B6	1A	2.75	394
1076	A3-M2-B6	1A	2.27	328
1077	A19-M2-B6	1A	3.17	392
1078	A20-M2-B6	1A	2.67	382
1079	A32-M2-B6	1A	2.11	365
1080	A11-M2-B6	1A	2.63	408
1081	A22-M2-B6	1A	2.7	394
1082	A4-M2-B6	1A	2.63	344
1083	A6-M2-B6	1A	2.83	394
1084	A24-M2-B6	1A	3.25	392
1085	A26-M2-B6	1A	3.02	400
1086	A33-M2-B6	1A	2.54	344
1087	A5-M2-B6	1A	2.72	398
1088	A28-M2-B6	1A	2.8	382
1089	A8-M2-B43	1A	2.255	451
1090	A17-M2-B43	1A	2.235	463
1091	A31-M2-B43	1A	2.115	476
1092	A18-M2-B43	1A	2.58	467
1093	A3-M2-B43	1A	1.81	397
1094	A19-M2-B43	1A	2.625	461
1095	A20-M2-B43	1A	2.145	451
1096	A32-M2-B43	1A	1.725	434
1097	A11-M2-B43	1A	2.14	477
1098	A6-M2-B43	1A	2.34	463
1099	A24-M2-B43	1A	2.705	461
1100	A38-M2-B41	3	5.02	458
1101	A39-M2-B8	3	5.28	432
1102	A39-M2-B34	3	4.71	529

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1103	A45-M2-B24	1A	1.51	407
1104	A41-M2-B24	1A	1.94	469
1105	A42-M2-B24	1A	1.59	421
1106	A43-M2-B24	1A	2.31	501
1107	A45-M2-B26	1A	1.74	401
1108	A42-M2-B26	1A	1.84	415
1109	A44-M2-B26	1A	2.43	499
1110	A45-M2-B27	1A	2.46	366
1111	A42-M2-B27	1A	2.56	380
1112	A43-M2-B27	1A	3.33	460
1113	A44-M2-B27	1A	3.16	464
1114	A41-M2-B28	1A	3.07	440
1115	A43-M2-B28	1A	3.43	472
1116	A44-M2-B28	1A	3.27	476
1117	A45-M2-B29	1A	1.535	381
1118	A42-M2-B29	1A	1.64	395
1119	A44-M2-B29	1A	2.17	479
1120	A45-M2-B8	1A	2.32	364
1121	A41-M2-B8	1A	2.805	426
1122	A42-M2-B8	1A	2.42	378
1123	A43-M2-B8	1A	3.18	458
1124	A44-M2-B8	1A	3.01	462
1125	A45-M2-B10	1A	2.23	352
1126	A42-M2-B10	1A	2.35	366
1127	A43-M2-B10	1A	3.13	446
1128	A44-M2-B10	1A	2.97	450
1129	A45-M2-B17	1A	2.505	366
1130	A41-M2-B17	1A	2.98	428
1131	A42-M2-B17	1A	2.62	380
1132	A43-M2-B17	1A	3.35	460
1133	A44-M2-B17	1A	3.195	464
1134	A45-M2-B30	1A	2.08	350
1135	A45-M2-B3	1A	1.47	393
1136	A41-M2-B3	1A	1.91	455
1137	A42-M2-B3	1A	1.56	407
1138	A45-M2-B7	1A	2.03	380
1139	A42-M2-B7	1A	2.13	394
1140	A43-M2-B7	1A	2.92	474

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1141	A44-M2-B7	1A	2.76	478
1142	A45-M2-B31	1A	1.69	421
1143	A44-M2-B31	1A	2.29	519
1144	A45-M2-B32	1A	1.56	421
1145	A41-M2-B32	1A	1.98	483
1146	A42-M2-B32	1A	1.64	435
1147	A43-M2-B32	1A	2.325	515
1148	A44-M2-B32	1A	2.16	519
1149	A45-M2-B33	1A	2.01	368
1150	A41-M2-B33	1A	2.53	430
1151	A42-M2-B33	1A	2.125	382
1152	A44-M2-B33	1A	2.75	466
1153	A41-M2-B34	1A	2.03	523
1154	A42-M2-B34	1A	1.705	475
1155	A44-M2-B34	1A	2.21	559
1156	A45-M2-B35	1A	1.775	456
1157	A41-M2-B35	1A	2.205	518
1158	A42-M2-B35	1A	1.865	470
1159	A43-M2-B35	1A	2.55	550
1160	A44-M2-B35	1A	2.385	554
1161	A45-M2-B36	1A	2.14	350
1162	A41-M2-B36	1A	2.68	412
1163	A43-M2-B36	1A	3.08	444
1164	A44-M2-B36	1A	2.89	448
1165	A45-M2-B37	1A	1.5	407
1166	A41-M2-B37	1A	1.93	469
1167	A42-M2-B37	1A	1.57	421
1168	A43-M2-B37	1A	2.265	501
1169	A44-M2-B37	1A	2.1	505
1170	A45-M2-B38	1A	2.39	396
1171	A41-M2-B38	1A	2.89	458
1172	A42-M2-B38	1A	2.505	410
1173	A43-M2-B38	1A	3.27	490
1174	A44-M2-B38	1A	3.11	494
1175	A41-M2-B39	1A	3.035	428
1176	A42-M2-B39	1A	2.64	380
1177	A43-M2-B39	1A	3.39	460
1178	A44-M2-B39	1A	3.23	464

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1179	A45-M2-B40	1A	1.545	421
1180	A41-M2-B40	1A	1.95	483
1181	A42-M2-B40	1A	1.63	435
1182	A43-M2-B40	1A	2.27	515
1183	A44-M2-B40	1A	2.13	519
1184	A45-M2-B41	1A	2.35	364
1185	A41-M2-B41	1A	2.855	426
1186	A45-M2-B42	1A	2.59	378
1187	A42-M2-B42	1A	2.68	392
1188	A44-M2-B42	1A	3.26	476
1189	A44-M2-B6	1A	2.78	436
1190	A40-M1-B11	2	5.73	488
1191	A41-M1-B24	1A	1.83	455
1192	A42-M1-B24	1A	1.51	407
1193	A43-M1-B24	1A	2.165	487
1194	A44-M1-B24	1A	1.98	491
1195	A45-M1-B25	1A	1.51	387
1196	A42-M1-B25	1A	1.605	401
1197	A45-M1-B26	1A	1.63	387
1198	A42-M1-B26	1A	1.73	401
1199	A44-M1-B26	1A	2.3	485
1200	A45-M1-B27	1A	2.33	352
1201	A41-M1-B27	1A	2.87	414
1202	A42-M1-B27	1A	2.46	366
1203	A43-M1-B27	1A	3.24	446
1204	A44-M1-B27	1A	3.05	450
1205	A45-M1-B28	1A	2.47	364
1206	A41-M1-B28	1A	2.985	426
1207	A42-M1-B28	1A	2.6	378
1208	A43-M1-B28	1A	3.34	458
1209	A44-M1-B28	1A	3.155	462
1210	A42-M1-B29	1A	1.55	381
1211	A44-M1-B29	1A	2.05	465
1212	A45-M1-B8	1A	2.185	350
1213	A41-M1-B8	1A	2.71	412
1214	A42-M1-B8	1A	2.32	364
1215	A43-M1-B8	1A	3.09	444
1216	A44-M1-B8	1A	2.9	448

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1217	A45-M1-B10	1A	2.1	338
1218	A41-M1-B10	1A	2.66	400
1219	A42-M1-B10	1A	2.225	352
1220	A43-M1-B10	1A	3.045	432
1221	A44-M1-B10	1A	2.85	436
1222	A45-M1-B17	1A	2.395	352
1223	A41-M1-B17	1A	2.9	414
1224	A42-M1-B17	1A	2.515	366
1225	A43-M1-B17	1A	3.275	446
1226	A44-M1-B17	1A	3.1	450
1227	A45-M1-B30	1A	1.955	336
1228	A42-M1-B30	1A	2.09	350
1229	A43-M1-B30	1A	2.9	430
1230	A44-M1-B30	1A	2.7	434
1231	A41-M1-B3	1A	1.8	441
1232	A42-M1-B3	1A	1.465	393
1233	A43-M1-B3	1A	2.135	473
1234	A44-M1-B3	1A	1.94	477
1235	A45-M1-B7	1A	1.91	366
1236	A41-M1-B7	1A	2.45	428
1237	A42-M1-B7	1A	2.03	380
1238	A43-M1-B7	1A	2.835	460
1239	A44-M1-B7	1A	2.63	464
1240	A44-M1-B31	1A	2.18	505
1241	A45-M1-B32	1A	1.485	407
1242	A41-M1-B32	1A	1.89	469
1243	A42-M1-B32	1A	1.56	421
1244	A43-M1-B32	1A	2.21	501
1245	A44-M1-B32	1A	2.045	505
1246	A41-M1-B33	1A	2.425	416
1247	A42-M1-B33	1A	2.02	368
1248	A43-M1-B33	1A	2.82	448
1249	A44-M1-B33	1A	2.62	452
1250	A41-M1-B34	1A	1.96	509
1251	A43-M1-B34	1A	2.29	541
1252	A44-M1-B34	1A	2.11	545
1253	A45-M1-B35	1A	1.7	442
1254	A41-M1-B35	1A	2.12	504

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1255	A42-M1-B35	1A	1.785	456
1256	A43-M1-B35	1A	2.46	536
1257	A44-M1-B35	1A	2.28	540
1258	A45-M1-B36	1A	2.01	336
1259	A41-M1-B36	1A	2.595	398
1260	A42-M1-B36	1A	2.15	350
1261	A43-M1-B36	1A	2.98	430
1262	A44-M1-B36	1A	2.77	434
1263	A41-M1-B37	1A	1.82	455
1264	A42-M1-B37	1A	1.5	407
1265	A43-M1-B37	1A	2.18	487
1266	A44-M1-B37	1A	1.965	491
1267	A45-M1-B38	1A	2.29	382
1268	A41-M1-B38	1A	2.83	444
1269	A42-M1-B38	1A	2.41	396
1270	A43-M1-B38	1A	3.2	476
1271	A44-M1-B38	1A	3.01	480
1272	A45-M1-B39	1A	2.42	352
1273	A41-M1-B39	1A	2.95	414
1274	A42-M1-B39	1A	2.56	366
1275	A43-M1-B39	1A	3.315	446
1276	A44-M1-B39	1A	3.13	450
1277	A45-M1-B40	1A	1.47	407
1278	A41-M1-B40	1A	1.865	469
1279	A42-M1-B40	1A	1.55	421
1280	A43-M1-B40	1A	2.2	501
1281	A44-M1-B40	1A	2.005	505
1282	A45-M1-B41	1A	2.225	350
1283	A41-M1-B41	1A	2.765	412
1284	A42-M1-B41	1A	2.355	364
1285	A43-M1-B41	1A	3.135	444
1286	A44-M1-B41	1A	2.955	448
1287	A45-M1-B42	1A	2.49	364
1288	A41-M1-B42	1A	3	426
1289	A42-M1-B42	1A	2.6	378
1290	A44-M1-B42	1A	3.19	462
1291	A41-M1-B6	1A	2.48	386
1292	A42-M1-B6	1A	2.04	338

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1293	A43-M1-B6	1A	2.88	418
1294	A44-M1-B6	1A	2.67	422
1295	A42-M1-B43	1A	1.61	407
1296	A44-M1-B43	1A	2.09	491
1297	A46-M1-B24	1A	2.085	434
1298	A47-M1-B24	1A	2.27	464
1299	A48-M1-B24	1A	2.365	448
1300	A49-M1-B24	1A	2.165	466
1301	A50-M1-B24	1A	1.715	442
1302	A51-M1-B24	1A	1.985	414
1303	A52-M1-B24	1A	1.465	372
1304	A53-M1-B24	1A	1.58	416
1305	A54-M1-B25	1A	2.445	434
1306	A48-M1-B25	1A	2.495	442
1307	A49-M1-B25	1A	2.285	460
1308	A50-M1-B25	1A	1.815	436
1309	A51-M1-B25	1A	2.12	408
1310	A52-M1-B25	1A	1.535	366
1311	A53-M1-B25	1A	1.66	410
1312	A54-M1-B26	1A	2.655	434
1313	A46-M1-B26	1A	2.4	428
1314	A47-M1-B26	1A	2.57	458
1315	A48-M1-B26	1A	2.7	442
1316	A49-M1-B26	1A	2.495	460
1317	A50-M1-B26	1A	1.96	436
1318	A51-M1-B26	1A	2.3	408
1319	A52-M1-B26	1A	1.66	366
1320	A53-M1-B26	1A	1.79	410
1321	A54-M1-B27	1A	3.43	399
1322	A46-M1-B27	1A	3.19	393
1323	A47-M1-B27	1A	3.295	423
1324	A48-M1-B27	1A	3.455	407
1325	A49-M1-B27	1A	3.295	425
1326	A50-M1-B27	1A	2.68	401
1327	A51-M1-B27	1A	3.125	373
1328	A52-M1-B27	1A	2.345	331
1329	A53-M1-B27	1A	2.485	375
1330	A54-M1-B28	1A	3.53	411

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1331	A46-M1-B28	1A	3.3	405
1332	A47-M1-B28	1A	3.38	435
1333	A48-M1-B28	1A	3.55	419
1334	A49-M1-B28	1A	3.39	437
1335	A50-M1-B28	1A	2.805	413
1336	A51-M1-B28	1A	3.24	385
1337	A52-M1-B28	1A	2.475	343
1338	A53-M1-B28	1A	2.625	387
1339	A54-M1-B29	1A	2.39	414
1340	A47-M1-B29	1A	2.295	438
1341	A48-M1-B29	1A	2.415	422
1342	A49-M1-B29	1A	2.225	440
1343	A50-M1-B29	1A	1.76	416
1344	A51-M1-B29	1A	2.045	388
1345	A53-M1-B29	1A	1.62	390
1346	A54-M1-B8	1A	3.27	397
1347	A46-M1-B8	1A	3.05	391
1348	A48-M1-B8	1A	3.305	405
1349	A49-M1-B8	1A	3.125	423
1350	A50-M1-B8	1A	2.52	399
1351	A51-M1-B8	1A	2.95	371
1352	A52-M1-B8	1A	2.185	329
1353	A53-M1-B8	1A	2.33	373
1354	A46-M1-B10	1A	2.98	379
1355	A47-M1-B10	1A	3.15	409
1356	A48-M1-B10	1A	3.26	393
1357	A49-M1-B10	1A	3.1	411
1358	A50-M1-B10	1A	2.46	387
1359	A51-M1-B10	1A	2.905	359
1360	A52-M1-B10	1A	2.11	317
1361	A53-M1-B10	1A	2.265	361
1362	A54-M1-B17	1A	3.45	399
1363	A46-M1-B17	1A	3.23	393
1364	A47-M1-B17	1A	3.32	423
1365	A48-M1-B17	1A	3.475	407
1366	A49-M1-B17	1A	3.305	425
1367	A50-M1-B17	1A	2.72	401
1368	A51-M1-B17	1A	3.15	373

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1369	A53-M1-B17	1A	2.53	375
1370	A47-M1-B30	1A	2.97	407
1371	A48-M1-B30	1A	3.135	391
1372	A49-M1-B30	1A	2.945	409
1373	A50-M1-B30	1A	2.315	385
1374	A51-M1-B30	1A	2.75	357
1375	A52-M1-B30	1A	1.97	315
1376	A53-M1-B30	1A	2.125	359
1377	A54-M1-B3	1A	2.29	426
1378	A46-M1-B3	1A	2.06	420
1379	A47-M1-B3	1A	2.205	450
1380	A48-M1-B3	1A	2.345	434
1381	A49-M1-B3	1A	2.13	452
1382	A50-M1-B3	1A	1.68	428
1383	A51-M1-B3	1A	1.95	400
1384	A52-M1-B3	1A	1.415	358
1385	A53-M1-B3	1A	1.54	402
1386	A54-M1-B7	1A	3.02	413
1387	A46-M1-B7	1A	2.79	407
1388	A48-M1-B7	1A	3.065	421
1389	A49-M1-B7	1A	2.87	439
1390	A50-M1-B7	1A	2.25	415
1391	A51-M1-B7	1A	2.67	387
1392	A52-M1-B7	1A	1.92	345
1393	A53-M1-B7	1A	2.07	389
1394	A54-M1-B31	1A	2.52	454
1395	A46-M1-B31	1A	2.28	448
1396	A47-M1-B31	1A	2.43	478
1397	A48-M1-B31	1A	2.525	462
1398	A49-M1-B31	1A	2.345	480
1399	A50-M1-B31	1A	1.89	456
1400	A51-M1-B31	1A	2.2	428
1401	A52-M1-B31	1A	1.63	386
1402	A53-M1-B31	1A	1.74	430
1403	A54-M1-B32	1A	2.38	454
1404	A46-M1-B32	1A	2.14	448
1405	A47-M1-B32	1A	2.31	478
1406	A48-M1-B32	1A	2.415	462

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1407	A52-M1-B32	1A	1.515	386
1408	A53-M1-B32	1A	1.635	430
1409	A54-M1-B33	1A	3.03	401
1410	A47-M1-B33	1A	2.89	425
1411	A48-M1-B33	1A	3.06	409
1412	A49-M1-B33	1A	2.86	427
1413	A50-M1-B33	1A	2.24	403
1414	A51-M1-B33	1A	2.67	375
1415	A52-M1-B33	1A	1.91	333
1416	A53-M1-B33	1A	2.06	377
1417	A54-M1-B34	1A	2.405	494
1418	A47-M1-B34	1A	2.34	518
1419	A48-M1-B34	1A	2.47	502
1420	A49-M1-B34	1A	2.28	520
1421	A50-M1-B34	1A	1.84	496
1422	A51-M1-B34	1A	2.1	468
1423	A52-M1-B34	1A	1.58	426
1424	A53-M1-B34	1A	1.69	470
1425	A54-M1-B35	1A	2.61	489
1426	A48-M1-B35	1A	2.625	497
1427	A49-M1-B35	1A	2.46	515
1428	A50-M1-B35	1A	1.97	491
1429	A51-M1-B35	1A	2.285	463
1430	A52-M1-B35	1A	1.705	421
1431	A53-M1-B35	1A	1.82	465
1432	A47-M1-B36	1A	3.06	407
1433	A48-M1-B36	1A	3.21	391
1434	A49-M1-B36	1A	3.03	409
1435	A50-M1-B36	1A	2.39	385
1436	A51-M1-B36	1A	2.85	357
1437	A52-M1-B36	1A	2.03	315
1438	A53-M1-B36	1A	2.18	359
1439	A54-M1-B37	1A	2.305	440
1440	A47-M1-B37	1A	2.26	464
1441	A48-M1-B37	1A	2.35	448
1442	A49-M1-B37	1A	2.17	466
1443	A50-M1-B37	1A	1.705	442
1444	A51-M1-B37	1A	1.975	414

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1521	A50-M2-B26	1A	2.07	450
1522	A51-M2-B26	1A	2.46	422
1523	A52-M2-B26	1A	1.76	380
1524	A54-M2-B27	1A	3.6	413
1525	A46-M2-B27	1A	3.34	407
1526	A47-M2-B27	1A	3.42	437
1527	A48-M2-B27	1A	3.59	421
1528	A49-M2-B27	1A	3.44	439
1529	A50-M2-B27	1A	2.82	415
1530	A51-M2-B27	1A	3.31	387
1531	A52-M2-B27	1A	2.49	345
1532	A53-M2-B27	1A	2.625	389
1533	A54-M2-B28	1A	3.71	425
1534	A46-M2-B28	1A	3.44	419
1535	A47-M2-B28	1A	3.51	449
1536	A48-M2-B28	1A	3.69	433
1537	A49-M2-B28	1A	3.54	451
1538	A50-M2-B28	1A	2.94	427
1539	A51-M2-B28	1A	3.42	399
1540	A52-M2-B28	1A	2.63	357
1541	A54-M2-B29	1A	2.45	428
1542	A46-M2-B29	1A	2.25	422
1543	A47-M2-B29	1A	2.4	452
1544	A48-M2-B29	1A	2.53	436
1545	A50-M2-B29	1A	1.86	430
1546	A51-M2-B29	1A	2.145	402
1547	A53-M2-B29	1A	1.71	404
1548	A54-M2-B8	1A	3.43	411
1549	A46-M2-B8	1A	3.185	405
1550	A47-M2-B8	1A	3.26	435
1551	A48-M2-B8	1A	3.425	419
1552	A49-M2-B8	1A	3.25	437
1553	A50-M2-B8	1A	2.645	413
1554	A51-M2-B8	1A	3.11	385
1555	A52-M2-B8	1A	2.33	343
1556	A53-M2-B8	1A	2.47	387
1557	A54-M2-B10	1A	3.4	399
1558	A46-M2-B10	1A	3.13	393

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1559	A47-M2-B10	1A	3.22	423
1560	A48-M2-B10	1A	3.41	407
1561	A49-M2-B10	1A	3.225	425
1562	A50-M2-B10	1A	2.6	401
1563	A51-M2-B10	1A	3.08	373
1564	A52-M2-B10	1A	2.25	331
1565	A53-M2-B10	1A	2.4	375
1566	A54-M2-B17	1A	3.61	413
1567	A46-M2-B17	1A	3.355	407
1568	A47-M2-B17	1A	3.415	437
1569	A48-M2-B17	1A	3.605	421
1570	A49-M2-B17	1A	3.435	439
1571	A50-M2-B17	1A	2.83	415
1572	A51-M2-B17	1A	3.32	387
1573	A52-M2-B17	1A	2.52	345
1574	A53-M2-B17	1A	2.65	389
1575	A46-M2-B30	1A	3	391
1576	A47-M2-B30	1A	3.08	421
1577	A48-M2-B30	1A	3.27	405
1578	A49-M2-B30	1A	3.08	423
1579	A50-M2-B30	1A	2.445	399
1580	A51-M2-B30	1A	2.92	371
1581	A46-M2-B3	1A	2.14	434
1582	A48-M2-B3	1A	2.46	448
1583	A49-M2-B3	1A	2.22	466
1584	A50-M2-B3	1A	1.77	442
1585	A51-M2-B3	1A	2.07	414
1586	A52-M2-B3	1A	1.495	372
1587	A53-M2-B3	1A	1.62	416
1588	A54-M2-B7	1A	3.16	427
1589	A46-M2-B7	1A	2.9	421
1590	A47-M2-B7	1A	3	451
1591	A48-M2-B7	1A	3.19	435
1592	A49-M2-B7	1A	2.985	453
1593	A50-M2-B7	1A	2.36	429
1594	A51-M2-B7	1A	2.83	401
1595	A53-M2-B7	1A	2.18	403
1596	A47-M2-B31	1A	2.49	492

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1597	A49-M2-B31	1A	2.445	494
1598	A50-M2-B31	1A	1.97	470
1599	A51-M2-B31	1A	2.28	442
1600	A52-M2-B31	1A	1.7	400
1601	A53-M2-B31	1A	1.83	444
1602	A54-M2-B32	1A	2.48	468
1603	A51-M2-B32	1A	2.16	442
1604	A54-M2-B33	1A	3.16	415
1605	A46-M2-B33	1A	2.9	409
1606	A47-M2-B33	1A	3	439
1607	A48-M2-B33	1A	3.19	423
1608	A49-M2-B33	1A	3	441
1609	A50-M2-B33	1A	2.37	417
1610	A51-M2-B33	1A	2.82	389
1611	A52-M2-B33	1A	2.025	347
1612	A53-M2-B33	1A	2.17	391
1613	A54-M2-B34	1A	2.495	508
1614	A46-M2-B34	1A	2.29	502
1615	A47-M2-B34	1A	2.42	532
1616	A48-M2-B34	1A	2.57	516
1617	A49-M2-B34	1A	2.355	534
1618	A50-M2-B34	1A	1.9	510
1619	A51-M2-B34	1A	2.2	482
1620	A52-M2-B34	1A	1.645	440
1621	A53-M2-B34	1A	1.755	484
1622	A54-M2-B35	1A	2.73	503
1623	A46-M2-B35	1A	2.49	497
1624	A47-M2-B35	1A	2.61	527
1625	A48-M2-B35	1A	2.765	511
1626	A49-M2-B35	1A	2.58	529
1627	A50-M2-B35	1A	2.07	505
1628	A51-M2-B35	1A	2.415	477
1629	A52-M2-B35	1A	1.8	435
1630	A53-M2-B35	1A	1.91	479
1631	A47-M2-B36	1A	3.155	421
1632	A48-M2-B36	1A	3.35	405
1633	A49-M2-B36	1A	3.15	423
1634	A50-M2-B36	1A	2.515	399

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1635	A51-M2-B36	1A	3	371
1636	A52-M2-B36	1A	2.17	329
1637	A53-M2-B36	1A	2.315	373
1638	A46-M2-B37	1A	2.17	448
1639	A47-M2-B37	1A	2.33	478
1640	A48-M2-B37	1A	2.445	462
1641	A49-M2-B37	1A	2.27	480
1642	A50-M2-B37	1A	1.785	456
1643	A51-M2-B37	1A	2.07	428
1644	A52-M2-B37	1A	1.525	386
1645	A53-M2-B37	1A	1.64	430
1646	A54-M2-B38	1A	3.54	443
1647	A46-M2-B38	1A	3.27	437
1648	A47-M2-B38	1A	3.35	467
1649	A48-M2-B38	1A	3.53	451
1650	A49-M2-B38	1A	3.36	469
1651	A50-M2-B38	1A	2.73	445
1652	A51-M2-B38	1A	3.23	417
1653	A52-M2-B38	1A	2.42	375
1654	A53-M2-B38	1A	2.56	419
1655	A54-M2-B39	1A	3.66	413
1656	A46-M2-B39	1A	3.41	407
1657	A47-M2-B39	1A	3.47	437
1658	A48-M2-B39	1A	3.66	421
1659	A49-M2-B39	1A	3.5	439
1660	A50-M2-B39	1A	2.895	415
1661	A51-M2-B39	1A	3.38	387
1662	A52-M2-B39	1A	2.57	345
1663	A53-M2-B39	1A	2.71	389
1664	A54-M2-B40	1A	2.45	468
1665	A46-M2-B40	1A	2.21	462
1666	A47-M2-B40	1A	2.35	492
1667	A48-M2-B40	1A	2.51	476
1668	A49-M2-B40	1A	2.32	494
1669	A50-M2-B40	1A	1.83	470
1670	A51-M2-B40	1A	2.13	442
1671	A52-M2-B40	1A	1.57	400
1672	A53-M2-B40	1A	1.685	444

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1673	A54-M2-B41	1A	3.5	411
1674	A46-M2-B41	1A	3.245	405
1675	A47-M2-B41	1A	3.31	435
1676	A49-M2-B41	1A	3.325	437
1677	A50-M2-B41	1A	2.7	413
1678	A51-M2-B41	1A	3.19	385
1679	A52-M2-B41	1A	2.375	343
1680	A53-M2-B41	1A	2.51	387
1681	A54-M2-B42	1A	3.68	425
1682	A46-M2-B42	1A	3.43	419
1683	A47-M2-B42	1A	3.49	449
1684	A48-M2-B42	1A	3.67	433
1685	A49-M2-B42	1A	3.5	451
1686	A50-M2-B42	1A	2.905	427
1687	A52-M2-B42	1A	2.605	357
1688	A53-M2-B42	1A	2.73	401
1689	A54-M2-B6	1A	3.22	385
1690	A47-M2-B6	1A	3.06	409
1691	A48-M2-B43	1A	2.56	462
1692	A48-M2-B6	1A	3.25	393
1693	A49-M2-B6	1A	3.045	411
1694	A49-M2-B43	1A	2.37	480
1695	A51-M2-B6	1A	2.88	359
1696	A52-M2-B43	1A	1.63	386
1697	A53-M2-B6	1A	2.21	361
1698	A47-M2-B43	1A	2.44	478

5

Ejemplo 10

Preparación de 2,4-dimetil-N-[1-metil-8-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-g]indolizin-3-il]benzamida (I).

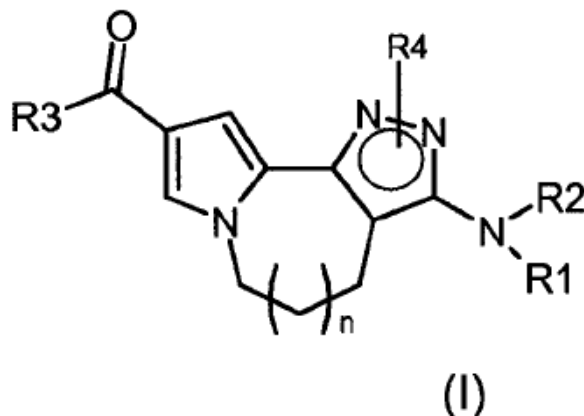
10 Después de disolver en diclorometano el compuesto 2,4-dimetil-N-[8-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-g]indolizin-3-il]benzamida (A35-M1-B8, entrada 200, Tabla III), obtenido tal y como se describe en el ejemplo 9, se añadieron 2 equivalente de yoduro de metilo. Después de cuatro horas de agitación a temperatura ambiente, se añadió agua y se separaron las fases. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el crudo se purificó mediante HPLC preparativa. LCMS m/z 418 [M+H]⁺ @ Rt 2,87 min.

15 ¹H RMN (DMSO-d₆, 401 MHz) δ ppm : 1,76-1,96 (m, 4H) 2,32 (s, 3H) 2,39 (s, 3H) 2,86 (t, J=6,6 Hz, 2H) 3,40-3,72 (m, 4H) 4,09 (t, J=6,4 Hz, 2H) 4,19 (s, 3H) 6,65 (br. s., 1H) 7,04-7,14 (m, 2H) 7,39 (br. s., 1H) 7,40 (br. s., 1H) 10,54 (br. s., 1H).

No se aislaron los dos tautómeros posibles.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



5

donde:

n es 0 o 1;

R1, R2 y R4, cada uno independientemente de los otros, se seleccionan del grupo consistente en $-R^a$, $-COR^a$, $-CONHR^a$, $-SO_2R^a$ y $-COOR^a$;

10

R3 es un grupo $-NR^aR^b$ o $-OR^a$;

donde R^a y R^b , diferentes o iguales, son independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alqueno C_2-C_6 lineal o ramificado, alquino C_2-C_6 lineal o ramificado, cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquil alquilo C_1-C_6 , heterociclilo, heterociclicil alquilo C_1-C_6 , arilo, aril alquilo C_1-C_6 , heteroarilo y heteroaril alquilo C_1-C_6 , o tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, tanto R^a como R^b , pueden formar un heterociclo de 3 a 8 miembros sustituido opcionalmente, conteniendo opcionalmente un heteroátomo adicional o grupo heteroatómico seleccionado de entre S, O, N o NH,

15

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde:

20

R1 es un grupo $-CONHR^a$ donde R^a es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alqueno C_2-C_6 lineal o ramificado, arilo y aril alquilo C_1-C_6 .

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde:

R1 es un grupo $-COR^a$ donde R^a es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alqueno C_2-C_6 lineal o ramificado, arilo y aril alquilo C_1-C_6 .

25

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde:

R1 es un grupo $-SO_2R^a$ donde R^a es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alqueno C_2-C_6 lineal o ramificado, arilo y aril alquilo C_1-C_6 .

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 4 donde:

R2 es hidrógeno.

30

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5 donde:

R3 es un grupo $-NR^aR^b$ donde ambos R^a y R^b son hidrógenos o uno de ellos es un hidrógeno y el restante R^a o R^b es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alqueno C_2-C_6 lineal o ramificado, arilo y aril alquilo C_1-C_6 .

35

7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6 donde: R4 es hidrógeno.

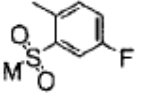
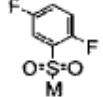

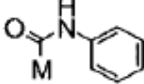
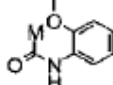
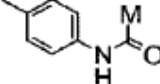
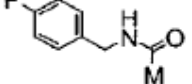
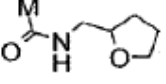
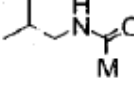

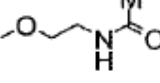
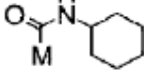
8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7 donde R1 y R2, cada uno independientemente de los otros, son un sustituyente descrito mediante cualquiera de los códigos A1-A54 y R3 es un sustituyente descrito mediante los códigos B1-B43:


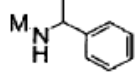
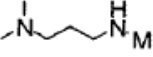
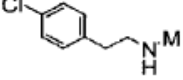
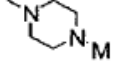
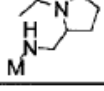
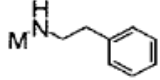
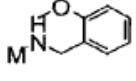

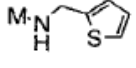


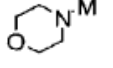



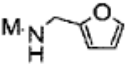


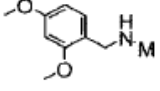
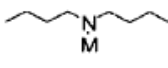
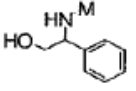
40

Fragmento	Código
	A1
	A2
	A3
	A4
	A5
	A6
	A7
	A8
	A9
	A10
	A11
	A12
	A13
	A14

Fragmento	Código
	A15
	A16
	A17
	A18
	A19
	A20
	A21
	A22
	A23
	A24
	A25
	A26
	A27
	A28

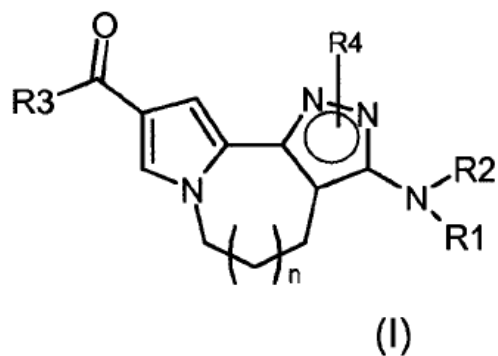
Fragmento	Código
	A29
	A30
	A31
	A32
	A33
	A34
	A35
	A36
	A37
	A38
	A39
	A40
	A41
	A42

Fragmento	Código
	A43
	A44
	A45
	A46
	A47
	A48
	A49
	A50
	A51
	A52
	A53
	A54

Fragmento	Código	Fragmento	Código
	B1		B12
	B2		B13
	B3		B14
	B4		B15
	B5		B16
	B6		B17
	B7		B18
	B8		B19
	B9		B20
	B10		B21
	B11		B22

Fragmento	Código	Fragmento	Código
	B23		B34
	B24		B35
	B25		B36
	B26		B37
	B27		B38
	B28		B39
	B29		B40
	B30		B41
	B31		B42
	B32		B43
	B33		

9. Una biblioteca de dos o más compuestosde fórmula (I):



donde

n es 0 o 1;

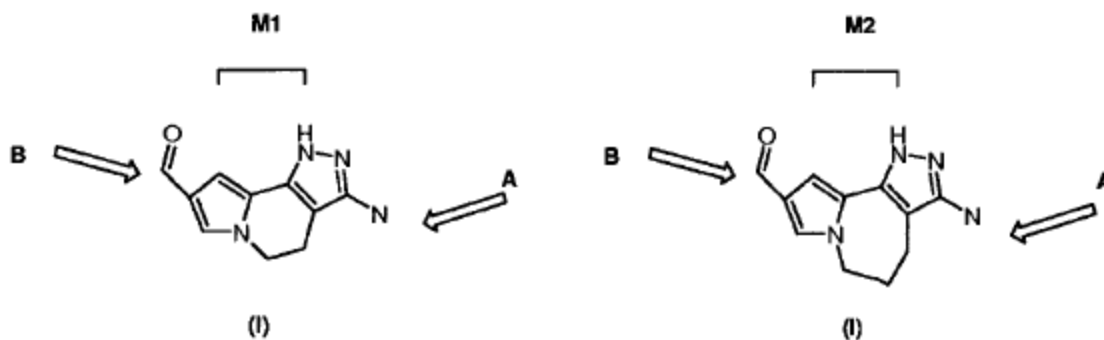
R1, R2 y R4, cada uno independientemente del otro, son seleccionados del grupo consistente en -R^a, -COR^a, -CONHR^a, -SO₂R^a y -COOR^a;

5 R3 es un grupo -NR^aR^b o -OR^a;

donde R^a y R^b, diferentes o iguales, son independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil alquilo C₁-C₆, heterociclilo, heterocicliil alquilo C₁-C₆, arilo, aril alquilo C₁-C₆, heteroarilo y heteroaril alquilo C₁-C₆, o tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, tanto R^a como R^b, pueden formar un heterociclo de 3 a 8 miembros sustituido opcionalmente, conteniendo opcionalmente un heteroátomo adicional o grupo heteroatómico seleccionado de entre S, O, N o NH,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Una biblioteca de acuerdo con la reivindicación 9 donde los compuestos tienen la fórmula:



15 donde los sustituyentes A y B son como se define en la reivindicación 8, y donde los compuestos se encuentran entre los listados aquí debajo:

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1	A1-M1-B1	2	2.87	322
2	A2-M1-B1	2	2.97	336
3	A3-M1-B1	2	2.18	286
4	A1-M1-B2	2	2.45	407
5	A1-M1-B3	1A	1.91	405
6	A1-M1-B4	2	4.08	426
7	A1-M1-B5	2	3.98	404
8	A1-M1-B6	1A	2.54	350
9	A4-M1-B7	1A	2.52	372
10	A5-M1-B8	1A	2.85	410
11	A6-M1-B9	2	4.28	432
12	A7-M1-B10	2	3.63	384
13	A8-M1-B11	1B	6.6	452
14	A9-M1-B11	1B	6.1	424
15	A10-M1-B11	1B	7.13	454
16	A11-M1-B11	1B	6.43	478
17	A12-M1-B11	1B	6.43	478
18	A13-M1-B11	1B	6.7	428
19	A14-M1-B12	1B	5.62	440
20	A15-M1-B12	1B	5.7	454
21	A12-M1-B12	1B	5.34	470
22	A13-M1-B12	1B	5.63	420
23	A14-M1-B13	1B	6.19	474
24	A15-M1-B13	1B	6.26	488
25	A8-M1-B13	1B	6.09	478
26	A9-M1-B13	1B	5.53	450
27	A15-M1-B11	1B	6.74	462
28	A8-M1-B12	1B	5.49	444
29	A9-M1-B12	1B	4.84	416
30	A10-M1-B12	1B	6.24	446
31	A11-M1-B12	1B	5.29	470
32	A10-M1-B13	1B	6.71	480
33	A11-M1-B13	1B	5.9	504
34	A12-M1-B13	1B	5.94	504
35	A13-M1-B13	1B	6.22	454
36	A14-M1-B14	1B	3.31	447
37	A15-M1-B14	1B	3.3	461
38	A8-M1-B14	1B	3.12	451

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
39	A9-M1-B14	1B	2.65	423
40	A10-M1-B14	1B	3.86	453
41	A11-M1-B14	1B	3.02	477
42	A12-M1-B14	1B	3.06	477
43	A13-M1-B14	1B	3.18	427
44	A14-M1-B15	1B	5.55	456
45	A15-M1-B15	1B	5.62	470
46	A8-M1-B15	1B	5.42	460
47	A9-M1-B15	1B	4.75	432
48	A10-M1-B15	1B	6.15	462
49	A11-M1-B15	1B	5.21	486
50	A12-M1-B15	1B	5.26	486
51	A13-M1-B15	1B	5.55	436
52	A14-M1-B16	1B	5.28	432
53	A15-M1-B16	1B	5.35	446
54	A8-M1-B16	1B	5.13	436
55	A13-M1-B16	1B	5.26	412
56	A9-M1-B16	1B	4.41	408
57	A10-M1-B16	1B	5.94	438
58	A11-M1-B16	1B	4.93	462
59	A12-M1-B16	1B	4.97	462
60	A14-M1-B11	1B	6.67	448
61	A16-M1-B10	2	2.52	462
62	A16-M1-B17	2	2.82	476
63	A16-M1-B18	2	2	434
64	A16-M1-B19	2	2.3	448
65	A1-M1-B20	2	4.35	404
66	A1-M1-B21	2	4.53	472
67	A1-M1-B22	2	3.92	442
68	A1-M1-B23	2	4.9	438
69	A17-M1-B24	1A	2.08	449
70	A18-M1-B24	1A	2.39	453
71	A3-M1-B24	1A	1.67	383
72	A19-M1-B24	1A	2.5	447
73	A20-M1-B24	1A	1.96	437
74	A11-M1-B24	1A	1.96	463
75	A21-M1-B24	1A	2.04	433
76	A22-M1-B24	1A	2.03	449

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
77	A4-M1-B24	1A	1.92	399
78	A6-M1-B24	1A	2.17	449
79	A23-M1-B24	1A	1.52	387
80	A24-M1-B24	1A	2.58	447
81	A25-M1-B24	1A	2.86	461
82	A26-M1-B24	1A	2.26	455
83	A27-M1-B24	1A	1.7	385
84	A28-M1-B24	1A	2.07	437
85	A29-M1-B24	1A	1.46	357
86	A8-M1-B24	1A	2.08	437
87	A30-M1-B24	1A	2.37	451
88	A17-M1-B25	1A	2.18	443
89	A31-M1-B25	1A	2.06	456
90	A18-M1-B25	1A	2.51	447
91	A3-M1-B25	1A	1.75	377
92	A19-M1-B25	1A	2.58	441
93	A20-M1-B25	1A	2.07	431
94	A32-M1-B25	1A	1.67	414
95	A11-M1-B25	1A	2.08	457
96	A21-M1-B25	1A	2.14	427
97	A24-M1-B25	1A	2.67	441
98	A26-M1-B25	1A	2.37	449
99	A33-M1-B25	1A	1.95	393
100	A5-M1-B25	1A	2.12	447
101	A27-M1-B25	1A	1.79	379
102	A28-M1-B25	1A	2.2	431
103	A29-M1-B25	1A	1.52	351
104	A1-M1-B25	1A	2.07	413
105	A8-M1-B25	1A	2.2	431
106	A17-M1-B26	1A	2.32	443
107	A31-M1-B26	1A	2.19	456
108	A18-M1-B26	1A	2.65	447
109	A3-M1-B26	1A	1.87	377
110	A19-M1-B26	1A	2.73	441
111	A20-M1-B26	1A	2.19	431
112	A32-M1-B26	1A	1.78	414
113	A11-M1-B26	1A	2.2	457
114	A21-M1-B26	1A	2.29	427

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
115	A22-M1-B26	1A	2.29	443
116	A6-M1-B26	1A	2.4	443
117	A24-M1-B26	1A	2.83	441
118	A26-M1-B26	1A	2.55	449
119	A33-M1-B26	1A	2.09	393
120	A5-M1-B26	1A	2.25	447
121	A34-M1-B26	1A	1.76	365
122	A27-M1-B26	1A	1.91	379
123	A28-M1-B26	1A	2.33	431
124	A1-M1-B26	1A	2.18	413
125	A8-M1-B26	1A	2.35	431
126	A17-M1-B27	1A	3.01	408
127	A31-M1-B27	1A	2.89	421
128	A18-M1-B27	1A	3.37	412
129	A3-M1-B27	1A	2.6	342
130	A19-M1-B27	1A	3.39	406
131	A20-M1-B27	1A	2.92	396
132	A32-M1-B27	1A	2.43	379
133	A21-M1-B27	1A	3.03	392
134	A6-M1-B27	1A	3.1	408
135	A23-M1-B27	1A	2.34	346
136	A24-M1-B27	1A	3.46	406
137	A25-M1-B27	1A	3.69	420
138	A26-M1-B27	1A	3.27	414
139	A35-M1-B27	1A	3.32	406
140	A33-M1-B27	1A	2.83	358
141	A5-M1-B27	1A	2.99	412
142	A28-M1-B27	1A	3.06	396
143	A1-M1-B27	1A	2.92	378
144	A8-M1-B27	1A	3.08	396
145	A30-M1-B27	1A	3.36	410
146	A17-M1-B28	1A	3.11	420
147	A31-M1-B28	1A	3.02	433
148	A18-M1-B28	1A	3.45	424
149	A3-M1-B28	1A	2.73	354
150	A19-M1-B28	1A	3.48	418
151	A20-M1-B28	1A	3.04	408
152	A32-M1-B28	1A	2.58	391

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
153	A11-M1-B28	1A	3.04	434
154	A21-M1-B28	1A	3.14	404
155	A4-M1-B28	1A	3.08	370
156	A6-M1-B28	1A	3.21	420
157	A23-M1-B28	1A	2.48	358
158	A24-M1-B28	1A	3.55	418
159	A26-M1-B28	1A	3.37	426
160	A35-M1-B28	1A	3.4	418
161	A36-M1-B28	1A	3.15	438
162	A33-M1-B28	1A	2.94	370
163	A5-M1-B28	1A	3.1	424
164	A28-M1-B28	1A	3.16	408
165	A29-M1-B28	1A	2.44	328
166	A1-M1-B28	1A	3.03	390
167	A8-M1-B28	1A	3.19	408
168	A30-M1-B28	1A	3.46	422
169	A17-M1-B29	1A	2.12	423
170	A18-M1-B29	1A	2.44	427
171	A3-M1-B29	1A	1.69	357
172	A20-M1-B29	1A	2.01	411
173	A32-M1-B29	1A	1.63	394
174	A11-M1-B29	1A	2.03	437
175	A21-M1-B29	1A	2.07	407
176	A22-M1-B29	1A	2.1	423
177	A4-M1-B29	1A	1.98	373
178	A6-M1-B29	1A	2.23	423
179	A24-M1-B29	1A	2.62	421
180	A26-M1-B29	1A	2.32	429
181	A33-M1-B29	1A	1.91	373
182	A27-M1-B29	1A	1.75	359
183	A28-M1-B29	1A	2.13	411
184	A1-M1-B29	1A	2	393
185	A8-M1-B29	1A	2.13	411
186	A17-M1-B8	1A	2.87	406
187	A18-M1-B8	1A	3.24	410
188	A3-M1-B8	1A	2.44	340
189	A19-M1-B8	1A	3.27	404
190	A20-M1-B8	1A	2.79	394

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
191	A32-M1-B8	1A	2.3	377
192	A11-M1-B8	1A	2.79	420
193	A21-M1-B8	1A	2.88	390
194	A22-M1-B8	1A	2.85	406
195	A4-M1-B8	1A	2.79	356
196	A6-M1-B8	1A	2.97	406
197	A24-M1-B8	1A	3.35	404
198	A25-M1-B8	1A	3.57	418
199	A26-M1-B8	1A	3.14	412
200	A35-M1-B8	1A	3.17	404
201	A36-M1-B8	1A	2.92	424
202	A33-M1-B8	1A	2.68	356
203	A34-M1-B8	1A	2.32	328
204	A27-M1-B8	1A	2.51	342
205	A28-M1-B8	1A	2.93	394
206	A8-M1-B8	1A	2.95	394
207	A30-M1-B8	1A	3.23	408
208	A17-M1-B10	1A	2.82	394
209	A31-M1-B10	1A	2.67	407
210	A18-M1-B10	1A	3.18	398
211	A3-M1-B10	1A	2.37	328
212	A19-M1-B10	1A	3.23	392
213	A20-M1-B10	1A	2.72	382
214	A32-M1-B10	1A	2.22	365
215	A11-M1-B10	1A	2.73	408
216	A22-M1-B10	1A	2.78	394
217	A6-M1-B10	1A	2.92	394
218	A24-M1-B10	1A	3.31	392
219	A25-M1-B10	1A	3.55	406
220	A26-M1-B10	1A	3.08	400
221	A35-M1-B10	1A	3.13	392
222	A36-M1-B10	1A	2.86	412
223	A33-M1-B10	1A	2.6	344
224	A5-M1-B10	1A	2.78	398
225	A27-M1-B10	1A	2.44	330
226	A28-M1-B10	1A	2.87	382
227	A1-M1-B10	1A	2.71	364
228	A8-M1-B10	1A	2.88	382

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
229	A30-M1-B10	1A	3.17	396
230	A17-M1-B17	1A	3.07	408
231	A31-M1-B17	1A	2.95	421
232	A18-M1-B17	1A	3.41	412
233	A3-M1-B17	1A	2.65	342
234	A19-M1-B17	1A	3.43	406
235	A20-M1-B17	1A	2.97	396
236	A32-M1-B17	1A	2.5	379
237	A11-M1-B17	1A	2.97	422
238	A21-M1-B17	1A	3.07	392
239	A4-M1-B17	1A	2.98	358
240	A6-M1-B17	1A	3.15	408
241	A24-M1-B17	1A	3.5	406
242	A25-M1-B17	1A	3.72	420
243	A26-M1-B17	1A	3.33	414
244	A36-M1-B17	1A	3.1	426
245	A33-M1-B17	1A	2.88	358
246	A5-M1-B17	1A	3.04	412
247	A27-M1-B17	1A	2.7	344
248	A28-M1-B17	1A	3.11	396
249	A1-M1-B17	1A	2.96	378
250	A8-M1-B17	1A	3.13	396
251	A30-M1-B17	1A	3.4	410
252	A17-M1-B30	1A	2.7	392
253	A31-M1-B30	1A	2.52	405
254	A19-M1-B30	1A	3.11	390
255	A20-M1-B30	1A	2.58	380
256	A32-M1-B30	1A	2.08	363
257	A21-M1-B30	1A	2.68	376
258	A22-M1-B30	1A	2.65	392
259	A4-M1-B30	1A	2.58	342
260	A24-M1-B30	1A	3.19	390
261	A25-M1-B30	1A	3.45	404
262	A26-M1-B30	1A	2.96	398
263	A35-M1-B30	1A	3.01	390
264	A36-M1-B30	1A	2.72	410
265	A33-M1-B30	1A	2.46	342
266	A5-M1-B30	1A	2.65	396

Entrada	Compuest o	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
267	A28-M1-B30	1A	2.73	380
268	A1-M1-B30	1A	2.57	362
269	A8-M1-B30	1A	2.74	380
270	A30-M1-B30	1A	3.06	394
271	A17-M1-B3	1A	2.04	435
272	A31-M1-B3	1A	1.93	448
273	A18-M1-B3	1A	2.38	439
274	A3-M1-B3	1A	1.62	369
275	A37-M1-B3	1A	2.14	448
276	A19-M1-B3	1A	2.47	433
277	A20-M1-B3	1A	1.92	423
278	A32-M1-B3	1A	1.55	406
279	A11-M1-B3	1A	1.94	449
280	A21-M1-B3	1A	2.01	419
281	A22-M1-B3	1A	2	435
282	A4-M1-B3	1A	1.88	385
283	A6-M1-B3	1A	2.13	435
284	A24-M1-B3	1A	2.55	433
285	A25-M1-B3	1A	2.85	447
286	A26-M1-B3	1A	2.23	441
287	A36-M1-B3	1A	2.07	453
288	A34-M1-B3	1A	1.53	357
289	A27-M1-B3	1A	1.65	371
290	A28-M1-B3	1A	2.04	423
291	A29-M1-B3	1A	1.41	343
292	A8-M1-B3	1A	2.05	423
293	A30-M1-B3	1A	2.39	437
294	A17-M1-B7	1A	2.63	422
295	A31-M1-B7	1A	2.46	435
296	A3-M1-B7	1A	2.17	356
297	A19-M1-B7	1A	3.06	420
298	A20-M1-B7	1A	2.52	410
299	A32-M1-B7	1A	2.04	393
300	A11-M1-B7	1A	2.54	436
301	A21-M1-B7	1A	2.62	406
302	A22-M1-B7	1A	2.6	422
303	A6-M1-B7	1A	2.74	422
304	A24-M1-B7	1A	3.13	420

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
305	A25-M1-B7	1A	3.39	434
306	A26-M1-B7	1A	2.89	428
307	A35-M1-B7	1A	2.95	420
308	A36-M1-B7	1A	2.67	440
309	A33-M1-B7	1A	2.42	372
310	A5-M1-B7	1A	2.58	426
311	A34-M1-B7	1A	2.06	344
312	A27-M1-B7	1A	2.23	358
313	A28-M1-B7	1A	2.68	410
314	A29-M1-B7	1A	1.89	330
315	A8-M1-B7	1A	2.69	410
316	A30-M1-B7	1A	3	424
317	A17-M1-B31	1A	2.24	463
318	A31-M1-B31	1A	2.13	476
319	A18-M1-B31	1A	2.51	467
320	A3-M1-B31	1A	1.84	397
321	A19-M1-B31	1A	2.63	461
322	A20-M1-B31	1A	2.11	451
323	A32-M1-B31	1A	1.76	434
324	A11-M1-B31	1A	2.14	477
325	A21-M1-B31	1A	2.22	447
326	A22-M1-B31	1A	2.2	463
327	A4-M1-B31	1A	2.11	413
328	A24-M1-B31	1A	2.71	461
329	A26-M1-B31	1A	2.43	469
330	A33-M1-B31	1A	2.04	413
331	A5-M1-B31	1A	2.17	467
332	A27-M1-B31	1A	1.88	399
333	A28-M1-B31	1A	2.26	451
334	A29-M1-B31	1A	1.62	371
335	A1-M1-B31	1A	2.13	433
336	A8-M1-B31	1A	2.26	451
337	A17-M1-B32	1A	2.11	463
338	A31-M1-B32	1A	2	476
339	A18-M1-B32	1A	2.41	467
340	A37-M1-B32	1A	2.21	476
341	A19-M1-B32	1A	2.52	461
342	A20-M1-B32	1A	2	451

Entrada	Compuest o	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
343	A32-M1-B32	1A	1.63	434
344	A11-M1-B32	1A	2.03	477
345	A21-M1-B32	1A	2.09	447
346	A4-M1-B32	1A	1.98	413
347	A6-M1-B32	1A	2.2	463
348	A24-M1-B32	1A	2.6	461
349	A25-M1-B32	1A	2.88	475
350	A26-M1-B32	1A	2.3	469
351	A35-M1-B32	1A	2.4	461
352	A36-M1-B32	1A	2.13	481
353	A33-M1-B32	1A	1.89	413
354	A5-M1-B32	1A	2.02	467
355	A27-M1-B32	1A	1.75	399
356	A28-M1-B32	1A	2.12	451
357	A1-M1-B32	1A	2	433
358	A8-M1-B32	1A	2.12	451
359	A30-M1-B32	1A	2.44	465
360	A17-M1-B33	1A	2.62	410
361	A31-M1-B33	1A	2.44	423
362	A3-M1-B33	1A	2.15	344
363	A19-M1-B33	1A	3.05	408
364	A20-M1-B33	1A	2.51	398
365	A32-M1-B33	1A	2.01	381
366	A11-M1-B33	1A	2.51	424
367	A21-M1-B33	1A	2.61	394
368	A22-M1-B33	1A	2.59	410
369	A4-M1-B33	1A	2.5	360
370	A24-M1-B33	1A	3.13	408
371	A25-M1-B33	1A	3.39	422
372	A26-M1-B33	1A	2.89	416
373	A35-M1-B33	1A	2.93	408
374	A36-M1-B33	1A	2.65	428
375	A33-M1-B33	1A	2.39	360
376	A5-M1-B33	1A	2.57	414
377	A27-M1-B33	1A	2.22	346
378	A28-M1-B33	1A	2.66	398
379	A1-M1-B33	1A	2.5	380
380	A8-M1-B33	1A	2.67	398

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
381	A30-M1-B33	1A	3	412
382	A17-M1-B34	1A	2.16	503
383	A31-M1-B34	1A	2.05	516
384	A18-M1-B34	1A	2.48	507
385	A3-M1-B34	1A	1.77	437
386	A19-M1-B34	1A	2.57	501
387	A20-M1-B34	1A	2.05	491
388	A32-M1-B34	1A	1.7	474
389	A11-M1-B34	1A	2.08	517
390	A21-M1-B34	1A	2.14	487
391	A22-M1-B34	1A	2.14	503
392	A4-M1-B34	1A	2.04	453
393	A6-M1-B34	1A	2.26	503
394	A24-M1-B34	1A	2.63	501
395	A25-M1-B34	1A	2.9	515
396	A26-M1-B34	1A	2.36	509
397	A35-M1-B34	1A	2.44	501
398	A36-M1-B34	1A	2.19	521
399	A33-M1-B34	1A	1.95	453
400	A5-M1-B34	1A	2.11	507
401	A27-M1-B34	1A	1.87	439
402	A28-M1-B34	1A	2.18	491
403	A29-M1-B34	1A	1.57	411
404	A8-M1-B34	1A	2.15	491
405	A30-M1-B34	1A	2.49	505
406	A17-M1-B35	1A	2.29	498
407	A31-M1-B35	1A	2.18	511
408	A18-M1-B35	1A	2.6	502
409	A37-M1-B35	1A	2.38	511
410	A19-M1-B35	1A	2.65	496
411	A32-M1-B35	1A	1.83	469
412	A11-M1-B35	1A	2.19	512
413	A22-M1-B35	1A	2.25	498
414	A4-M1-B35	1A	2.17	448
415	A6-M1-B35	1A	2.38	498
416	A25-M1-B35	1A	3.01	510
417	A26-M1-B35	1A	2.48	504
418	A35-M1-B35	1A	2.55	496

Entrada	Compuest o	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
419	A36-M1-B35	1A	2.32	516
420	A5-M1-B35	1A	2.24	502
421	A27-M1-B35	1A	1.94	434
422	A28-M1-B35	1A	2.31	486
423	A29-M1-B35	1A	1.69	406
424	A1-M1-B35	1A	2.18	468
425	A8-M1-B35	1A	2.31	486
426	A30-M1-B35	1A	2.63	500
427	A17-M1-B36	1A	2.76	392
428	A31-M1-B36	1A	2.6	405
429	A18-M1-B36	1A	3.13	396
430	A3-M1-B36	1A	2.29	326
431	A19-M1-B36	1A	3.17	390
432	A32-M1-B36	1A	2.15	363
433	A11-M1-B36	1A	2.66	406
434	A21-M1-B36	1A	2.77	376
435	A22-M1-B36	1A	2.73	392
436	A6-M1-B36	1A	2.85	392
437	A24-M1-B36	1A	3.26	390
438	A25-M1-B36	1A	3.5	404
439	A26-M1-B36	1A	3.03	398
440	A35-M1-B36	1A	3.08	390
441	A36-M1-B36	1A	2.8	410
442	A33-M1-B36	1A	2.54	342
443	A5-M1-B36	1A	2.72	396
444	A34-M1-B36	1A	2.17	314
445	A27-M1-B36	1A	2.35	328
446	A28-M1-B36	1A	2.81	380
447	A1-M1-B36	1A	2.64	362
448	A8-M1-B36	1A	2.81	380
449	A30-M1-B36	1A	3.13	394
450	A17-M1-B37	1A	2.05	449
451	A31-M1-B37	1A	1.94	462
452	A18-M1-B37	1A	2.35	453
453	A3-M1-B37	1A	1.64	383
454	A19-M1-B37	1A	2.43	447
455	A20-M1-B37	1A	1.93	437
456	A32-M1-B37	1A	1.57	420

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
457	A11-M1-B37	1A	1.96	463
458	A21-M1-B37	1A	2.02	433
459	A22-M1-B37	1A	2.04	449
460	A4-M1-B37	1A	1.9	399
461	A6-M1-B37	1A	2.14	449
462	A24-M1-B37	1A	2.56	447
463	A25-M1-B37	1A	2.78	461
464	A26-M1-B37	1A	2.24	455
465	A36-M1-B37	1A	2.05	467
466	A33-M1-B37	1A	1.84	399
467	A5-M1-B37	1A	1.98	453
468	A27-M1-B37	1A	1.68	385
469	A28-M1-B37	1A	2.05	437
470	A29-M1-B37	1A	1.45	357
471	A8-M1-B37	1A	2.05	437
472	A30-M1-B37	1A	2.37	451
473	A17-M1-B38	1A	2.97	438
474	A31-M1-B38	1A	2.85	451
475	A3-M1-B38	1A	2.56	372
476	A19-M1-B38	1A	3.37	436
477	A20-M1-B38	1A	2.88	426
478	A32-M1-B38	1A	2.4	409
479	A11-M1-B38	1A	2.88	452
480	A21-M1-B38	1A	2.98	422
481	A22-M1-B38	1A	2.95	438
482	A4-M1-B38	1A	2.9	388
483	A6-M1-B38	1A	3.07	438
484	A24-M1-B38	1A	3.44	436
485	A25-M1-B38	1A	3.66	450
486	A26-M1-B38	1A	3.24	444
487	A35-M1-B38	1A	3.27	436
488	A36-M1-B38	1A	3.02	456
489	A5-M1-B38	1A	2.95	442
490	A27-M1-B38	1A	2.62	374
491	A28-M1-B38	1A	3.03	426
492	A1-M1-B38	1A	2.88	408
493	A8-M1-B38	1A	3.05	426
494	A30-M1-B38	1A	3.33	440

Entrada	Compuest o	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
495	A17-M1-B39	1A	3.09	408
496	A31-M1-B39	1A	2.99	421
497	A3-M1-B39	1A	2.7	342
498	A19-M1-B39	1A	3.46	406
499	A20-M1-B39	1A	3	396
500	A32-M1-B39	1A	2.53	379
501	A11-M1-B39	1A	3.01	422
502	A21-M1-B39	1A	3.11	392
503	A22-M1-B39	1A	3.06	408
504	A4-M1-B39	1A	3.04	358
505	A6-M1-B39	1A	3.19	408
506	A24-M1-B39	1A	3.54	406
507	A25-M1-B39	1A	3.75	420
508	A26-M1-B39	1A	3.36	414
509	A35-M1-B39	1A	3.38	406
510	A36-M1-B39	1A	3.13	426
511	A33-M1-B39	1A	2.92	358
512	A5-M1-B39	1A	3.07	412
513	A34-M1-B39	1A	2.57	330
514	A27-M1-B39	1A	2.75	344
515	A28-M1-B39	1A	3.15	396
516	A1-M1-B39	1A	3	378
517	A8-M1-B39	1A	3.16	396
518	A30-M1-B39	1A	3.43	410
519	A17-M1-B40	1A	2.09	463
520	A31-M1-B40	1A	1.97	476
521	A3-M1-B40	1A	1.68	397
522	A19-M1-B40	1A	2.49	461
523	A20-M1-B40	1A	1.96	451
524	A32-M1-B40	1A	1.62	434
525	A11-M1-B40	1A	2	477
526	A21-M1-B40	1A	2.07	447
527	A22-M1-B40	1A	2.07	463
528	A4-M1-B40	1A	1.94	413
529	A6-M1-B40	1A	2.18	463
530	A24-M1-B40	1A	2.57	461
531	A25-M1-B40	1A	2.85	475
532	A26-M1-B40	1A	2.29	469

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
533	A35-M1-B40	1A	2.37	461
534	A36-M1-B40	1A	2.12	481
535	A33-M1-B40	1A	1.87	413
536	A5-M1-B40	1A	2.02	467
537	A34-M1-B40	1A	1.6	385
538	A27-M1-B40	1A	1.73	399
539	A28-M1-B40	1A	2.1	451
540	A29-M1-B40	1A	1.49	371
541	A1-M1-B40	1A	1.97	433
542	A8-M1-B40	1A	2.11	451
543	A30-M1-B40	1A	2.42	465
544	A17-M1-B41	1A	2.92	406
545	A31-M1-B41	1A	2.78	419
546	A18-M1-B41	1A	3.28	410
547	A3-M1-B41	1A	2.49	340
548	A19-M1-B41	1A	3.31	404
549	A20-M1-B41	1A	2.83	394
550	A32-M1-B41	1A	2.33	377
551	A11-M1-B41	1A	2.82	420
552	A21-M1-B41	1A	2.93	390
553	A22-M1-B41	1A	2.88	406
554	A4-M1-B41	1A	2.85	356
555	A6-M1-B41	1A	3.02	406
556	A24-M1-B41	1A	3.39	404
557	A25-M1-B41	1A	3.61	418
558	A26-M1-B41	1A	3.19	412
559	A35-M1-B41	1A	3.22	404
560	A33-M1-B41	1A	2.72	356
561	A5-M1-B41	1A	2.89	410
562	A27-M1-B41	1A	2.56	342
563	A28-M1-B41	1A	2.98	394
564	A1-M1-B41	1A	2.82	376
565	A30-M1-B41	1A	3.27	408
566	A17-M1-B42	1A	3.14	420
567	A18-M1-B42	1A	3.5	424
568	A19-M1-B42	1A	3.51	418
569	A32-M1-B42	1A	2.6	391
570	A11-M1-B42	1A	3.06	434

Entrada	Compuest o	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
571	A22-M1-B42	1A	3.11	420
572	A4-M1-B42	1A	3.09	370
573	A24-M1-B42	1A	3.58	418
574	A25-M1-B42	1A	3.79	432
575	A26-M1-B42	1A	3.41	426
576	A35-M1-B42	1A	3.43	418
577	A36-M1-B42	1A	3.18	438
578	A5-M1-B42	1A	3.12	424
579	A34-M1-B42	1A	2.63	342
580	A27-M1-B42	1A	2.81	356
581	A28-M1-B42	1A	3.21	408
582	A1-M1-B42	1A	3.06	390
583	A8-M1-B42	1A	3.22	408
584	A30-M1-B42	1A	3.48	422
585	A17-M1-B6	1A	2.66	380
586	A31-M1-B6	1A	2.49	393
587	A18-M1-B6	1A	3.04	384
588	A3-M1-B6	1A	2.19	314
589	A19-M1-B6	1A	3.09	378
590	A20-M1-B6	1A	2.55	368
591	A32-M1-B6	1A	2.04	351
592	A11-M1-B6	1A	2.55	394
593	A6-M1-B6	1A	2.76	380
594	A24-M1-B6	1A	3.17	378
595	A25-M1-B6	1A	3.43	392
596	A26-M1-B6	1A	2.92	386
597	A35-M1-B6	1A	2.98	378
598	A36-M1-B6	1A	2.69	398
599	A33-M1-B6	1A	2.42	330
600	A5-M1-B6	1A	2.62	384
601	A28-M1-B6	1A	2.7	368
602	A8-M1-B6	1A	2.71	368
603	A30-M1-B6	1A	3.04	382
604	A17-M1-B43	1A	2.16	449
605	A18-M1-B43	1A	2.47	453
606	A19-M1-B43	1A	2.58	447
607	A32-M1-B43	1A	1.68	420
608	A11-M1-B43	1A	2.05	463

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
609	A21-M1-B43	1A	2.13	433
610	A22-M1-B43	1A	2.14	449
611	A6-M1-B43	1A	2.26	449
612	A24-M1-B43	1A	2.65	447
613	A26-M1-B43	1A	2.35	455
614	A33-M1-B43	1A	1.94	399
615	A5-M1-B43	1A	2.1	453
616	A28-M1-B43	1A	2.18	437
617	A1-M1-B43	1A	2.05	419
618	A8-M1-B43	1A	2.17	437
619	A38-M1-B41	3	4.82	444
620	A39-M1-B8	3	5.21	418
621	A39-M1-B34	3	4.52	515
622	A14-M2-B11	2	6.05	462
623	A15-M2-B11	2	5.97	476
624	A8-M2-B11	2	6	466
625	A9-M2-B11	2	5.27	438
626	A14-M2-B12	2	5.03	454
627	A15-M2-B12	2	4.93	468
628	A9-M2-B12	2	4.27	430
629	A16-M2-B12	2	3.45	538
630	A9-M2-B13	2	4.67	464
631	A14-M2-B15	2	4.9	470
632	A8-M2-B15	2	4.77	474
633	A9-M2-B15	2	4.18	446
634	A16-M2-B15	2	3.4	554
635	A14-M2-B19	2	3.93	378
636	A8-M2-B19	2	3.87	382
637	A9-M2-B19	2	3.08	354
638	A16-M2-B19	2	2.53	462
639	A26-M2-B43	1A	2.43	469
640	A17-M2-B24	1A	2.145	463
641	A19-M2-B24	1A	2.55	461
642	A32-M2-B24	1A	1.635	434
643	A11-M2-B24	1A	2.045	477
644	A4-M2-B24	1A	1.99	413
645	A6-M2-B24	1A	2.25	463
646	A24-M2-B24	1A	2.615	461

Entrada	Compuest o	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
647	A25-M2-B24	1A	2.91	475
648	A28-M2-B24	1A	2.18	451
649	A29-M2-B24	1A	1.505	371
650	A8-M2-B24	1A	2.18	451
651	A30-M2-B24	1A	2.495	465
652	A17-M2-B25	1A	2.24	457
653	A18-M2-B25	1A	2.59	461
654	A3-M2-B25	1A	1.82	391
655	A19-M2-B25	1A	2.67	455
656	A20-M2-B25	1A	2.14	445
657	A32-M2-B25	1A	1.725	428
658	A21-M2-B25	1A	2.21	441
659	A4-M2-B25	1A	2.11	407
660	A6-M2-B25	1A	2.34	457
661	A26-M2-B25	1A	2.48	463
662	A33-M2-B25	1A	2.04	407
663	A34-M2-B25	1A	1.715	379
664	A28-M2-B25	1A	2.265	445
665	A1-M2-B25	1A	2.13	427
666	A8-M2-B25	1A	2.27	445
667	A17-M2-B26	1A	2.4	457
668	A31-M2-B26	1A	2.285	470
669	A18-M2-B26	1A	2.76	461
670	A3-M2-B26	1A	1.95	391
671	A19-M2-B26	1A	2.84	455
672	A20-M2-B26	1A	2.31	445
673	A32-M2-B26	1A	1.855	428
674	A11-M2-B26	1A	2.31	471
675	A21-M2-B26	1A	2.39	441
676	A6-M2-B26	1A	2.51	457
677	A24-M2-B26	1A	2.905	455
678	A26-M2-B26	1A	2.645	463
679	A33-M2-B26	1A	2.18	407
680	A5-M2-B26	1A	2.36	461
681	A28-M2-B26	1A	2.44	445
682	A1-M2-B26	1A	2.285	427
683	A8-M2-B26	1A	2.445	445
684	A17-M2-B27	1A	3.09	422

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuest o	Métod O HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
685	A31-M2-B27	1A	2.96	435
686	A18-M2-B27	1A	3.42	426
687	A19-M2-B27	1A	3.45	420
688	A20-M2-B27	1A	3.02	410
689	A32-M2-B27	1A	2.51	393
690	A11-M2-B27	1A	2.99	436
691	A22-M2-B27	1A	3.05	422
692	A6-M2-B27	1A	3.17	422
693	A24-M2-B27	1A	3.53	420
694	A25-M2-B27	1A	3.75	434
695	A26-M2-B27	1A	3.35	428
696	A35-M2-B27	1A	3.37	420
697	A36-M2-B27	1A	3.11	440
698	A5-M2-B27	1A	3.08	426
699	A27-M2-B27	1A	2.73	358
700	A28-M2-B27	1A	3.14	410
701	A1-M2-B27	1A	2.99	392
702	A8-M2-B27	1A	3.15	410
703	A30-M2-B27	1A	3.41	424
704	A17-M2-B28	1A	3.18	434
705	A31-M2-B28	1A	3.085	447
706	A18-M2-B28	1A	3.52	438
707	A19-M2-B28	1A	3.54	432
708	A20-M2-B28	1A	3.13	422
709	A32-M2-B28	1A	2.63	405
710	A11-M2-B28	1A	3.1	448
711	A21-M2-B28	1A	3.19	418
712	A22-M2-B28	1A	3.14	434
713	A24-M2-B28	1A	3.61	432
714	A25-M2-B28	1A	3.82	446
715	A26-M2-B28	1A	3.44	440
716	A35-M2-B28	1A	3.46	432
717	A33-M2-B28	1A	3.04	384
718	A5-M2-B28	1A	3.18	438
719	A28-M2-B28	1A	3.245	422
720	A1-M2-B28	1A	3.09	404
721	A8-M2-B28	1A	3.25	422
722	A30-M2-B28	1A	3.51	436

Entrada	Compuest o	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
723	A17-M2-B29	1A	2.18	437
724	A3-M2-B29	1A	1.76	371
725	A19-M2-B29	1A	2.59	435
726	A32-M2-B29	1A	1.675	408
727	A11-M2-B29	1A	2.09	451
728	A26-M2-B29	1A	2.4	443
729	A28-M2-B29	1A	2.21	425
730	A8-M2-B29	1A	2.205	425
731	A17-M2-B8	1A	2.95	420
732	A31-M2-B8	1A	2.815	433
733	A3-M2-B8	1A	2.52	354
734	A19-M2-B8	1A	3.33	418
735	A20-M2-B8	1A	2.88	408
736	A32-M2-B8	1A	2.37	391
737	A11-M2-B8	1A	2.86	434
738	A21-M2-B8	1A	2.95	404
739	A22-M2-B8	1A	2.91	420
740	A4-M2-B8	1A	2.86	370
741	A24-M2-B8	1A	3.4	418
742	A25-M2-B8	1A	3.63	432
743	A26-M2-B8	1A	3.22	426
744	A35-M2-B8	1A	3.24	418
745	A36-M2-B8	1A	2.98	438
746	A33-M2-B8	1A	2.78	370
747	A5-M2-B8	1A	2.94	424
748	A27-M2-B8	1A	2.58	356
749	A28-M2-B8	1A	3.01	408
750	A1-M2-B8	1A	2.85	390
751	A8-M2-B8	1A	3.02	408
752	A30-M2-B8	1A	3.295	422
753	A17-M2-B10	1A	2.895	408
754	A31-M2-B10	1A	2.74	421
755	A18-M2-B10	1A	3.27	412
756	A19-M2-B10	1A	3.3	406
757	A20-M2-B10	1A	2.82	396
758	A32-M2-B10	1A	2.28	379
759	A11-M2-B10	1A	2.8	422
760	A24-M2-B10	1A	3.37	406

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
761	A26-M2-B10	1A	3.17	414
762	A35-M2-B10	1A	3.2	406
763	A33-M2-B10	1A	2.72	358
764	A5-M2-B10	1A	2.88	412
765	A28-M2-B10	1A	2.95	396
766	A8-M2-B10	1A	2.96	396
767	A30-M2-B10	1A	3.26	410
768	A17-M2-B17	1A	3.1	422
769	A31-M2-B17	1A	2.99	435
770	A18-M2-B17	1A	3.455	426
771	A3-M2-B17	1A	2.71	356
772	A32-M2-B17	1A	2.55	393
773	A11-M2-B17	1A	3.03	436
774	A21-M2-B17	1A	3.12	406
775	A22-M2-B17	1A	3.07	422
776	A4-M2-B17	1A	3.055	372
777	A6-M2-B17	1A	3.195	422
778	A24-M2-B17	1A	3.54	420
779	A26-M2-B17	1A	3.37	428
780	A35-M2-B17	1A	3.38	420
781	A36-M2-B17	1A	3.13	440
782	A5-M2-B17	1A	3.1	426
783	A27-M2-B17	1A	2.76	358
784	A28-M2-B17	1A	3.17	410
785	A8-M2-B17	1A	3.18	410
786	A30-M2-B17	1A	3.45	424
787	A17-M2-B30	1A	2.79	406
788	A31-M2-B30	1A	2.61	419
789	A18-M2-B30	1A	3.16	410
790	A19-M2-B30	1A	3.2	404
791	A32-M2-B30	1A	2.15	377
792	A11-M2-B30	1A	2.67	420
793	A4-M2-B30	1A	2.67	356
794	A6-M2-B30	1A	2.86	406
795	A24-M2-B30	1A	3.27	404
796	A25-M2-B30	1A	3.53	418
797	A26-M2-B30	1A	3.05	412
798	A35-M2-B30	1A	3.09	404

Entrada	Compuest o	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
799	A33-M2-B30	1A	2.58	356
800	A27-M2-B30	1A	2.37	342
801	A28-M2-B30	1A	2.84	394
802	A30-M2-B30	1A	3.135	408
803	A17-M2-B3	1A	2.12	449
804	A31-M2-B3	1A	1.99	462
805	A18-M2-B3	1A	2.42	453
806	A3-M2-B3	1A	1.69	383
807	A37-M2-B3	1A	2.24	462
808	A19-M2-B3	1A	2.52	447
809	A32-M2-B3	1A	1.61	420
810	A11-M2-B3	1A	2.03	463
811	A21-M2-B3	1A	2.075	433
812	A24-M2-B3	1A	2.61	447
813	A25-M2-B3	1A	2.87	461
814	A26-M2-B3	1A	2.315	455
815	A33-M2-B3	1A	1.92	399
816	A5-M2-B3	1A	2.05	453
817	A34-M2-B3	1A	1.59	371
818	A27-M2-B3	1A	1.715	385
819	A28-M2-B3	1A	2.13	437
820	A29-M2-B3	1A	1.47	357
821	A1-M2-B3	1A	2.01	419
822	A8-M2-B3	1A	2.125	437
823	A17-M2-B7	1A	2.715	436
824	A31-M2-B7	1A	2.54	449
825	A18-M2-B7	1A	3.08	440
826	A19-M2-B7	1A	3.125	434
827	A11-M2-B7	1A	2.61	450
828	A21-M2-B7	1A	2.7	420
829	A24-M2-B7	1A	3.21	434
830	A25-M2-B7	1A	3.46	448
831	A26-M2-B7	1A	2.99	442
832	A35-M2-B7	1A	3.02	434
833	A36-M2-B7	1A	2.74	454
834	A33-M2-B7	1A	2.51	386
835	A5-M2-B7	1A	2.67	440
836	A34-M2-B7	1A	2.13	358

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
837	A27-M2-B7	1A	2.31	372
838	A28-M2-B7	1A	2.77	424
839	A29-M2-B7	1A	1.97	344
840	A8-M2-B7	1A	2.78	424
841	A30-M2-B7	1A	3.09	438
842	A17-M2-B31	1A	2.32	477
843	A31-M2-B31	1A	2.19	490
844	A18-M2-B31	1A	2.59	481
845	A3-M2-B31	1A	1.89	411
846	A19-M2-B31	1A	2.67	475
847	A20-M2-B31	1A	2.21	465
848	A32-M2-B31	1A	1.815	448
849	A11-M2-B31	1A	2.22	491
850	A4-M2-B31	1A	2.17	427
851	A6-M2-B31	1A	2.385	477
852	A23-M2-B31	1A	1.75	415
853	A24-M2-B31	1A	2.77	475
854	A26-M2-B31	1A	2.53	483
855	A5-M2-B31	1A	2.24	481
856	A34-M2-B31	1A	1.795	399
857	A28-M2-B31	1A	2.335	465
858	A8-M2-B31	1A	2.34	465
859	A17-M2-B32	1A	2.18	477
860	A31-M2-B32	1A	2.05	490
861	A18-M2-B32	1A	2.49	481
862	A3-M2-B32	1A	1.76	411
863	A37-M2-B32	1A	2.27	490
864	A19-M2-B32	1A	2.575	475
865	A32-M2-B32	1A	1.685	448
866	A11-M2-B32	1A	2.08	491
867	A21-M2-B32	1A	2.16	461
868	A4-M2-B32	1A	2.04	427
869	A6-M2-B32	1A	2.27	477
870	A23-M2-B32	1A	1.63	415
871	A24-M2-B32	1A	2.64	475
872	A25-M2-B32	1A	2.905	489
873	A26-M2-B32	1A	2.39	483
874	A35-M2-B32	1A	2.44	475

Entrada	Compuest o	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
875	A36-M2-B32	1A	2.21	495
876	A5-M2-B32	1A	2.13	481
877	A28-M2-B32	1A	2.19	465
878	A1-M2-B32	1A	2.06	447
879	A8-M2-B32	1A	2.2	465
880	A17-M2-B33	1A	2.705	424
881	A31-M2-B33	1A	2.54	437
882	A3-M2-B33	1A	2.24	358
883	A19-M2-B33	1A	3.13	422
884	A20-M2-B33	1A	2.62	412
885	A32-M2-B33	1A	2.085	395
886	A11-M2-B33	1A	2.61	438
887	A21-M2-B33	1A	2.705	408
888	A22-M2-B33	1A	2.66	424
889	A4-M2-B33	1A	2.59	374
890	A6-M2-B33	1A	2.795	424
891	A24-M2-B33	1A	3.215	422
892	A25-M2-B33	1A	3.47	436
893	A26-M2-B33	1A	2.99	430
894	A35-M2-B33	1A	3.03	422
895	A36-M2-B33	1A	2.73	442
896	A33-M2-B33	1A	2.51	374
897	A5-M2-B33	1A	2.67	428
898	A27-M2-B33	1A	2.3	360
899	A1-M2-B33	1A	2.59	394
900	A8-M2-B33	1A	2.78	412
901	A30-M2-B33	1A	3.085	426
902	A17-M2-B34	1A	2.25	517
903	A31-M2-B34	1A	2.11	530
904	A18-M2-B34	1A	2.535	521
905	A3-M2-B34	1A	1.83	451
906	A19-M2-B34	1A	2.63	515
907	A20-M2-B34	1A	2.15	505
908	A32-M2-B34	1A	1.745	488
909	A11-M2-B34	1A	2.13	531
910	A21-M2-B34	1A	2.195	501
911	A22-M2-B34	1A	2.2	517
912	A4-M2-B34	1A	2.085	467

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
913	A6-M2-B34	1A	2.33	517
914	A24-M2-B34	1A	2.685	515
915	A26-M2-B34	1A	2.43	523
916	A35-M2-B34	1A	2.5	515
917	A36-M2-B34	1A	2.255	535
918	A33-M2-B34	1A	2.055	467
919	A27-M2-B34	1A	1.855	453
920	A28-M2-B34	1A	2.255	505
921	A1-M2-B34	1A	2.115	487
922	A8-M2-B34	1A	2.265	505
923	A30-M2-B34	1A	2.555	519
924	A17-M2-B35	1A	2.36	512
925	A31-M2-B35	1A	2.25	525
926	A18-M2-B35	1A	2.68	516
927	A3-M2-B35	1A	1.95	446
928	A37-M2-B35	1A	2.44	525
929	A19-M2-B35	1A	2.73	510
930	A20-M2-B35	1A	2.27	500
931	A32-M2-B35	1A	1.875	483
932	A11-M2-B35	1A	2.27	526
933	A4-M2-B35	1A	2.235	462
934	A6-M2-B35	1A	2.435	512
935	A24-M2-B35	1A	2.81	510
936	A26-M2-B35	1A	2.57	518
937	A35-M2-B35	1A	2.63	510
938	A36-M2-B35	1A	2.395	530
939	A28-M2-B35	1A	2.39	500
940	A1-M2-B35	1A	2.265	482
941	A8-M2-B35	1A	2.39	500
942	A30-M2-B35	1A	2.69	514
943	A17-M2-B36	1A	2.83	406
944	A31-M2-B36	1A	2.67	419
945	A18-M2-B36	1A	3.205	410
946	A27-M2-B43	1A	1.87	399
947	A19-M2-B36	1A	3.245	404
948	A20-M2-B36	1A	2.755	394
949	A32-M2-B36	1A	2.215	377
950	A22-M2-B36	1A	2.8	406

Entrada	Compuest o	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
951	A4-M2-B36	1A	2.74	356
952	A6-M2-B36	1A	2.925	406
953	A28-M2-B43	1A	2.27	451
954	A24-M2-B36	1A	3.33	404
955	A25-M2-B36	1A	3.565	418
956	A26-M2-B36	1A	3.115	412
957	A35-M2-B36	1A	3.14	404
958	A33-M2-B36	1A	2.63	356
959	A5-M2-B36	1A	2.82	410
960	A27-M2-B36	1A	2.44	342
961	A28-M2-B36	1A	2.89	394
962	A29-M2-B36	1A	2.07	314
963	A1-M2-B36	1A	2.73	376
964	A8-M2-B36	1A	2.895	394
965	A30-M2-B36	1A	3.2	408
966	A17-M2-B37	1A	2.15	463
967	A31-M2-B37	1A		476
968	A18-M2-B37	1A	2.445	467
969	A19-M2-B37	1A	2.545	461
970	A20-M2-B37	1A	2.03	451
971	A32-M2-B37	1A	1.62	434
972	A11-M2-B37	1A		477
973	A21-M2-B37	1A	2.095	447
974	A4-M2-B37	1A	1.965	413
975	A6-M2-B37	1A	2.225	463
976	A24-M2-B37	1A	2.605	461
977	A25-M2-B37	1A	2.89	475
978	A26-M2-B37	1A	2.335	469
979	A35-M2-B37	1A	2.42	461
980	A36-M2-B37	1A	2.15	481
981	A33-M2-B37	1A	1.93	413
982	A5-M2-B37	1A	2.08	467
983	A27-M2-B37	1A	1.735	399
984	A28-M2-B37	1A	2.13	451
985	A29-M2-B37	1A	1.485	371
986	A1-M2-B37	1A	2.01	433
987	A8-M2-B37	1A	2.135	451
988	A17-M2-B38	1A	3.02	452

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
989	A31-M2-B38	1A	2.88	465
990	A18-M2-B38	1A	3.37	456
991	A32-M2-B38	1A	2.44	423
992	A11-M2-B38	1A	2.94	466
993	A21-M2-B38	1A	3.035	436
994	A22-M2-B38	1A	2.98	452
995	A4-M2-B38	1A	2.94	402
996	A26-M2-B38	1A	3.29	458
997	A35-M2-B38	1A	3.31	450
998	A36-M2-B38	1A	3.06	470
999	A5-M2-B38	1A	3.02	456
1000	A34-M2-B38	1A	2.48	374
1001	A27-M2-B38	1A	2.66	388
1002	A28-M2-B38	1A	3.08	440
1003	A8-M2-B38	1A	3.09	440
1004	A30-M2-B38	1A	3.37	454
1005	A17-M2-B39	1A	3.14	422
1006	A31-M2-B39	1A	3.02	435
1007	A18-M2-B39	1A	3.49	426
1008	A3-M2-B39	1A	2.76	356
1009	A19-M2-B39	1A	3.52	420
1010	A20-M2-B39	1A	3.09	410
1011	A32-M2-B39	1A	2.585	393
1012	A11-M2-B39	1A	3.055	436
1013	A22-M2-B39	1A	3.115	422
1014	A4-M2-B39	1A	3.1	372
1015	A6-M2-B39	1A	3.24	422
1016	A23-M2-B39	1A	2.53	360
1017	A24-M2-B39	1A	3.6	420
1018	A25-M2-B39	1A	3.81	434
1019	A26-M2-B39	1A	3.41	428
1020	A35-M2-B39	1A	3.44	420
1021	A36-M2-B39	1A	3.18	440
1022	A33-M2-B39	1A	3	372
1023	A5-M2-B39	1A	3.14	426
1024	A27-M2-B39	1A	2.82	358
1025	A28-M2-B39	1A	3.22	410
1026	A1-M2-B39	1A	3.07	392

Entrada	Compuest o	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1027	A8-M2-B39	1A	3.22	410
1028	A30-M2-B39	1A	3.48	424
1029	A19-M2-B40	1A	2.59	475
1030	A20-M2-B40	1A	2.08	465
1031	A32-M2-B40	1A	1.66	448
1032	A11-M2-B40	1A	2.07	491
1033	A21-M2-B40	1A	2.12	461
1034	A4-M2-B40	1A	2.005	427
1035	A24-M2-B40	1A	2.64	475
1036	A25-M2-B40	1A	2.89	489
1037	A26-M2-B40	1A	2.355	483
1038	A35-M2-B40	1A	2.43	475
1039	A36-M2-B40	1A	2.18	495
1040	A5-M2-B40	1A	2.11	481
1041	A27-M2-B40	1A	1.8	413
1042	A28-M2-B40	1A	2.165	465
1043	A1-M2-B40	1A	2.06	447
1044	A8-M2-B40	1A	2.175	465
1045	A30-M2-B40	1A	2.49	479
1046	A17-M2-B41	1A	2.98	420
1047	A18-M2-B41	1A	3.34	424
1048	A19-M2-B41	1A	3.38	418
1049	A32-M2-B41	1A	2.4	391
1050	A11-M2-B41	1A	2.895	434
1051	A21-M2-B41	1A	2.995	404
1052	A24-M2-B41	1A	3.445	418
1053	A25-M2-B41	1A	3.67	432
1054	A33-M2-B41	1A	2.81	370
1055	A5-M2-B41	1A	2.99	424
1056	A28-M2-B41	1A	3.055	408
1057	A1-M2-B41	1A	2.89	390
1058	A17-M2-B42	1A	3.18	434
1059	A31-M2-B42	1A	3.065	447
1060	A37-M2-B42	1A	3.24	447
1061	A19-M2-B42	1A	3.54	432
1062	A20-M2-B42	1A	3.13	422
1063	A32-M2-B42	1A	2.63	405
1064	A11-M2-B42	1A	3.095	448

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1065	A21-M2-B42	1A	3.19	418
1066	A4-M2-B42	1A	3.13	384
1067	A6-M2-B42	1A	3.27	434
1068	A24-M2-B42	1A	3.6	432
1069	A26-M2-B42	1A	3.44	440
1070	A34-M2-B42	1A	2.68	356
1071	A28-M2-B42	1A	3.24	422
1072	A1-M2-B42	1A	3.09	404
1073	A8-M2-B42	1A	3.25	422
1074	A1-M2-B43	1A	2.125	433
1075	A17-M2-B6	1A	2.75	394
1076	A3-M2-B6	1A	2.27	328
1077	A19-M2-B6	1A	3.17	392
1078	A20-M2-B6	1A	2.67	382
1079	A32-M2-B6	1A	2.11	365
1080	A11-M2-B6	1A	2.63	408
1081	A22-M2-B6	1A	2.7	394
1082	A4-M2-B6	1A	2.63	344
1083	A6-M2-B6	1A	2.83	394
1084	A24-M2-B6	1A	3.25	392
1085	A26-M2-B6	1A	3.02	400
1086	A33-M2-B6	1A	2.54	344
1087	A5-M2-B6	1A	2.72	398
1088	A28-M2-B6	1A	2.8	382
1089	A8-M2-B43	1A	2.255	451
1090	A17-M2-B43	1A	2.235	463
1091	A31-M2-B43	1A	2.115	476
1092	A18-M2-B43	1A	2.58	467
1093	A3-M2-B43	1A	1.81	397
1094	A19-M2-B43	1A	2.625	461
1095	A20-M2-B43	1A	2.145	451
1096	A32-M2-B43	1A	1.725	434
1097	A11-M2-B43	1A	2.14	477
1098	A6-M2-B43	1A	2.34	463
1099	A24-M2-B43	1A	2.705	461
1100	A38-M2-B41	3	5.02	458
1101	A39-M2-B8	3	5.28	432
1102	A39-M2-B34	3	4.71	529

Entrada	Compuest o	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1103	A45-M2-B24	1A	1.51	407
1104	A41-M2-B24	1A	1.94	469
1105	A42-M2-B24	1A	1.59	421
1106	A43-M2-B24	1A	2.31	501
1107	A45-M2-B26	1A	1.74	401
1108	A42-M2-B26	1A	1.84	415
1109	A44-M2-B26	1A	2.43	499
1110	A45-M2-B27	1A	2.46	366
1111	A42-M2-B27	1A	2.56	380
1112	A43-M2-B27	1A	3.33	460
1113	A44-M2-B27	1A	3.16	464
1114	A41-M2-B28	1A	3.07	440
1115	A43-M2-B28	1A	3.43	472
1116	A44-M2-B28	1A	3.27	476
1117	A45-M2-B29	1A	1.535	381
1118	A42-M2-B29	1A	1.64	395
1119	A44-M2-B29	1A	2.17	479
1120	A45-M2-B8	1A	2.32	364
1121	A41-M2-B8	1A	2.805	426
1122	A42-M2-B8	1A	2.42	378
1123	A43-M2-B8	1A	3.18	458
1124	A44-M2-B8	1A	3.01	462
1125	A45-M2-B10	1A	2.23	352
1126	A42-M2-B10	1A	2.35	366
1127	A43-M2-B10	1A	3.13	446
1128	A44-M2-B10	1A	2.97	450
1129	A45-M2-B17	1A	2.505	366
1130	A41-M2-B17	1A	2.98	428
1131	A42-M2-B17	1A	2.62	380
1132	A43-M2-B17	1A	3.35	460
1133	A44-M2-B17	1A	3.195	464
1134	A45-M2-B30	1A	2.08	350
1135	A45-M2-B3	1A	1.47	393
1136	A41-M2-B3	1A	1.91	455
1137	A42-M2-B3	1A	1.56	407
1138	A45-M2-B7	1A	2.03	380
1139	A42-M2-B7	1A	2.13	394
1140	A43-M2-B7	1A	2.92	474

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1141	A44-M2-B7	1A	2.76	478
1142	A45-M2-B31	1A	1.69	421
1143	A44-M2-B31	1A	2.29	519
1144	A45-M2-B32	1A	1.56	421
1145	A41-M2-B32	1A	1.98	483
1146	A42-M2-B32	1A	1.64	435
1147	A43-M2-B32	1A	2.325	515
1148	A44-M2-B32	1A	2.16	519
1149	A45-M2-B33	1A	2.01	368
1150	A41-M2-B33	1A	2.53	430
1151	A42-M2-B33	1A	2.125	382
1152	A44-M2-B33	1A	2.75	466
1153	A41-M2-B34	1A	2.03	523
1154	A42-M2-B34	1A	1.705	475
1155	A44-M2-B34	1A	2.21	559
1156	A45-M2-B35	1A	1.775	456
1157	A41-M2-B35	1A	2.205	518
1158	A42-M2-B35	1A	1.865	470
1159	A43-M2-B35	1A	2.55	550
1160	A44-M2-B35	1A	2.385	554
1161	A45-M2-B36	1A	2.14	350
1162	A41-M2-B36	1A	2.68	412
1163	A43-M2-B36	1A	3.08	444
1164	A44-M2-B36	1A	2.89	448
1165	A45-M2-B37	1A	1.5	407
1166	A41-M2-B37	1A	1.93	469
1167	A42-M2-B37	1A	1.57	421
1168	A43-M2-B37	1A	2.265	501
1169	A44-M2-B37	1A	2.1	505
1170	A45-M2-B38	1A	2.39	396
1171	A41-M2-B38	1A	2.89	458
1172	A42-M2-B38	1A	2.505	410
1173	A43-M2-B38	1A	3.27	490
1174	A44-M2-B38	1A	3.11	494
1175	A41-M2-B39	1A	3.035	428
1176	A42-M2-B39	1A	2.64	380
1177	A43-M2-B39	1A	3.39	460
1178	A44-M2-B39	1A	3.23	464

Entrada	Compuest o	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1179	A45-M2-B40	1A	1.545	421
1180	A41-M2-B40	1A	1.95	483
1181	A42-M2-B40	1A	1.63	435
1182	A43-M2-B40	1A	2.27	515
1183	A44-M2-B40	1A	2.13	519
1184	A45-M2-B41	1A	2.35	364
1185	A41-M2-B41	1A	2.855	426
1186	A45-M2-B42	1A	2.59	378
1187	A42-M2-B42	1A	2.68	392
1188	A44-M2-B42	1A	3.26	476
1189	A44-M2-B6	1A	2.78	436
1190	A40-M1-B11	2	5.73	488
1191	A41-M1-B24	1A	1.83	455
1192	A42-M1-B24	1A	1.51	407
1193	A43-M1-B24	1A	2.165	487
1194	A44-M1-B24	1A	1.98	491
1195	A45-M1-B25	1A	1.51	387
1196	A42-M1-B25	1A	1.605	401
1197	A45-M1-B26	1A	1.63	387
1198	A42-M1-B26	1A	1.73	401
1199	A44-M1-B26	1A	2.3	485
1200	A45-M1-B27	1A	2.33	352
1201	A41-M1-B27	1A	2.87	414
1202	A42-M1-B27	1A	2.46	366
1203	A43-M1-B27	1A	3.24	446
1204	A44-M1-B27	1A	3.05	450
1205	A45-M1-B28	1A	2.47	364
1206	A41-M1-B28	1A	2.985	426
1207	A42-M1-B28	1A	2.6	378
1208	A43-M1-B28	1A	3.34	458
1209	A44-M1-B28	1A	3.155	462
1210	A42-M1-B29	1A	1.55	381
1211	A44-M1-B29	1A	2.05	465
1212	A45-M1-B8	1A	2.185	350
1213	A41-M1-B8	1A	2.71	412
1214	A42-M1-B8	1A	2.32	364
1215	A43-M1-B8	1A	3.09	444
1216	A44-M1-B8	1A	2.9	448

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1217	A45-M1-B10	1A	2.1	338
1218	A41-M1-B10	1A	2.66	400
1219	A42-M1-B10	1A	2.225	352
1220	A43-M1-B10	1A	3.045	432
1221	A44-M1-B10	1A	2.85	436
1222	A45-M1-B17	1A	2.395	352
1223	A41-M1-B17	1A	2.9	414
1224	A42-M1-B17	1A	2.515	366
1225	A43-M1-B17	1A	3.275	446
1226	A44-M1-B17	1A	3.1	450
1227	A45-M1-B30	1A	1.955	336
1228	A42-M1-B30	1A	2.09	350
1229	A43-M1-B30	1A	2.9	430
1230	A44-M1-B30	1A	2.7	434
1231	A41-M1-B3	1A	1.8	441
1232	A42-M1-B3	1A	1.465	393
1233	A43-M1-B3	1A	2.135	473
1234	A44-M1-B3	1A	1.94	477
1235	A45-M1-B7	1A	1.91	366
1236	A41-M1-B7	1A	2.45	428
1237	A42-M1-B7	1A	2.03	380
1238	A43-M1-B7	1A	2.835	460
1239	A44-M1-B7	1A	2.63	464
1240	A44-M1-B31	1A	2.18	505
1241	A45-M1-B32	1A	1.485	407
1242	A41-M1-B32	1A	1.89	469
1243	A42-M1-B32	1A	1.56	421
1244	A43-M1-B32	1A	2.21	501
1245	A44-M1-B32	1A	2.045	505
1246	A41-M1-B33	1A	2.425	416
1247	A42-M1-B33	1A	2.02	368
1248	A43-M1-B33	1A	2.82	448
1249	A44-M1-B33	1A	2.62	452
1250	A41-M1-B34	1A	1.96	509
1251	A43-M1-B34	1A	2.29	541
1252	A44-M1-B34	1A	2.11	545
1253	A45-M1-B35	1A	1.7	442
1254	A41-M1-B35	1A	2.12	504

Entrada	Compuest o	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1255	A42-M1-B35	1A	1.785	456
1256	A43-M1-B35	1A	2.46	536
1257	A44-M1-B35	1A	2.28	540
1258	A45-M1-B36	1A	2.01	336
1259	A41-M1-B36	1A	2.595	398
1260	A42-M1-B36	1A	2.15	350
1261	A43-M1-B36	1A	2.98	430
1262	A44-M1-B36	1A	2.77	434
1263	A41-M1-B37	1A	1.82	455
1264	A42-M1-B37	1A	1.5	407
1265	A43-M1-B37	1A	2.18	487
1266	A44-M1-B37	1A	1.965	491
1267	A45-M1-B38	1A	2.29	382
1268	A41-M1-B38	1A	2.83	444
1269	A42-M1-B38	1A	2.41	396
1270	A43-M1-B38	1A	3.2	476
1271	A44-M1-B38	1A	3.01	480
1272	A45-M1-B39	1A	2.42	352
1273	A41-M1-B39	1A	2.95	414
1274	A42-M1-B39	1A	2.56	366
1275	A43-M1-B39	1A	3.315	446
1276	A44-M1-B39	1A	3.13	450
1277	A45-M1-B40	1A	1.47	407
1278	A41-M1-B40	1A	1.865	469
1279	A42-M1-B40	1A	1.55	421
1280	A43-M1-B40	1A	2.2	501
1281	A44-M1-B40	1A	2.005	505
1282	A45-M1-B41	1A	2.225	350
1283	A41-M1-B41	1A	2.765	412
1284	A42-M1-B41	1A	2.355	364
1285	A43-M1-B41	1A	3.135	444
1286	A44-M1-B41	1A	2.955	448
1287	A45-M1-B42	1A	2.49	364
1288	A41-M1-B42	1A	3	426
1289	A42-M1-B42	1A	2.6	378
1290	A44-M1-B42	1A	3.19	462
1291	A41-M1-B6	1A	2.48	386
1292	A42-M1-B6	1A	2.04	338

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1293	A43-M1-B6	1A	2.88	418
1294	A44-M1-B6	1A	2.67	422
1295	A42-M1-B43	1A	1.61	407
1296	A44-M1-B43	1A	2.09	491
1297	A46-M1-B24	1A	2.085	434
1298	A47-M1-B24	1A	2.27	464
1299	A48-M1-B24	1A	2.365	448
1300	A49-M1-B24	1A	2.165	466
1301	A50-M1-B24	1A	1.715	442
1302	A51-M1-B24	1A	1.985	414
1303	A52-M1-B24	1A	1.465	372
1304	A53-M1-B24	1A	1.58	416
1305	A54-M1-B25	1A	2.445	434
1306	A48-M1-B25	1A	2.495	442
1307	A49-M1-B25	1A	2.285	460
1308	A50-M1-B25	1A	1.815	436
1309	A51-M1-B25	1A	2.12	408
1310	A52-M1-B25	1A	1.535	366
1311	A53-M1-B25	1A	1.66	410
1312	A54-M1-B26	1A	2.655	434
1313	A46-M1-B26	1A	2.4	428
1314	A47-M1-B26	1A	2.57	458
1315	A48-M1-B26	1A	2.7	442
1316	A49-M1-B26	1A	2.495	460
1317	A50-M1-B26	1A	1.96	436
1318	A51-M1-B26	1A	2.3	408
1319	A52-M1-B26	1A	1.66	366
1320	A53-M1-B26	1A	1.79	410
1321	A54-M1-B27	1A	3.43	399
1322	A46-M1-B27	1A	3.19	393
1323	A47-M1-B27	1A	3.295	423
1324	A48-M1-B27	1A	3.455	407
1325	A49-M1-B27	1A	3.295	425
1326	A50-M1-B27	1A	2.68	401
1327	A51-M1-B27	1A	3.125	373
1328	A52-M1-B27	1A	2.345	331
1329	A53-M1-B27	1A	2.485	375
1330	A54-M1-B28	1A	3.53	411

Entrada	Compuest o	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1331	A46-M1-B28	1A	3.3	405
1332	A47-M1-B28	1A	3.38	435
1333	A48-M1-B28	1A	3.55	419
1334	A49-M1-B28	1A	3.39	437
1335	A50-M1-B28	1A	2.805	413
1336	A51-M1-B28	1A	3.24	385
1337	A52-M1-B28	1A	2.475	343
1338	A53-M1-B28	1A	2.625	387
1339	A54-M1-B29	1A	2.39	414
1340	A47-M1-B29	1A	2.295	438
1341	A48-M1-B29	1A	2.415	422
1342	A49-M1-B29	1A	2.225	440
1343	A50-M1-B29	1A	1.76	416
1344	A51-M1-B29	1A	2.045	388
1345	A53-M1-B29	1A	1.62	390
1346	A54-M1-B8	1A	3.27	397
1347	A46-M1-B8	1A	3.05	391
1348	A48-M1-B8	1A	3.305	405
1349	A49-M1-B8	1A	3.125	423
1350	A50-M1-B8	1A	2.52	399
1351	A51-M1-B8	1A	2.95	371
1352	A52-M1-B8	1A	2.185	329
1353	A53-M1-B8	1A	2.33	373
1354	A46-M1-B10	1A	2.98	379
1355	A47-M1-B10	1A	3.15	409
1356	A48-M1-B10	1A	3.26	393
1357	A49-M1-B10	1A	3.1	411
1358	A50-M1-B10	1A	2.46	387
1359	A51-M1-B10	1A	2.905	359
1360	A52-M1-B10	1A	2.11	317
1361	A53-M1-B10	1A	2.265	361
1362	A54-M1-B17	1A	3.45	399
1363	A46-M1-B17	1A	3.23	393
1364	A47-M1-B17	1A	3.32	423
1365	A48-M1-B17	1A	3.475	407
1366	A49-M1-B17	1A	3.305	425
1367	A50-M1-B17	1A	2.72	401
1368	A51-M1-B17	1A	3.15	373

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1369	A53-M1-B17	1A	2.53	375
1370	A47-M1-B30	1A	2.97	407
1371	A48-M1-B30	1A	3.135	391
1372	A49-M1-B30	1A	2.945	409
1373	A50-M1-B30	1A	2.315	385
1374	A51-M1-B30	1A	2.75	357
1375	A52-M1-B30	1A	1.97	315
1376	A53-M1-B30	1A	2.125	359
1377	A54-M1-B3	1A	2.29	426
1378	A46-M1-B3	1A	2.06	420
1379	A47-M1-B3	1A	2.205	450
1380	A48-M1-B3	1A	2.345	434
1381	A49-M1-B3	1A	2.13	452
1382	A50-M1-B3	1A	1.68	428
1383	A51-M1-B3	1A	1.95	400
1384	A52-M1-B3	1A	1.415	358
1385	A53-M1-B3	1A	1.54	402
1386	A54-M1-B7	1A	3.02	413
1387	A46-M1-B7	1A	2.79	407
1388	A48-M1-B7	1A	3.065	421
1389	A49-M1-B7	1A	2.87	439
1390	A50-M1-B7	1A	2.25	415
1391	A51-M1-B7	1A	2.67	387
1392	A52-M1-B7	1A	1.92	345
1393	A53-M1-B7	1A	2.07	389
1394	A54-M1-B31	1A	2.52	454
1395	A46-M1-B31	1A	2.28	448
1396	A47-M1-B31	1A	2.43	478
1397	A48-M1-B31	1A	2.525	462
1398	A49-M1-B31	1A	2.345	480
1399	A50-M1-B31	1A	1.89	456
1400	A51-M1-B31	1A	2.2	428
1401	A52-M1-B31	1A	1.63	386
1402	A53-M1-B31	1A	1.74	430
1403	A54-M1-B32	1A	2.38	454
1404	A46-M1-B32	1A	2.14	448
1405	A47-M1-B32	1A	2.31	478
1406	A48-M1-B32	1A	2.415	462

Entrada	Compuest o	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1407	A52-M1-B32	1A	1.515	386
1408	A53-M1-B32	1A	1.635	430
1409	A54-M1-B33	1A	3.03	401
1410	A47-M1-B33	1A	2.89	425
1411	A48-M1-B33	1A	3.06	409
1412	A49-M1-B33	1A	2.86	427
1413	A50-M1-B33	1A	2.24	403
1414	A51-M1-B33	1A	2.67	375
1415	A52-M1-B33	1A	1.91	333
1416	A53-M1-B33	1A	2.06	377
1417	A54-M1-B34	1A	2.405	494
1418	A47-M1-B34	1A	2.34	518
1419	A48-M1-B34	1A	2.47	502
1420	A49-M1-B34	1A	2.28	520
1421	A50-M1-B34	1A	1.84	496
1422	A51-M1-B34	1A	2.1	468
1423	A52-M1-B34	1A	1.58	426
1424	A53-M1-B34	1A	1.69	470
1425	A54-M1-B35	1A	2.61	489
1426	A48-M1-B35	1A	2.625	497
1427	A49-M1-B35	1A	2.46	515
1428	A50-M1-B35	1A	1.97	491
1429	A51-M1-B35	1A	2.285	463
1430	A52-M1-B35	1A	1.705	421
1431	A53-M1-B35	1A	1.82	465
1432	A47-M1-B36	1A	3.06	407
1433	A48-M1-B36	1A	3.21	391
1434	A49-M1-B36	1A	3.03	409
1435	A50-M1-B36	1A	2.39	385
1436	A51-M1-B36	1A	2.85	357
1437	A52-M1-B36	1A	2.03	315
1438	A53-M1-B36	1A	2.18	359
1439	A54-M1-B37	1A	2.305	440
1440	A47-M1-B37	1A	2.26	464
1441	A48-M1-B37	1A	2.35	448
1442	A49-M1-B37	1A	2.17	466
1443	A50-M1-B37	1A	1.705	442
1444	A51-M1-B37	1A	1.975	414

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1445	A52-M1-B37	1A	1.45	372
1446	A53-M1-B37	1A	1.57	416
1447	A54-M1-B38	1A	3.39	429
1448	A46-M1-B38	1A	3.14	423
1449	A48-M1-B38	1A	3.4	437
1450	A49-M1-B38	1A	3.24	455
1451	A50-M1-B38	1A	2.615	431
1452	A51-M1-B38	1A	3.065	403
1453	A52-M1-B38	1A	2.29	361
1454	A53-M1-B38	1A	2.425	405
1455	A54-M1-B39	1A	3.51	399
1456	A46-M1-B39	1A	3.27	393
1457	A47-M1-B39	1A	3.365	423
1458	A48-M1-B39	1A	3.53	407
1459	A49-M1-B39	1A	3.36	425
1460	A50-M1-B39	1A	2.78	401
1461	A51-M1-B39	1A	3.22	373
1462	A52-M1-B39	1A	2.43	331
1463	A53-M1-B39	1A	2.57	375
1464	A54-M1-B40	1A	2.34	454
1465	A47-M1-B40	1A	2.27	478
1466	A48-M1-B40	1A	2.41	462
1467	A49-M1-B40	1A	2.185	480
1468	A50-M1-B40	1A	1.74	456
1469	A51-M1-B40	1A	2.015	428
1470	A52-M1-B40	1A	1.495	386
1471	A53-M1-B40	1A	1.605	430
1472	A54-M1-B41	1A	3.335	397
1473	A46-M1-B41	1A	3.095	391
1474	A47-M1-B41	1A	3.195	421
1475	A48-M1-B41	1A	3.36	405
1476	A49-M1-B41	1A	3.19	423
1477	A50-M1-B41	1A	2.575	399
1478	A51-M1-B41	1A	3.025	371
1479	A52-M1-B41	1A	2.23	329
1480	A53-M1-B41	1A	2.38	373
1481	A54-M1-B42	1A	3.53	411
1482	A46-M1-B42	1A	3.32	405

Entrada	Compuest o	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1483	A48-M1-B42	1A	3.56	419
1484	A49-M1-B42	1A	3.39	437
1485	A50-M1-B42	1A	2.8	413
1486	A51-M1-B42	1A	3.25	385
1487	A52-M1-B42	1A	2.485	343
1488	A53-M1-B42	1A	2.62	387
1489	A46-M1-B6	1A	2.81	365
1490	A47-M1-B6	1A	2.94	395
1491	A48-M1-B6	1A	3.1	379
1492	A49-M1-B6	1A	2.91	397
1493	A50-M1-B6	1A	2.29	373
1494	A51-M1-B6	1A	2.72	345
1495	A52-M1-B6	1A	1.93	303
1496	A53-M1-B6	1A	2.08	347
1497	A54-M1-B43	1A	2.415	440
1498	A48-M1-B43	1A	2.475	448
1499	A49-M1-B43	1A	2.275	466
1500	A51-M1-B43	1A	2.095	414
1501	A53-M1-B43	1A	1.665	416
1502	A54-M2-B24	1A	2.405	454
1503	A46-M2-B24	1A	2.21	448
1504	A47-M2-B24	1A	2.36	478
1505	A48-M2-B24	1A	2.48	462
1506	A49-M2-B24	1A	2.265	480
1507	A50-M2-B24	1A	1.81	456
1508	A51-M2-B24	1A	2.095	428
1509	A52-M2-B24	1A	1.54	386
1510	A53-M2-B24	1A	1.66	430
1511	A54-M2-B25	1A	2.545	448
1512	A48-M2-B25	1A	2.61	456
1513	A49-M2-B25	1A	2.4	474
1514	A51-M2-B25	1A	2.23	422
1515	A52-M2-B25	1A	1.62	380
1516	A54-M2-B26	1A	2.825	448
1517	A46-M2-B26	1A	2.56	442
1518	A47-M2-B26	1A	2.68	472
1519	A48-M2-B26	1A	2.85	456
1520	A49-M2-B26	1A	2.65	474

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1521	A50-M2-B26	1A	2.07	450
1522	A51-M2-B26	1A	2.46	422
1523	A52-M2-B26	1A	1.76	380
1524	A54-M2-B27	1A	3.6	413
1525	A46-M2-B27	1A	3.34	407
1526	A47-M2-B27	1A	3.42	437
1527	A48-M2-B27	1A	3.59	421
1528	A49-M2-B27	1A	3.44	439
1529	A50-M2-B27	1A	2.82	415
1530	A51-M2-B27	1A	3.31	387
1531	A52-M2-B27	1A	2.49	345
1532	A53-M2-B27	1A	2.625	389
1533	A54-M2-B28	1A	3.71	425
1534	A46-M2-B28	1A	3.44	419
1535	A47-M2-B28	1A	3.51	449
1536	A48-M2-B28	1A	3.69	433
1537	A49-M2-B28	1A	3.54	451
1538	A50-M2-B28	1A	2.94	427
1539	A51-M2-B28	1A	3.42	399
1540	A52-M2-B28	1A	2.63	357
1541	A54-M2-B29	1A	2.45	428
1542	A46-M2-B29	1A	2.25	422
1543	A47-M2-B29	1A	2.4	452
1544	A48-M2-B29	1A	2.53	436
1545	A50-M2-B29	1A	1.86	430
1546	A51-M2-B29	1A	2.145	402
1547	A53-M2-B29	1A	1.71	404
1548	A54-M2-B8	1A	3.43	411
1549	A46-M2-B8	1A	3.185	405
1550	A47-M2-B8	1A	3.26	435
1551	A48-M2-B8	1A	3.425	419
1552	A49-M2-B8	1A	3.25	437
1553	A50-M2-B8	1A	2.645	413
1554	A51-M2-B8	1A	3.11	385
1555	A52-M2-B8	1A	2.33	343
1556	A53-M2-B8	1A	2.47	387
1557	A54-M2-B10	1A	3.4	399
1558	A46-M2-B10	1A	3.13	393

Entrada	Compuest o	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1559	A47-M2-B10	1A	3.22	423
1560	A48-M2-B10	1A	3.41	407
1561	A49-M2-B10	1A	3.225	425
1562	A50-M2-B10	1A	2.6	401
1563	A51-M2-B10	1A	3.08	373
1564	A52-M2-B10	1A	2.25	331
1565	A53-M2-B10	1A	2.4	375
1566	A54-M2-B17	1A	3.61	413
1567	A46-M2-B17	1A	3.355	407
1568	A47-M2-B17	1A	3.415	437
1569	A48-M2-B17	1A	3.605	421
1570	A49-M2-B17	1A	3.435	439
1571	A50-M2-B17	1A	2.83	415
1572	A51-M2-B17	1A	3.32	387
1573	A52-M2-B17	1A	2.52	345
1574	A53-M2-B17	1A	2.65	389
1575	A46-M2-B30	1A	3	391
1576	A47-M2-B30	1A	3.08	421
1577	A48-M2-B30	1A	3.27	405
1578	A49-M2-B30	1A	3.08	423
1579	A50-M2-B30	1A	2.445	399
1580	A51-M2-B30	1A	2.92	371
1581	A46-M2-B3	1A	2.14	434
1582	A48-M2-B3	1A	2.46	448
1583	A49-M2-B3	1A	2.22	466
1584	A50-M2-B3	1A	1.77	442
1585	A51-M2-B3	1A	2.07	414
1586	A52-M2-B3	1A	1.495	372
1587	A53-M2-B3	1A	1.62	416
1588	A54-M2-B7	1A	3.16	427
1589	A46-M2-B7	1A	2.9	421
1590	A47-M2-B7	1A	3	451
1591	A48-M2-B7	1A	3.19	435
1592	A49-M2-B7	1A	2.985	453
1593	A50-M2-B7	1A	2.36	429
1594	A51-M2-B7	1A	2.83	401
1595	A53-M2-B7	1A	2.18	403
1596	A47-M2-B31	1A	2.49	492

ES 2 527 363 T3

Entrada	Compuest o	Métod o HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1597	A49-M2-B31	1A	2.445	494
1598	A50-M2-B31	1A	1.97	470
1599	A51-M2-B31	1A	2.28	442
1600	A52-M2-B31	1A	1.7	400
1601	A53-M2-B31	1A	1.83	444
1602	A54-M2-B32	1A	2.48	468
1603	A51-M2-B32	1A	2.16	442
1604	A54-M2-B33	1A	3.16	415
1605	A46-M2-B33	1A	2.9	409
1606	A47-M2-B33	1A	3	439
1607	A48-M2-B33	1A	3.19	423
1608	A49-M2-B33	1A	3	441
1609	A50-M2-B33	1A	2.37	417
1610	A51-M2-B33	1A	2.82	389
1611	A52-M2-B33	1A	2.025	347
1612	A53-M2-B33	1A	2.17	391
1613	A54-M2-B34	1A	2.495	508
1614	A46-M2-B34	1A	2.29	502
1615	A47-M2-B34	1A	2.42	532
1616	A48-M2-B34	1A	2.57	516
1617	A49-M2-B34	1A	2.355	534
1618	A50-M2-B34	1A	1.9	510
1619	A51-M2-B34	1A	2.2	482
1620	A52-M2-B34	1A	1.645	440
1621	A53-M2-B34	1A	1.755	484
1622	A54-M2-B35	1A	2.73	503
1623	A46-M2-B35	1A	2.49	497
1624	A47-M2-B35	1A	2.61	527
1625	A48-M2-B35	1A	2.765	511
1626	A49-M2-B35	1A	2.58	529
1627	A50-M2-B35	1A	2.07	505
1628	A51-M2-B35	1A	2.415	477
1629	A52-M2-B35	1A	1.8	435
1630	A53-M2-B35	1A	1.91	479
1631	A47-M2-B36	1A	3.155	421
1632	A48-M2-B36	1A	3.35	405
1633	A49-M2-B36	1A	3.15	423
1634	A50-M2-B36	1A	2.515	399

Entrada	Compuest o	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1635	A51-M2-B36	1A	3	371
1636	A52-M2-B36	1A	2.17	329
1637	A53-M2-B36	1A	2.315	373
1638	A46-M2-B37	1A	2.17	448
1639	A47-M2-B37	1A	2.33	478
1640	A48-M2-B37	1A	2.445	462
1641	A49-M2-B37	1A	2.27	480
1642	A50-M2-B37	1A	1.785	456
1643	A51-M2-B37	1A	2.07	428
1644	A52-M2-B37	1A	1.525	386
1645	A53-M2-B37	1A	1.64	430
1646	A54-M2-B38	1A	3.54	443
1647	A46-M2-B38	1A	3.27	437
1648	A47-M2-B38	1A	3.35	467
1649	A48-M2-B38	1A	3.53	451
1650	A49-M2-B38	1A	3.36	469
1651	A50-M2-B38	1A	2.73	445
1652	A51-M2-B38	1A	3.23	417
1653	A52-M2-B38	1A	2.42	375
1654	A53-M2-B38	1A	2.56	419
1655	A54-M2-B39	1A	3.66	413
1656	A46-M2-B39	1A	3.41	407
1657	A47-M2-B39	1A	3.47	437
1658	A48-M2-B39	1A	3.66	421
1659	A49-M2-B39	1A	3.5	439
1660	A50-M2-B39	1A	2.895	415
1661	A51-M2-B39	1A	3.38	387
1662	A52-M2-B39	1A	2.57	345
1663	A53-M2-B39	1A	2.71	389
1664	A54-M2-B40	1A	2.45	468
1665	A46-M2-B40	1A	2.21	462
1666	A47-M2-B40	1A	2.35	492
1667	A48-M2-B40	1A	2.51	476
1668	A49-M2-B40	1A	2.32	494
1669	A50-M2-B40	1A	1.83	470
1670	A51-M2-B40	1A	2.13	442
1671	A52-M2-B40	1A	1.57	400
1672	A53-M2-B40	1A	1.685	444

Entrada	Compuesto	Método HPLC	RT HPLC min	[M+H] ⁺
1673	A54-M2-B41	1A	3.5	411
1674	A46-M2-B41	1A	3.245	405
1675	A47-M2-B41	1A	3.31	435
1676	A49-M2-B41	1A	3.325	437
1677	A50-M2-B41	1A	2.7	413
1678	A51-M2-B41	1A	3.19	385
1679	A52-M2-B41	1A	2.375	343
1680	A53-M2-B41	1A	2.51	387
1681	A54-M2-B42	1A	3.68	425
1682	A46-M2-B42	1A	3.43	419
1683	A47-M2-B42	1A	3.49	449
1684	A48-M2-B42	1A	3.67	433
1685	A49-M2-B42	1A	3.5	451
1686	A50-M2-B42	1A	2.905	427
1687	A52-M2-B42	1A	2.605	357
1688	A53-M2-B42	1A	2.73	401
1689	A54-M2-B6	1A	3.22	385
1690	A47-M2-B6	1A	3.06	409
1691	A48-M2-B43	1A	2.56	462
1692	A48-M2-B6	1A	3.25	393
1693	A49-M2-B6	1A	3.045	411
1694	A49-M2-B43	1A	2.37	480
1695	A51-M2-B6	1A	2.88	359
1696	A52-M2-B43	1A	1.63	386
1697	A53-M2-B6	1A	2.21	361
1698	A47-M2-B43	1A	2.44	478

- 5 11. Un método in vitro para la inhibición de la actividad de proteína cinasa el cual comprende la puesta en contacto de la cinasa con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1.
12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 y, al menos, un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 13. Un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o una composición farmacéutica del mismo como se define en la reivindicación 12 y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia contra el cáncer.
- 15 14. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso como un medicamento.
15. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso en un método para el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con una actividad de proteína cinasa alterada.