

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 481**

51 Int. Cl.:

C07D 251/46	(2006.01)	C07D 403/06	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
A61K 31/53	(2006.01)	C07D 403/12	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 405/06	(2006.01)		
A61K 31/55	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)		
A61P 13/10	(2006.01)	C07D 409/06	(2006.01)		
A61P 25/04	(2006.01)	C07D 413/06	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 417/06	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2011 E 11816413 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2604595**

54 Título: **Derivado de triacina y composición farmacéutica que tiene una actividad analgésica que contiene la misma**

30 Prioridad:

30.03.2011 JP 2011074763
18.08.2010 JP 2010182803
10.08.2010 JP 2010179350

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.05.2016

73 Titular/es:

SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)
1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

72 Inventor/es:

KAI, HIROYUKI;
KAMEYAMA, TAKAYUKI;
HORIGUCHI, TOHRU;
ASAHI, KENTARO;
ENDO, TAKESHI;
FUJII, YASUHIKO;
SHINTANI, TAKUYA;
NAKAMURA, KEN'ICHIROH;
JIKIYAMA, SAE;
HASEGAWA, TSUYOSHI;
OOHARA, MIHO;
TADA, YUKIO;
MAKI, TOSHIKATSU y
IIDA, AKIRA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 572 481 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

Derivado de triacina y composición farmacéutica que tiene una actividad analgésica que contiene la misma

Campo técnico

5 La invención se refiere a un compuesto útil para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con el receptor P2X, específicamente al receptor P2X₃ y/o P2X_{2/3}, y a una composición farmacéutica que tiene un efecto analgésico, un efecto mejorador de un trastorno de la micción que comprende tal compuesto.

Técnica precedente

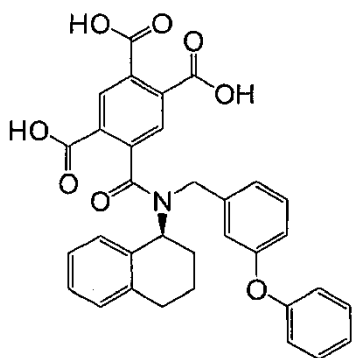
10 Se sabe que el trifosfato de adenosina (ATP) sirve como una fuente de energía en células y un sustrato de la fosforilación, así como un mensajero extracelular. Se sabe que el ATP se libera de una célula mediante diversa estimulación, tal como lesión celular, inflamación, un estímulo nociceptivo, una reducción del nivel de oxígeno en sangre, y también se sabe que es liberado junto con otro mensajero procedente de un terminal nervioso sensorial primario. El ATP así liberado media en diversas transducciones de señales extracelulares a través de un receptor de ATP (Documento No Pertenciente a la Bibliografía de Patentes 4, Documento No Pertenciente a la Bibliografía de Patentes 5).

15 El receptor de ATP se clasifica en la familia P2X ionotrópica y la familia P2Y acoplada a proteína G. Para la familia P2X, se han presentado siete subtipos, y un miembro de esta familia forma una estructura homotrímica o una estructura heterotrímica junto con otro miembro de este subtipo y funciona como un canal catiónico no específico (Documento No Pertenciente a la Bibliografía de Patentes 6).

20 Se sabe que el ATP provoca dolor, y estudios con metodologías de desactivación o reducción de la expresión de P2X₃ han mostrado que el receptor P2X₃ media en la transmisión del dolor crónico. Los receptores P2X₃ se expresan de un modo específico en nervio sensorial periférico para formar un homocomplejo o un heterocomplejo con P2X₂ (P2X_{2/3}) (Documento No Pertenciente a la Bibliografía de Patentes 1).

Más tarde, el compuesto A-317491 se presentó como un antagonista específico para receptores P2X₃ y P2X_{2/3}. A-317491 es un derivado de N-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil]benzamida trisustituido representado por la fórmula:

25 [Fórmula química 1]



30 (Documento de Patente 1). Se presentó que exhibía una actividad antagonista hacia receptores P2X₃ y P2X_{2/3} y una acción analgésica en un modelo de dolor neuropático y un modelo de dolor inflamatorio (Documento No Pertenciente a la Bibliografía de Patentes 7). Esto indica que la sensación de dolor se transmite a través del receptor P2X₃ o P2X_{2/3} y que un compuesto que tiene un efecto agonista hacia los receptores P2X₃ o P2X_{2/3} es útil como un analgésico. Además, compuestos que exhiben un efecto antagonista hacia receptores P2X₃ o P2X_{2/3} se describen en los Documentos de Patente 2-7.

35 Adicionalmente, se presentó recientemente que el reflejo vesical se reducía mucho en ratones con desactivación de la expresión de P2X₃ (Documento No Pertenciente a la Bibliografía de Patentes 2), sugiriendo que un compuesto que tiene un efecto antagonista hacia P2X₃ es útil en el tratamiento de enfermedades provocadas por una vejiga urinaria hiperactiva.

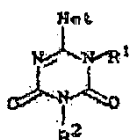
40 Los Documentos de Patente 8, 9, 10 y 11 divulgan compuestos que tienen una estructura similar a los compuestos de la presente invención pero no divulgan un efecto analgésico y un efecto antagonista hacia receptores P2X₃ o P2X_{2/3}. El Documento No Pertenciente a la Bibliografía de Patentes 8 divulga compuestos que tienen una estructura similar a los compuestos de la presente invención y que tienen efecto analgésico, pero no divulga un efecto antagonista hacia receptores P2X₃ o P2X_{2/3}. El Documento de Patente 12 divulga compuestos que tienen un efecto antagonista hacia el receptor P2X₃ pero las estructuras son diferentes de las de los compuestos de la presente invención. El Documento de Patente 13 divulga compuestos que tienen un efecto antagonista hacia los

receptores P2X₃ o P2X_{2/3} con una estructura de triacina, pero en el caso de que un anillo correspondiente al anillo B de la presente solicitud sea un anillo de ciclopentano, un anillo de benceno, un anillo de tetrahidropirano o un anillo de pipericina, entonces el anillo no está sustituido y, por lo tanto, las estructuras son diferentes de las de la presente invención.

5 El Documento de Patente 14 divulga compuestos que tienen un anillo de triacina sustituido con pirazolilo, pero las estructuras son diferentes de las del compuesto de la fórmula (XII) de la presente invención. El Documento de Patente 14 no divulga un procedimiento para convertir un grupo pirazolilo sobre un anillo de triacina en un grupo anilino al usar un grupo pirazol como un grupo se salida.

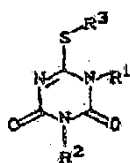
10 Los Documentos No Pertencientes a la Bibliografía de Patentes 9, 10, 11 y 12 divulgan un procedimiento para convertir un grupo pirazolilo en un grupo anilino al usar un grupo pirazol como un grupo de salida, pero no divulga un procedimiento para convertir un grupo pirazol sobre un anillo de triacina en un grupo anilino.

15 El documento JP 05-310715 A se refiere a heterociclitriacinaodionas sustituidas de la fórmula general (I) en la que R¹ representa hidrógeno o un radical de la serie que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinoilo o cicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, R² representa un radical de la serie que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinoilo o cicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, y Het representa un heterociclo que contienen nitrógeno, insaturado, conectado por N que está opcionalmente sustituido y puede contener opcionalmente heteroátomos adicionales, a una pluralidad de procedimientos para su preparación y a su uso como herbicidas e insecticidas.



I

20



II

Técnica anterior

[Documento de Patente]

[Documento de Patente 1] WO02/094767

25 [Documento de Patente 2] WO2005/095359

[Documento de Patente 3] US20070037974

[Documento de Patente 4] US20070049758

[Documento de Patente 5] US20070049610

[Documento de Patente 6] US20070049609

30 [Documento de Patente 7] US20070049534

[Documento de Patente 8] JP12-072757A

[Documento de Patente 9] WO2006/104713

[Documento de Patente 10] WO2006/104715

[Documento de Patente 11] WO2006/102112

[Documento de Patente 12] WO2010/051188

[Documento de Patente 13] WO2010/092966

[Documento de Patente 14] EP547461A

[Documento No Perteneiente a la Bibliografía de Patentes]

5 [Documento No Perteneiente a la Bibliografía de Patentes 1] Neuroscientist 11 (2005) pp.345-356

[Documento No Perteneiente a la Bibliografía de Patentes 2] J. Physiol. 567.2 (2005) pp.621-639

[Documento No Perteneiente a la Bibliografía de Patentes 3] Expert Opin. Ther. Patens (2006) 16(8), p.113-1127

[Documento No Perteneiente a la Bibliografía de Patentes 4] J. Physiology (2003), 554(2), p.301-308

10 [Documento No Perteneiente a la Bibliografía de Patentes 5] J. Physiology (2003), 553(3), p.683-694

[Documento No Perteneiente a la Bibliografía de Patentes 6] Pflungers Arch Eur J physiol (2006), p.452, 513-537

[Documento No Perteneiente a la Bibliografía de Patentes 7] PNAS (2002), 99(26), p.17179-17184

15 [Documento No Perteneiente a la Bibliografía de Patentes 8] Journal of Medicinal Chemistry (2008), 51(23), p.7635-7639

[Documento No Perteneiente a la Bibliografía de Patentes 9] J. Org. Chem. (1992), 57, p.2497-2502

[Documento No Perteneiente a la Bibliografía de Patentes 10] Tetrahedron Lett. (2007), 48, p.2357-2359

[Documento No Perteneiente a la Bibliografía de Patentes 11] Tetrahedron Lett. (2002), 43, p.1401-1403

20 [Documento No Perteneiente a la Bibliografía de Patentes 12] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2010), 20(23), p.6895-6898

Sumario de la invención

Problemas a resolver por la invención

25 La presente invención proporciona un nuevo compuesto que tiene un efecto antagonista hacia receptores P2X₃ y/o P2X_{2/3}. También proporciona una composición farmacéutica que tiene un efecto antagonista hacia receptores P2X₃ y/o P2X_{2/3} y que tiene un efecto analgésico o un efecto mejorador de un trastorno de la micción. Por otra parte, proporciona métodos para producir el compuesto o la composición farmacéutica mencionados anteriormente y productos intermedios importantes para los métodos de producción.

Medios para resolver el problema

30 A través de su investigación intensiva para resolver los susodichos problemas, los inventores han encontrado nuevos compuestos que se unen específicamente a un receptor P2X₃ y/o P2X_{2/3} y exhiben un efecto antagonista, y nuevos compuestos que se unen específicamente al receptor P2X₃ y/o P2X_{2/3}. Adicionalmente, han descubierto composiciones farmacéuticas que tienen un efecto antagonista hacia P2X₃ y/o P2X_{2/3} y que tienen un efecto analgésico o un efecto mejorador de un trastorno de la micción.

35 Por otra parte, han encontrado métodos para producir los susodichos compuesto o composición farmacéutica y productos intermedios importantes para los métodos de producción.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas abarcados por la presente invención produjeron excelentes resultados del efecto inhibitor del receptor P2X₃, el efecto inhibitor del receptor P2X₃ en presencia de albúmina de suero de rata (en lo sucesivo denominado en la presente RSA). Los compuestos abarcados por la presente

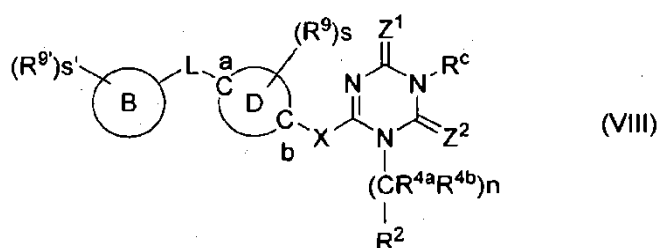
invención o las composiciones farmacéuticas abarcadas por la presente invención también produjeron excelentes resultados en un ensayo de inhibición de enzima CYP, el ensayo de FAT, el ensayo de solubilidad, el ensayo de estabilidad metabólica, el ensayo de actividad inhibidora de hERG, el ensayo de biodisponibilidad y/o el ensayo de unión a proteínas. Los compuestos abarcados por la presente invención o la composición farmacéutica abarcada por

5

Esta invención se refiere a

(1) Un compuesto de la fórmula (VIII):

[Fórmula química 2]



10 en el que

Z^1 y Z^2 son cada uno independientemente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o $=N-R^x$;

R^x es un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no

15

sustituido; R^c es un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente un átomo de

20

n es un número entero de 1 a 4;

R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

25 -X- es -O-, -S-, $-N(R^5)-$ o $-(CR^{5a}R^{5b})-$;

-L- es -O-, -S-, $-N(R^5)-$ o $-(CR^{5a'}R^{5b'})-$;

R^5 y $R^{5'}$ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, o acilo sustituido o no sustituido;

R^{5a} , R^{5b} , $R^{5a'}$ y $R^{5b'}$ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, alquinoxilo sustituido o no sustituido o alquenoxi sustituido o no sustituido;

30

el anillo D es un anillo de benceno, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de piracina o un anillo de piridacina;

el átomo de carbono a y el átomo de carbono b son átomos de carbono que constituyen el anillo D;

35 el anillo B es un anillo heterocíclico aromático;

s y s' son cada uno independientemente un número entero de 0 a 3; y

R⁹ y R^{9'} son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, nitro, alquilo sustituido o no sustituido, alquienilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, alquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, sulfonilo sustituido, sulfinilo sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquienilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquiloxi sustituido o no sustituido, cicloalquieniloxi sustituido o no sustituido, heterocicloxi no aromático sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido o heteroariloxi sustituido o no sustituido;

o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(2) El compuesto según el anterior (1), en el que -L- es -O-, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(3) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (2), en el que el anillo B es un anillo de tiazol, un anillo de isotiazol, un anillo de oxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de pirazol, un anillo de imidazol, un anillo de triazol, un anillo de furano, un anillo de tiofeno, un anillo de tiadiazol, un anillo de oxadiazol, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de piracina, un anillo de piridacina, un anillo de triacina o un anillo de benzoxazol, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(4) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (34), en el que el anillo B es un anillo de tiazol, un anillo de isotiazol, un anillo de oxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de tiadiazol, un anillo de oxadiazol, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de piracina o un anillo de piridacina, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(5) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (4), en el que s' es un número entero de 1 a 2, y al menos uno de R^{9'} es hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, sulfonilo sustituido o sulfinilo sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(6) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (5), en el que s' es 1, y R^{9'} es carboxilo o carbamoilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(7) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (6), en el que el anillo D es un anillo de benceno, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(8) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (7), en el que el átomo de carbono a está situado en el anillo D en una relación 1,4 con respecto al átomo de carbono b, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(9) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (8), en el que s y s' son cada uno independientemente un número entero de 0 a 2; y R⁹ y R^{9'} son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, nitro, alquilo sustituido o no sustituido, alquienilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, alquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, sulfonilo sustituido o sulfinilo sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(10) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (9), en el que Z¹ y Z² son ambos átomos de oxígeno o ambos átomos de azufre, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(11) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (10), en el que Z¹ y Z² son ambos átomos de oxígeno, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

5 (12) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (11), en el que R^c es alquilo no sustituido, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A (Grupo de Sustituyentes A: halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, sulfo, alquiloxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, imino sustituido o no sustituido, guanidilo sustituido o no sustituido, alquilio sustituido o no sustituido, alquenilio sustituido o no sustituido, alquilio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, cicloalquiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, cicloalqueniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, heterocicliloxycarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, ariloxycarbonilo sustituido o no sustituido, heteroariloxycarbonilo sustituido o no sustituido, nitro, oxo, y tioxo), alquenilo no sustituido, alquenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A, alquililo no sustituido o alquililo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

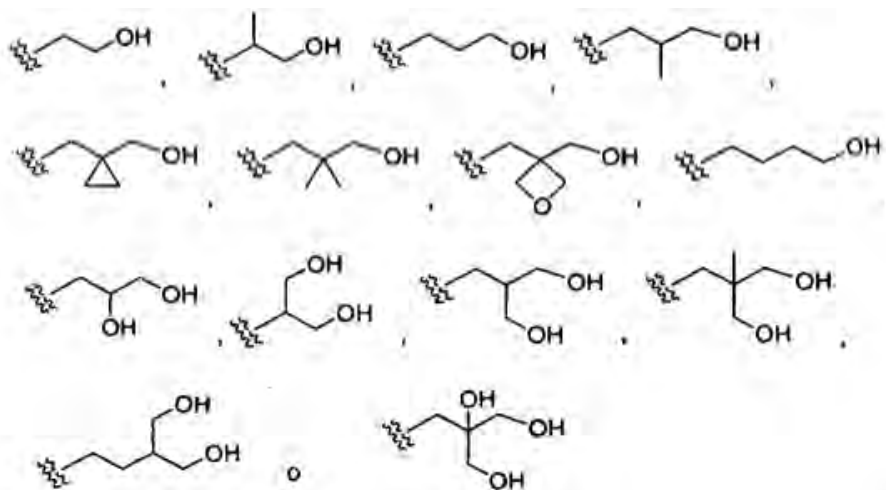
20 (13) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (12), en el que R^c es alquilo no sustituido, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes B" (Grupo de Sustituyentes B": hidroxilo, carboxi, sulfo, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, tetrazolilo, alquiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, imino sustituido o no sustituido, y guanidilo sustituido o no sustituido), alquenilo no sustituido, alquenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes B", alquililo no sustituido o alquililo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes B", o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

25 (14) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (13), en el que R^c es alquilo no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

30 (15) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (14), en el que R^c es -(CR^{11a}R^{11b})_m-OH; R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, o alquililo sustituido o no sustituido, o R^{11a} y R^{11b} junto con el átomo de carbono al que están ligados forman un anillo de cicloalcano sustituido o no sustituido, un anillo de cicloalqueno sustituido o no sustituido o un anillo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido; y m es un número entero de 2 a 4, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(16) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (13) y (15), en el que R^c es un grupo de la fórmula:

[Fórmula química 5]



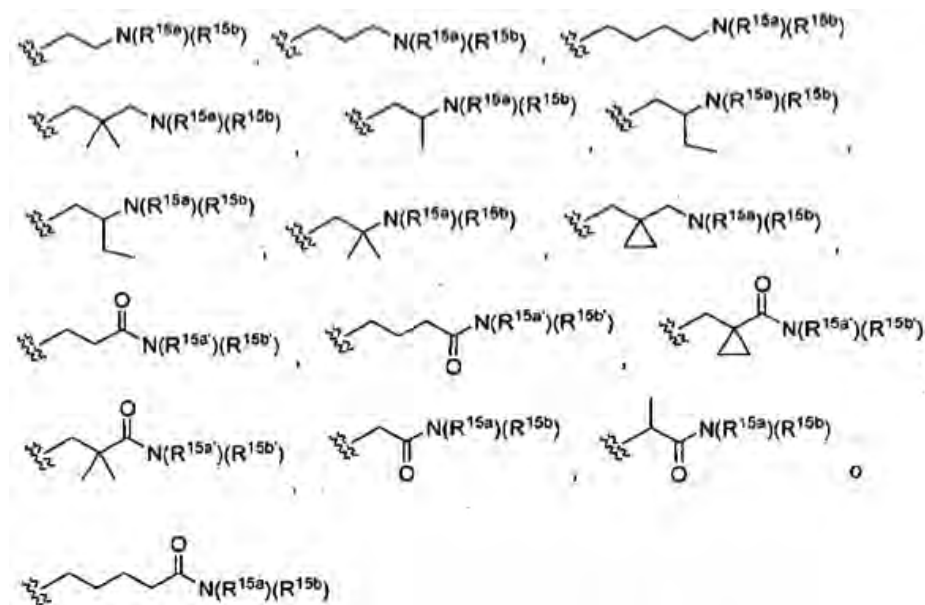
35

o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(17) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (13), en el que R^c es -(CR^{14a}R^{14b})_t-N(R^{15a})(R^{15b}); R^{14a} y R^{14b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo

- 5 sustituido o no sustituido, o alquínilo sustituido o no sustituido, o R^{14a} y R^{14b} junto con el átomo de carbono al que están ligados forman un anillo de cicloalcano sustituido o no sustituido, anillo de cicloalqueno sustituido o no sustituido o un anillo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido; t es un número entero de 2 a 4; y R^{15a} y R^{15b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquénilo sustituido o no sustituido, alquínilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, sulfonylo sustituido o sulfinilo sustituido; o $-(CR^{14a}R^{14b})^t-C(=O)N(R^{15a})(R^{15b})$; R^{14a} y R^{14b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquénilo sustituido o no sustituido, alquínilo sustituido o no sustituido o R^{14a} y R^{14b} junto con el átomo de carbono al que están ligados forman un anillo de cicloalcano sustituido o no sustituido, un anillo de cicloalqueno sustituido o no sustituido o un anillo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido; t' es un número entero de 1 a 4; y R^{15a} y R^{15b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alquénilo sustituido o no sustituido, alquínilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, sulfonylo sustituido o sulfinilo sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
- 10
- 15 (18) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (13), y (17), en el que R^c es un grupo de la fórmula:

[Fórmula química 6]



en el que R^{15a} , R^{15b} , $R^{15a'}$, y $R^{15b'}$ son como se definen en el anterior (17), o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

- 20 (19) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (18), en el que n es 1, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
- (20) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (19), en el que R^{4a} y R^{4b} son ambos átomos de hidrógeno, o R^{4a} y R^{4b} ligados al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
- 25 (21) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (20), en el que n es 1, y R^{4a} y R^{4b} son ambos átomos de hidrógeno, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
- (22) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (21), en el que R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
- 30 (23) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (22), en el que R^2 es cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes C (Grupo de Sustituyentes C: halógeno, alquilo, alquénilo, alquínilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquíniloxi, cicloalquilo, cicloalquénilo, cicloalquínilo y alquilsililalquínilo), arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo de

Sustituyentes C o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes C, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(24) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (23), en el que -X- es -N(R⁵)-, y R⁵ es como se identifica en el anterior (1), o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

5 (25) El compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (24), en el que -X- es -NH-, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(27) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (26), o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

10 (28) La composición farmacéutica según el anterior (27), en donde la composición tiene un efecto antagonista hacia receptores P2X₃ y/o P2X_{2/3}.

(29) Un compuesto según uno cualquiera de los anteriores (1) a (26), o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, para el uso en un método para tratar y/o prevenir una enfermedad relacionada con el receptor P2X₃ y/o P2X_{2/3}.

Efecto de la invención

15 El compuesto de la invención tiene un efecto antagonista sobre el receptor P2X₃ y/o P2X_{2/3} y es útil en el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con un receptor P2X₃ y/o P2X_{2/3}, especialmente dolor crónico, vejiga urinaria hiperactiva.

Modo para llevar a cabo la invención

20 Según se usa a lo largo de la memoria descriptiva, los siguientes términos tienen el siguiente significado a menos que se indique específicamente.

El término "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo y yodo.

El resto halógeno en dichos "haloalquilo", "haloalquilcarbamoilo" y "haloalquiloxi" es como se define anteriormente para "halógeno".

25 El término "alquilo" incluye un grupo hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de un número de carbonos de 1 a 15, como una realización un número de carbonos de 1 a 10, y como otra realización un número de carbonos de 1 a 6. Ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neo-pentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecanilo, dodecanilo, tridecanilo.

30 El resto alquilo en dicho "haloalquilo", "hidroxialquilo", "aminoalquilo", "alquilaminoalquilo", "alquilamino", "alquilimino", "alquilsulfonilo", "alquilsulfamoilo", "alquilcarbamoilo", "arilalquilo", "alquilsililalquinilo", "alquilsulfonilo", "alquilsulfino", "alquilcarbamoilo", "alquilcarbamoiloalquilo", "alquilsulfamoilo", "alquilsulfamoiloalquilo", "haloalquilcarbamoilo", "hidroxialquilcarbamoilo", "alquiloxicarbonilalquilo" y "arilalquilamino" es como se define anteriormente para "alquilo".

35 El término "alquiloxi" incluye un grupo alquiloxi del que el resto alquilo es como se define anteriormente para "alquilo". Por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi se ejemplifican como alquiloxi.

El resto alquiloxi en dicho "haloalquiloxi", "arilalquiloxi", "alquiloxicarbonilo", "alquiloxicarbonilalquilo" y "alquiloxiimino" es como se define anteriormente para "alquiloxi".

40 Por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, isopentiltio, neopentiltio, hexiltio se ejemplifican como "alquiltio".

Por ejemplo, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, n-propiloxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, n-butiloxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo, n-pentiloxicarbonilo se ejemplifican como "alquiloxicarbonilo".

45 Por ejemplo, mono o di-alquilcarbamoilo tales como metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, n-propilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, ciclopropilcarbamoilo, n-butilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, dipropilcarbamoilo se ejemplifican como "alquilcarbamoilo".

El término "alquenilo" incluye alquenilo lineal o ramificado de un número de carbonos de 2 a 15, como una realización a número de carbonos de 2 a 10, y como otra realización un número de carbonos de 2 a 6 que tienen

uno o más dobles enlaces en cualquier posición disponible. Ejemplos incluyen vinilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, prenilo, butadienilo, pentenilo, isopentenilo, pentadienilo, hexenilo, isohexenilo, hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodecenilo, tridecenilo.

5 El resto alquenilo en dichos "alqueniloxi", "alqueniltio", "alquenilcarbamoilo", "alquenilsulfamoilo" y "alqueniloxicarbonilo" es como se define anteriormente para "alquenilo".

El término "alquinilo" incluye un alquinilo lineal o ramificado de un número de carbonos de 2 a 15, como una realización a número de carbonos de 2 a 10, como otra realización un número de carbonos de 2 a 6. Ejemplos incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo y decinilo. Estos tienen uno o más triples enlaces en cualquier posición disponible y pueden tener además un doble enlace.

10 El resto alquinilo en dicho "alquiniloxi", "alquiniltio" y "alquiniloxicarbonilo" es como se define anteriormente para "alquinilo".

El término "acilo" incluye un grupo de la fórmula R-C(=O)-, en el que R es, por ejemplo, "hidrógeno", "alquilo", "alquenilo" o "alquinilo" según se definen anteriormente y "cicloalquilo", "cicloalquenilo", un "grupo heterocíclico no aromático", "arilo" o "heteroarilo" según se definen anteriormente.

15 El resto acilo en "acilamino" y "acilimino" es como se define anteriormente para "acilo"

El término "cicloalcano" incluye un anillo carbocíclico cíclico saturado monocíclico o policíclico que contiene de 3 a 10 carbonos. El cicloalcano monocíclico incluye, por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclononano, ciclodecano. El cicloalcano policíclico incluye norbornano, tetrahidronaftaleno.

20 El término "cicloalquilo" incluye un grupo monovalente derivado de "cicloalcano" según se define anteriormente. El cicloalquilo monocíclico incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo. Como una realización, se ejemplifica cicloalcano C3 a C8. Como otra realización, se ejemplifica cicloalcano C3 a C7. El cicloalquilo policíclico incluye norbornilo, tetrahidronaftalen-5-ilo, tetrahidronaftalen-6-ilo.

25 Ejemplos de "cicloalquilo" para R² son ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo.

Ejemplos de "cicloalquilo" para R³ son ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo.

El resto cicloalquilo en dichos "cicloalquiloxicarbonilo" y "cicloalquilo" es como se define anteriormente para "cicloalquilo".

30 El término "cicloalqueno" incluye un anillo monocíclico o policíclico no aromático de 3 a 10 carbonos que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Como una realización, se ejemplifica cicloalqueno C3 a C8. Como otra realización, se ejemplifica cicloalqueno C3 a C7. El cicloalqueno monocíclico incluye, por ejemplo, ciclopenteno, ciclohexeno. El cicloalqueno policíclico incluye norborneno, indeno.

35 El término "cicloalquenilo" incluye un grupo monovalente derivado de "cicloalqueno" según se define anteriormente. El cicloalquenilo monocíclico incluye ciclopentenilo, ciclohexenilo. Como una realización, se ejemplifica cicloalcano C3 a C8. Como otra realización, se ejemplifica cicloalcano C3 a C7. El cicloalquenilo policíclico incluye norbornenilo, inden-1-ilo, inden-2-ilo, inden-3-ilo.

El resto cicloalquenilo en dicho "cicloalqueniloxicarbonilo" y "cicloalqueniloxi" es como se define anteriormente para "cicloalquenilo".

40 El término "anillo carbocíclico aromático" incluye un anillo hidrocárbocíclico aromático que es monocíclico o cíclico condensado, tal como un anillo de benceno, un anillo de naftaleno, un anillo de antraceno, un anillo de fenantreno.

El término "arilo" incluye un grupo monovalente derivado de un "anillo carbocíclico aromático" según se define anteriormente. Por ejemplo, se ejemplifican fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antrilo, fenantrilo.

El "arilo" preferible para R³ es fenilo.

El resto arilo en dichos "ariloxi", "ariltio" y "ariloxicarbonilo" es como se define anteriormente para "arilo".

45 El término "anillo heterocíclico" incluye un anillo monocíclico o cíclico condensado aromático o no aromático, que incluye un anillo de cinco a siete miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y/o átomo de azufre en el anillo;

un anillo condensado que consiste en dos o más de dichos anillos de cinco a siete miembros; o un anillo condensado que consiste en dicho anillo de cinco a siete miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno,

átomo de oxígeno y/o átomo de azufre en el anillo condensado a uno o más "anillo carbocíclico aromático", "cicloalcano" o "cicloalqueno" según se definen anteriormente.

5 Por ejemplo, se ejemplifican un anillo heterocíclico no aromático monocíclico tal como pirrolina, pirrolidina, piperidina, piperacina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidropirano, dihidropiridina, dihidropiridacina, dioxano, oxatiolano, tiano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiazol, tetrahidroisotiazol ;

un anillo heterocíclico aromático monocíclico tal como pirrol, piracina, pirazol, tetrazol, furano, tiofeno, piridina, imidazol, triazol, tetrazol, triacina, piridacina, pirimidina, isoxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxazol, oxadiazol; y

10 un anillo heterocíclico condensado tal como indol, isoindol, indazol, indolicina, indolina, isoindolina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalacina, quinazolina, naftiridina, quinoxalina, purina, pteridina, benzopirano, bencimidazol, bencisoxazol, benzoxazol, benzoxadiazol, bencisotiazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, benzotriazol, imidazopiridina, triazolopiridina, imidazotiazol, piracinopiridacina, bencimidazol, benzodioxano, tetrahydroquinolina, tetrahydrobenzotiofeno.

El término "grupo heterocíclico" incluye un grupo monovalente derivado de un "anillo heterocíclico" según se define anteriormente.

15 Por ejemplo, se ejemplifican grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos tales como pirrolinilo, pirrolidino, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperidilo, piperacino, piperacinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, tetrahidropiranilo, dihidropiridilo, dihidropiridacinilo, dihidropiracinilo, dioxanilo, oxatiolanilo, tianilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiazolinilo, tetrahidroisotiazolinilo;

20 grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos tales como pirrolilo, piracinilo, pirazolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, piridilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triacinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo; y

25 grupos heterocíclicos condensados tales como indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolicinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, benzopiranilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, imidazopiridilo, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, piracinopiridacinilo, bencimidazolinilo, benzodioxanilo, tetrahydroquinolina, tetrahydrobenzotienilo.

30 El término "anillo carbocíclico no aromático" incluye "cicloalcano" según se define anteriormente, "cicloalqueno" según se define anteriormente, un anillo condensado que consiste en un "anillo carbocíclico aromático" según se define anteriormente condensado a "cicloalcano" o "cicloalqueno" según se definen anteriormente. Como un anillo condensado, se ejemplifica indeno.

El término "grupo carbocíclico no aromático" incluye un grupo monovalente derivado de un "anillo carbocíclico no aromático" según se define anteriormente. Por ejemplo, se ejemplifican ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, norbornilo, tetrahidronaftalen-5-ilo, tetrahidronaftalen-6-ilo, norbornenilo, inden-1-ilo, inden-2-ilo, inden-3-ilo.

35 El resto carbociclilo no aromático en dicho "carbociclioxi no aromático" y "carbocicliquiloxi no aromático" es como se define anteriormente para "anillo carbocíclico no aromático".

El término "anillo heterocíclico aromático" incluye anillos aromáticos de un "anillo heterocíclico" según se define anteriormente.

40 "Anillo heterocíclico aromático" incluye un anillo aromático de cinco a siete miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y/o átomo de azufre en el anillo; un anillo aromático condensado que consiste en dos o más de dichos anillos; y

un anillo condensado que consiste en un anillo aromático de cinco a siete miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y/o átomo de azufre en el anillo condensado a uno o más "anillos carbocíclicos aromáticos" según se definen anteriormente.

45 Por ejemplo, se ejemplifican un anillo heterocíclico aromático monocíclico tal como piracina, pirazol, tetrazol, furano, tiofeno, piridina, imidazol, triazol, triacina, piridacina, pirimidina, piracina, isoxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxazol, oxadiazol; y

50 un anillo heterocíclico aromático condensado tal como indol, isoindol, indazol, indolicina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalacina, quinazolina, naftiridina, quinoxalina, purina, pteridina, bencimidazol, bencisoxazol, benzoxazol, benzoxadiazol, bencisotiazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, benzotriazol, imidazopiridina, triazolopiridina, imidazotiazol, piracinopiridacina, bencimidazolina.

"Anillo heterocíclico aromático de cinco o seis miembros" incluye anillos de cinco o seis miembros de un "anillo heterocíclico aromático" según se define anteriormente. Ejemplos son tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, tiadiazol, oxadiazol, pirazol, furano, tiofeno, imidazol, triazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piracina, piridacina, triacina.

5 "Anillo heterocíclico aromático de cinco miembros" incluye anillos de 6 miembros de un "anillo heterocíclico aromático" según se define anteriormente. Ejemplos son tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, tiadiazol, oxadiazol, pirazol, furano, tiofeno, imidazol, triazol, tetrazol.

"Anillo heterocíclico aromático de seis miembros" incluye anillos de seis miembros de un "anillo heterocíclico aromático" según se define anteriormente. Ejemplos son piridina, pirimidina, piracina, piridacina, triacina.

10 El término "heteroarilo" incluye un grupo monovalente derivado de un "anillo heterocíclico aromático" según se define anteriormente. "Heteroarilo" incluye un grupo aromático de cinco a siete miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y/o átomo de azufre en el anillo;

un grupo aromático condensado que consiste en dos o más de dichos anillos; y

15 un anillo condensado que consiste en un grupo aromático de cinco a siete miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y/o átomo de azufre en el anillo condensado a uno o más "anillos carbocíclicos aromáticos" según se definen anteriormente.

Por ejemplo, se ejemplifican heteroarilo monocíclico tal como pirrolilo, piracinilo, pirazolilo, indolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, piridilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triacinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo; y

20 heteroarilo condensado tal como isoindolilo, indazolilo, indolicinilo, isoindolinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, imidazopiridilo, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, piracinopiridacinilo, bencimidazolinilo.

Un ejemplo de "heteroarilo" para R^2 es piridilo.

Ejemplos de "heteroarilo" para R^3 son piridilo, pirimidilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo, bencisoxazolilo.

25 Uno de los ejemplos de "heteroarilo" para R^3 es piridilo.

El resto heteroarilo en dichos "heteroariloxi" y "heteroariloxicarbonilo" es como se define anteriormente para "heteroarilo".

El término "anillo heterocíclico no aromático" incluye anillos no aromáticos del "anillo heterocíclico" según se define anteriormente.

30 El "anillo heterocíclico no aromático" incluye un anillo no aromático de cuatro a siete miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y/o átomo de azufre en el anillo;

un anillo no aromático condensado que consiste en dos o más de dichos anillos;

35 un anillo condensado que consiste en un anillo aromático de cinco a siete miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y/o átomo de azufre en el anillo condensado a uno o más "cicloalcanos" o "cicloalquenos" según se definen anteriormente; y

un anillo condensado que consiste en anillo heterocíclico no aromático de cinco a siete miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y/o átomo de azufre en el anillo condensado a uno o más "anillos carbocíclicos aromáticos" o "anillos carbocíclicos no aromáticos" según se definen anteriormente.

40 Por ejemplo, se ejemplifican un anillo heterocíclico no aromático monocíclico tal como oxetano, tietano, acetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, piperidina, piperacina, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina, tetrahidropirano, dihidropiridina, dihidropiridacina, dihidropiracina, dioxano, oxatiolano, tiano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiazolina, tetrahidroisotiazolina;

un anillo heterocíclico no aromático condensado tal como indolina, isoindolina, benzopirano, benzodioxano, tetrahidroquinolina, benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, tetrahidrobenzotiofeno.

45 "Grupo heterocíclico no aromático" incluye un grupo monovalente derivado de un "anillo heterocíclico no aromático" según se define anteriormente.

50 Ejemplos son un grupo heterocíclico no aromático monocíclico tal como pirrolinilo, pirrolidina, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperidilo, piperacina, piperacinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, tetrahidropiranilo, dihidropiridilo, dihidropiridacinilo, dihidropiracinilo, dioxanilo, oxatiolanilo, tianilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiazolinilo, tetrahidroisotiazolinilo y

un grupo heterocíclico condensado tal como benzodioxano, tetrahydroquinolina, benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, tetrahydrobenzotiofeno.

El resto heterocíclico no aromático en dicho "heterocíclico no aromático" y "heterocíclicocarbonilo no aromático" es como se define anteriormente para "anillo heterocíclico no aromático".

5 El término "grupo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno" incluye un grupo derivado de un anillo aromático de cuatro a siete miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo y puede contener uno o más átomos seleccionados arbitrariamente de un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en el anillo y un anillo condensado que consiste en dos o más de dichos anillos. Ejemplos son pirrolinilo, pirrolidino, pirrolidinilo, piperidino, piperidilo, piperacino, piperacino, morfolinilo, morfolino, tiomorfolino.

10 El resto heterocíclico no aromático en dicho "heterocíclicocarbonilo no aromático" es como se define anteriormente para "anillo heterocíclico no aromático".

15 Sustituyentes para "alquilo sustituido", "alqueno sustituido", "alquino sustituido", "alquiloxi sustituido", "alquenoiloxi sustituido", "alquinoxiloxi sustituido", "alquiltio sustituido", "alquenoiltio sustituido", "alquinoxiltio sustituido", "alquilocarbonilo sustituido", "alquenoiloxicarbonilo sustituido" y "alquinoxiloxicarbonilo sustituido" incluyen pero no se limitan a uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en:

20 hidroxilo, carboxilo, halógeno (F, Cl, Br, I), haloalquiloxi (p. ej., CF₃O), cicloalquilo (p. ej., ciclopropilo), cicloalqueno (p. ej., ciclopropeno), alquiloxi inferior (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, butoxi), alquenoiloxi (p. ej., vinilo, alilo), alquilocarbonilo (p. ej., metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo), nitro, nitroso, amino, alquilamino (p. ej., metilamino, etilamino, dimetilamino), acilamino (p. ej., acetilamino, benzoilamino), arilalquilamino (p. ej., bencilamino, tritilamino), hidroxiamino, alquilsulfonilamino (p. ej., metanosulfonilamino), alquilsulfonilamino (p. ej., metanosulfonilamino), imino, hidroximino, alquilimino (p. ej., metilimino, etilimino, dimetilimino), alquiloimino (p. ej., metoxiimino, etoxiimino), acilimino (p. ej., acetilimino, benzoilimino), azido, arilo (p. ej., fenilo), arilalquilo (p. ej., bencilo, feniletilo), arilalquiloxi (p. ej., benciloxi), a grupo heterocíclico no aromático (p. ej., pirrolinilo, piperidilo, piperacino, piperidino, pirrolidinilo, morfolinilo, morfolino), heteroarilo (p. ej., furilo, tienilo, piridilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, benzofurilo) heteroarilalquilo (p. ej., piridilmetilo, piridiletilo), ciano, isociano, isocianato, tiocianato, isotiocianato, mercapto, alquiltio (p. ej., metiltio), alquilsulfonilo (p. ej., metanosulfonilo, etanosulfonilo), carbamoilo, alquilcarbamoilo (p. ej., metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo), sulfamoilo, alquilsulfamoilo, acilo (p. ej., formilo, acetilo), formiloxi, tioformilo, tiocarboxilo, ditiocarboxilo, tiocarboilo, sulfino, sulfo, hidracino, azido, ureido, amidino, guanidino, ftalimido, trialkilsililo (p. ej., trimetilsililo) y oxo.

25 Como un sustituyente para "alquilo sustituido", "alqueno sustituido" y "alquino sustituido" para R^c y R^{c1}, se ejemplifican los siguientes,

35 carboxilo; hidroxilo; oxo; tioxo; halógeno; alquiloxi; alquenoiloxi; alquinoxiloxi; alquiloalquilo; carbamoilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, alquilo, alqueno, alquino, hidroxialquilo, hidroxialqueno, hidroxialquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, heterocíclicolalquilo no aromático, un grupo heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo; sulfamoilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, ciano, alquilo, alqueno, alquino, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, heterocíclicolalquilo no aromático, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo, arilo, o heteroarilo; amino opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alquinoxiloxi, alquinoxiloxicarbonilo; imino opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino; guanidilo opcionalmente sustituido con cianoalquilo;

40 cicloalquilo opcionalmente sustituido con carboxilo, alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquiloalquilmetilo, alquilocarbonilo, alquenoiloxicarbonilo, alquinoxiloxicarbonilo, cicloalquiloalquilo, cicloalquenoalquilo, heterocíclicolalquilo no aromático, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heteroarilo, arilo, o heteroarilo; oxo o tioxo;

45 un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con carboxilo, alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, alquilocarbonilo, arilalquilo, alquiloalquilmetilo, heterocíclicolalquilo no aromático u oxo;

arilo opcionalmente sustituido con halógeno o alquilocarbonilo;

heteroarilo opcionalmente sustituido con carboxilo, alquilo, alquilocarbonilo, heterocíclicolalquilo no aromático;

50 alquilocarbonilo; alquenoiloxicarbonilo; alquinoxiloxicarbonilo; cicloalquilocarbonilo; cicloalquenoiloxicarbonilo; heterocíclicocarbonilo no aromático; alquilocarbonilo; o heteroariloxicarbonilo.

Como un sustituyente para "alquilo sustituido", "alqueno sustituido" y "alquino sustituido" para R^c y R^{c1}, se ejemplifican los siguientes.

halógeno; hidroxilo; carboxilo; alquilo; alquiloalquilo; sulfo;

- cicloalquilo opcionalmente sustituido con carboxi, alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, alquiloxicarbonilo, arilalquilo, alquiloxiarilmetilo, heterocicliloxialquilo no aromático u oxo;
- un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con carboxi, alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, alquiloxicarbonilo, arilalquilo, alquiloxiarilmetilo, heterocicliloxialquilo no aromático u oxo;
- 5 arilo opcionalmente sustituido con halógeno o alquiloxicarbonilo;
- heteroarilo opcionalmente sustituido con carboxi, alquiloxi, alquiloxicarbonilo o heterocicliloxialquilo no aromático;
- alquiloxicarbonilo; alqueniloxicarbonilo; alquiniloxicarbonilo; cicloalquiloxicarbonilo; cicloalqueniloxicarbonilo; heterocicliloxicarbonilo no aromático; ariloxicarbonilo; heteroariloxicarbonilo;
- 10 carbamoilo opcionalmente sustituido con hidroxí, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, heterociclihalquilo no aromático o un grupo heterocíclico no aromático;
- sulfamoilo opcionalmente sustituido con hidroxí, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, heterociclihalquilo no aromático o un grupo heterocíclico no aromático;
- amino opcionalmente sustituido con hidroxí, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo o alquiniloxicarbonilo;
- 15 imino opcionalmente sustituido con hidroxí, alquiloxi, alqueniloxi o alquiniloxi; guanidilo opcionalmente sustituido con cianoalquilo; oxo; tioxo.
- Como un sustituyente para "alquilo sustituido", "alquenilo sustituido" y "alquinilo sustituido" para R^c y R^{c1}, se ejemplifican los siguientes.
- halógeno; hidroxí; carboxi; alquiloxi; alquiloxialquilo; sulfo; cicloalquilo;
- 20 un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con carboxi, alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, alquiloxicarbonilo, arilalquilo, alquiloxiarilmetilo, heterocicliloxialquilo no aromático u oxo;
- arilo opcionalmente sustituido con halógeno o alquiloxicarbonilo;
- heteroarilo opcionalmente sustituido con carboxi, alquiloxi, alquiloxicarbonilo o heterocicliloxialquilo no aromático;
- alquiloxicarbonilo; alqueniloxicarbonilo; alquiniloxicarbonilo; cicloalquiloxicarbonilo; cicloalqueniloxicarbonilo; heterocicliloxicarbonilo no aromático; ariloxicarbonilo; heteroariloxicarbonilo;
- 25 carbamoilo opcionalmente sustituido con hidroxí, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, heterociclihalquilo no aromático o un grupo heterocíclico no aromático;
- sulfamoilo;
- amino opcionalmente sustituido con hidroxí o alquiloxicarbonilo;
- imino opcionalmente sustituido con hidroxí o alquiloxi;
- 30 guanidilo opcionalmente sustituido con cianoalquilo;
- oxo; tioxo.
- Como un sustituyente para "alquilo sustituido", "alquenilo sustituido" y "alquinilo sustituido" para R^c y R^{c1}, se ejemplifican los siguientes:
- 35 fluoro, hidroxí, carboxi, metiloxi, metiloximetiloxi, sulfo, metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, tetrahidropiranilmetiloxicarbonilo, metilcarbamoilo, hidroxicarbamoilo, dihidroxisopropilcarbamoilo, aminocarbamoilo, cianocarbamoilo, trifluorometilcarbamoilo, hidroxietilcarbamoilo,
- tetrahidropiranilcarbamoilo, tetrahidropiraniletilcarbamoilo, sulfamoilo, hidroxiamino, metiloxicarbonilamino, t-butiloxicarbonilamino, hidroximino, metiloximino, guanidilo, cianometilguanidilo, ciclopropilo, carboxipirrolidinilo, oxetanilo, oxodihidrooxadiazolilo, dimetildioxaranilo, oxopirrolidinilo, metiloxopirrolidinilo, hidroxietiloxopirrolidinilo, carboximetiloxopirrolidinilo, oxodihidropirrolidinilo, metiloxicarbonilmetiloxopirrolidinilo, morfolinilo, piperacinilo, t-butiloxicarbonilpiperacinilo, oxo(fenilmetil)(metil)piperacinilo, oxo(metiloxifenilmetil)(metil)piperacinilo,
- 40 tetrahidropiraniloxietiloxopiperacinilo, fenilo, clorofenilo, etiloxicarbonilfenilo, triazolilo, tetrazolilo, carboxisoxazolilo, metiloxicarbonilisoxazolilo, etiloxicarbonilisoxazolilo, oxazolilo, carboxifuranilo, metiloxicarbonilfurilo, metiloxipiridilo, carboxipiridilo, metiloxicarbonilpiridilo, hidroxietiloxipiridilo, etiloxicarboniltiazolilo, tetrahidropiraniloxietiloxipiridinilo, oxo.
- 45

Sustituyentes para "acilo sustituido" se seleccionan de los sustituyentes que se definen anteriormente para "alquilo sustituido", el "alquilo" anterior, el "alquenilo" anterior y el "alquinilo" anterior. Si R en el acilo (R-C(=O)-) es "cicloalquilo", "cicloalquenilo", un "grupo heterocíclico no aromático", "arilo" o "heteroarilo", entonces cada anillo puede estar sustituido con alquilo (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo), haloalquilo (p. ej., CF₃, CH₂CF₃, CH₂CCl₃-), alquenilo, alquinilo (p. ej., etinilo), alquiloxi (p. ej., metoxi, etoxi, isopropiloxi), halógeno (p. ej., fluoro, cloro) o similares.

Sustituyentes para "carbamoilo sustituido", "tiocarbamoilo sustituido" y "sulfamoilo sustituido" son uno o más grupos iguales o diferentes seleccionados de, pero no limitados a, el grupo que consiste en:

hidroxi, carboxi, halógeno (F, Cl, Br, I), alquilo (p. ej., metilo, etilo), alquenilo (p. ej., vinilo), alquinilo (p. ej., etinilo), cicloalquilo (p. ej., ciclopropilo), cicloalquenilo (p. ej., ciclopropenilo), alquiloxycarbonilo (p. ej., metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo), amino, alquilamino (p. ej., metilamino, etilamino, dimetilamino), acilamino (p. ej., acetilamino, benzoilamino), arilalquilamino (p. ej., bencilamino, tritilamino), hidroxiamino, arilo (p. ej., fenilo), ciano, isociano, isocianato, tiocianato, isotiocianato y acilo (p. ej., formilo, acetilo).

Sustituyentes para "sulfonilo sustituido" o "sulfino sustituido" se seleccionan del "alquilo sustituido o no sustituido" anterior, el "alquenilo sustituido o no sustituido" anterior, el "alquinilo sustituido o no sustituido" anterior, el "cicloalquilo sustituido o no sustituido" mencionado posteriormente, el "cicloalquenilo sustituido o no sustituido" mencionado posteriormente, el "un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido" mencionado posteriormente y el "arilo sustituido o no sustituido" mencionado posteriormente y el "heteroarilo sustituido o no sustituido" mencionado posteriormente. Si R en R-S(=O)₂- o R-S(=O)- es "cicloalquilo", "cicloalquenilo", un "grupo heterocíclico no aromático", "arilo", "heteroarilo" o similares, entonces cada anillo puede estar sustituido con alquilo (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo), haloalquilo (p. ej., CF₃, CH₂CF₃, CH₂CCl₃), alquenilo, alquinilo (p. ej., etinilo), alquiloxi (p. ej., metoxi, etoxi, isopropiloxi), halógeno (p. ej., fluoro, cloro) o similares.

Sustituyentes para "amino sustituido", "imino sustituido" y "guanidilo sustituido" son uno o más grupos iguales o diferentes seleccionados de, pero no limitados a, el grupo que consiste en:

alquilo (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo), haloalquilo (p. ej., CF₃, CH₂CF₃, CH₂CCl₃), hidroxialquilo (p. ej., hidroxietilo, -C(CH₃)₂CH₂OH), alquenilo (p. ej., vinilo), alquinilo (p. ej., etinilo), cicloalquilo (p. ej., ciclopropilo), cicloalquenilo (p. ej., ciclopropenilo), alquiloxi (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, butoxi), haloalquiloxi (p. ej., CF₃O), alqueniloxi (p. ej., viniloxi, aliloxi), alquiloxycarbonilo (metoxycarbonilo, terc-butiloxycarbonilo), alquiloxycarbonilalquilo, amino, alquilamino (p. ej., metilamino, etilamino, dimetilamino), acilamino (p. ej., acetilamino, benzoilamino), arilalquilamino (p. ej., bencilamino, tritilamino), hidroxiamino, imino, hidroxiiimino, alquilimino (p. ej., metilimino, etilimino, dimetilimino), alquiloxiiimino (p. ej., metoxiiimino, etoxiiimino), acilimino (p. ej., acetilimino, benzoilimino), arilo (p. ej., fenilo), arilalquilo (p. ej., bencilo), ariloxi (p. ej., fenoxi), a grupo heterocíclico no aromático (p. ej., pirrolinilo, pirrolidino, piperidino, piperidilo, piperacino, piperacinilo, morfolinilo, morfolino), heteroarilo (p. ej., piridilo, tienilo, tiazolilo, furilo), heteroarilalquilo (p. ej., piridilmetilo, tienilmetilo, tiazolilmetilo, furilmetilo), heterociclioxi no aromático (piperacinoxio, piperidinoxio), heteroariloxi (piridiloxi), hidroxi, halógeno (F, Cl, Br, I), ciano, acilo (p. ej., formilo, acetilo), alquilsulfonilo (p. ej., metanosulfonilo), alquilsulfino (p. ej., metanosulfino), carbamoilo, alquilcarbamoilo (p. ej., metilcarbamoilo), alquilcarbamoilalquilo (p. ej., metilcarbamoilmetilo), carbamoilalquilo (p. ej., carbamoilmetilo), carboxialquilo (p. ej., carboximetilo), sulfamoilo, alquilsulfamoilo (p. ej., metilsulfamoilo), alquilsulfamoilalquilo (p. ej., metilsulfamoilmetilo) y sulfamoilalquilo (p. ej., sulfamoilmetilo).

Sustituyentes para "cicloalquilo sustituido", "cicloalquenilo sustituido", "arilo sustituido", "fenilo sustituido", un "grupo heterocíclico sustituido", "heteroarilo sustituido", "un grupo carbocíclico no aromático sustituido", "un grupo heterocíclico no aromático sustituido", "un grupo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno sustituido", "cicloalquiloxycarbonilo sustituido", "cicloalqueniloxycarbonilo sustituido", "heterociclioxycarbonilo no aromático sustituido", "ariloxycarbonilo sustituido", "heteroariloxycarbonilo sustituido", "un anillo de ciclopropano sustituido", "un anillo de ciclopropeno sustituido", "un anillo de oxetano sustituido", "un anillo de tietano sustituido" y "un anillo de aceticina sustituido" son uno o más grupos iguales o diferentes seleccionados de, pero no limitados a, el grupo que consiste en:

alquilo (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo), haloalquilo (p. ej., CF₃, CH₂CF₃, CH₂CCl₃), haloalquiloxi (p. ej., CF₃O, CHCF₂O), alquenilo (p. ej., vinilo), alquinilo (p. ej., etinilo), cicloalquilo (p. ej., ciclopropilo), cicloalquenilo (p. ej., ciclopropenilo), alquiloxi (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, butoxi), alqueniloxi (p. ej., viniloxi, aliloxi), alquiloxycarbonilo (p. ej., metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo), nitro, nitroso, amino, alquilamino (p. ej., metilamino, etilamino, dimetilamino), acilamino (p. ej., acetilamino, benzoilamino), arilalquilamino (p. ej., bencilamino, tritilamino), hidroxiamino, amino sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Y mencionado posteriormente, imino, hidroxiiimino, alquilimino (p. ej., metilimino, etilimino, dimetilimino), alquiloxiiimino (p. ej., metoxiiimino, etoxiiimino), acilimino (p. ej., acetilimino, benzoilimino), azido, arilo (p. ej., fenilo), arilalquilo (p. ej., bencilo), carbociclioxi no aromático no sustituido (p. ej., ciclopropiloxi), carbociclioxi no aromático sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Z mencionado posteriormente carbocicliilalquiloxi no aromático no sustituido (p. ej., ciclopropilmetiloxi),

carbociclilalquiloxi no aromático sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Z mencionado posteriormente, ariloxi no sustituido (p. ej., fenoxi), ariloxi sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Z mencionado posteriormente, arilalquiloxi no sustituido (p. ej., benciloxi), arilalquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Z mencionado posteriormente, un grupo heterocíclico no aromático (p. ej., pirrolinilo, pirrolidino, piperidino, piperidilo, piperacino, piperacino, piperacino, morfolinilo, morfolino), heteroarilo (p. ej., piridilo, tienilo, tiazolilo, furilo), heteroarilalquilo (p. ej., piridilmetilo, tienilmetilo, tiazolilmetilo, furilmetilo), heterociclioxi no aromático no sustituido (p. ej., piperacinox, pipericinoxi), heterociclioxi no aromático sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Z mencionado posteriormente, heteroariloxi no sustituido (p. ej., piridiloxi), heteroariloxi sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Z mencionado posteriormente, ciano, isociano, isocianato, tiocianato, isotiocianato, mercapto, alquiltio (p. ej., metiltio), alquilsulfonilo (p. ej., metanosulfonilo, etanosulfonilo), carbamoilo sustituido o no sustituido (p. ej., carbamoilo, N-metil-N-metoxicarbamoilo), alquilcarbamoilo sustituido o no sustituido (p. ej., metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, hidroxietilcarbamoilo, trifluorometilcarbamoilo, trifluoroetilcarbamoilo), sulfamoilo, alquilsulfamoilo, hidroxi, carboxi, halógeno (F, Cl, Br, I), acilo (p. ej., formilo, acetilo), formiloxi, tioformilo, tiocarboxi, ditiocarboxi, tiocarbamóilo, sulfino, sulfo, hidracino, azido, ureido, amidino, guanidino, ftalimido y oxo.

Un Grupo de Sustituyentes Y incluye hidroxialquilo (p. ej., hidroxietilo, $-C(CH_3)_2CH_2OH$), alquiloxicarbonilo (metoxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo), alquiloxicarbonilalquilo, alquilsulfonilo (p. ej., metanosulfonilo), alquilsulfino (p. ej., metanosulfino), carbamoilo, alquilcarbamoilo (p. ej., metilcarbamoilo), alquilcarbamoilalquilo (p. ej., metilcarbamoilmetilo), carbamoilalquilo (p. ej., carbamoilmetilo), carboxialquilo (p. ej., carboximetilo), sulfamoilo, alquilsulfamoilo (p. ej., metilsulfamoilo), alquilsulfamoilalquilo (p. ej., metilsulfamoilmetilo) y sulfamoilalquilo (p. ej., sulfamoilmetilo).

Un Grupo de Sustituyentes Z incluye halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, nitro, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, acilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, haloalquilcarbamoilo, hidroxialquilcarbamoilo, cianocarbamoilo, amino, acilamino, amino sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Y anterior, sulfamoilo, metilsulfonilo, metilsulfino, cicloalquilo, cicloalquenilo, un grupo heterocíclico no aromático, arilo, heteroarilo, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, heterociclioxi no aromático, ariloxi y heteroariloxi.

Como sustituyentes para "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" para R^2 , se ejemplifican halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, a grupo heterocíclico no aromático, alquilsililalquinilo.

Como sustituyentes para "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" para R^2 , se ejemplifican halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, cicloalquilo, alquilsililalquinilo.

Como sustituyentes para "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" para R^2 , se ejemplifican fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, propenilo, vinilo, etinilo, metiloxi, ciclopropilo, trimetilsililetinilo.

Como sustituyentes para "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" para R^3 , se ejemplifican halógeno, hidroxi;

alquilo opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, ciano, alquiloxiimino, alqueniloxiimino, alquiniloxiimino, dialquilamino, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

alquenilo opcionalmente sustituido con cicloalquilo, cicloalquenilo o un grupo heterocíclico no aromático;

alquinilo opcionalmente sustituido con cicloalquilo, cicloalquenilo o un grupo heterocíclico no aromático;

alquiloxi no sustituido;

alquiloxi sustituido con un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con halógeno, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, arilo, alquilo, alquenilo o alquinilo;

alquiltio, alqueniltio, alquiniltio; cicloalquilo; cicloalquenilo; un grupo heterocíclico no aromático; alquilamino; alquenilo amino; alquinilamino.

Como sustituyentes para "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" para R^3 , se ejemplifican halógeno; hidroxi;

alquilo opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, ciano, alquiloxiimino, dialquilamino, alquiloxi, cicloalquilo o heteroarilalquilo;

alquenilo opcionalmente sustituido con cicloalquilo",

alquinilo opcionalmente sustituido con cicloalquilo;

alquiloxi opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con halógeno, alquiloxi, arilo, o alquilo;

alquiltio; cicloalquilo; cicloalqueno; un grupo heterocíclico no aromático; alquilamino.

5 Como sustituyentes para "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" para R^3 , se ejemplifican cloro, bromo, fluoro, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metiloximetilo, cianometilo, difluoroetilo, metiloxiiminometilo, isopropilo, propilo, trifluoroisopropilo, dimetilaminometilo, butilo, isobutilo, isopropiloximetilo, pentilo, ciclopropiletilo, ciclopentilmetilo, piridilmetilo, metilisopropenilo, vinilo, ciclopropilvinilo, metilpropenilo, ciclopentilidenmetilo, ciclopropiletinilo, hidroxietilo, metiloxi, difluorometiloxi, trifluorometiloxi, etiloxi, propiloxi, metiloxietiloxi, oxetaniloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, s-butiloxi, isobutiloxi, ciclopropilmetiloxi, tetrahidropiraniloxi, 2-metilbutiloxi, dimetilbutiloxi, pentaniloxi, pentane-3-iloxi, dimetilpiridiloxi, metilpiridiloxi, piridiloxi, feniloxi, metiltio, etiltio, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, piperacililo, piperidinilo, acepanilo.

15 Ejemplos de "heteroariloxi" como sustituyentes para "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" para R^3 incluyen pirroliloxi, piracililoxi, pirazoliloxi, indoliloxi, tetrazoliloxi, furiloxi, tieniloxi, piridiloxi, imidazoliloxi, triazoliloxi, tetrazoliloxi, triacililoxi, piridacililoxi, pirimidiniloxi, piracililoxi, isooxazoliloxi, tiazoliloxi, isotiazoliloxi, tiadiazoliloxi, oxazoliloxi, oxadiazoliloxi.

20 Como sustituyentes para "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido" para R^3 , se ejemplifican heteroariloxilo no sustituido, heteroariloxilo sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Z anterior. Además, se ejemplifican halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, alquiloxi, amino. El heteroariloxilo anterior incluye los siguientes grupos que no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Z anterior:

pirroliloxi, piracililoxi, pirazoliloxi, indoliloxi, tetrazoliloxi, furiloxi, tieniloxi, piridiloxi, imidazoliloxi, triazoliloxi, tetrazoliloxi, triacililoxi, piridacililoxi, pirimidiniloxi, piracililoxi, isooxazoliloxi, tiazoliloxi, isotiazoliloxi, tiadiazoliloxi, oxazoliloxi y oxadiazoliloxi.

25 Como sustituyentes para "heteroarilo sustituido" para R^3 , se ejemplifican halógeno; alquilo; alqueno; alquino; alquiloxi; alquenoiloxi; alquinoiloxi; cicloalquiloxi, cicloalquenoiloxi; ariloxi; heteroariloxilo.

Como sustituyentes para "heteroarilo sustituido" para R^3 , se ejemplifican halógeno; alquilo; alquiloxi; cicloalquiloxi.

Como sustituyentes para un "grupo heterocíclico no aromático sustituido" para R^3 , se ejemplifican arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo.

30 Como sustituyentes para un "grupo heterocíclico no aromático sustituido" para R^3 , se ejemplifican arilalquilo, arilo.

Como sustituyentes para un "grupo heterocíclico no aromático sustituido" para R^3 , se ejemplifican fenilmetilo, fenilo.

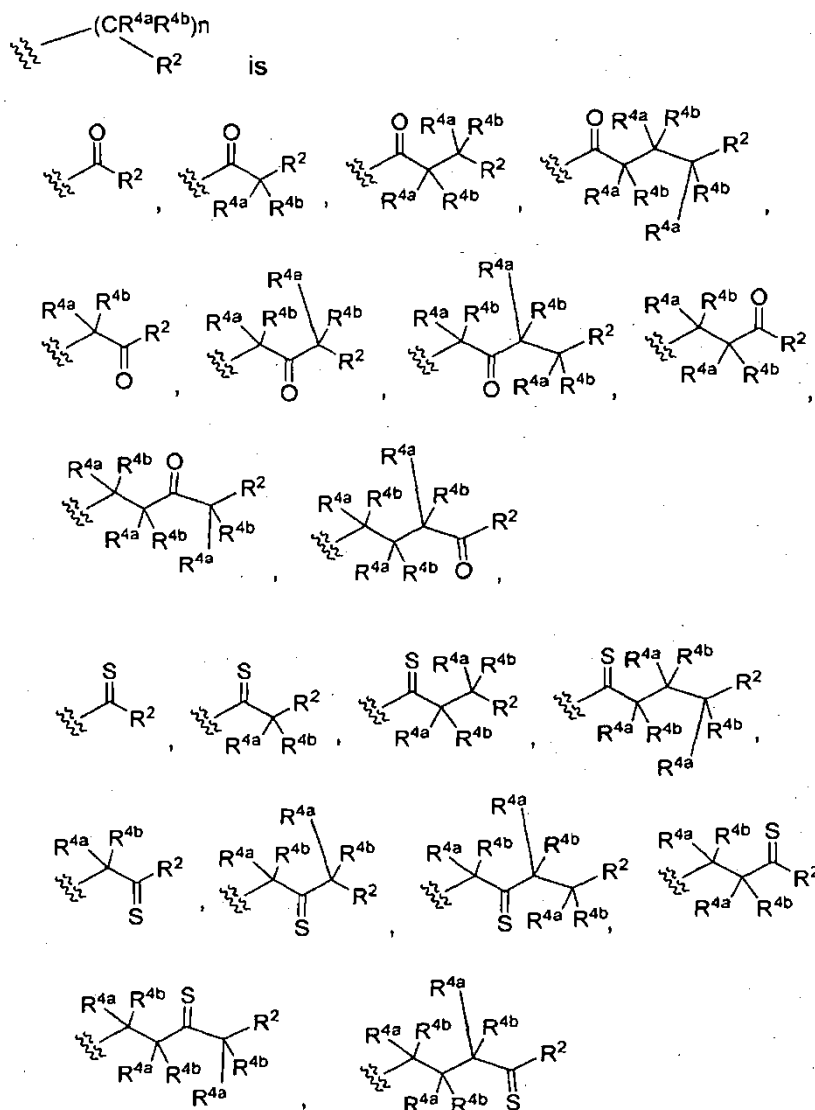
Como sustituyentes para "amino sustituido" para R^9 , se ejemplifican carbamoilo, alquilcarbamoilo (p. ej., metilcarbamoilo), alquilcarbamoilalquilo (p. ej., metilcarbamoilmetilo), carbamoilalquilo (p. ej., carbamoilmetilo), carboxialquilo (p. ej., carboximetilo).

35 Ejemplos de "alquilo sustituido o no sustituido" para R^{30} y R^{31} son metilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo.

40 Ejemplos de R^9 son halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, nitro, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alqueno, alquino, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, alquiltio, alquenoiltio, alquinoiltio, acilo, alquiloxicarbonilo, alquenoiloxicarbonilo, alquinoiloxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, haloalquilcarbamoilo, hidroxialquilcarbamoilo, cianocarbamoilo, amino, acilamino, amino sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Y anterior, sulfamoilo, metilsulfonilo, metilsulfonilo.

En la fórmula general (VIII) " R^{4a} y R^{4b} ligados al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo o tioxo" incluye los siguientes:

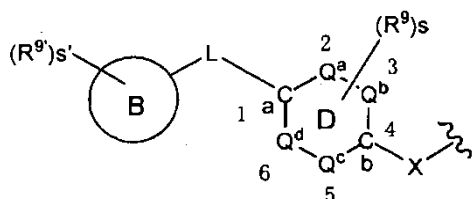
[Fórmula química 49]



en donde n, R^{4a}, R^{4b} y R² son como se definen en el anterior (1).

5 En la fórmula general (VIII), las posiciones del átomo de carbono a, el átomo Q^a, el átomo Q^b, el átomo de carbono b, el átomo Q^c y el átomo Q^d que constituyen un anillo de benceno, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de piracina o un anillo de piridacina como el anillo D se definen como posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5 y posición 6, respectivamente. Cada uno de los números de posición de estos átomos es diferente del número de posición basado en la nomenclatura de la IUPAC. Esto es, el "átomo de carbono a está situado en el anillo D en una relación 1,4 con respecto al átomo de carbono b" incluye lo siguiente:

10 [Fórmula química 50]

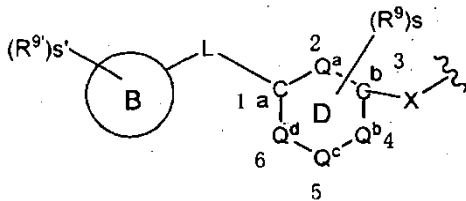


en donde el átomo Q^a, el átomos Q^b, el átomo Q^c y el átomo Q^d son cada uno independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, -X-, -L-, el anillo D, el anillo B, s, s', R⁹ y R⁹ son como se definen en el anterior (1).

15 En la fórmula general (VIII), las posiciones del átomo de carbono a, el átomo Q^a, el átomo Q^b, el átomo de carbono b, el átomo Q^c y el átomo Q^d que constituyen un anillo de benceno, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un

anillo de piracina o un anillo de piradacina como anillo D se definen como posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5 y posición 6, respectivamente. Cada uno de los números de posición de estos átomos es diferente del número de posición basado en la nomenclatura de la IUPAC. Esto es, el "átomo de carbono a está situado en el anillo D en una relación 1,3 con respecto al átomo de carbono b" incluye lo siguiente:

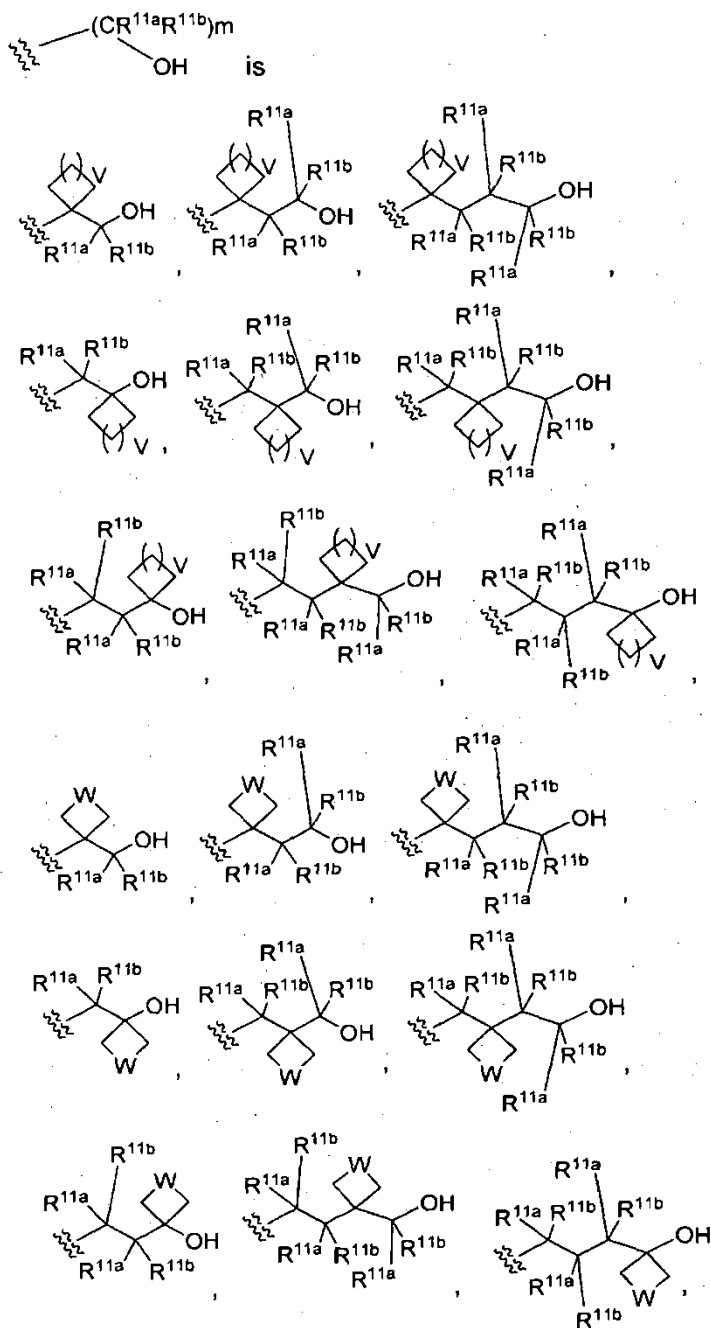
5 [Fórmula química 51]



en donde el átomo Q^a, el átomo Q^b, el átomo Q^c y el átomo Q^d son cada uno independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, -X-, -L-, en anillo D, el anillo B, s, s', R⁹ y R⁹' son como se definen en el anterior (1).

10 En la fórmula general (VIII), "R^{11a} y R^{11b} junto con el átomo de carbono al que están ligados forman un anillo de cicloalcano sustituido o no sustituido, un anillo de cicloalqueno sustituido o no sustituido o un anillo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido" incluye los siguientes:

[Fórmula química 54]



en donde m , R^{11a} y R^{11b} son como se definen en el anterior (21);

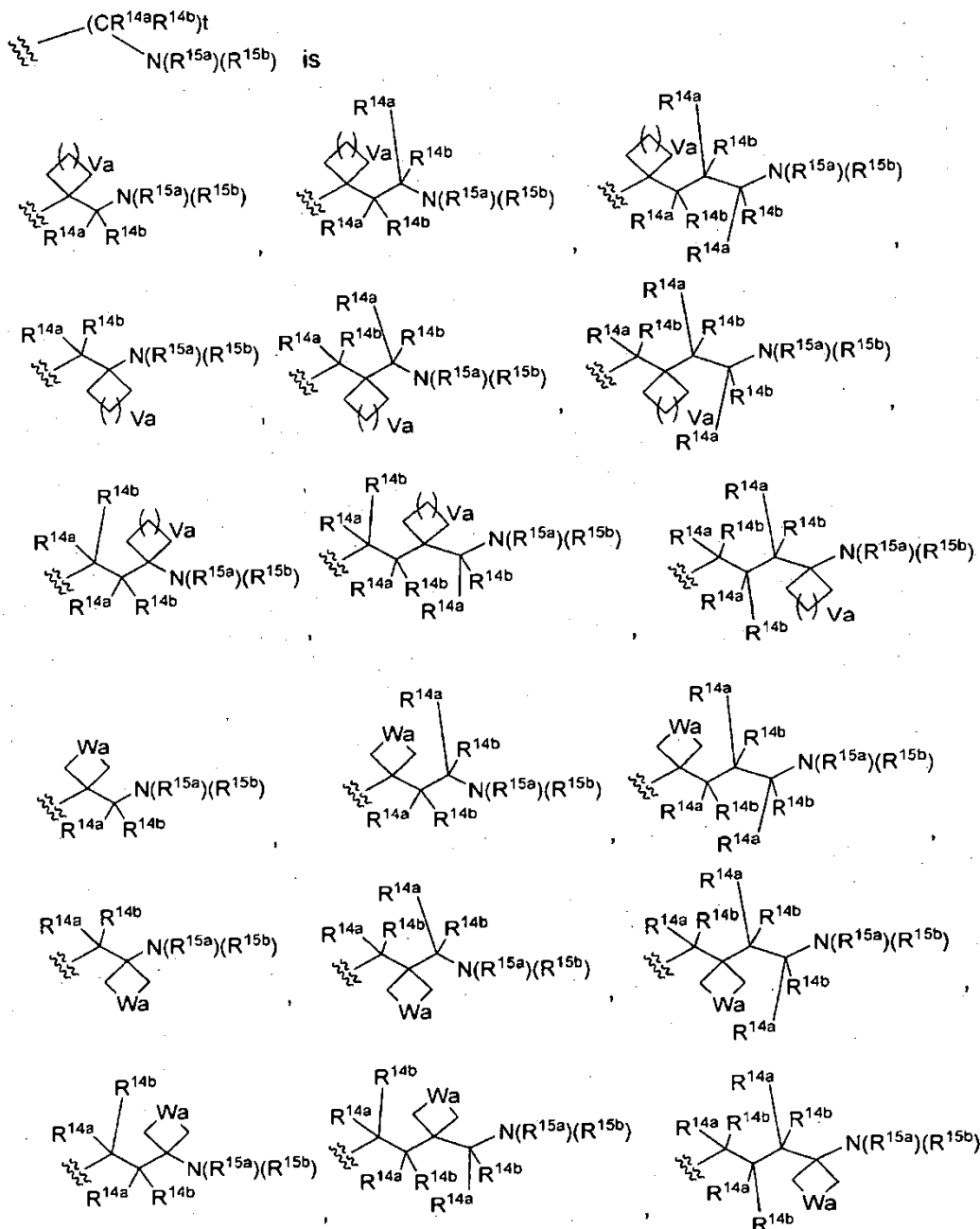
v es un número entero de 0 a 3 (p. ej., 0 o 1, y p. ej., 0);

5 -W- es -O-, -S- o -N(R^{17})- (p. ej., -O-);

R^{17} es un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido.

10 En la fórmula general (VIII) " R^{14a} y R^{14b} junto con el átomo de carbono al que están ligados forman un anillo de cicloalcano sustituido o no sustituido, un anillo de cicloalqueno sustituido o no sustituido o un anillo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido" incluye los siguientes:

[Fórmula química 55]



en donde t, R^{14a} y R^{14b} son como se definen en el anterior (24);

va es un número entero de 0 a 3 (p. ej., 0 o 1, y p. ej., 0);

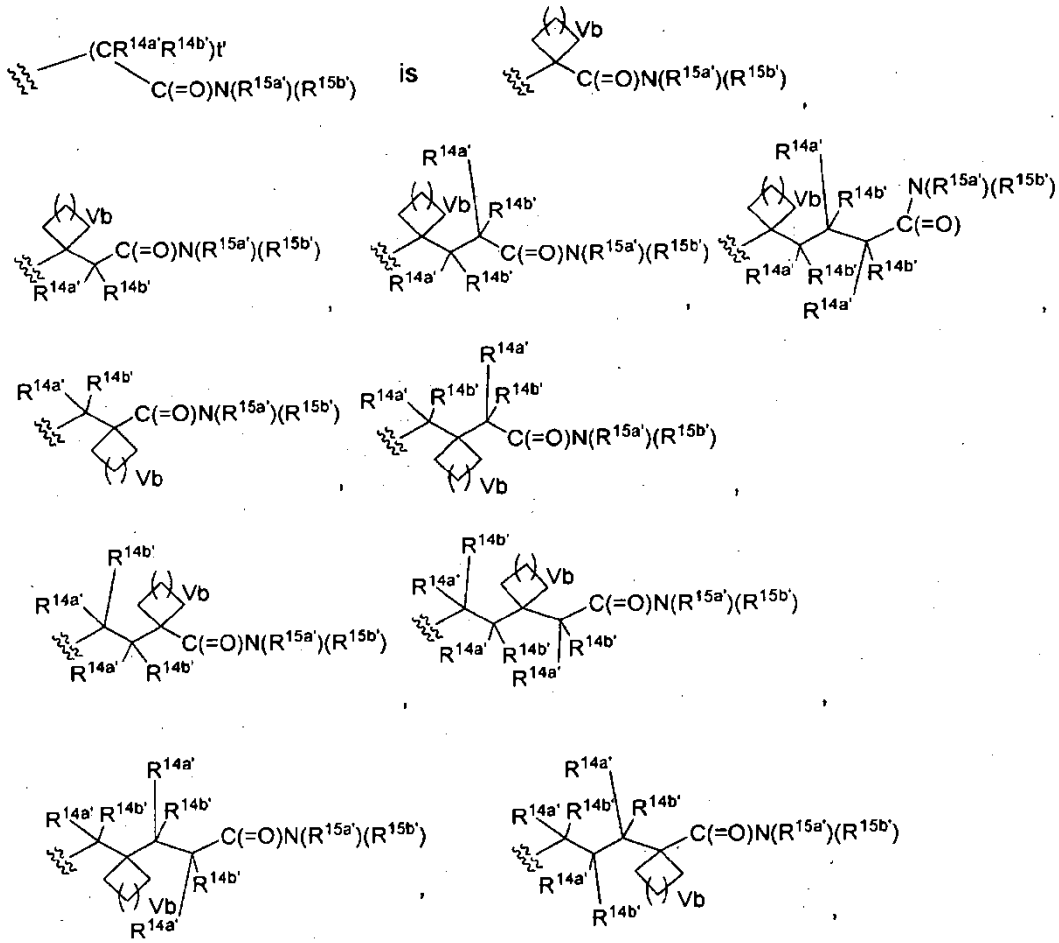
5 -Wa- es -O-, -S- o -N(R^{17a})-(p. ej., -O-);

R^{17a} es un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquínilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido.

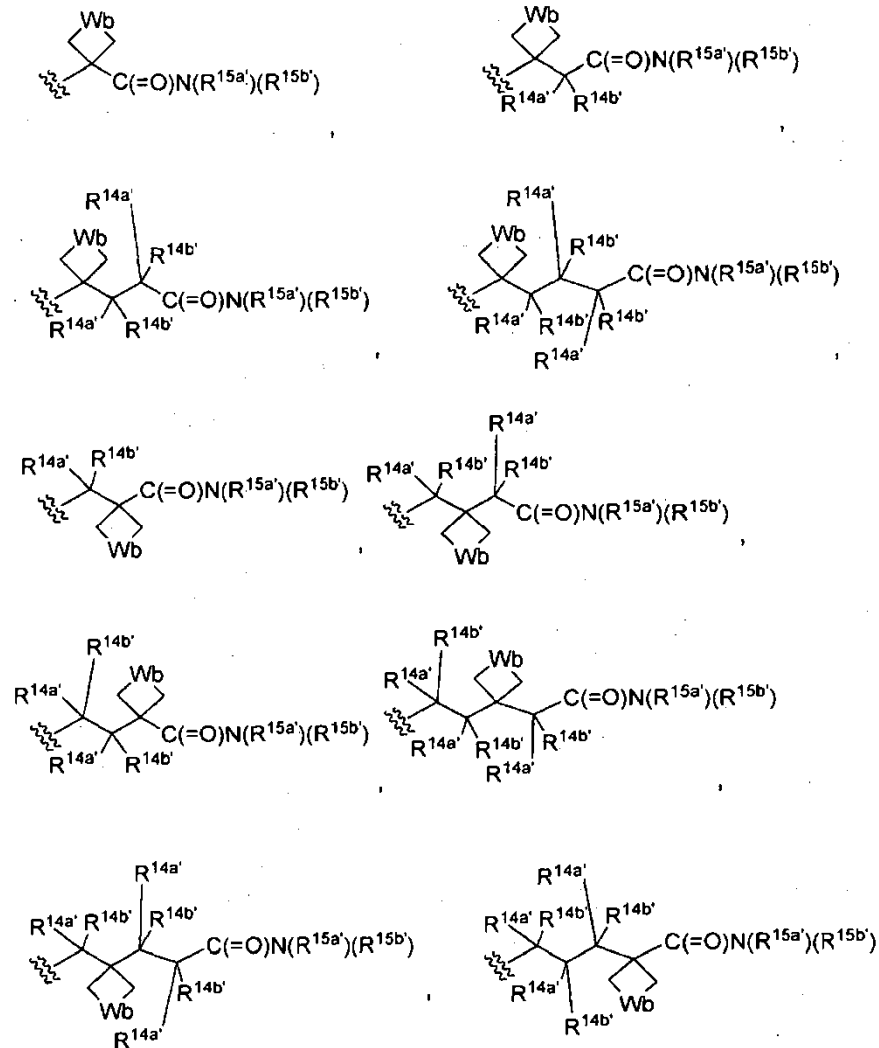
En la fórmula general (VIII) " R^{14a} y R^{14b} junto con el átomo de carbono al que están ligados forman un anillo de cicloalcano sustituido o no sustituido, un anillo de cicloalqueno sustituido o no sustituido o un anillo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido" incluye los siguientes:

10

[Fórmula química 56]



[Fórmula química 57]



en donde t , $R^{14a'}$ y $R^{14b'}$ son como se definen en el anterior (24);

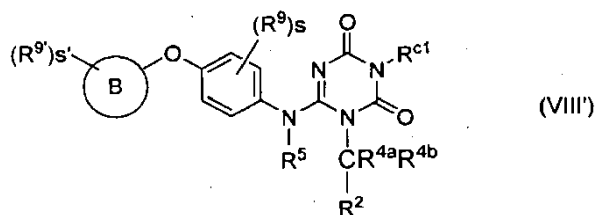
va es un número entero de 0 a 3 (p. ej., 0 o 1, y p. ej., 0);

5 -Wa- es -O-, -S- o -N(R^{17a})-(p. ej., -O-);

R^{17a} es un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido.

Una realización del compuesto de la presente invención se menciona posteriormente. Un compuesto de la fórmula (VIII):

[Fórmula química 63]



en el que

5 R^{c1} es alquilo no sustituido, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A (Grupo de Sustituyentes A: halógeno, ciano, hidroxilo, carboxi, sulfo, alquiloxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, imino sustituido o no sustituido, y guanidilo sustituido o no sustituido), alquenilo no sustituido, alquenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A, alquinilo no sustituido o alquinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A;

15 R^{4a} y R^{4b} son ambos hidrógeno;

20 R^2 es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes C (Grupo de Sustituyentes C: halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, y alquililalquinilo), heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes C, o cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes C;

R^5 es hidrógeno;

25 R^9 es halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, nitro, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carboxi, alquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

30 s es un número entero de 0 a 2;

el anillo B es tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, imidazol, triazol, furano, tiofeno, oxadiazol, tiadiazol, piridina, pirimidina, piracina, piridacina, triacina o benzoxazol;

35 R^9 es halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, nitro, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alqueniltio sustituido o no sustituido, alquiniltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carboxi, alquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

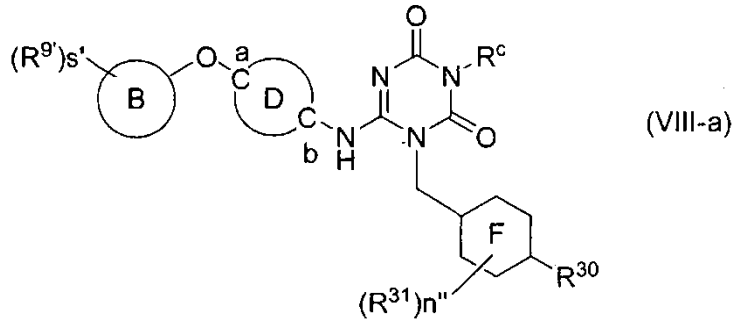
40 s' es un número entero de 0 a 2;

o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

Las siguientes realizaciones son ejemplos del compuesto (VIII) de la presente invención.

Un compuesto de la fórmula (VIII-a):

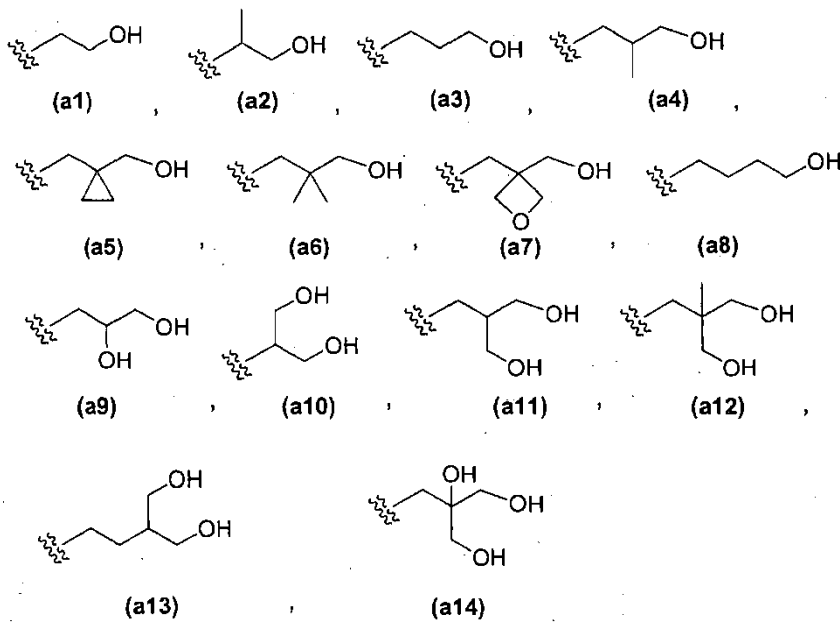
[Fórmula química 64]



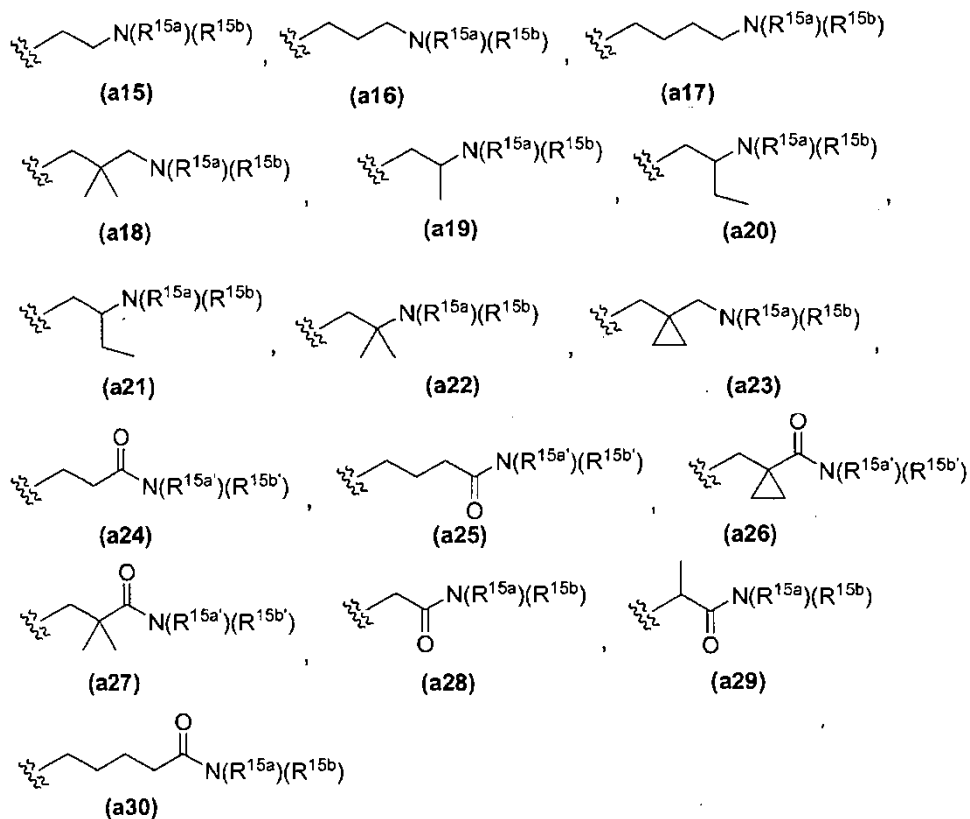
5 en el que

R^c se selecciona de los siguientes (a1) a (a32):

[Fórmula química 65]



[Fórmula química 66]



en donde R^{15a} , R^{15b} , $R^{15a'}$ y $R^{15b'}$ se seleccionan cada uno independientemente de los siguientes (b1) y (b2):

5 (b1) un átomo de hidrógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, sulfonilo sustituido o sulfinilo sustituido, y

(b2) un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, acetilo o trifluoroacetilo,

(a31) etilo; y

(a32) metilo;

10 el anillo F se selecciona de los siguientes (c1) a (c3)

(c1) un anillo de benceno;

(c2) un anillo de piridina; y

(c3) un anillo de ciclohexano;

R^{30} se selecciona de los siguientes (d1) y (d2):

15 (d1) halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido o alquinilo sustituido o no sustituido; y

(d2) fluoro, cloro, metilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo;

R^{31} es halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido o alquinilo sustituido o no sustituido;

n'' es 0 o 1;

el anillo D se selecciona de los siguientes (e1) y (e2):

(e1) un anillo de benceno; y

(e2) un anillo de piridina;

5 la relación del átomo de carbono a y el átomo de carbono b en el anillo D se selecciona de los siguientes (f1) y (f2):

(f1) relación 1,4; y

(f2) relación 1,3;

el anillo B se selecciona de los siguientes (g1) a (g12):

(g1) un anillo de tiazol;

10 (g2) un anillo de isotiazol;

(g3) un anillo de oxazol;

(g4) un anillo de isoxazol;

(g5) un anillo de tiadiazol;

(g6) un anillo de oxadiazol;

15 (g7) un anillo de piridina;

(g8) un anillo de pirimidina;

(g9) un anillo de piracina;

(g10) un anillo de piridacina;

(g11) un anillo de triacina; y

20 (g12) un anillo de pirazol;

s' se selecciona de los siguientes (h1) y (h2):

(h1) 0; y

(h2) 1;

cuando s' es 1, entonces $R^{g'}$ se selecciona de los siguientes (i1) a (i14):

25 (i1) hidroxil;

(i2) carboxil;

(i3) ciano;

(i4) alquilo sustituido con hidroxil, carboxil, ciano, carbamoilo, amino, sulfamoilo, metanosulfonilo o metanosulfinilo;

- (i5) carbamoilo sustituido o no sustituido;
- (i6) alquilcarbamoilo o alquenilcarbamoilo;
- (i7) amino sustituido o no sustituido;
- (i8) amino sustituido con carbamoilo, alquilcarbamoilo, alquilcarbamoilalquilo, carbamoilalquilo o carboxialquilo;

5 (i9) sulfamoilo sustituido o no sustituido;

(i10) alquilsulfamoilo o alquenilsulfamoilo;

(i11) sulfonilo sustituido;

(i12) sulfinilo sustituido;

10 (i13) alquilo no sustituido, o alquilo sustituido con halógeno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo o alquenilo; y

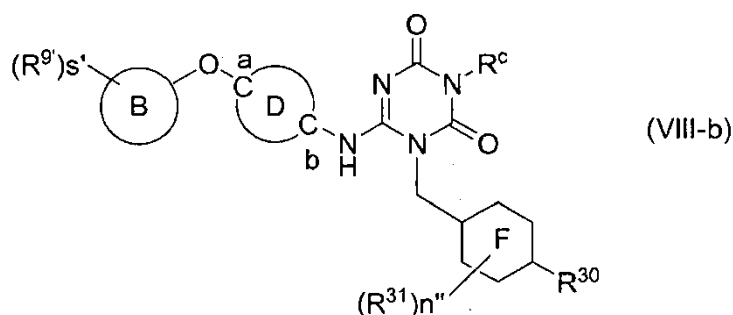
(i14) alquilo no sustituido.

El compuesto de la fórmula (VIII-a) de la presente invención incluye los compuestos que comprenden la combinación de algunas o todas las opciones de los anteriores (a1) a (a32), (b1) y (b2), (c1) a (c3), (d1) y (d2), e(1) y (e2), (f1) y (f2), (g1) a (g12), (h1) y (h2), y (i1) a (i14).

15 Las siguientes realizaciones son ejemplos del compuesto (VIII) de la presente invención.

Un compuesto de la fórmula (VIII-b):

[Fórmula química 67]



en el que

20 R^c es un grupo seleccionado de los siguientes (ba1) a (ba16):

(ba1) un grupo de la fórmula: $-(CR^{11a}R^{11b})_m-OH$

en la que "R^{11a} y R^{11b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido o alquinilo sustituido o no sustituido, o R^{11a} y R^{11b} junto con el átomo de carbono al que están ligados forman un anillo de ciclopropano sustituido o no sustituido, un anillo de ciclopropeno sustituido o no sustituido, un anillo de oxetano sustituido o no sustituido, un anillo de tietano sustituido o no sustituido o un anillo de acetina sustituido o no sustituido; m es un número entero de 2 a 4;

25

(ba2) un grupo de la fórmula: $-(CR^{11a}R^{11b})_m-OH]$

en la que R^{11a} es un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, o alquinilo sustituido o no sustituido;

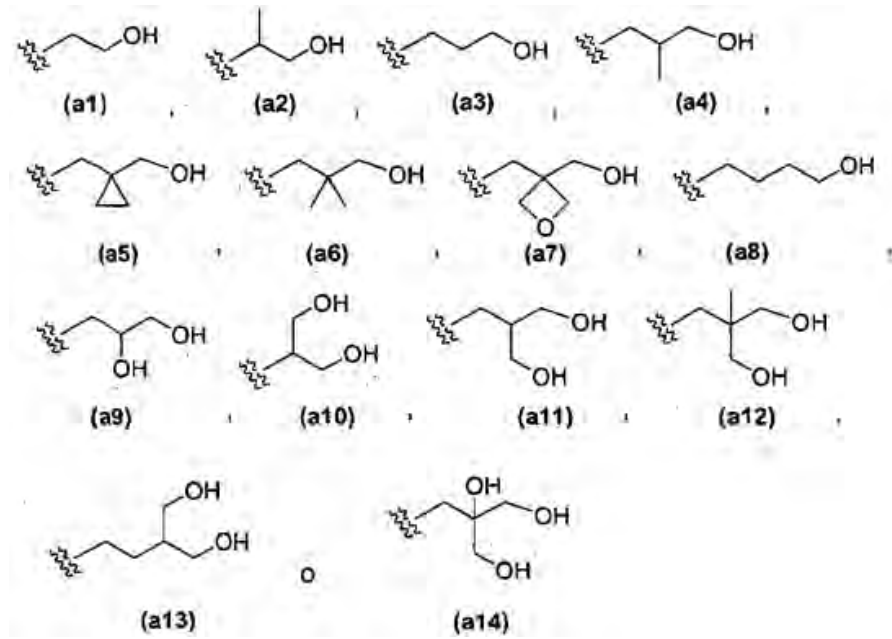
30 R^{11b} es un grupo de la fórmula: $-(CR^{12a}R^{12b})_u-OH$

en la que R^{12a} y R^{12b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenoil sustituido o no sustituido o alquinoil sustituido o no sustituido, u es un número entero de 0 a 2;

m es un número entero de 2 a 4;

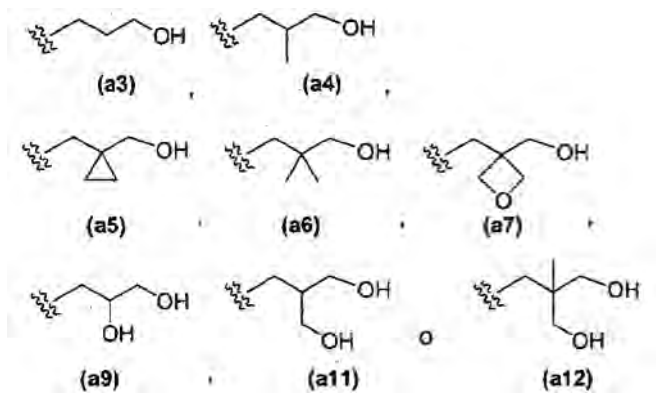
(ba3) un grupo de la fórmula:

5 [Fórmula química 68]



(ba4) un grupo de la fórmula:

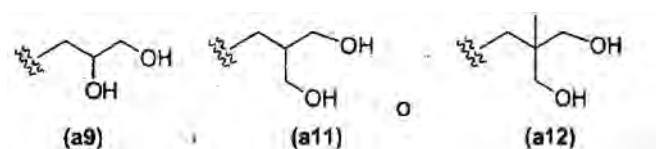
[Fórmula química 69]



10

(ba5) un grupo de la fórmula:

[Fórmula química 70]



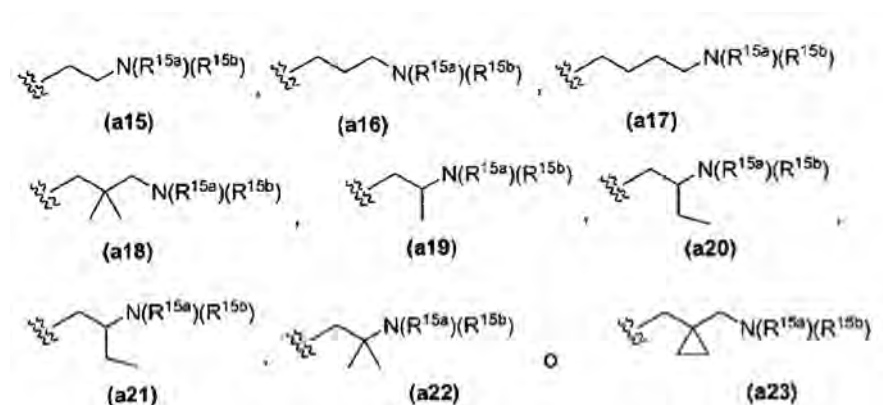
(ba6) un grupo de la fórmula: $-(CR^{14a}R^{14b})_t-N(R^{15a})(R^{15b})$

en la que R^{14a} y R^{14b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, o alquinilo sustituido o no sustituido, o R^{14a} y R^{14b} junto con el átomo de carbono al que están ligados forman un anillo de ciclopropano sustituido o no sustituido, un anillo de ciclopropeno sustituido o no sustituido, un anillo de oxetano sustituido o no sustituido, un anillo de tetano sustituido o no sustituido o un anillo de acetina sustituido o no sustituido; t es un número entero de 2 a 4; R^{15a} y R^{15b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, sulfonylo sustituido o sulfinilo sustituido,

5

10 (ba7) un grupo de la fórmula:

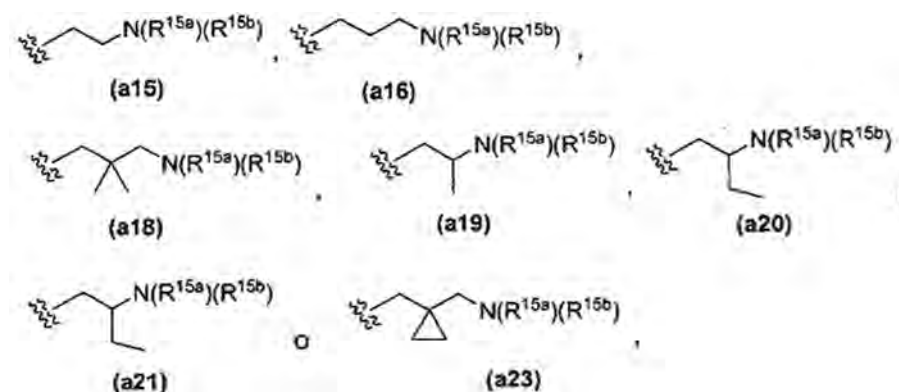
[Fórmula química 71]



en la que R^{15a} y R^{15b} son como se definen en el anterior (ba6);

(ba8) un grupo de la fórmula:

15 [Fórmula química 72]



en la que R^{15a} y R^{15b} son como se definen en el anterior (ba6);

(ba9) un grupo de la fórmula: $-(CR^{14a'}R^{14b'})_t-C(=O)N(R^{15a'})(R^{15b'})$

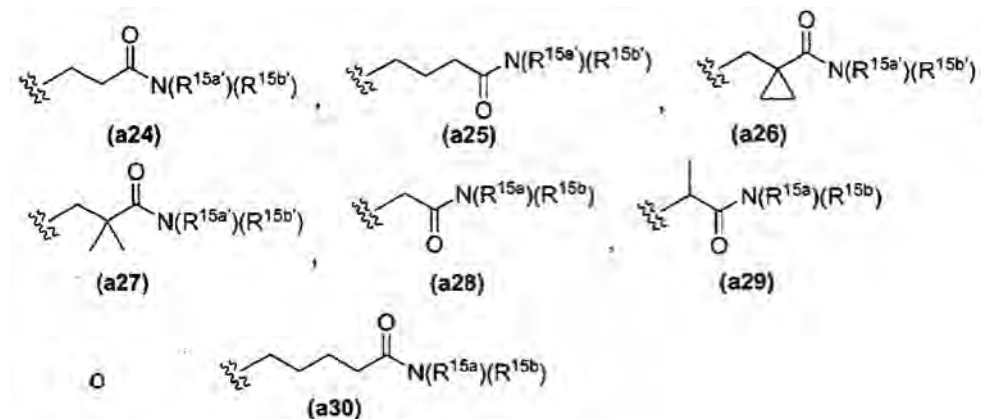
en la que $R^{14a'}$ y $R^{14b'}$ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido o alquinilo sustituido o no sustituido, o $R^{14a'}$ y $R^{14b'}$ junto con el átomo de carbono al que están ligados forman un anillo de ciclopropano sustituido o no sustituido, un anillo de ciclopropeno sustituido o no sustituido, un anillo de oxetano sustituido o no sustituido, un anillo de tetano sustituido o no sustituido o un anillo de acetina sustituido o no sustituido; t' es un número entero de 1 a 4; $R^{15a'}$ y $R^{15b'}$ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no

20

sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, sulfonilo sustituido o sulfinilo sustituido;

(ba10) un grupo de la fórmula:

[Fórmula química 73]

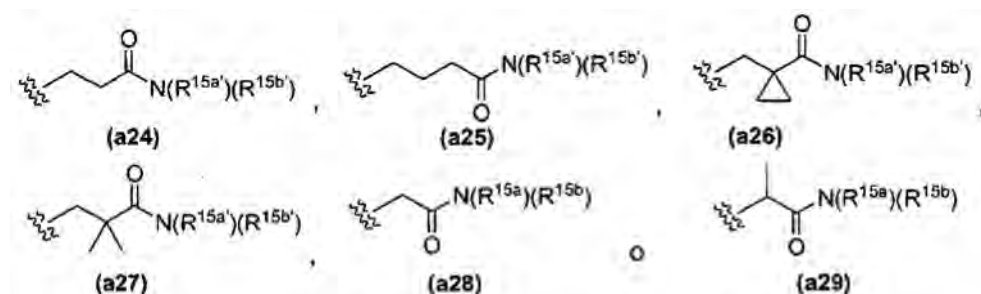


5

en la que $R^{15a'}$ y $R^{15b'}$ son como se definen en el anterior (ba9);

(ba11) un grupo de la fórmula:

[Fórmula química 74]

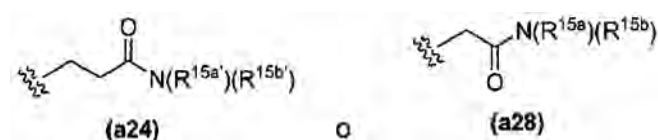


10

en la que $R^{15a'}$ y $R^{15b'}$ son como se definen en el anterior (ba9);

(ba12) un grupo de la fórmula:

[Fórmula química 75]



en la que $R^{15a'}$ y $R^{15b'}$ son como se definen en el anterior (ba9);

15

(ba13) alquilo no sustituido; o alquilo sustituido con halógeno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo o alqueno;

(ba14) alquilo no sustituido;

(ba15) metilo; etilo; metilo sustituido con halógeno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo o alqueno; o etilo sustituido con halógeno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo o alqueno; y

(ba16) metilo o etilo;

el anillo F es un grupo seleccionados de los siguientes (bc1) y (bc2):

5 (bc1) un anillo de benceno, un anillo de piridina o un anillo de ciclohexano; y

(bc2) un anillo de benceno;

R³⁰ es un grupo seleccionado de los siguientes (bd1) y (bd2):

(bd1) halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido o alquino sustituido o no sustituido; y

10 (bd2) fluoro, cloro, metilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo;

R³¹ es halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido o alquino sustituido o no sustituido;

n³ es 0 o 1;

el anillo D es un grupo seleccionado de los siguientes (be1) a (be4):

15 (be1) un anillo de benceno, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de piracina o un anillo de piridacina;

(be2) un anillo de benceno o un anillo de piridina;

(be3) un anillo de benceno; y

(be4) un anillo de piridina;

20 la relación del átomo de carbono a y el átomo de carbono b en el anillo D se selecciona de los siguientes (bf1) a (bf3):

(bf1) relación 1,4 o relación 1,3;

(bf2) relación 1,4; y

(bf3) relación 1,3;

el anillo B es un grupo seleccionado de los siguientes (bg1) a (bg9):

25 (bg1) un anillo heterocíclico aromático;

(bg2) un anillo heterocíclico aromático de cinco o seis miembros;

(bg3) un anillo de tiazol, un anillo de isotiazol, un anillo de oxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de tiadiazol, un anillo de oxadiazol, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de piracina, un anillo de piridacina, un anillo de triacina o un anillo de pirazol;

30 (bg4) un anillo de tiazol, un anillo de isoxazol, un anillo de tiadiazol, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de piracina o un anillo de piridacina;

(bg5) anillo heterocíclico aromático de seis miembros;

(bg6) un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de piracina, un anillo de piridacina o un anillo de triacina;

(bg7) anillo heterocíclico aromático de cinco miembros;

(bg8) un anillo de tiazol, un anillo de isotiazol, un anillo de oxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de tiadiazol, un anillo de oxadiazol o un anillo de pirazol; y

5 (bg9) un anillo de tiazol, un anillo de isoxazol o un anillo de tiadiazol;

s' es un grupo seleccionado de los siguientes (bh1) a (bh3):

(bh1) 0 o 1;

(bh2) 0; y

(bh3) 1;

10 cuando s' es 1, entonces R⁹ es un grupo seleccionado de los siguientes (bi1) a (bi7):

(bi1) hidroxil; carboxil; ciano; alquilo sustituido con hidroxil, carboxil, ciano, carbamoilo, amino, sulfamoilo, metanosulfonilo o metanosulfinilo; carbamoilo sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; sulfamoilo sustituido o no sustituido; sulfonilo sustituido; o sulfinilo sustituido;

15 (bi2) hidroxil; carboxil; ciano; alquilo sustituido con hidroxil, carboxil, ciano, carbamoilo, amino, sulfamoilo, metanosulfonilo o metanosulfinilo; carbamoilo; alquilcarbamoilo; amino sustituido con alquilo, haloalquilo, hidroxil alquilo, alquilo, alquilo, haloalquilo, carboxil, alquilcarbamoilo, alquilcarbamoilalquilo, carbamoilalquilo o carboxialquilo, sulfamoilo; alquilsulfamoilo; alquilsulfonilo; o alquilsulfinilo;

(bi3) carboxil; carbamoilo; alquilcarbamoilo; sulfamoilo; alquilsulfamoilo o alquilsulfonilo;

20 (bi4) alquilo sustituido con halógeno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo o alqueno; o alquilo no sustituido;

(bi5) alquilo no sustituido;

(bi6) metilo; etilo; metilo sustituido con halógeno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo o alqueno; o etilo sustituido con halógeno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo o alqueno; y

(bi7) metilo o etilo,

25 o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

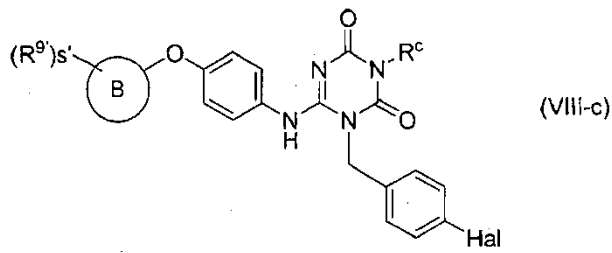
El compuesto de la fórmula (VIII-b) de la presente invención incluye los compuestos que comprenden la combinación de algunas o todas las opciones de los anteriores (ba1) a (ba16), (bc1) y (bc2), (bd1) y (bd2), (be1) a (be4), (bf1) a (bf3), (bg1) a (bg9), (bh1) a (bh3) y (bi1) a (bi7).

30 El compuesto de la fórmula (VIII-b) de la presente invención incluye los compuestos que comprenden la combinación de algunas o todas las opciones de los anteriores (ca1) a (ca5), (cc1) y (cc2), (cd1) y (cd2), (ce1) a (ce4), (cf1) a (cf3), (cg1) a (cg3), (ch1) a (ch3) y (ci1) a (ci4).

Las siguientes realizaciones son ejemplos del compuesto (VIII) de la presente invención.

Un compuesto de la fórmula (VIII-c):

[Fórmula química 80]



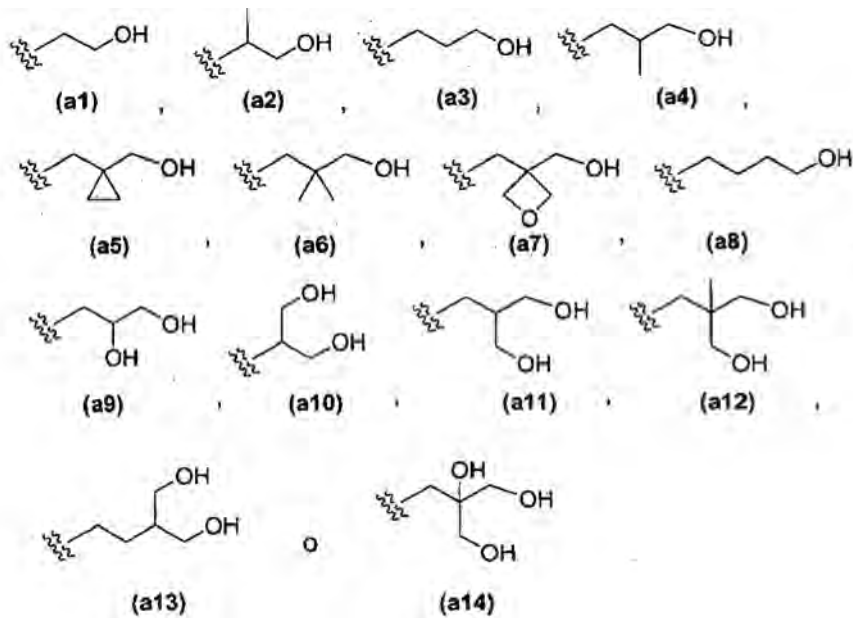
en la que

Hal es halógeno;

R^c es

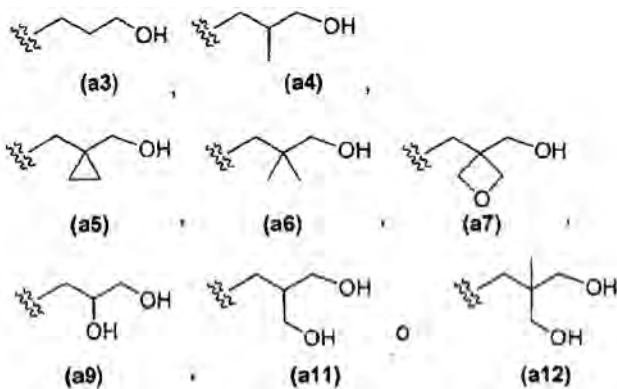
5 (da1) un grupo de la fórmula:

[Fórmula química 81]



(da2) un grupo de la fórmula:

[Fórmula química 82]

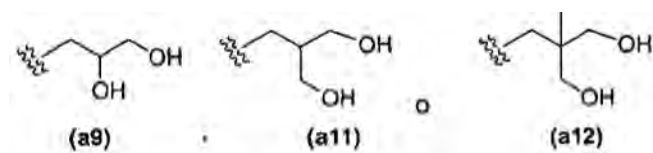


10

o

(da3) un grupo de la fórmula :

[Fórmula química 83]



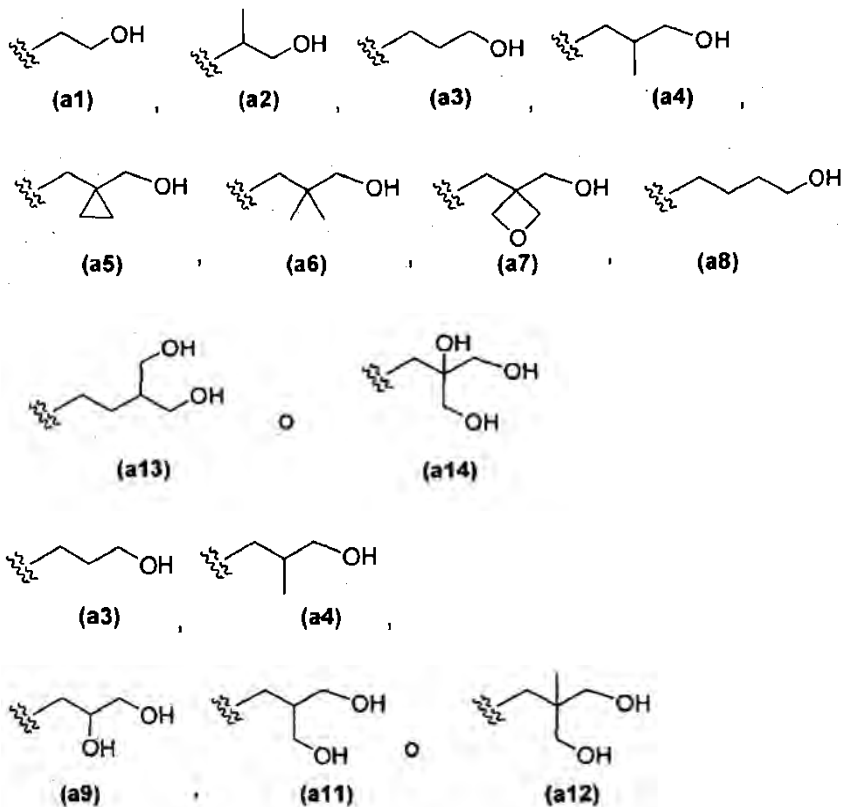
el anillo B es:

- 5 (dg1) un anillo heterocíclico aromático;
- (dg2) un anillo heterocíclico aromático de cinco o seis miembros;
- (dg3) un anillo de tiazol, un anillo de isotiazol, un anillo de oxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de tiadiazol, un anillo de oxadiazol, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de piracina, un anillo de piridacina, un anillo de triacina o un anillo de pirazol;
- 10 (dg4) un anillo de tiazol, un anillo de isoxazol, un anillo de tiadiazol, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de piracina o un anillo de piridacina;
- (dg5) anillo heterocíclico aromático de seis miembros;
- (dg6) un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de piracina, un anillo de piridacina o un anillo de triacina;
- (dg7) anillo heterocíclico aromático de cinco miembros;
- 15 (dg8) un anillo de tiazol, un anillo de isotiazol, un anillo de oxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de tiadiazol, un anillo de oxadiazol o un anillo de pirazol; o
- (dg9) un anillo de tiazol, un anillo de isoxazol o un anillo de tiadiazol;
- un grupo de la fórmula $(R^9)_{s'}$ - es:
- (dj1) s' es 0;
- 20 (dj2) s' es 1, y R^9 es hidroxilo; carboxilo; ciano; alquilo sustituido con hidroxilo, carboxilo, ciano, carbamoilo, amino, sulfamoilo, metanosulfonilo o metanosulfinilo; carbamoilo sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; sulfamoilo sustituido o no sustituido; sulfonilo sustituido; o sulfinilo sustituido;
- (dj3) s' es 1, y R^9 es hidroxilo; carboxilo; ciano; alquilo sustituido con hidroxilo, carboxilo, ciano, carbamoilo, amino, sulfamoilo, metanosulfonilo o metanosulfinilo; carbamoilo; alquilcarbamoilo; amino sustituido con alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquilo, haloalquilo, haloalquilo, alquilcarbamoilo, alquilcarbamoilo, alquilcarbamoiloalquilo, carbamoiloalquilo o carboxialquilo; sulfamoilo; alquilsulfamoilo; alquilsulfonilo; o alquilsulfinilo;
- 25 (dj4) s' es 1, y R^9 es carboxilo; carbamoilo, alquilcarbamoilo; sulfamoilo; alquilsulfamoilo o alquilsulfonilo;
- (dj5) s' es 1, y R^9 es alquilo sustituido con halógeno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo o alqueno, o alquilo no sustituido;
- 30 (bj6) s' es 1, y R^9 es alquilo no sustituido;
- (dj7) s' es 1, y R^9 es metilo; etilo; metilo sustituido con halógeno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo o alqueno, o etilo sustituido con halógeno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo o alqueno; y
- (dj8) s' es 1, y R^9 es metilo o etilo,

o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

El compuesto de la fórmula (VIII-c) de la presente invención incluye los compuestos que comprenden la combinación de algunas o todas las opciones de los anteriores. Específicamente, se incluyen las siguientes combinaciones,

- 5 (da1, dg3, di3), (da1, dg3, di4), (da1, dg3, di5), (da1, dg3, di6), (da1, dg3, di7), (da1, dg3, di8), (da1, dg4, di1), (da1, dg4, di2), (da1, dg4, di3), (da1, dg4, di4), (da1, dg4, di5), (da1, dg4, di6), (da1, dg4, di7), (da1, dg4, di8), (da1, dg5, di1), (da1, dg5, di2), (da1, dg5, di3), (da1, dg5, di4), (da1, dg5, di5), (da1, dg5, di6), (da1, dg5, di7), (da1, dg5, di8), (da1, dg6, di1), (da1, dg6, di2), (da1, dg6, di3), (da1, dg6, di4), (da1, dg6, di5), (da1, dg6, di6), (da1, dg6, di7), (da1, dg6, di8), (da1, dg7, di1), (da1, dg7, di2), (da1, dg7, di3), (da1, dg7, di4), (da1, dg7, di5), (da1, dg7, di6), (da1, dg7, di7), (da1, dg7, di8), (da1, dg8, di1), (da1, dg8, di2), (da1, dg8, di3), (da1, dg8, di4), (da1, dg8, di5), (da1, dg8, di6), (da1, dg8, di7), (da1, dg8, di8), (da1, dg9, di1), (da1, dg9, di2), (da1, dg9, di3), (da1, dg9, di4), (da1, dg9, di5), (da1, dg9, di6), (da1, dg9, di7), (da1, dg9, di8), (da2, dg1, di1), (da2, dg1, di2), (da2, dg1, di3), (da2, dg1, di4), (da2, dg1, di5), (da2, dg1, di6), (da2, dg1, di7), (da2, dg1, di8), (da2, dg2, di1), (da2, dg2, di2), (da2, dg2, di3), (da2, dg2, di4), (da2, dg2, di5), (da2, dg2, di6), (da2, dg2, di7), (da2, dg2, di8), (da2, dg3, di1), (da2, dg3, di2), (da2, dg3, di3), (da2, dg3, di4), (da2, dg3, di5), (da2, dg3, di6), (da2, dg3, di7), (da2, dg3, di8), (da2, dg4, di1), (da2, dg4, di2), (da2, dg4, di3), (da2, dg4, di4), (da2, dg4, di5), (da2, dg4, di6), (da2, dg4, di7), (da2, dg4, di8), (da2, dg5, di1), (da2, dg5, di2), (da2, dg5, di3), (da2, dg5, di4), (da2, dg5, di5), (da2, dg5, di6), (da2, dg5, di7), (da2, dg5, di8), (da2, dg6, di1), (da2, dg6, di2), (da2, dg6, di3), (da2, dg6, di4), (da2, dg6, di5), (da2, dg6, di6), (da2, dg6, di7), (da2, dg6, di8), (da2, dg7, di1), (da2, dg7, di2), (da2, dg7, di3), (da2, dg7, di4), (da2, dg7, di5), (da2, dg7, di6), (da2, dg7, di7), (da2, dg7, di8), (da2, dg8, di1), (da2, dg8, di2), (da2, dg8, di3), (da2, dg8, di4), (da2, dg8, di5), (da2, dg8, di6), (da2, dg8, di7), (da2, dg8, di8), (da2, dg9, di1), (da2, dg9, di2), (da2, dg9, di3), (da2, dg9, di4), (da2, dg9, di5), (da2, dg9, di6), (da2, dg9, di7), (da2, dg9, di8), (da3, dg1, di1), (da3, dg1, di2), (da3, dg1, di3), (da3, dg1, di4), (da3, dg1, di5), (da3, dg1, di6), (da3, dg1, di7), (da3, dg1, di8), (da3, dg2, di1), (da3, dg2, di2), (da3, dg2, di3), (da3, dg2, di4), (da3, dg2, di5), (da3, dg2, di6), (da3, dg2, di7), (da3, dg2, di8), (da3, dg3, di1), (da3, dg3, di2), (da3, dg3, di3), (da3, dg3, di4), (da3, dg3, di5), (da3, dg3, di6), (da3, dg3, di7), (da3, dg3, di8), (da3, dg4, di1), (da3, dg4, di2), (da3, dg4, di3), (da3, dg4, di4), (da3, dg4, di5), (da3, dg4, di6), (da3, dg4, di7), (da3, dg4, di8), (da3, dg5, di1), (da3, dg5, di2), (da3, dg5, di3), (da3, dg5, di4), (da3, dg5, di5), (da3, dg5, di6), (da3, dg5, di7), (da3, dg5, di8), (da3, dg6, di1), (da3, dg6, di2), (da3, dg6, di3), (da3, dg6, di4), (da3, dg6, di5), (da3, dg6, di6), (da3, dg6, di7), (da3, dg6, di8), (da3, dg7, di1), (da3, dg7, di2), (da3, dg7, di3), (da3, dg7, di4), (da3, dg7, di5), (da3, dg7, di6), (da3, dg7, di7), (da3, dg7, di8), (da3, dg8, di1), (da3, dg8, di2), (da3, dg8, di3), (da3, dg8, di4), (da3, dg8, di5), (da3, dg8, di6), (da3, dg8, di7), (da3, dg8, di8), (da3, dg9, di1), (da3, dg9, di2), (da3, dg9, di3), (da3, dg9, di4), (da3, dg9, di5), (da3, dg9, di6), (da3, dg9, di7), (da3, dg9, di8)

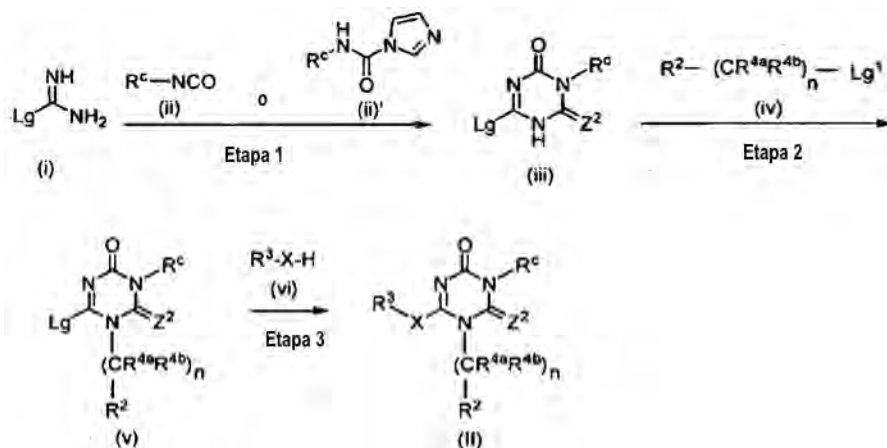


35 Lo siguiente es un método general para sintetizar los compuestos de esta invención. Las materias primas y los reactivos usados para sintetizar estos compuestos están disponibles comercialmente o se pueden fabricar según un método de este campo usando compuestos disponibles comercialmente.

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula general (VIII) descritos en esta invención se puede fabricar mediante la siguiente ruta sintética:

[Método A]

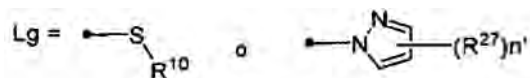
[Fórmula química 88]



5

en donde Lg es un grupo de salida de la fórmula:

[Fórmula química 89]



10 R^{10} es alquilo, R^{27} es alquilo, n' es un número entero de 0 a 3, Lg^1 es un grupo de salida y otros símbolos son según se definen anteriormente.

(Etapa 1)

15 El compuesto (i) o su hidrocloreuro o bromato se hace reaccionar con isocianato (ii) o 1-carboimidazol (ii)' en un disolvente, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N'-dimetilimidazolidinona y dimetilsulfóxido, en presencia de una base, tal como DBU, trietilamina y piridina (preferiblemente DBU) a una temperatura entre -20 y 50 °C, preferiblemente a una temperatura entre -10°C y por debajo de cero. Después de eso, el compuesto (iii) se puede producir al hacer reaccionar la mezcla de reactivos con un agente de carbonilación o tiocarbonilación, tal como 1,1'-carbonildiimidazol, 1,1'-tiocarbonildiimidazol, fosgeno, tiosfosgeno y trifosgeno, y una base, tal como DBU, trietilamina o piridina (preferiblemente DBU) a una temperatura entre -20 y 50°C, preferiblemente a una temperatura entre -10°C y por debajo de cero.

(Etapa 2)

El compuesto (v) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (iii) con el compuesto (iv) en un disolvente, tal como acetonitrilo, acetona, DMF y DMSO, en presencia de una base, tal como carbonato sódico y carbonato potásico, a una temperatura entre 50 °C y reflujo, preferiblemente a reflujo.

25 Los ejemplos de grupos de salida incluyen halógeno y $-\text{OSO}_2(\text{C}_t\text{F}_{2t+1})$ en donde t es un número entero de 1 a 4. Como halógeno, se prefieren cloro, yodo y bromo. Como grupo $-\text{OSO}_2(\text{C}_t\text{F}_{2t+1})$, se prefiere el grupo -OTf (trifluorometanosulfonato). Este grupo de salida también se puede usar en el anteriormente mencionado (60').

La base y/o el agente de carbonilación o tiocarbonilación en la (Etapa 1) y la (Etapa 2) también se puede usar en el anteriormente mencionado (60').

30 El "agente de carbonilación" y el "agente de tiocarbonilación" incluyen un reactivo que se usa en una reacción en la que se inserta $-\text{C}(=\text{O})$ o $-\text{C}(=\text{S})$ - .

(Etapa 3)

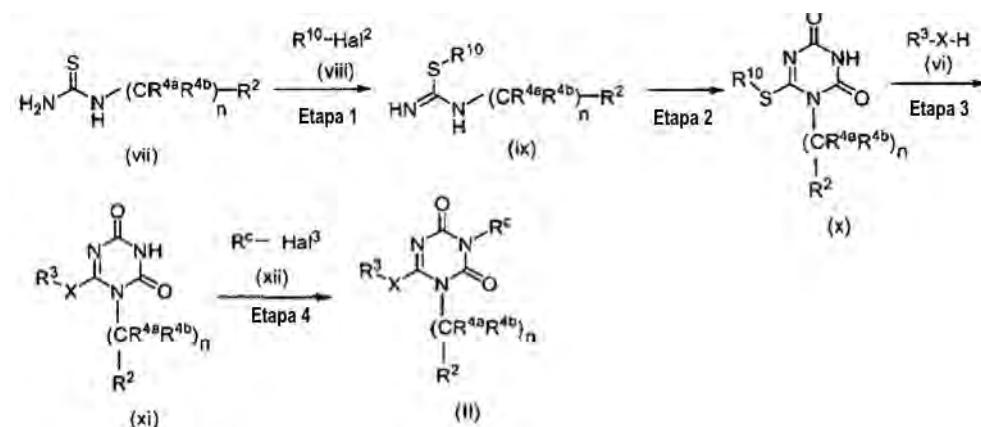
El compuesto indicado por la fórmula general (II) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (v) con el compuesto (vii) en un disolvente, tal como NMP, DMF y DMSO, o bajo condiciones libres de disolvente bajo

irradiación de microondas a una temperatura entre 150°C y 250°C, preferiblemente a una temperatura entre 200°C y 230°C, o en un disolvente, tal como t-butanol, en presencia de un ácido, tal como ácido acético, a una temperatura entre 60°C y 150°C, preferiblemente a una temperatura entre 80°C y 120°C.

Usar un isocianato (ii) ópticamente activo permite sintetizar el compuesto (II) ópticamente activo.

5 [Método B]

[Fórmula química 90]



en donde Hal^2 y Hal^3 son halógeno y otros símbolos son según se definen anteriormente.

10 (Etapa 1)

El compuesto (ix) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (vii) con un agente alquilante (viii), tal como yoduro de metilo y yoduro de etilo, en un disolvente, tal como metanol y etanol, a una temperatura entre - 40 y 30°C, preferiblemente por debajo de cero.

(Etapa 2)

15 El compuesto (x) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (ix) con isocianato, tal como isocianato de N-(clorocarbonilo), en un disolvente, tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, en presencia de una base, tal como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina, a una temperatura entre - 20 y 30°C, preferiblemente por debajo de cero.

(Etapa 3)

20 El compuesto (xi) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (x) con el compuesto (vi) en un disolvente, tal como t-butanol, isopropanol, etanol y acetonitrilo, en presencia de un ácido, tal como ácido acético, ácido fórmico y ácido y metanosulfónico, a reflujo.

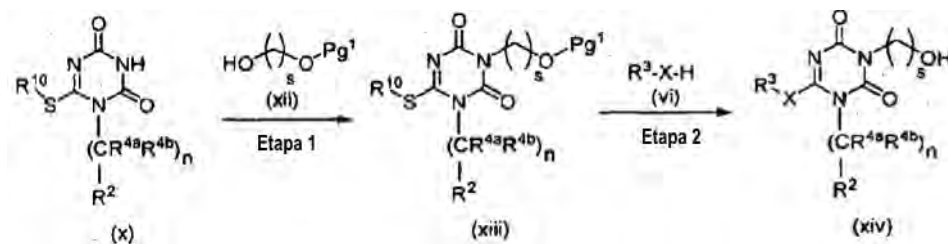
(Etapa 4)

25 The compuesto indicado por la fórmula general (II) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (xi) con el compuesto (xii) en un disolvente, tal como DMF y NMP, en presencia de una base, tal como t-butoxido potásico e hidruro sódico, a una temperatura entre 40 y 100°C, preferiblemente a una temperatura entre 50 y 70°C.

Usar el compuesto (xii) ópticamente activo permite sintetizar el compuesto (II) ópticamente activo.

[Método C]

[Fórmula química 91]



en donde Pg^1 es un grupo protector de hidroxilo apropiado, s es un número entero de 1 a 4 y otros símbolos son según se definen anteriormente.

(Etapa 1)

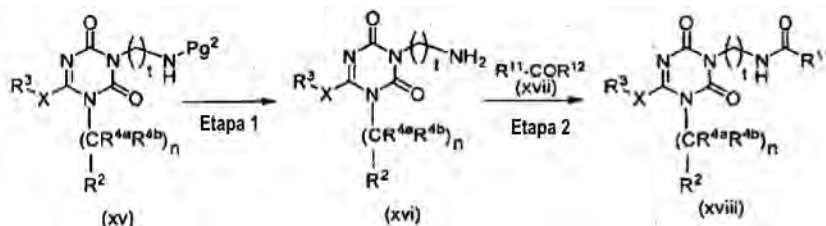
- 5 El compuesto (xiii) se puede producir al hacer reaccionar una mezcla del compuesto (x) obtenido mediante el método B, el alcohol (xii) cuyo grupo hidroxilo está protegido, tal como 2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanol, y un disolvente, tal como THF y dioxano con trifenilfosfina, y azodicarboxilato de dietilo.

(Etapa 2)

- 10 El compuesto (xiv) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (xiii) con el compuesto (vi) en presencia de un ácido, tal como ácido fórmico y ácido acético, a reflujo.

[Método D]

[Fórmula química 92]



- 15 En donde Pg^2 es un grupo protector de amino apropiado, R^{11} es alquilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, R^{12} es hidroxilo o halógeno, t es un número entero de 1 a 4 y otros símbolos son según se definen anteriormente.)

20 (Etapa 1)

El compuesto (xvi) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (xv) obtenido mediante el método A o B con ácido, tal como solución de ácido clorhídrico-dioxano, ácido clorhídrico-metanol, solución de ácido clorhídrico-acetato de etilo y ácido trifluoroacético.

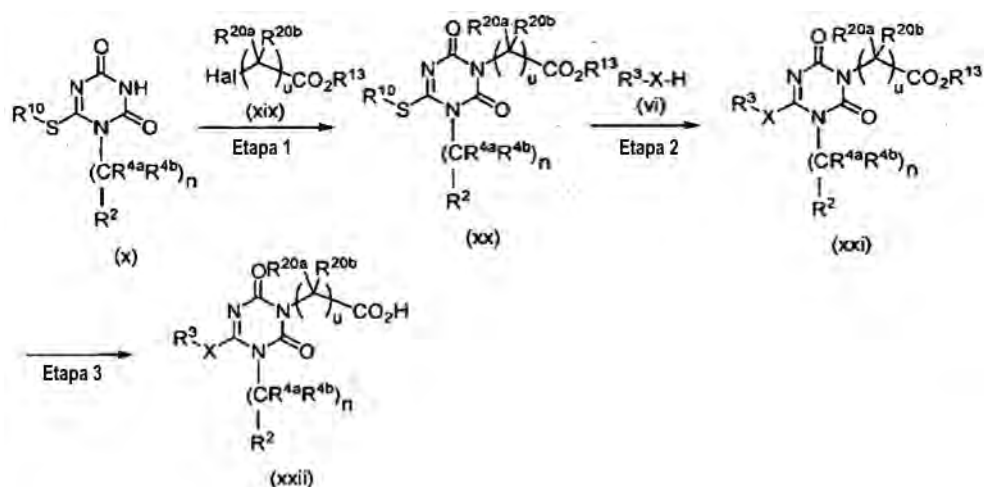
(Etapa 2)

- 25 El compuesto (xviii) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (xvi) con el haluro de ácido (xvii) (R^{12} es halógeno) en un disolvente, tal como THF y dioxano, en presencia de una base, tal como trietilamina y diisopropilamina. Si es necesario, se puede añadir dimetilaminopiridina.

- 30 Alternativamente, el compuesto (xviii) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (xvi) con el ácido carboxílico (xvii, R^{12} es hidroxilo) en un disolvente, tal como THF y DMF, en presencia de un agente de condensación, tal como 1-hidroxibenzotriazol e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, y una base, tal como trietilamina y diisopropilamina.

[Método E]

[Fórmula química 93]



5 en donde R^{13} es alquilo sustituido o no sustituido, R^{20a} y R^{20b} son hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, sulfuro, alquiloxi sustituido o no sustituido, alquenoiloxi sustituido o no sustituido, alquinoiloxi sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenoiloxi sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquinoiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, imino sustituido o no sustituido, guanidilo sustituido o no sustituido o R^{20a} y R^{20b} se toman juntos para formar oxo o tioxo, u es un número entero de 1 a 4, y otros símbolos son según se definen anteriormente.

(Etapa 1)

15 El compuesto (xx) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (x) obtenido mediante el método B con el compuesto (xix) en un disolvente, tal como DMF, NMP y THF, en presencia de una base, tal como DBU, t-butoxido potásico e hidruro sódico, a una temperatura entre 0 y 80°C, preferiblemente a una temperatura entre 30 y 50°C.

(Etapa 2)

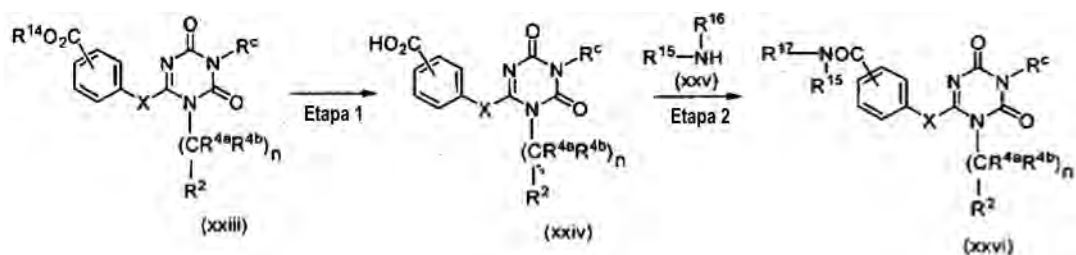
El compuesto (xxi) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (xx) con el compuesto (vi) en un disolvente, tal como t-butanol, isopropanol, etanol y acetonitrilo, en presencia de un ácido tal como ácido fórmico, ácido acético y ácido metanosulfónico a reflujo.

20 (Etapa 3)

El compuesto (xxii) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (xxi) con una solución, tal como solución acuosa de hidróxido de litio, solución acuosa de hidróxido sódico y solución acuosa de hidróxido potásico, en un disolvente, tal como metanol y etanol, o en una mezcla de tal disolvente y un disolvente tal como THF y dioxano.

[Método F]

25 [Fórmula química 94]



en donde R^{14} es alquilo sustituido o no sustituido, R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxi sustituido o no

sustituido, alquínilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, u es un número entero de 1 a 4 y otros símbolos son según se definen anteriormente.

5 (Etapa 1)

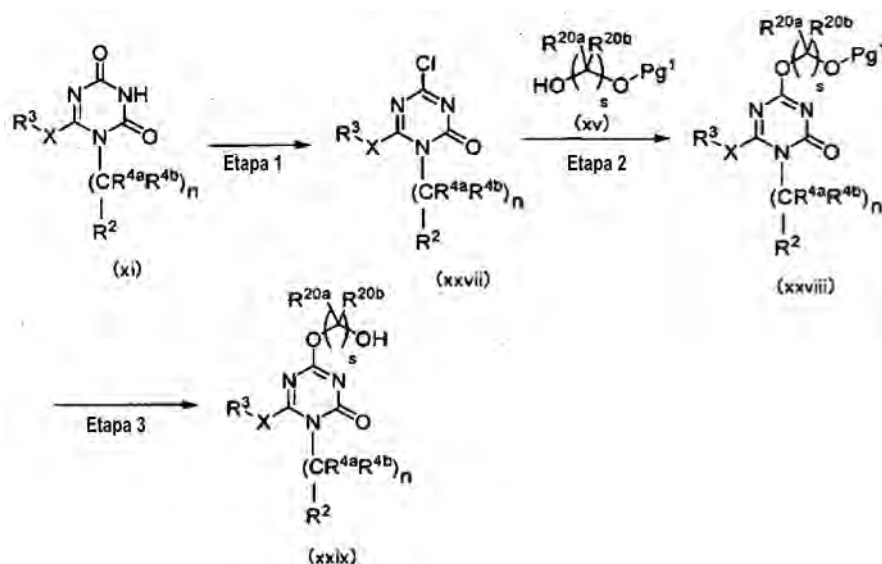
El compuesto (xxiv) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (xxiii) obtenido mediante el método A o B con una solución, tal como solución acuosa de hidróxido de litio, solución acuosa de hidróxido sódico y solución acuosa de hidróxido potásico, en un disolvente, tal como metanol y etanol, o en una mezcla de tal disolvente y un disolvente tal como dioxano y THF.

10 (Etapa 2)

El compuesto (xxvi) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (xxiv) con el compuesto (xxv) en un disolvente, tal como THF, DMF y NMP, en presencia de un agente de condensación, tal como 1-hidroxibenzotriazol, HOAt, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, HATU y PyBOP, y una base, tal como trietilamina y diisopropilamina.

15 [Método G]

[Fórmula química 95]



en donde Pg¹ es un grupo protector de hidroxilo apropiado y otros símbolos son según se definen anteriormente.

(Etapa 1)

- 20 El compuesto (xxvii) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (xi) obtenido mediante el método B con un agente halogenante, tal como oxiclورو de fósforo y oxibromuro de fósforo, bajo condiciones libres de disolvente o en un disolvente, tal como tolueno y tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0 y 100°C, preferiblemente a una temperatura entre 40 y 60°C.

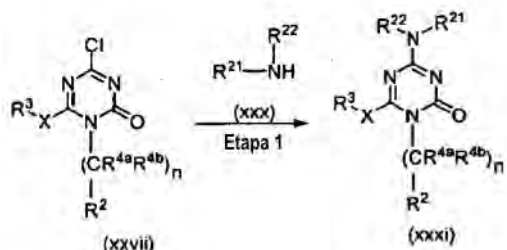
(Etapa 2)

- 25 El compuesto (xxviii) se puede producir al hacer reaccionar una mezcla del alcohol (xv) cuyo grupo hidroxilo está protegido, tal como 2-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)etanol, y un disolvente, tal como THF, dioxano y DMF, con el compuesto (xxvii) después de añadir una base, tal como hidruro sódico y t-butóxido potásico.

(Etapa 3)

El compuesto (xxix) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (xxviii) con un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico o su hidrato y p-toluenosulfonato de piridina, en un disolvente, tal como metanol.

[Método H]



[Fórmula química 96]

en donde R²¹ es alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, R²² es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o acilo sustituido o no sustituido, y otros símbolos son según se definen anteriormente.

10

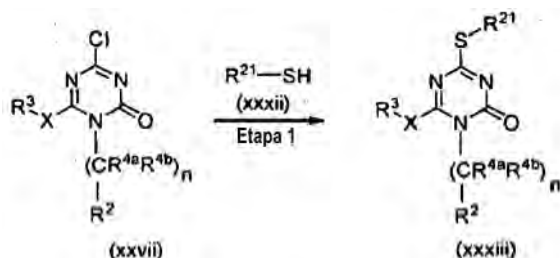
(Etapa 1)

El compuesto (xxxi) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (xxvii) obtenido mediante el método G con el compuesto (xxx) en un disolvente, tal como THF y dioxano.

15

[Método I]

[Fórmula química 97]



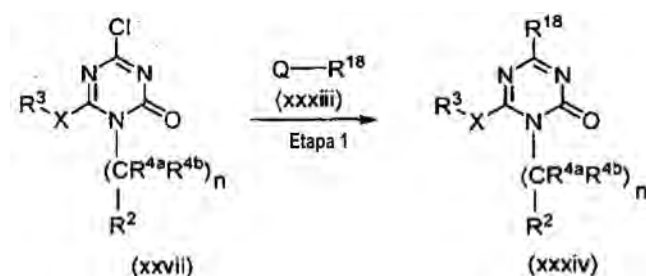
en donde los símbolos de la fórmula son según se definen anteriormente.

(Etapa 1)

El compuesto (xxxiii) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (xxvii) obtenido mediante el método G con el compuesto (xxxii) en un disolvente, tal como THF y dioxano, después de añadir una base, tal como hidruro sódico.

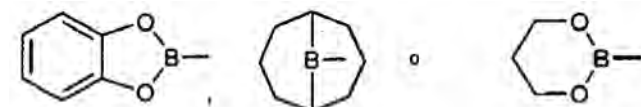
[Método J]

[Fórmula química 98]



- 5 en donde R^{18} es alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido o alquino sustituido o no sustituido, Q es dihidroxiborano, dialcoxiborano o dialquilborano,

[Fórmula química 99]

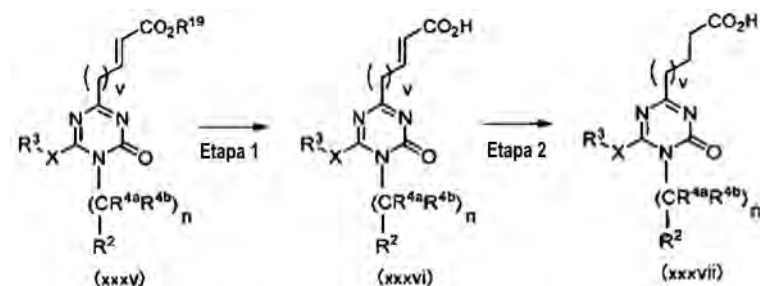


y otros símbolos son según se definen anteriormente.

- 10 El compuesto (xxxiv) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (xxvii) obtenido mediante el método G con el compuesto (xxxiii) en un disolvente, tal como THF y dioxano, en presencia de un catalizador de paladio; y una solución, tal como solución acuosa de carbonato potásico, carbonato de cesio y carbonato sódico, a una temperatura entre 50°C y reflujo, preferiblemente a reflujo, o bajo irradiación de microondas a una temperatura de 120 y 200°C, preferiblemente a una temperatura entre 130 y 150°C.

[Método K]

- 15 [Fórmula química 100]



en donde R^{19} es alquilo sustituido o no sustituido, v es un número entero de 0 a 4 y otros símbolos son según se definen anteriormente.

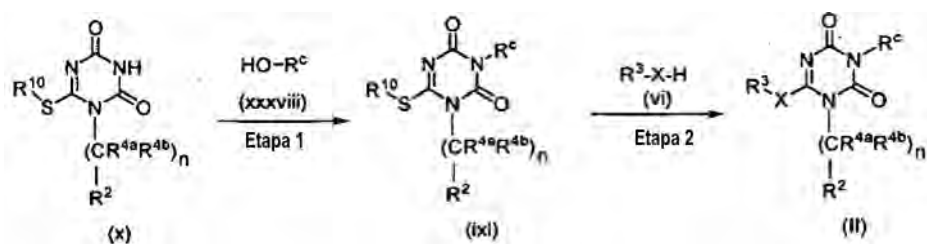
- 20 El compuesto (xxxvi) se puede producir al hidrolizar el compuesto (xxxv) usando una mezcla de un disolvente etérico, tal como dioxano, THF y DME, un disolvente alcohólico, tal como etanol y metanol, o un disolvente tal como DMF, DMA, DMSO y NMP, y agua, así como usando una base, tal como hidróxido sódico e hidróxido de litio. Aunque la temperatura de reacción preferible es temperatura ambiente, se puede incrementar si la reacción avanza lentamente.

(Etapa 2)

- 25 El compuesto (xxxvii) se puede obtener al disolver el compuesto (xxxvi) en un disolvente alcohólico, tal como metanol y etanol, y realizar una reducción catalítica usando un reactor de hidrogenación (tal como H-Cube [10%Pt-C, $H_2 = 1 \text{ atm}$]) o un catalizador metálico, tal como paladio-carbono, óxido de platino y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I).

[Método L]

[Fórmula química 101]



en donde los símbolos de la fórmula son según se definen anteriormente.

5 (Etapa 1)

El compuesto (ix1) se puede producir al hacer reaccionar una mezcla del compuesto (x) obtenido mediante el método B, el alcohol (xxxviii) y un disolvente, tal como THF y dioxano, con trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo.

(Etapa 2)

10 El compuesto (II) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (ix1) con el compuesto (vi) en presencia de un ácido, tal como ácido fórmico y ácido acético, a reflujo.

Usar el alcohol (xxxviii) ópticamente activo permite sintetizar el compuesto (II) ópticamente activo.

El alcohol usado como un producto intermedio (xxxviii) está disponible comercialmente o se puede producir según un método especificado en los siguientes documentos:

Tetrahedron (1993), 49(11), 2325-44.

15 Chemical Communications (2008), (47), 6408-6410.

Tetrahedron (1990), 46(24), 8207-28.

Synlett (1994), (3), 199-200.

Bulletin of the Chemical Society of Japan (1994), 67(8), 2244-7

Canadian Journal of Chemistry (1996), 74, 1731-1737

20 Chemistry--A European Journal (2010), 16(2), 577-587

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2009), 19(21), 6196-6199.

Chemische Berichte (1985), 118(10), 3966-79.

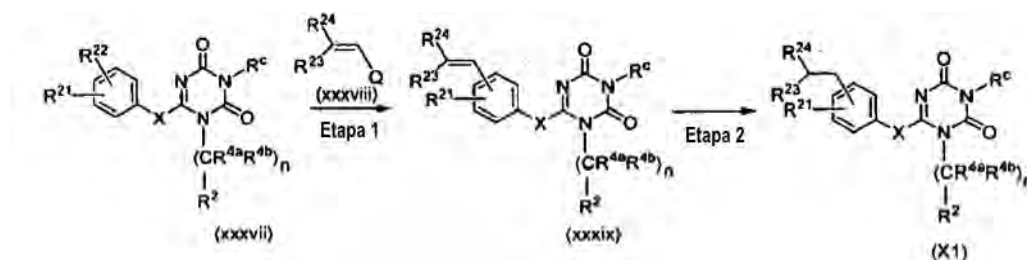
Tetrahedron: Asymmetry (1992), 3(4), 515-16.

Organic Letters (1999), 1(6), 957-959.

25 Chimia (1986), 40(5), 172-3.

[Método M]

[Fórmula química 102]



- 5 en donde R²¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido o alcoxi sustituido o no sustituido, R²² es bromo o yodo, R²³ y R²⁴ son cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, y otros símbolos son según se definen anteriormente.

(Etapa 1)

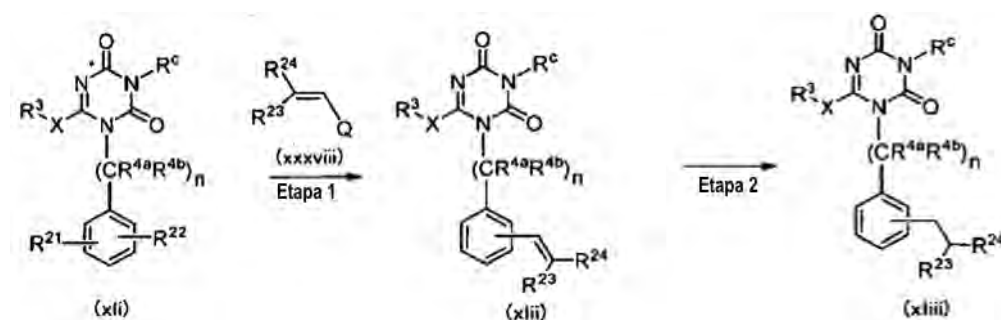
- 10 El compuesto (xxxix) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (xxxvii) obtenido mediante el método de A a F o L con el compuesto (xxxviii) en un disolvente, tal como THF y dioxano, en presencia de un catalizador de paladio y una solución, tal como solución acuosa de carbonato potásico, carbonato de cesio y carbonato sódico, a una temperatura entre 50°C y reflujo, preferiblemente a reflujo, o bajo irradiación de microondas a una temperatura entre 120 y 200°C, preferiblemente a una temperatura entre 130 y 150°C.

15 (Etapa 2)

El compuesto (x1) se puede obtener al disolver el compuesto (xxxix) en un disolvente alcohólico, tal como metanol y etanol, y realizar una reducción catalítica usando un reactor de hidrogenación (tal como H-Cube (10%Pt-C, H₂=1 atm)) o un catalizador metálico, tal como paladio-carbono, óxido de platino, clorotris(trifenilfosfina)rodio (I).

[Método N]

20 [Fórmula química 103]



en donde los símbolos de la fórmula son según se definen anteriormente.

(Etapa 1)

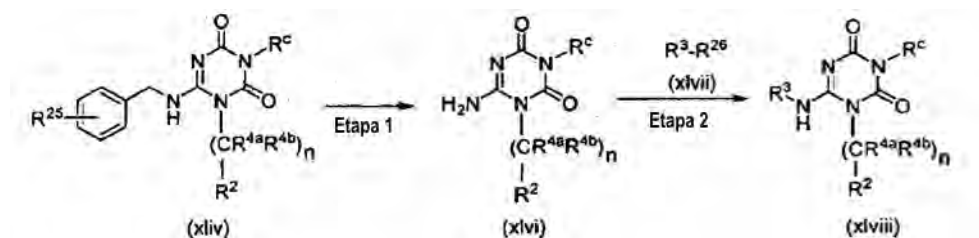
- 25 El compuesto (xlii) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (xli) obtenido mediante el método de A a F o L con el compuesto (xxxviii) en un disolvente, tal como THF y dioxano, en presencia de un catalizador de paladio y una solución, tal como solución acuosa de carbonato potásico, carbonato de cesio y carbonato sódico, a una temperatura entre 50°C y reflujo, preferiblemente a reflujo, o bajo irradiación de microondas a una temperatura entre 120 y 200°C, preferiblemente a una temperatura entre 130 y 150°C.

(Etapa 2)

- 30 El compuesto (xliii) se puede obtener al disolver el compuesto (xlii) en un disolvente alcohólico, tal como metanol y etanol, y realizar una reducción catalítica usando un reactor de hidrogenación (tal como H-Cube (10%Pt-C, H₂=1 atm)) o un catalizador metálico, tal como paladio-carbono, óxido de platino y clorotris(trifenilfosfina)rodio (I).

[Método O]

[Fórmula química 104]



5 en donde R^{25} es alquilo sustituido o no sustituido o alcoxi sustituido o no sustituido, R^{26} es bromo o yodo, y otros símbolos son según se definen anteriormente.

(Etapa 1)

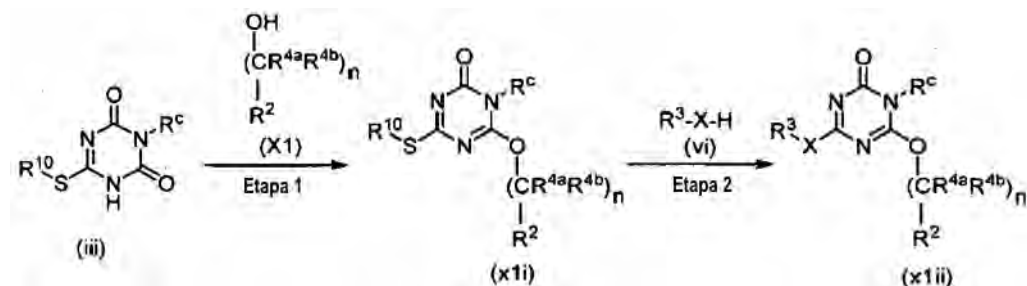
El compuesto (xlv) se puede obtener a partir del compuesto (xiv) en presencia de ácido de Lewis o ácido trifluoroacético, bajo condiciones libres de disolvente o en un disolvente apropiado a una temperatura entre 0°C y reflujo.

10 (Etapa 2)

El compuesto (xlviii) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (xlv) con el compuesto (xlvii) en un disolvente; tal como THF y dioxano, en presencia de un catalizador de paladio y una solución, tal como una solución acuosa de carbonato potásico, carbonato de cesio y carbonato sódico, a una temperatura entre 50°C y reflujo, preferiblemente a reflujo, o bajo irradiación de microondas a una temperatura de 120 y 200°C , preferiblemente a una temperatura entre 130 y 150°C .

[Método P]

[Fórmula química 105]



en donde los símbolos de la fórmula son según se definen anteriormente.

20 (Etapa 1)

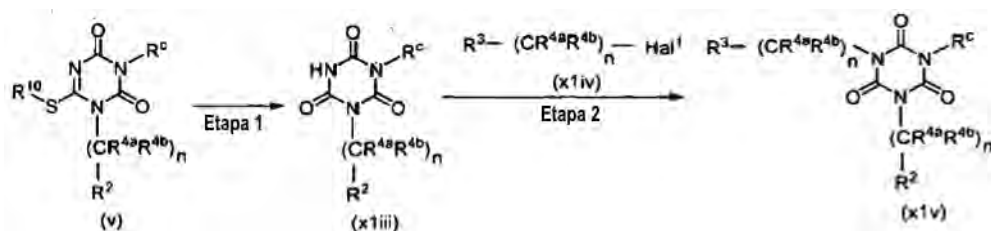
El compuesto (xli) se puede producir al hacer reaccionar una mezcla del compuesto (iii) obtenido mediante el método A, el alcohol (xi) y un disolvente, tal como THF y dioxano, con trifenilfosfina, y azodicarboxilato de dietilo.

(Etapa 2)

25 El compuesto (xlii) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (xli) con el compuesto (vi) en presencia de ácido fórmico y ácido acético, a reflujo.

[Método Q]

[Fórmula química 106]



en donde los símbolos de la fórmula son según se definen anteriormente.

5 (Etapa 1)

El compuesto (xliii) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (v) obtenido mediante el método A en un disolvente, tal como agua, ácido acético y metanol, en presencia de un agente de oxidación, tal como peróxido de hidrógeno-agua y MCPBA, a una temperatura entre -20 y 100°C, preferiblemente a temperatura ambiente.

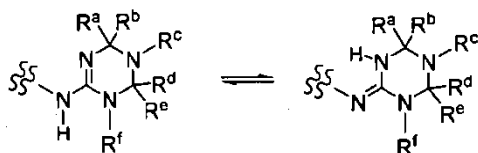
(Etapa 2)

10 El compuesto (xlv) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (xliii) con el compuesto (xlv) en un disolvente, tal como acetonitrilo, acetona, DMF y DMSO, en presencia de una base, tal como carbonato potásico y carbonato sódico, a una temperatura entre 50 °C y reflujo, preferiblemente a reflujo.

Los compuestos de esta invención (I) no se limitan a un isómero específico sino que incluyen todos los posibles isómeros y racematos. Por ejemplo, incluyen un tautómero como el mostrado posteriormente. Los compuestos indicados por la fórmula (VIII) también incluyen tautómeros similares.

15

[Fórmula química 107]



Además, uno o más átomos de hidrógeno, átomos de carbono u otros átomos del compuesto de la fórmula (VIII) se pueden reemplazar por un isótopo del átomo de hidrógeno, el átomo de carbono u otros átomos. Los compuestos de la fórmula (VIII) incluyen todas las formas radiomarcadas de los compuestos de la fórmula (VIII). "Radiomarcada", "forma radiomarcada" del compuesto de la fórmula (VIII) están abarcados por la presente invención y son útiles como una herramienta de investigación y/o diagnóstico en estudios farmacocinéticos del metabolismo y en ensayos de unión. También es útil para un medicamento.

20

Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en el compuesto de la fórmula (VIII) de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ¹²³I y ³⁶Cl, respectivamente. Los compuestos radiomarcados de la presente invención se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica, Este método puede incluir hacer reaccionar un precursor adecuadamente sustituido con halógeno de un compuesto de fórmula (VIII) con tritio gaseoso en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Otros métodos adecuados para preparar compuestos tritiosos se pueden encontrar en Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Parte A) Capítulo 6, (1987). Compuestos marcados con ¹⁴C se pueden preparar al emplear materias primas que tienen un carbono ¹⁴C.

25

Los compuestos de la fórmula (VIII) anterior o su sal se pueden convertir en un hidrato o solvato de los mismos mediante métodos conocidos. Ejemplos de solvatos adecuados son un solvato con acetona, 2-butanol, 2-propanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, éter dietílico o similares. Por ejemplo, incluye un hidrato o solvato atóxico y soluble en agua tal como un solvato con etanol.

35

Como sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (VIII), ejemplos incluyen sales como metales alcalinos (p. ej. litio, sodio y potasio), metales alcalinotérreos (p. ej. calcio y bario), magnesio, un metal de transición (p. ej. cinc y hierro), amoníaco, bases orgánicas (p. ej. trimetilamina, trietilamina, dicitclohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, meglumina, dietanolamina, etilendiamina, piridina, picolina, quinolina), y aminoácidos, y sales con ácidos inorgánicos (p. ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido

40

bromhídrico, ácido fosfórico y ácido yodhídrico) y ácidos orgánicos (p. ej. ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glutárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido ascórbico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido etanosulfónico). Son especialmente preferibles sales con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tartárico o ácido metanosulfónico. Estas sales se pueden formar mediante métodos habituales.

El compuesto de la fórmula (VIII) o su sal farmacéuticamente aceptable puede formar un solvato tal como un hidrato, y/o un polimorfismo cristalino, y la presente invención también incluye tales diversos tipos de solvato y polimorfismo cristalino. El "solvato" incluye un compuesto de la fórmula (VIII) que coordina un número arbitrario de moléculas de disolvente tales como moléculas de agua. El compuesto de la fórmula (VIII) o su sal farmacéuticamente aceptable puede adherirse a agua o formar un hidrato al absorber moléculas de agua después de dejar en la atmósfera. Por otra parte, el compuesto de la fórmula (VIII) o su sal farmacéuticamente aceptable puede formar el polimorfismo cristalino mediante recristalización.

El compuesto de la fórmula (VIII) de la presente invención o su sal farmacéuticamente aceptable puede formar un profármaco, y la presente invención también incluye tales diversos tipos de profármaco. El profármaco es un derivado del compuesto de la presente invención que tiene un grupo que se puede descomponer químicamente o metabólicamente y el que se convierte en un compuesto farmacéuticamente activo de la presente invención mediante solvolisis o condiciones fisiológicas in vivo. El profármaco incluye un compuesto que se convierte en el compuesto de la fórmula (VIII) mediante oxidación, reducción, hidrólisis enzimáticas o similares bajo condiciones fisiológicas en un cuerpo vivo, y un compuesto que se convierte en el compuesto de la fórmula (VIII) al ser hidrolizado por ácido del estómago o similares. El método para seleccionar derivados de profármaco adecuados y el método para fabricarlos se divulgan en Design of Prodrugs, Elsevier, and Amsterdam 1985. El propio profármaco puede poseer la actividad.

Cuando el compuesto de la fórmula (VIII) o su sal farmacéuticamente aceptable tiene un grupo hidroxilo, ejemplos del profármaco incluyen derivados de aciloxi y derivados de sulfoniloxi que se pueden fabricar al hacer reaccionar un compuesto que tiene un grupo hidroxilo con un haluro de ácido adecuado, un anhídrido de ácido adecuado, un cloruro de sulfonilo adecuado, un anhídrido de sulfonilo y un anhídrido mixto adecuado. Por ejemplo, se ejemplifican $\text{CH}_3\text{COO}-$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$, $\text{t-BuCOO}-$, $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$, $\text{PhCOO}-$, $(\text{m-NaOOCPh})\text{COO}-$, $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$, CH_3SO_3- , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$, CF_3SO_3- , CH_2FSO_3- , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$, $\text{p-CH}_3\text{-O-PhSO}_3-$, PhSO_3- , y $\text{p-CH}_3\text{PhSO}_3-$.

El compuesto de la fórmula general (VIII) tiene un efecto antagonista sobre el receptor $\text{P}2\text{X}_3$ y/o $\text{P}2\text{X}_{2/3}$ y, por lo tanto, es útil como un agente terapéutico para enfermedades asociadas con un receptor $\text{P}2\text{X}_3$ y/o $\text{P}2\text{X}_{2/3}$. Puesto que se cree que el receptor $\text{P}2\text{X}_3$ y/o $\text{P}2\text{X}_{2/3}$ está asociado con el dolor y enfermedades del sistema urinario (Nature 407, 26, 1011-1015 (2000), Nature, Vol.407, No.26, 1015-1017 (2000), Documento No Perteneciente a la Bibliografía de Patentes 1, Documento No Perteneciente a la Bibliografía de Patentes 2), el compuesto de la invención es útil en el tratamiento, el alivio de los síntomas o la prevención de enfermedades, tales como, por ejemplo, dolor asociado con artritis reumatoide, dolor asociado con osteoartritis, cefalea, migraña, dolor bucofacial, dolor de muelas, glosagra, dolor asociado con artrosis temporomandibular, neuralgia trigeminal, dolor de hombro, dolor asociado con hernia del disco intervertebral, dolor asociado con espondilosis deformante cervical, dolor asociado con estenosis del canal espinal, dolor asociado con síndrome de la abertura torácica, dolor asociado con síndrome de lesión traumática del plexo braquial, dolor asociado con algodistrofia del miembro superior, dolor asociado con lesión del síndrome cervical postraumático, dolor torácico, dolor abdominal, dolor por cólico, dolor asociado con colelitiasis, dolor asociado con pancreatitis, dolor asociado con calculosis urinaria, dolor asociado con el síndrome del intestino irritable, dolor lumbar, ciática, dolor asociado con fractura ósea, dolor asociado con osteoporosis, dolor de las articulaciones, dolor asociado con gota, dolor asociado con el síndrome de la cola de caballo, dolor asociado con espondilitis anquilosante, mialgia, dolor asociado con espasmo dolorosos, dolor asociado con síndrome del dolor miofascial, dolor asociado con síndrome de fibromialgia, síndrome del dolor regional complejo, dolor asociado con arteriosclerosis obliterativa, dolor asociado con enfermedad de Buerger, dolor asociado con el fenómeno de Raynaud, dolor asociado con zóster, dolor causálgico, dolor asociado con neuropatía compresiva, dolor asociado con síndrome del túnel carpiano, dolor asociado con diabetes, dolor asociado con síndrome de Guillain-Barre, dolor asociado con la enfermedad de Hansen, dolor asociado con farmacoterapia, dolor asociado con radioterapia, dolor asociado con lesión espinal, dolor asociado con siringomielia, dolor asociado con apoplejía, dolor talámico, dolor asociado con desafrenciación, dolor mantenido simpáticamente, síndrome de ABC, esclerosis múltiple, dolor asociado con una enfermedad cutánea, dolor por cáncer, dolor posoperatorio, dolor asociado con lesión, dolor asociado con gangrena, dolor asociado con trastorno somatoforme, dolor asociado con trastorno de somatización, dolor asociado con depresión, dolor asociado con enfermedad de Parkinson, dolor articular de rodilla, dolor asociado con artritis, dolor neuropático tal como dolor menstrual, dolor intermenstrual, dolores del parto, dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, dolor psicogénico, dolor de vejiga urinaria tal como vejiga urinaria hiperactiva, inflamación de la vejiga urinaria, incontinencia, polaquiuria, urgencia urinaria, cistatofia, hipertrofia prostática, prostatitis, dolor de próstata, hiperreflexia del detrusor, un trastorno de la micción, polaquiuria nerviosa, prostatitis crónica, cistitis crónica.

"Una composición farmacéutica que tiene un efecto mejorador del trastorno de la micción" incluye "una composición farmacéutica para tratar la vejiga urinaria hiperactiva", "una composición farmacéutica para tratar cistitis intersticial de la vejiga urinaria".

5 El compuesto de la presente invención o la composición farmacéutica de la presente invención puede ser un fármaco con un efecto secundario reducido tal como un efecto sobre la función motriz debido a que tiene una alta afinidad para un receptor de ATP, especialmente el receptor P2X₃, y también tiene selectividad para un subtipo y alta selectividad para otros receptores. Además, el compuesto abarcado por la presente invención o la composición farmacéutica abarcada por la presente invención es ventajoso debido a su alta actividad inhibidora del receptor P2X₃ en presencia de RSA, alta estabilidad metabólica, alta absorción oral, buena biodisponibilidad, baja depuración, larga semivida, duración de acción prolongada, baja actividad de inhibición de enzimas hepáticas, alta fracción no unida en suero y/o alta seguridad.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención, en combinación con portador farmacéuticamente aceptable.

15 Para el uso del compuesto de la presente invención como un medicamento, se puede preparar una composición farmacéutica según métodos convencionales, usando portadores farmacéuticamente aceptable muy conocidos en la técnica, tales como excipientes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, aromas, tensioactivos.

20 Para administrar la composición farmacéutica de la presente invención en el tratamiento de mamíferos incluyendo el ser humano, se puede seleccionar una forma de dosificación unitaria apropiada dependiendo de los propósitos del tratamiento y la vía de administración. Específicamente, tal forma de dosificación unitaria incluye formulaciones orales tales como un comprimido, un comprimido revestido, un polvo, un gránulo, una cápsula, un líquido, una píldora, una suspensión, una emulsión, y formulaciones parenterales tales como una solución inyectable, un supositorio, una pomada, un parche, un aerosol. Tal forma de dosificación unitaria se puede formular según métodos muy conocidos en la técnica.

25 La cantidad del presente compuesto en una formulación puede variar dependiendo de su forma de dosificación, la vía de administración, el régimen de dosificación.

Medios para la administración de la presente composición farmacéutica se pueden seleccionar dependiendo de la forma de dosificación, la edad, el sexo, el peso corporal del paciente, la gravedad de la enfermedad, y otros factores, y la vía para la administración se puede seleccionar de diversas vías tales como oral, subcutánea, transdérmica, rectal, intranasal, yugal.

30 La dosis del presente compuesto en la presente composición farmacéutica se puede determinar dependiendo de la elección de la vía de administración, la edad, el sexo, el peso corporal del paciente, la gravedad de la enfermedad, el compuesto que se va a administrar, y otros factores, y puede ser generalmente de 0,05 a 1.000 mg/kg/día, preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg/día, para la administración oral a adultos. Para la administración parenteral, la dosis puede variar ampliamente dependiendo de su ruta, pero generalmente de 0,005 a 100 mg/kg/día, preferiblemente de 0,01 a 1 mg/kg/día. Tal composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar una vez al día o en varias veces en una dosificación dividida en un día.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención con más detalle, pero la presente invención no está limitada por estos ejemplos. Los ejemplos que no están dentro del alcance de la invención que se reivindica están marcados con un asterisco (*). El significado de cada abreviatura es como sigue:

40 Me: metilo

Et: etilo

Bu: butilo

Ac: acetilo

TMS: tetrametilsilano

45 TMS-Cl: cloruro de trimetilsililo

DMSO: dimetilsulfóxido

DMF: dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

NMP: N-metil-2-pirrolidona

HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

5 HATU: hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

PyBOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitrispirrolidinofosfonio

ta: temperatura ambiente

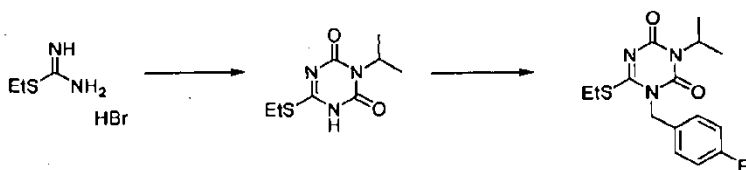
M: mol/l

Ejemplos

10 [Ejemplo 1*]

Preparación de 6-(etiltio)-1-(4-fluorbencil)-3-isopropil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona

[Fórmula química 109]



15 Se añadieron isocianato de isopropilo (8,2 ml, 84 mmol) y DBU (12,6 ml, 84 mmol) bajo enfriamiento con hielo a una mezcla de hidrobromuro de S-etilisotiurea (14,8 g, 80 mmol) y DMF (75 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 6 horas bajo enfriamiento con hielo. Se añadieron a la mezcla de reacción 1,1'-carbonildiimidazol (15,57 g, 96 mmol) y DBU (18,0 ml, 120 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales. Se añadieron a la mezcla de reacción 2 mol/l de ácido clorhídrico (240 ml) bajo enfriamiento con hielo a lo largo de 50 minutos, y el sólido precipitado se separó por filtración. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo, y la mezcla se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío para dar 6-(etiltio)-3-isopropil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (12,29 g, Rendimiento: 71%) como un sólido pardo claro.

20 1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO- d_6): 1,27 (6H, t, J=7,2 Hz), 1,33 (6H, d, J=6,9 Hz), 3,05 (2H, c, J=7,2 Hz), 4,81 (1H, sept, J=6,9 Hz).

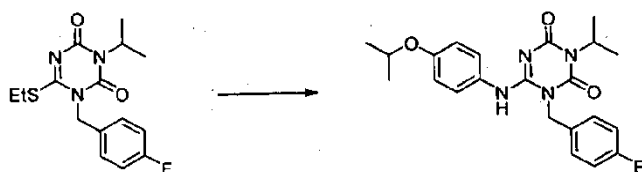
25 Se añadió bromuro de 4-fluorbencilo (3,55 ml, 28,5 mmol) a una mezcla de 6-(etiltio)-3-isopropil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (4,09 g, 19 mmol), carbonato potásico (7,88 g, 57 mmol) y acetonitrilo (80 ml), y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 1,5 horas. Se añadió agua de hielo (200 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo obtenido se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar 6-(etiltio)-1-(4-fluorbencil)-3-isopropil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (5,96 g, Rendimiento: 97%) como un sólido incoloro.

30 1H-RMN (δ ppm TMS/ $CDCl_3$): 1,37 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,47 (6H, d, J=6,9 Hz), 3,21 (2H, c, J=7,5 Hz), 5,02 (1H, sept, J=6,9), 5,06 (2H, s), 7,01-7,07 (2H, m), 7,31-7,36 (2H, m).

[Ejemplo 2*]

Preparación de 1-(4-fluorbencil)-6-(4-isopropoxifenilamino)-3-isopropil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (I-0133)

35 [Fórmula química 110]



Una mezcla de 6-(etiltio)-1-(4-fluorobencil)-3-isopropil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,323 g, 1 mmol), 4-isopropoxianilina (0,907 g, 6 mmol) y 1-metil-2-pirrolidona (1 ml) se agitó a 230°C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml).

- 5 El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo obtenido se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar 1-(4-fluorobencil)-6-(4-isopropoxifenilamino)-3-isopropil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,21 g, Rendimiento: 51%) como un sólido incoloro.

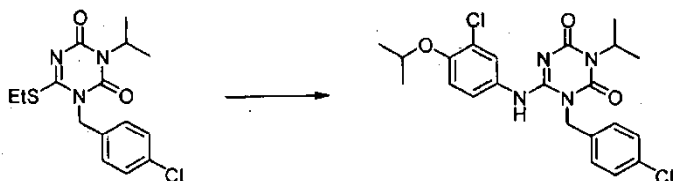
Punto de fusión: 176-177°C

- 10 ¹H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1,34 (6H, d, J=6,0 Hz), 1,44 (6H, d, J=6,9 Hz), 4,49 (1H, sept, J=6,0 Hz), 4,96 (1H, sept, J=6,9 Hz), 5,18 (2H, s), 6,75-7,06 (6H, m), 7,53-7,57 (2H, m).

[Ejemplo 3*]

Preparación de 6-(3-cloro-4-isopropoxifenilamino)-1-(4-clorobencil)-3-isopropil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (I-0228)

- 15 [Fórmula química 111]



Una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(etiltio)-3-isopropil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,60 g, 1,78 mmol), 3-cloro-4-isopropoxianilina (0,99 g, 5,3 mmol) y ácido acético (10 ml) se agitó a 90°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). El extracto se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo obtenido se precipitó mediante éter dietílico y hexano para dar 6-(3-cloro-4-isopropoxifenilamino)-1-(4-clorobencil)-3-isopropil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,605 g, Rendimiento: 73%) como un sólido incoloro.

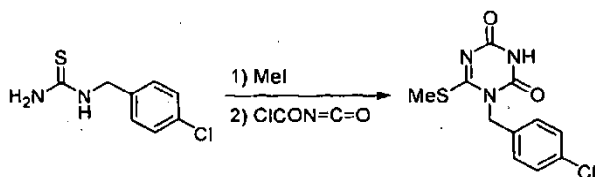
- 25 **Punto de fusión: 167°C**

¹H-RMN (δ ppm TMS/ $\text{DMSO}-d_6$): 1,28 (6H, d, J=6,0 Hz), 1,34 (6H, d, J=6,9 Hz), 4,62 (1H, m), 4,83 (1H, sept, J=6,9 Hz), 5,18 (2H, s a), 7,12-7,15 (2H, m), 7,34-7,37 (3H, m), 7,43 (2H, d, J=8,7 Hz), 9,23 (1H, s a).

[Ejemplo 4*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(metiltio)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona

- 30 [Fórmula química 112]



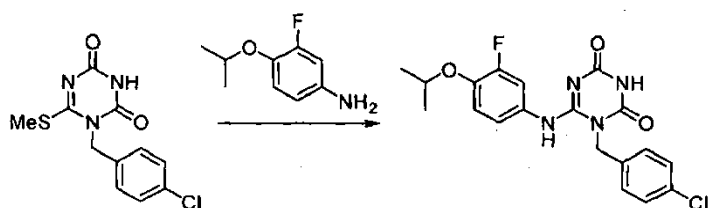
Se añadió yoduro de metilo (4,18 ml, 66,9 mmol) bajo enfriamiento con hielo a una mezcla de 1-(4-clorobencil)tiourea (11,19 g, 55,8 mmol) y metanol (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró a vacío. Se añadieron diclorometano (60 ml) y N,N-diisopropiletilamina (29,2 ml, 167 mmol) a la solución resultante y a continuación se añadió gradualmente una solución de isocianato de N-clorocarbonilo (4,94 ml, 61,4 mmol) en diclorometano (20 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se separó por filtración y el sólido resultante se lavó con una pequeña cantidad de diclorometano. La mezcla se secó bajo presión reducida para dar 1-(4-clorobencil)-6-(metiltio)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (9.19 g, Rendimiento: 58%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 2,46 (3H, s), 5,04 (2H, s), 7,31-7,43 (4H, m), 11,60 (1H, s a).

10 [Ejemplo 5*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (I-0269)

[Fórmula química 113]



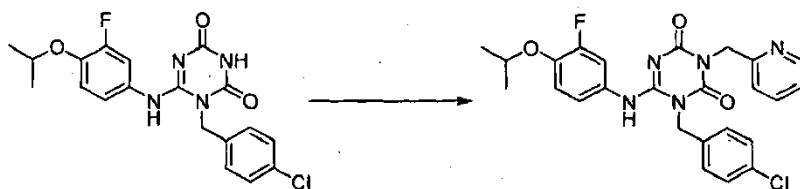
Una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(metiltio)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (4,21 g, 14,8 mmol), 3-fluoro-4-isopropoxianilina (3,77 g, 22,3 mmol), t-butanol (84 ml) y ácido acético (17 ml) se calentó bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (300 ml), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml). El extracto se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo obtenido se precipita mediante éter diisopropílico para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (4.54 g, Rendimiento: 76%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,36 (6H, d, J=6,1 Hz), 4,49 (1H, sept, J=6,1 Hz), 5,14 (2H, s), 6,47 (1H, m), 6,59 (1H, m), 6,97 (1H, m), 7,30 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,47 (2H, d, J=8,5 Hz), 8,06 (1H, s a).

[Ejemplo 6*]

25 Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(2-piridilmetil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (I-300)

[Fórmula química 114]



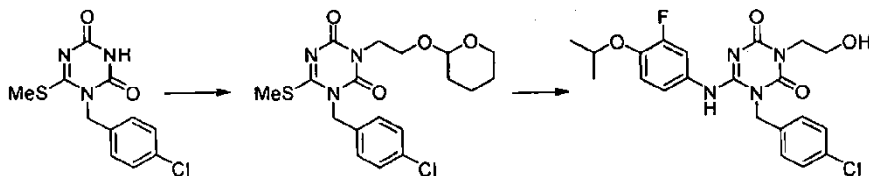
Se añadió terc-butóxido potásico (0,09 mg, 0,82 mmol) a temperatura ambiente a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,15 g, 0,37 mmol) y DMF (3 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió a la mezcla hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina (0,103 g, 0,41 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo obtenido se precipitó mediante hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(2-piridilmetil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,069 g, Rendimiento: 37%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,36 (2H, d, J=6,2 Hz), 4,47 (1H, sept, J=6,2 Hz), 5,15 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,51 (1H, m), 6,62 (1H, m), 6,97 (1H, m), 7,17-7,48 (7H, m), 7,65 (1H, m), 8,53 (1H, m).

[Ejemplo 7*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(2-hidroxiethyl)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (1-0273)

[Fórmula química 115]



- 5 Se añadió gradualmente azodicarboxilato de diisopropilo (0,23 ml, 1,2 mmol) bajo enfriamiento con hielo a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(metiltio)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,28 g, 1 mmol), 2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etanol (0,15 g, 1,000 mmol), trifenilfosfina (0,53 g, 2 mmol) y THF (5 ml) y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(metiltio)-3-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,32 g, Rendimiento: 78%) como un material amorfo incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1,42-1,83 (6H, m), 2,58 (3H, s), 3,47 (1H, m), 3,74-4,32 (5H, m), 4,63 (1H, m), 5,10 (2H, s), 7,28-7,33 (4H, m).

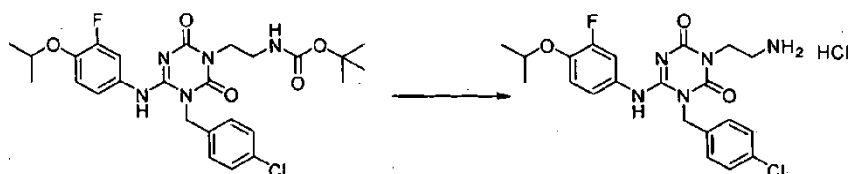
- 15 Una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(metiltio)-3-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,32 g, 0,78 mmol), 3-fluoro-4-isopropoxianilina (0,40 g, 2,4 mmol) y ácido acético (3 ml) se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con cloroformo (100 ml x 2). El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo) y el residuo obtenido se precipitó mediante éter diisopropílico y hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(2-hidroxiethyl)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,12 g, Rendimiento: 33%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1,37 (6H, d, J=5,9 Hz), 1,96 (1H, t, J=5,9 Hz), 3,83 (2H, m), 4,05 (2H, m), 4,47 (1H, sept, J=5,9 Hz), 5,17 (2H, s), 6,48 (1H, m), 6,58 (1H, m), 6,97 (1H, m), 7,30 (2H, d, J=8,5), 7,47 (2H, d, J=8,5), 7,56 (1H, s a).

25 [Ejemplo 8*]

Preparación de hidrocloreto de 3-(2-aminoethyl)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (1-0290)

[Fórmula química 116]



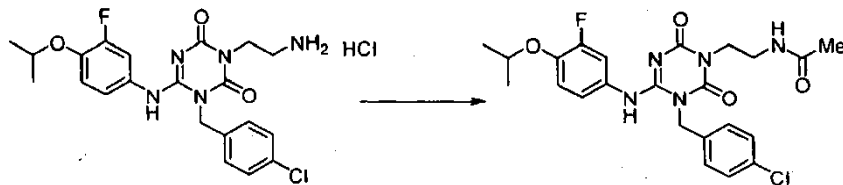
- 30 Se añadieron 4 mol/l de cloruro de hidrógeno en dioxano (5 ml) bajo enfriamiento con hielo a 3-(2-t-butoxicarbonilaminoethyl)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,44 g, 0,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado resultante se separó por filtración. El sólido resultante se lavó con éter dietílico y se secó bajo presión reducida para dar hidrocloreto de 3-(2-aminoethyl)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,31 g, Rendimiento: 81%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/ DMSO-d_6): 1,27 (6H, d, J=5,9 Hz), 3,01 (2H, m), 3,98 (2H, m), 4,57 (1H, sept, J=5,9 Hz), 5,27 (2H, s a), 6,98-7,17 (3H, m), 7,42 (3H, s), 7,87 (2H, s a).

[Ejemplo 9*]

Preparación de 3-(2-acetilaminoetilo)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (I-0292)

[Fórmula química 117]



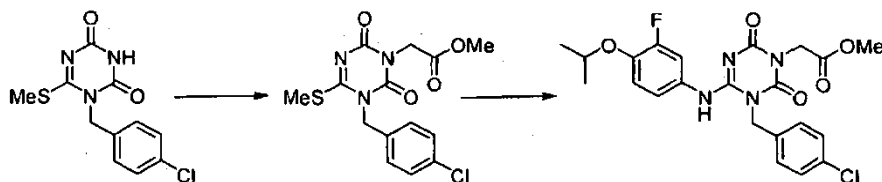
- 5 Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,023 ml, 0,32 mmol) bajo enfriamiento con hielo a una mezcla de hidrocloreto de 3-(2-aminoetilo)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,104 g, 0,22 mmol), trietilamina (0,074 ml, 0,54 mmol), dimetilaminopiridina (0,026 g, 0,22 mmol) y THF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo obtenido se precipitó mediante éter diisopropílico y hexano para dar 3-(2-acetilaminoetilo)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,104 g, Rendimiento: 99%) como un sólido incoloro.

15 1H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1,37 (6H, d, J=6,1 Hz), 1,86 (3H, s), 3,51 (2H, m), 4,00 (2H, m), 4,47 (1H, sept, J=6,1 Hz), 5,16 (2H, s), 5,83 (1H, m), 6,51 (1H, m), 6,60 (1H, m), 6,97 (1H, m), 7,27-7,51 (5H, m).

[Ejemplo 10*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(metoxicarbonilmetil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (I-0338)

[Fórmula química 118]



- 20 Se añadió DBU (0,166 ml, 1,1 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(metiltio)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,28 g, 1 mmol) y THF (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Además, se añadió a la mezcla bromoacetato de metilo (0,104 ml, 1,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción. El sólido precipitado se separó por filtración, se secó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 1-(4-clorobencil)-3-(metoxicarbonilmetil)-6-(metiltio)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,25 g, Rendimiento: 69%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 2,59 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,69 (2H, s), 5,13 (2H, s), 7,27-7,35 (4H, m).

- 30 Una mezcla de 1-(4-clorobencil)-3-(metoxicarbonilmetil)-6-(metiltio)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,24 g, 0,68 mmol), 3-fluoro-4-isopropoxianilina (0,17 mg, 1,03 mmol), t-butanol (4,8 ml) y ácido acético (0,4 ml) se calentó a reflujo durante 32 horas. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). El extracto se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano), y el residuo obtenido se precipitó mediante éter diisopropílico para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(metoxicarbonilmetil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,31 g, Rendimiento: 95%) como un material amorfo incoloro.

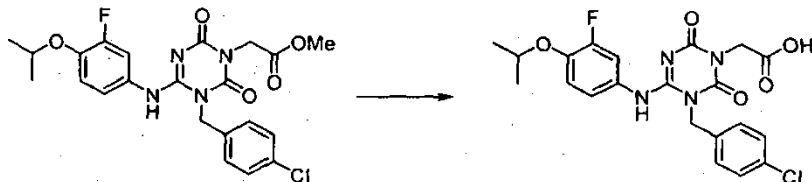
35 1H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1,37 (6H, d, J=5,9 Hz), 3,78 (3H, s), 4,47 (1H, sept, J=5,9 Hz), 4,58 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,50 (1H, m), 6,60 (1H, m), 6,97 (1H, m), 7,28-7,47 (5H, m).

[Ejemplo 11*]

40

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(hidroxicarbonilmetil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (I-0284)

[Fórmula química 119]



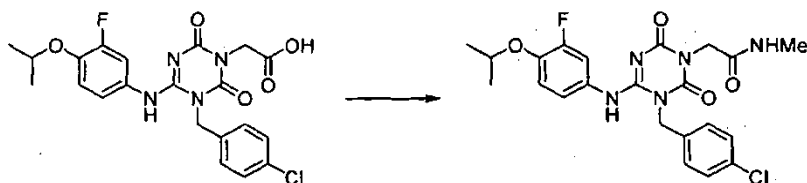
- 5 Se añadió 1 mol/l de hidróxido de litio (3,8 ml) bajo enfriamiento con hielo a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(metoxicarbonilmetil)-1,3,5 -triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,30 g, 0,63 mmol), metanol (3 ml) y THF (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH de la mezcla se ajustó con 2 mol/l de ácido clorhídrico hasta un pH de menos de 2. Se añadió salmuera (20 ml) a la mezcla y la mezcla resultante se extrajo mediante cloroformo (10 ml x 3). El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío.
- 10 El residuo obtenido se precipitó mediante éter dietílico y hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(hidroxicarbonilmetil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,28 g, Rendimiento: 97%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1,36 (6H, d, J=6,1 Hz), 4,47 (1H, sept, J=6,1 Hz), 4,62 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,51 (1H, m), 6,60 (1H, m), 6,96 (1H, m), 7,30 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,64 (1H, s a).

15 [Ejemplo 12*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(metilcarbamoilmetil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (I-0294)

[Fórmula química 120]



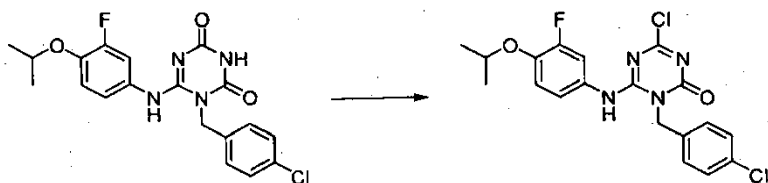
- 20 Se añadieron hidrocloreuro de metilamina (0,015 g, 0,21 mmol), hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol (0,03 g, 0,2 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,002 g, 0,02 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida (0,038 g, 0,2 mmol) y trietilamina (0,03 ml, 0,21 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(hidroxicarbonilmetil)-1,3,5 -triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,083 g, 0,19 mmol) y DMF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml).
- 25 El extracto se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo obtenido se precipitó mediante éter diisopropílico para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(metilcarbamoilmetil)-1,3, 5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,076 g, Rendimiento: 89%) como un sólido incoloro.

- 30 ¹H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1,37 (6H, d, J=6,1 Hz), 2,85 (3H, d, J=4,9 Hz), 4,37 (2H, s), 4,46 (1H, sept, J=6,1 Hz), 5,15 (2H, s), 5,78 (1H, d, J=4,7 Hz), 6,46 (1H, m), 6,57 (1H, m), 6,95 (1H, m), 7,27-7,46 (4H, m), 7,99 (1H, ms).

[Ejemplo 13*]

Preparación de 4-cloro-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triacin-2(1H)-ona

[Fórmula química 121]



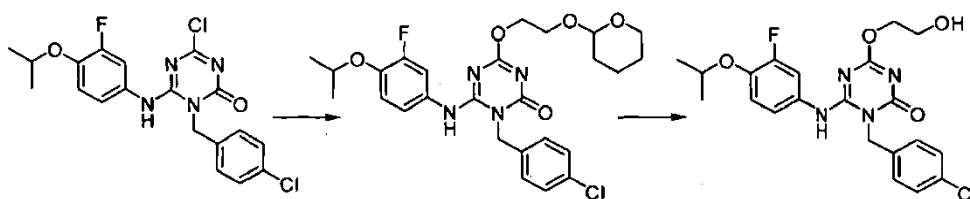
Se añadió oxiclorigenol de fósforo (2,24 ml, 24 mmol) a 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,486 g, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y la mezcla se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml). El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío para dar 4-cloro-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triacin-2(1H)-ona (0,57 g) como un producto en bruto.

¹H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,35 (6H, d, J=6,3 Hz), 4,51 (1H, sept, J=6,3 Hz), 5,28 (2H, s), 6,72 (1H, s a), 6,80 (1H, m), 6,91 (1H, m), 7,08 (1H, m), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,44 (2H, d, J=8,4 Hz).

[Ejemplo 14*]

10 Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-4-(2-hidroxietoxi)-1,3,5-triacin-2(1H)-ona (I-0434)

[Fórmula química 122]



Se añadió hidruro sódico al 60% (0,05 g, 1,25 mmol) a una mezcla de 2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etanol (0,17 ml, correspondientes a 1,25 mmol) y THF (5,6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió a la mezcla una solución de 4-cloro-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triacin-2(1H)-ona en bruto (0,224 g, correspondientes a 0,5 mmol) en THF (2 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió a la mezcla de reacción cloruro amónico acuoso semisaturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). El extracto se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo obtenido se precipitó mediante hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)-1,3,5-triacin-2(1H)-ona (0,166 g, Rendimiento: 62%) como un aceite incoloro.

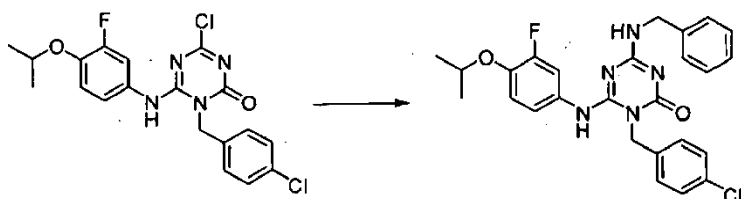
Se añadió hidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,08 g, 0,4 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)-1,3,5-triacin-2(1H)-ona (0,15 g, 0,28 mmol) y metanol (1,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso semisaturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml). El extracto se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo). El residuo obtenido se precipitó mediante hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-4-(2-hidroxietoxi)-1,3,5-triacin-2(1H)-ona (0,104 g, Rendimiento: 83%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,34 (6H, d, J=6,1 Hz), 2,53 (1H, s a), 3,91 (2H, s a), 4,44-4,52 (3H, m), 5,30 (2H, s), 6,60 (1H, s a), 6,75-7,10 (3H, m), 7,27-7,43 (4H, m).

[Ejemplo 15*]

Preparación de 4-bencilamino-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triacin-2(1H)-ona (I-0435)

35 [Fórmula química 123]



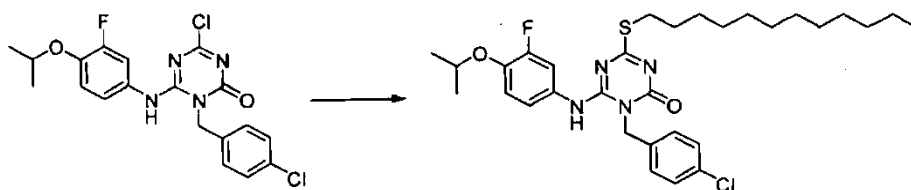
5 Se añadió bencilamina (0,108 ml, 1 mmol) a una mezcla de 4-cloro-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triacin-2(1H)-ona en bruto (0,19 g, correspondientes a 0,4 mmol) y THF (4,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) y el sólido precipitado se separó por filtración. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo, se secó bajo presión reducida para dar 4-bencilamino-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triacin-2(1H)-ona (0,102 g, Rendimiento: 52%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,25 (6H, d, J=5,7 Hz), 4,28 (1H, m), 4,41 (1H, m), 4,54 (1H, sept, J=5,7 Hz), 5,22 (2H, m), 7,08-7,52 (8H, m), 7,90 (1H, s a), 8,94 (1H, s a).

[Ejemplo 16*]

10 Preparación de 1-(4-clorobencil)-4-(dodeciltio)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triacin-2(1H)-ona (I-0436)

[Fórmula química 124]



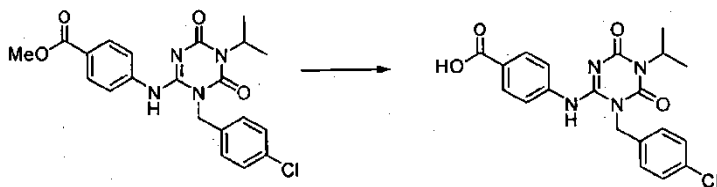
15 Se añadió hidruro sódico al 60% (0,045 g, 1,0 mmol) a una mezcla de 1-dodecantio (0,24 ml, 1,0 mmol) y THF (4,8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió a la mezcla resultante una solución de 4-cloro-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triacin-2(1H)-ona en bruto (0,19 g, correspondientes a 0,4 mmol) en THF (2 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a 50°C durante 5 horas. Se añadió a la mezcla de reacción cloruro amónico acuoso semisaturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). El extracto se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano).
20 El residuo obtenido se precipitó mediante hexano para dar 1-(4-clorobencil)-4-(dodeciltio)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triacin-2(1H)-ona (0,092 g, Rendimiento: 39%) como un aceite incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 0,89 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,27 (14H, s), 1,34 (6H, d, J=6 Hz), 1,50-1,70 (6H, m), 3,02 (2H, t, J=7,5 Hz), 4,48 (1H, sept, J=6 Hz), 5,26 (2H, s), 6,52 (1H, s a), 6,75 (1H, m), 6,88 (1H, m), 7,10 (1H, m), 7,28-7,50 (4H, m).

25 [Ejemplo 17*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxicarbonilfenilamino)-3-isopropil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3 H)-diona (I-0252)

[Fórmula química 125]



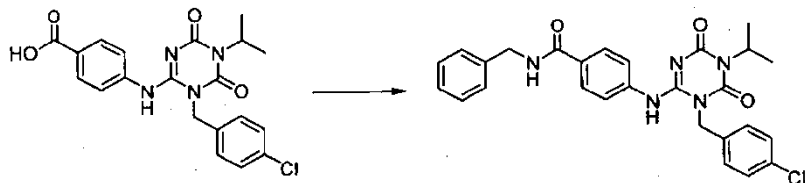
30 Se añadieron 2 mol/l de hidróxido de litio (4,9 ml) bajo enfriamiento con hielo a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(4-metoxicarbonilfenilamino)-3-isopropil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3 H)-diona (0,70 g, 1,63 mmol), metanol (4 ml) y THF (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml), ajustó con 2 mol/l de ácido clorhídrico hasta un pH de menos de 3 y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El sólido resultante se lavó con éter dietílico para dar 1-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxicarbonilfenilamino)-3-isopropil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3 H)-diona (0,60 g, Rendimiento: 89%) como un sólido incoloro.
35

1H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,46 (6H, d, J=6,9 Hz), 4,98 (1H, sept, J=6,9 Hz), 5,19 (2H, s), 6,90 (2H, d, J=8,1 Hz), 7,31 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,50 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,90 (2H, d, J=8,1 Hz).

[Ejemplo 18*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-[4-(N-bencilcarbamoil)fenilamino]-3-isopropil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (I-0259)

[Fórmula química 126]



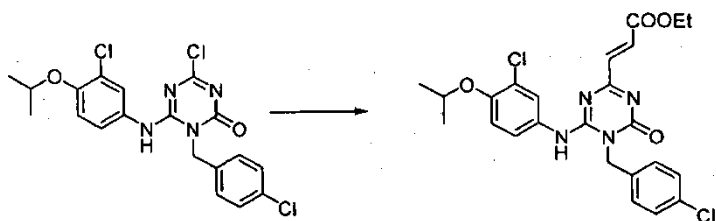
- 5 Se añadieron bencilamina (0,023 ml, 0,21 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,21 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida (0,041 g, 0,2 mmol) y trietilamina (0,03 ml, 0,21 mmol) bajo enfriamiento con hielo a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxicarbonilfenilamino)-3-isopropil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3 H)-diona (0,08 g, 0,19 mmol) y THF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml). El extracto se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo obtenido se precipitó mediante éter dietílico para dar 1-(4-clorobencil)-6-[4-(N-bencilcarbamoil)fenilamino]-3-isopropil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,07 g, Rendimiento: 72%) como un sólido incoloro.

- 15 1H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1,43 (6H, d, $J=6,9$ Hz), 4,67 (2H, d, $J=4,0$ Hz), 4,96 (1H, sept, $J=6,9$ Hz), 5,18 (2H, s), 6,34 (1H, m), 6,88 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,17 (1H, s a), 7,29-7,34 (6H, m), 7,50 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,80 (2H, d, $J=8,4$ Hz).

[Ejemplo 19*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)6-(3-cloro-4-isopropoxifenilamino)-4-hidroxicarboniletil-1,3,5-triacin-2(1H)-ona (I-0579)

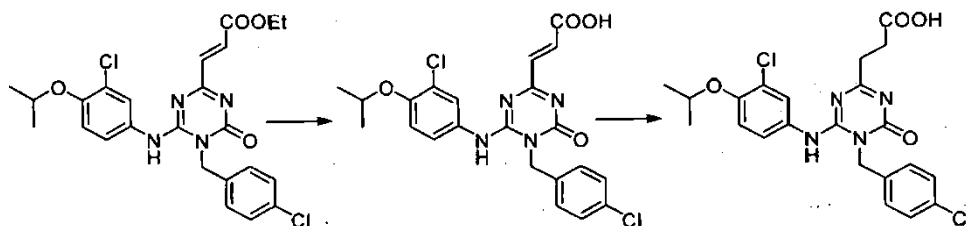
[Fórmula química 127]



- 20 Se añadieron (E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acrilato de etilo (0,063 g, 0,49 mmol) y 2 mol/l de carbonato potásico (0,682 ml, 1,364 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a una mezcla de 4-cloro-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-1,3,5-triacin-2(1H)-ona (0,15 g, 0,34 mmol), [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (22,23 mg, 0,034 mmol) y THF (3 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 7 horas. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (30 ml). El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta velocidad (0,3% de HCO_2H $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 50-80%) para dar 1-(4-clorobencil)6-(3-cloro-4-isopropoxifenilamino)-etoxicarboniletenil-1,3,5-triacin-2(1H)-ona (0,05 g, Rendimiento: 30%) como un aceite naranja claro.

- 30 1H-RMN (δ ppm TMS/ $\text{DMSO}-d_6$): 1,20-1,28 (9H, m), 4,17-4,22 (2H, m), 4,54 (1H, s a), 5,10 (2H, s a), 7,40 (8H, s a), 8,14 (1H, s), 9,77 s).

[Fórmula química 128]



Se añadió hidrato de hidróxido de litio (12,5 mg, 0,3 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilamino)-etoxicarboniletenil-1,3,5-triacin-2(1H)-ona (0,05 g, 0,1 mmol), THF (1 ml), EtOH (1 ml) y agua (0,3 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta velocidad (0,3% de HCO₂H H₂O/MeCN 40-70%) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilamino)-4-hidroxycarboniletenil-1,3,5-triacin-2(1H)-ona (27 mg, Rendimiento: 57%) como un aceite naranja claro.

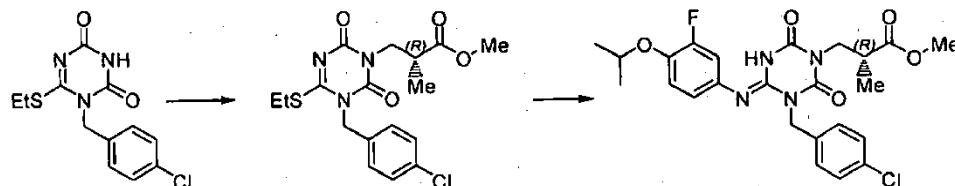
El producto intermedio obtenido se disolvió en metanol (3 ml) y se condujo mediante reducción catalítica al usar H-Cube (10% Pt-C, H₂ = 1 atm). A continuación, la mezcla se purificó mediante cromatografía de líquidos de alta velocidad (0,3% de HCO₂H H₂O/MeCN 50-80%) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilamino)-4-hidroxycarboniletenil-1,3,5-triacin-2(1H)-ona (2,3 mg, Rendimiento: 8,5%) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,36 (6H, d, J=5,7 Hz), 2,22 (1H, t, J=7,8 Hz), 2,74 (3H, s), 4,48 (1H, sept, J=5,7 Hz), 5,18 (2H, s), 6,88 (2H, s), 7,13 (1H, s), 7,30 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,4 Hz).

[Ejemplo 20*]

15 Preparación de (R)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0461)

[Fórmula química 129]



Se añadió gradualmente (R)-(-)-2-hidroxiisobutirato de 3-metilo (0,52 g, 4,4 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(etiltilio)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (1,00 g, 3,4 mmol), azodicarboxilato de di-2-metoxietilo (1,02 g, 4,4 mmol), trifetilfosfina (1,15 g, 4,4 mmol) y dioxano (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (40 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar (R)-1-(4-clorobencil)-6-(etiltilio)-3-(2-metoxicarbonilpropilo)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,98 g, Rendimiento: 74%) como un material amorfo incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,19 (3H, d, J=5,7 Hz), 1,37 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,96 (1H, m), 3,12 (2H, c, J=7,1 Hz), 3,60 (3H, s), 3,98 (1H, m), 4,21 (1H, m), 5,08 (2H, s), 7,29-7,34 (4H, m).

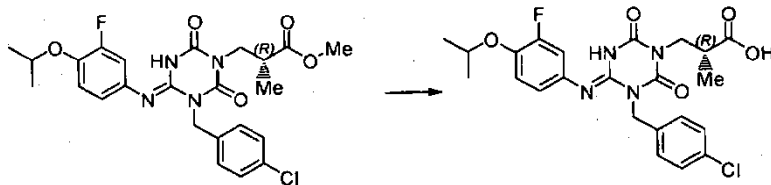
Una mezcla de (R)-1-(4-clorobencil)-6-(etiltilio)-3-(2-metoxicarbonilpropilo)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,32 g, 0,8 mmol), 3-fluoro-4-isopropoxianilina (0,20 g, 1,2 mmol), ácido acético (0,72 g, 12 mmol) y t-butanol (6) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (40 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2). El extracto se lavó con 2 mol/l de ácido clorhídrico acuoso (20 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo obtenido se precipitó mediante éter dietílico para dar (R)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (0,29 g, Rendimiento: 71%) como un polvo púrpura claro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,19 (3H, d, J=5,7 Hz), 1,37 (6H, d, J=5,7 Hz), 2,90 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,91 (1H, m), 4,10 (1H, m), 4,47 (1H, sept, J=5,7 Hz), 5,16 (2H, m), 6,49-6,62 (2H, m), 6,96 (m), 7,29-7,47 (5H, m).

[Ejemplo 21*]

Preparación de (R)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(2-hidroxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0464)

[Fórmula química 130]



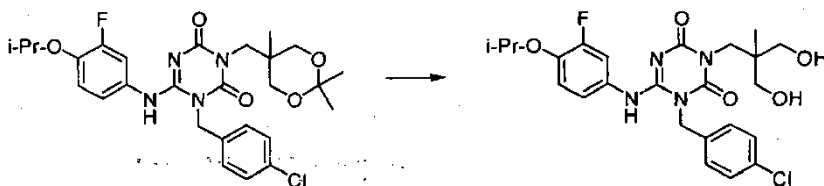
- 5 Se añadió 1 mol/l de hidróxido de litio (1,6 ml) a una mezcla de (R)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (0,26 g, 0,5 mmol) y dioxano (4 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 6 horas. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla, se ajustó con 2 mol/l de ácido clorhídrico hasta un pH de aproximadamente 3 y el sólido precipitado se separó por filtración. El sólido se secó a 40°C para dar (R)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(2-hidroxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4(1H,3H)-diona (0,21 g, Rendimiento: 84%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1,19 (3H, d, J=5,7 Hz), 1,34 (6H, d, J=5,7 Hz), 2,91 (1H, m), 3,89 (1H, m), 4,11 (1H, m), 4,44 (1H, sept, J=5,7 Hz), 5,16 (2H, s), 6,47-6,60 (2H, m), 6,93 (1H, m), 7,28-7,44 (4H, m), 7,94 (1H, s a).

[Ejemplo 22*]

- 15 Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-[2,2-di(hidroximetil)propil]-1,3,5-triacinano-2,4(1H,3H)-diona I-0274)

[Fórmula química 131]



- 20 Se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (5,49 g, 28,9 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)metil-1,3,5-triacinano-2,4(1H,3H)-diona (7,9 g, 14,44 mmol) y metanol (160 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo obtenido se precipitó mediante agua y se separó por filtración. El residuo se secó a 70°C durante 6 horas para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilamino)-3-[2,2-di(hidroximetil)propil]-1,3,5-triacinano-2,4(1H,3H)-diona (5,12 g, Rendimiento: 70%) como un polvo blanco.

1H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1,37 (6H, d, J=6,0 Hz), 3,26-3,46 (6H, m), 3,99 (2H, s), 4,48 (1H, sept, J=6,0 Hz), 5,19 (2H, s), 6,49-6,64 (2H, m), 6,99 (1H, m), 7,30-7,51 (5H, m).

- 30 Análisis elemental

Valor calculado $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClFN}_4\text{O}_5 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$,

C: 56,19, H: 5,63, Cl: 6,91, F: 3,70, N: 10,92

agua: 1,18%

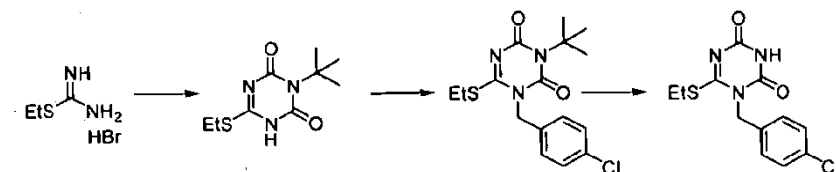
Valor medido C: 56,33, H: 5,60, Cl: 6,79, F: 3,58, N: 11,06

- 35 Determinación de agua mediante Karl Fischer: 1,02%

[Ejemplo 23*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(etiltio)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona

[Fórmula química 132]



- 5 Se añadieron isocianuro de t-butilo (1,2 ml, 10,5 mmol) y DBU (1,9 ml, 12,8 mmol) bajo enfriamiento con hielo a una mezcla de hidrobromuro de S-etilisotiurea (1,85 g, 10 mmol) y DMF (9,3 ml) y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 6 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción 1,1'-carbonildiimidazol (1,95 g, 12 mmol) y DBU (1,9 ml, 12,8 mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales. Se añadieron a la mezcla 2 mol/l de ácido clorhídrico (80 ml) bajo enfriamiento con hielo a lo largo de aproximadamente
- 10 50 minutos y el sólido precipitado se separó por filtración. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo y la mezcla se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío para dar 6-(etiltio)-3-t-butil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (1,15g, Rendimiento: 50%) como un sólido pardo claro.

1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,27 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,55 (9H, s), 3,03 (2H, c, J=7,3), 12,30 (1H, s a)

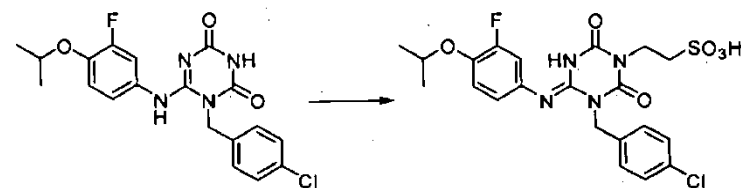
- 15 Se añadió carbonato potásico (17,97 g, 130 mmol) a una mezcla de 6-(etiltio)-3-t-butil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (22,93 g, 100 mmol), bromuro de 4-clorobencilo (22,60 g, 110 mmol) y acetonitrilo (200 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró para retirar el material insoluble. El filtrado se concentró a vacío para dar 39,9 g de 3-t-butil-1-(4-clorobencil)-6-(etiltio)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona en bruto como un aceite pardo claro. Se añadió ácido trifluoroacético (100 ml) bajo enfriamiento con hielo al producto en bruto obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar residuo en bruto. El residuo se precipitó para dar 1-(4-clorobencil)-6-(etiltio)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona
- 20 (29,03 g, Rendimiento: 97%) como un sólido pardo claro.

1H-RMN (δ ppm TMS/d₆-DMSO): 1,25 (3H, t, J=7,3 Hz), 3,08 (2H, c, J=7,3 Hz), 5,02 (2H, s), 7,30-7,33 (2H, m), 7,39-7,42 (2H, m), 11,61 (1H, s).

[Ejemplo 24*]

- 25 Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-sulfoetilo)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0654)

[Fórmula química 133]



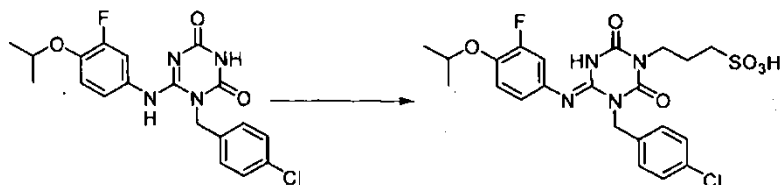
- 30 Se añadió carbonato de cesio (105 mg, 0,321 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (100 mg, 0,247 mmol) y DMF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Además, se añadió a la mezcla sal sódica de ácido 2-bromoetanosulfónico (62,5 mg, 0,296 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 120°C durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción 1 mol/l de ácido clorhídrico acuoso para acidificar. La mezcla resultante se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografías de líquidos a alta velocidad (0,3% de HCO₂H H₂O/MeCN 40-70%) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-sulfoetilo)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (22 mg, Rendimiento: 17%) como un sólido pardo claro.
- 35

1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,26 (6H, d, J=6,1 Hz), 2,62-2,67 (2H, m), 3,93-3,99 (2H, m), 4,54 (1H, sept, J=6,1 Hz), 5,17 (2H, s), 6,90 (1H, m), 7,07-7,12 (2H, m), 7,35-7,42 (4H, m).

- 40 [Ejemplo 25*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(3-sulfopropilo)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0645)

[Fórmula química 134]



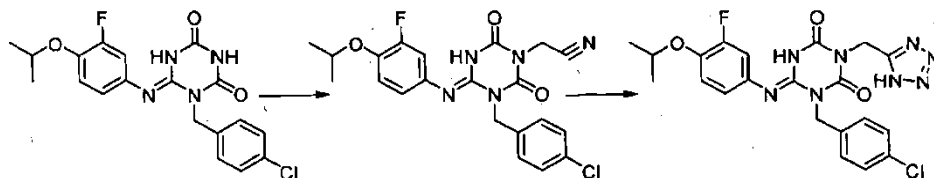
- 5 Se añadió terc-butóxido potásico (83 mg, 0,741 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-1,3,5-triacinano-(1H, 3H)-2,4-diona (200 mg, 0,494 mmol) y DMF (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Además, se añadió 1,3-propanosulfona (91 mg, 0,741 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 2 horas. Se añadió a la mezcla de reacción 4 mol/l de cloruro de hidrógeno en dioxano (20 ml) para acidificar. La mezcla se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó mediante
- 10 cromatografía de líquidos a alta velocidad (0,3% de HCO₂H H₂O/MeCN 40-70%). El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(3-sulfopropilo)-1,3, 5-triacinano-2,4-diona (96 mg, Rendimiento: 37%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,26 (6H, d, J=6,1 Hz), 1,81 (2H, m), 2,35-2,40 (2H, m), 3,70-3,74 (2H, m), 4,54 (1H, sept, J=6,1 Hz), 5,19 (2H, s), 6,90 (1H, m), 7,07-7,13 (2H, m), 7,34-7,42 (4H, m).

15 [Ejemplo 26*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(5-tetrazolilmetil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-1297)

[Fórmula química 135]



- 20 Se añadió carbonato potásico (0,54 g, 3,9 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-1,3,5-triacinano-2,4(1H,3H)-diona (1,214 g, 3 mmol), 2-bromoacetronitrilo (0,4 g, 3,3 mmol) y DMF (6 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. Se añadió agua (150 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml). El extracto se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice
- 25 (acetato de etilo/hexano). El residuo obtenido se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-cianometil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (0,78 g, Rendimiento: 59%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,37 (6H, d, J=6,1 Hz), 4,47 (1H, sept, J=6,1 Hz), 4,69 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,49 (1H, m), 6,59 (1H, m), 6,99 (1H, m), 7,32 (2H, d, J=6,6 Hz), 7,49 (2H, d, J=6,6 Hz), 7,74 (1H, s).

- 30 Se añadió azida sódica (73,2 mg, 1,13 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-cianometil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (0,10g, 0,23 mmol), cloruro amónico (84 mg, 1,58 mmol) y DMF (2 ml) y la mezcla se agitó a 95°C durante 2 horas. Se añadió agua (150 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml). El extracto se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC y el residuo obtenido se precipitó mediante éter
- 35 etílico para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(5-tetrazolilmetil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (60 mg, Rendimiento: 55%) como un polvo incoloro.

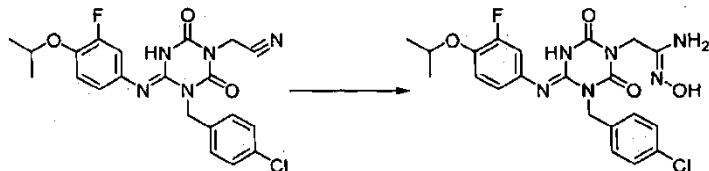
1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,27 (6H, d, J=5,9 Hz), 4,59 m), 5,15-5,27 (4H, m), 6,60 (1H, s a), 7,00-7,45 (7H, m), 9,44 (1H, ms a).

[Ejemplo 27*]

40

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-amino-2-hidroxiiminoetil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0599).

[Fórmula química 136]



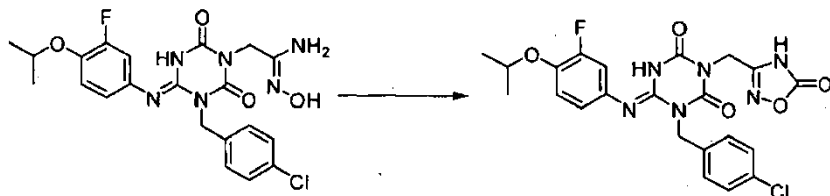
- 5 Se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (43,8 mg, 0,631 mmol) bajo enfriamiento con hielo a una mezcla de metóxido sódico (34,1 mg, 0,63 mmol) y metanol (2 ml). Después de que la mezcla se neutralizara, se añadió 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-cianometil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (0,14 g, 0,315 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadió agua (150 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml). El extracto se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante éter etílico para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-amino-2-hidroxiiminoetil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (91 mg, Rendimiento: 61%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,27 (6H, d, J=5,9 Hz), 4,34 (2H, s a), 4,58 (1H, m), 5,25 (2H, s a), 5,43 (2H, s a), 7,00-7,45 (7H, m), 8,99 (1H, s a), 9,28 (1H, s a).

- 15 [Ejemplo 28*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0601)

[Fórmula química 137]



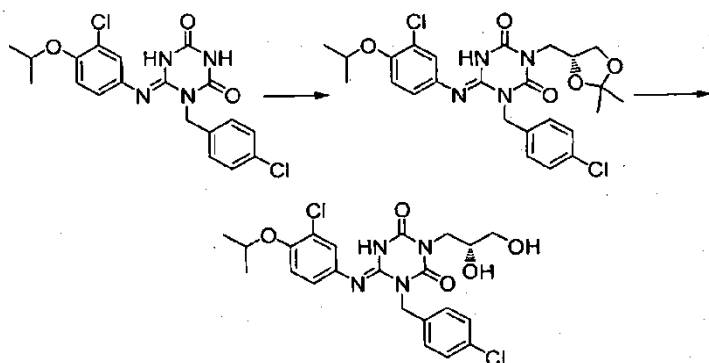
- 20 Se añadió clorocarbonato de etilo (20 mg, 0,19 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-amino-2-hidroxiiminoetil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (80 mg, 0,17 mmol) y piridina (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Además, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 horas. La mezcla de reacción resultante se purificó mediante cromatografía de líquidos a alta velocidad (0,3% de HCO₂H H₂O/MeCN 40-70%) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (20 mg, Rendimiento: 24%) como un material amorfo incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,27 (6H, d, J=5,9 Hz), 4,60 (1H, sept, J=5,9 Hz), 4,86 (2H, s), 5,27 (2H, s), 7,00-7,50 (7H, m), 9,44 (1H, s a), 12,48 (1H, s a).

[Ejemplo 29*]

- 30 Preparación de (R)-1-(4-clorobencil)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2,3-dihidropropilo)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0638)

[Fórmula química 138]



Una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (300 mg, 0,712 mmol), (S)-4-(bromometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (222 mg, 1,14 mmol), terc-butóxido potásico (176 mg, 1,57 mmol) y DMF (6 ml) se agitó a 60°C durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar (R)-1-(4-clorobencil)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-3-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-1,3,5-triacinano-2,4-diona (116 mg, Rendimiento: 30%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,23-1,32 (12H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 3,94-3,98 (2H, m), 4,24-4,26. (1H, m), 4,64 s a), 5,25 (2H, s), 7,16-7,25 (2H, m), 7,38-7,47 (5H, m), 9,30 (1H, s).

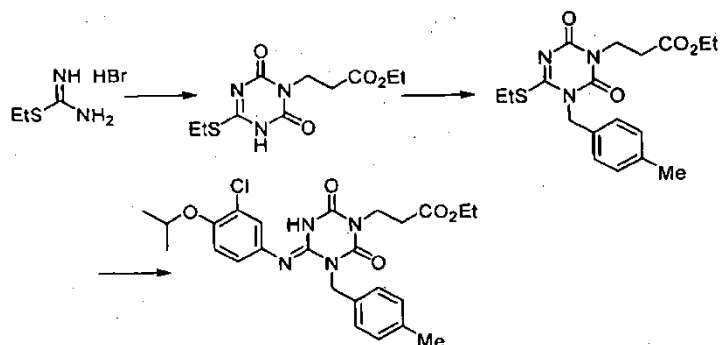
Se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (59 mg, 0,31 mmol) a una solución de (R)-1-(4-clorobencil)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-3-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-1,3,5-triacinano-2,4-diona (110 mg, 0,205 mmol) en metanol (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante diclorometano y hexano para dar (R)-1-(4-clorobencil)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2,3-dihidroxipropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (88 mg, Rendimiento: 86%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,28 (6H, d, J=5,6 Hz), 3,68-3,84 (4H, m), 4,54 (1H, s a), 4,73 (1H, s a), 5,25 (2H, s), 7,16-7,25 (2H, m), 7,38-7,46 (5H, m), 9,23 (1H, s).

[Ejemplo 30*]

Preparación de 6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-etoxicarboniletilo)-1-(4-metilbencil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0866)

[Fórmula química 139]



Se añadieron 6-isocianatocaproato de etilo (4,48 ml, 34,0 mmol) y DBU (5,13 ml, 34,0 mmol) bajo enfriamiento con hielo a una mezcla de hidrobromuro de S-etilisotiurea (6,00 g, 32,4 mmol) y DMF (30 ml) y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 5 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción 1,1'-carbonildiimidazol (6,31 g, 38,9 mmol) y DBU (7,33 ml, 49,0 mmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 2 mol/l de ácido clorhídrico (96 ml) a la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo a lo largo de 15 minutos y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro. El extracto se concentró a vacío para dar 6-(etiltio)-3-(2-etoxicarboniletilo)-1,3,5-triacinano-2,4-(1H,3H)-diona (7,86 g, Rendimiento: 89%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,67 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,16 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,07-4,17 (4H, m).

5 Se añadió carbonato potásico (3,03 g, 22,0 mmol) a la mezcla de 6-(etiltio)-3-(2-etoxicarboniletilo)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (4,00 g, 14,6 mmol), bromuro de 4-metilbencilo (3,25 g, 17,6 mmol) y acetonitrilo (80 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se separó por filtración para retirar el material insoluble y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 6-(etiltio)-3-(2-etoxicarboniletilo)-1-(4-metilbencil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (5.10 g, Rendimiento: 92%) como un sólido amarillo claro.

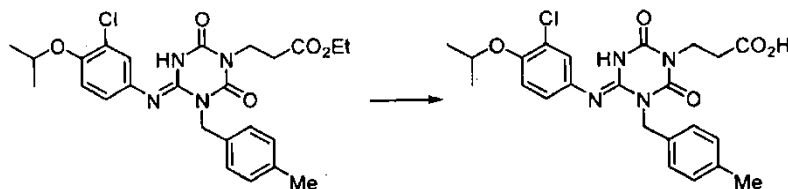
10 1H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,35 (3H, s), 2,71 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,21 (2H, c, J = 7,4 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,24 (2H, t, J = 7,3 Hz), 5,09 (2H, s), 7,16 (4H, d, J = 8,2 Hz), 7,23 (4H, d, J = 8,2 Hz).

15 Una mezcla de 6-(etiltio)-3-(2-etoxicarboniletilo)-1-(4-metilbencil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (398 mg, 1,05 mmol), 3-cloro-4-isopropoxianilina (294 mg, 1,58 mmol), ácido acético (0,905 ml) y t-butanol (4 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. Se añadió a la mezcla de reacción bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-etoxicarboniletilo)-1-(4-metilbencil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (393 mg, Rendimiento: 74%) como un sólido rosa claro. 1H-RMN (δ ppm TMS/ DMSO-d_6): 1,13-1,20 (3H, m), 1,28 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,28 (3H, s), 2,55 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,33-3,39 (2H, m), 3,98-4,06 (2H, m), 4,60-4,62 (1H, m), 5,21 (2H, s), 20 7,12-7,23 (6H, m), 7,41-7,46 (1H, m), 9,26 (1H, s a).

[Ejemplo 31*]

Preparación de 6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxicarboniletilo)-1-(4-metilbencil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0896)

[Fórmula química 140]



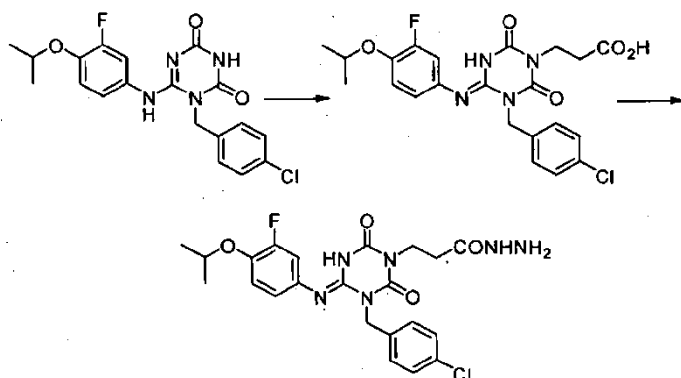
30 Se añadió 1 mol/l de hidróxido de litio (2,4 ml) a una mezcla de 6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-etoxicarboniletilo)-1-(4-metilbencil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (371 mg, 0,741 mmol), metanol (2 ml) y THF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró. Se añadieron 2 mol/l de ácido clorhídrico (1,3 ml) a la mezcla de reacción. El material cristalino precipitado se separó por filtración y el residuo se precipitó mediante acetato de etilo/hexano para dar 6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxicarboniletilo)-1-(4-metilbencil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (247 mg, Rendimiento: 71%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/ DMSO-d_6): 1,28 (6H, d, J = 5,8 Hz), 2,28 (3H, s), 2,49-2,52 (2H, m), 3,93-3,95 (2H, m), 4,59-4,62 (1H, m), 5,19 (2H, s), 7,12-7,23 (7H, m).

[Ejemplo 32*]

35 Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidracinecarboniletilo)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0644)

[Fórmula química 141]



5 Se añadió terc-butóxido potásico (1,331 g, 11,86 mmol) a temperatura ambiente a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (2 g, 4,94 mmol) y DMF (30 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Además, se añadió acrilato de metilo (1,074 ml, 11,86 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 1,5 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción terc-butóxido potásico (0,554 g, 4,94 mmol) y acrilato de metilo (0,448 ml, 4,94 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas. Se añadió agua (0,5 ml) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se añadieron al residuo resultante 2 mol/l de ácido clorhídrico acuoso (80 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroforno). El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxycarboniletil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (1,64 g, Rendimiento: 70%) como un sólido incoloro.

15 ¹H-RMN (δ ppm TMS / CDCl₃): 1,37 (6H, d, J=6,1 Hz), 2,71 (2H, t, J=7,2 Hz), 4,16 (2H, t, J=7,2 Hz), 4,47 (1H, sept, J=6,1 Hz), 5,17 (2H, s), 6,50 (1H, d a, J=8,8 Hz), 6,60 (1H, d a, 11,1 Hz), 6,97 (1H, t, J=8,8Hz), 7,31 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,48 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,57 (1H, s a).

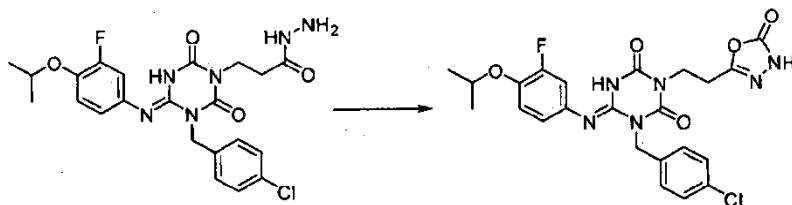
20 Se añadió monohidrato de hidracina (0,015 g, 0,21 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxycarboniletil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (300 mg, 0,629 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (287 mg, 0,755 mmol), trietilamina (0,13 ml, 0,94 mmol) y DMF (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió a agua (200 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (300 ml). El extracto se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de líquidos a alta velocidad (0,3% de HCO₂H H₂O/MeCN 40-70%). El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidracinycarboniletil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (184 mg, Rendimiento: 60%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS / CDCl₃): 1,31 (6H, m), 2,55 (4H, m), 4,08 (2H, m), 4,42 (1H, m), 5,16 (1H, m), 6,48 (2H, m), 6,90 (2H, m), 7,28 (2H, m), 7,40 (1H, m).

30 [Ejemplo 33*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0646)

[Fórmula química 142]



35

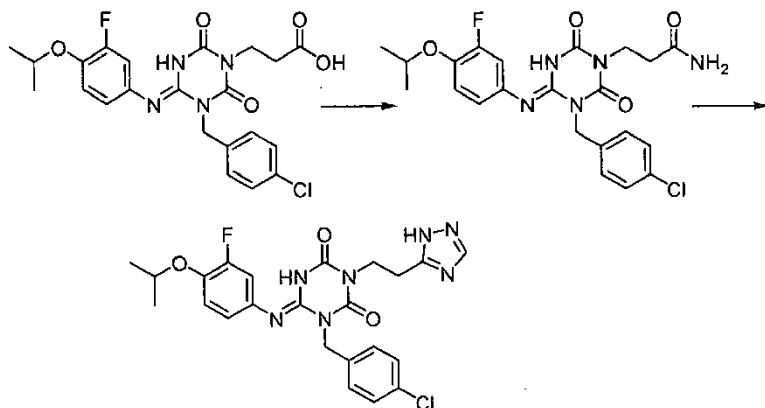
5 Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (53,3 mg, 0,329 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidracinocarbonilet)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (134,6 mg, 0,274 mmol) y DMF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se añadió a agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). El extracto se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (113 mg, Rendimiento: 80%) como un polvo incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1,37 (6H, d, J=6,1 Hz), 2,89 (2H, m), 4,16 (2H, m), 4,48 (1H, sept, J=6,0 Hz), 5,16 (2H, s), 6,49-6,62 (2H, m), 6,98 (1H, t, J=9,0 Hz), 7,31-7,48 (4H, m), 8,00-8,40 (1H, m).

10 [Ejemplo 34*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-[2-(1,2,4-triazol-5-il)etil]-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0672)

[Fórmula química 143]



15 Se añadieron cloruro amónico (0,385 g, 7,20 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,011 g, 6,60 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,073 g, 0,600 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,265 g, 6,60 mmol) y trietilamina (0,998 ml, 7,20 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxicarbonilet)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (2,86 g, 6 mmol) y DMF (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml). El extracto se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-carbamioetil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (2,29 g, Rendimiento: 84%) como un sólido incoloro.

20 1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO- d_6): 1,28 (6H, d, J=6,1 Hz), 2,34 (2H, t, J=7,6 Hz), 3,90 (2H, t, J=7,6 Hz), 4,55 (1H, m), 5,22 (2H, s a), 6,50 (1H, s a), 6,84 (s a), 7,00-7,40 (7H, m), 9,25 (1H, s a)

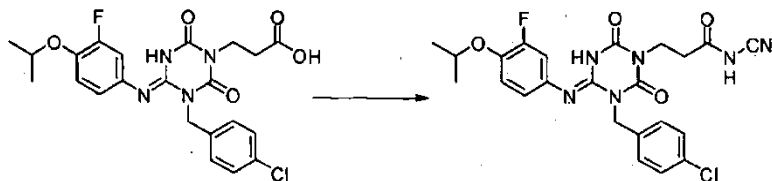
25 Una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-carbamioetil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (150 mg, 0,315 mmol) y dimetilacetil de N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a 80°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadieron al residuo ácido acético (1 ml) y monohidrato de hidracina (0,046 ml, 0,944 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (200 ml \times 2). El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-[2-(1,2,4-triazol-5-il)etil]-1,3,5-triacinano-2,4-diona (75,3 mg, Rendimiento: 48%) como un polvo incoloro.

30 1H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1,37 (6H, d, J=6,3 Hz), 3,20 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,24 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,47 (1H, sept, J=5,9 Hz), 5,14 (2H, s), 6,48-6,52 (1H, m), 6,59 (1H, dd, J=11,7, 2,6 Hz), 6,97 (1H, t, 8,5 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,78-7,89 m), 11,2 s a).

35 [Ejemplo 35*]

40 Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-[2-(cianocarbamoil)etil]-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0758)

[Fórmula química 144]



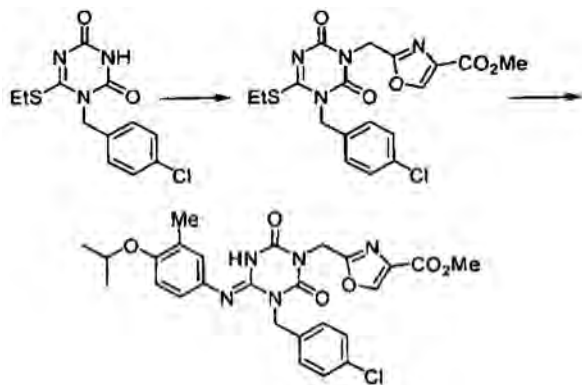
5 Se añadió clorocarbonato de metilo (0,063 ml, 0,755 mmol) bajo enfriamiento con hielo a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxicarboniletil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (300 mg, 0,629 mmol), trietilamina (0,105 ml, 0,755 mmol) y DMF (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas. Se añadieron a la mezcla sal monosódica de cianamida (121 mg, 1,89 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (23 mg, 0,19 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml). El extracto se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de líquidos a alta velocidad (0,3% de HCO₂H H₂O/MeCN 40-70%) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-[2-(cianocarbamoil)etil]-1,3,5-triacinano-2,4-diona (20 mg, Rendimiento: 6%) como un sólido incoloro.

15 1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,26 (6H, d, J=5,8 Hz), 2,50 (2H, m), 3,93-3,97 (2H, m), 4,42-4,64 (1H, m), 5,06, 5,23 (2H, s), 6,43-6,60 (1H, m), 7,01-7,10 (2H, m), 7,28-7,43 (4H, m), 9,26 (1H, s).

[Ejemplo 36*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(4-metoxicarbonil-2-oxazolil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0780)

[Fórmula química 145]



20 Se añadieron carbonato potásico (167 mg, 1,21 mmol) y 2-(clorometil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (212 mg, 1,21 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(etiltilio)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (300 mg, 1,01 mmol) y DMF (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml). El extracto se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío para dar 1-(4-clorobencil)-6-(etiltilio)-3-(4-metoxicarbonil-2-oxazolil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (520 mg) como un producto en bruto amorfo amarillo.

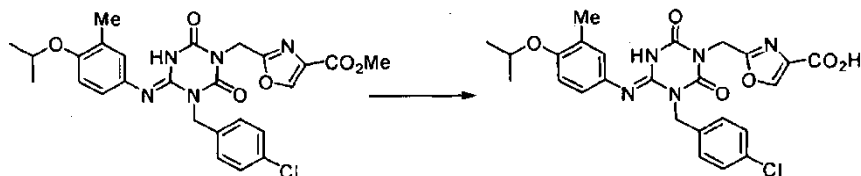
30 Se añadieron 3-metil-4-isopropoxianilina (248 mg, 1,5 mmol), alcohol t-butílico (8 ml) y ácido acético (0,86 ml) a la 1-(4-clorobencil)-6-(etiltilio)-3-(4-metoxicarbonil-2-oxazolil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona en bruto obtenida y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). El extracto se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(4-metoxicarbonil-2-oxazolil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (535 mg, Rendimiento: 99%) como un material amorfo incoloro.

35 1H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,31, 1,35 (6H, d, J=6,1 Hz), 2,15, 2,20 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,47 (1H, sept, J=6,1 Hz), 5,17, 5,19, 5,23, 5,32 (4H, m), 6,57-6,63 (2H, m), 6,82-6,88 (1H, m), 7,28-7,34 (2H, m), 7,45-7,53 (2H, m), 8,17 (1H, s).

[Ejemplo 37*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(4-hidroxicarbonil-2-oxazolil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0800)

[Fórmula química 146]



5

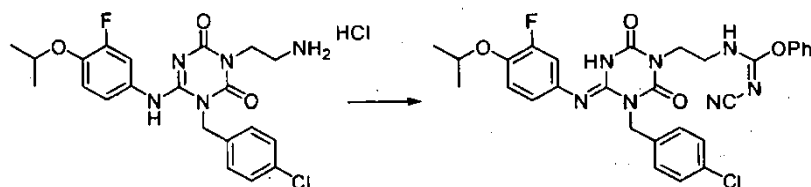
Se añadieron 4 mol/l de hidróxido de litio (0,722 ml) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(4-metoxicarbonil-2-oxazolil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (520 mg, 0,963 mmol), metanol (5 ml) y agua (2,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua (100 ml) y 2 mol/l de ácido clorhídrico (10 ml) a la mezcla y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (300 ml). El extracto se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(4-hidroxicarbonil-2-oxazolil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (370 mg, Rendimiento: 73%) como un sólido incoloro.

10 1H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1,35 (6H, d, $J=5,9$ Hz), 2,19 (3H, s), 4,47 (1H, sept, $J=5,9$ Hz), 5,20 (2H, s), 5,20 (2H, s), 6,64-6,81 (3H, m), 7,31-7,59 (4H, m), 8,26 (1H, s).

[Ejemplo 38*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(4-cianoimino-4-fenoxi-3-isobutil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0652)

20 [Fórmula química 147]



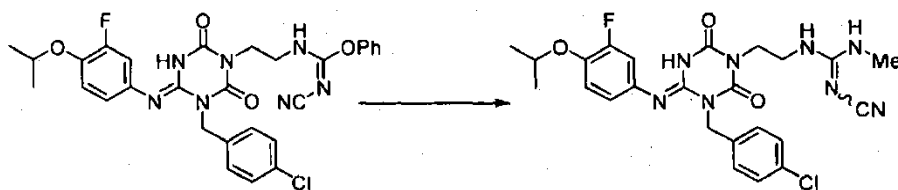
Se añadieron trietilamina (0,126 ml, 0,908 mmol) y N-cianocarbonimidato de difenilo (216 mg, 0,908 mmol) a una mezcla de hidrocloreto de 3-(2-aminoetil)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (200 mg, 0,413 mmol) y éter etílico (8 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(4-cianoimino-4-fenoxi-3-azabutil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (170 mg, Rendimiento: 70%) como un sólido incoloro.

25 1H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1,40 (6H, d, $J=6,0$ Hz), 3,70 (2H, m), 4,07 (2H, m), 4,49 (1H, sept, $J=6,0$ Hz), 5,17 (2H, s), 6,47-6,61 (1H, m), 6,94 (1H, t, $J=8,7$ Hz), 7,16-7,20 (4H, m), 7,30-7,46 (4H, m), 7,79 (1H, m), 8,25 (1H, s).

30 [Ejemplo 39*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(4-cianoimino-4-metilamino-3-azabutil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0653)

[Fórmula química 148]



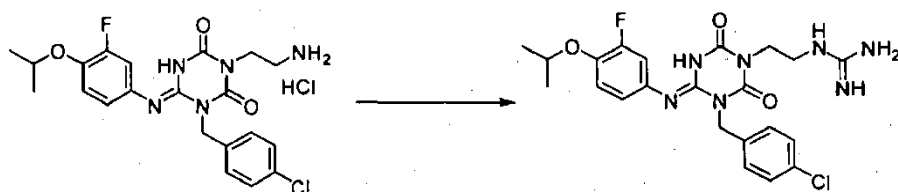
Se añadieron 2 mol/l de metilamina en THF (1,964 ml, 3,93 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(4-cianoimino-4-fenoxi-3-azabutil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (155 mg, 0,262 mmol), 2-propanol (2 ml) y acetato de etilo (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(4-cianoimino-4-metilamino-3-azabutil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (135 mg, Rendimiento: 98%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1,37 (6H, d, $J=5,9$ Hz), 2,71-2,84 (3H, m), 3,47-3,56 (2H, m), 4,01-4,16 (2H, m), 4,48 (1H, sept, $J=5,9$ Hz), 5,18-5,27 (2H, m), 5,40-5,46 (1H, m), 6,57-6,68 (1H, m), 6,80-7,02 (2H, m), 7,32 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,49 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,73 (1H, s a).

[Ejemplo 40*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(4-imino-4-amino-3-azabutil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0659)

15 [Fórmula química 149]



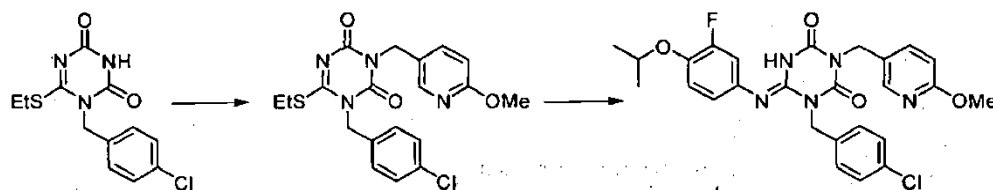
Se añadieron diisopropiletilamina (0,270 ml, 1,548 mmol) e hidrocloreto de 1-carboxiimidato de 1H-pirazol (136 mg, 0,929 mmol) a una mezcla de hidrocloreto de 3-(2-aminoetil)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (150 mg, 0,31 mmol) y DMF (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). El extracto se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de líquidos a alta velocidad (0,3% de HCO_2H $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 40-70%). El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(4-imino-4-amino-3-azabutil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (96 mg, Rendimiento: 63%) como un sólido de color carne.

1H-RMN (δ ppm TMS/ $\text{DMSO}-d_6$): 1,22 (6H, d, $J=6,1$ Hz), 3,19 (2H, m), 3,70 (2H, t, $J=6,25$ Hz), 4,35 (1H, sept, $J=5,9$ Hz), 5,09 (2H, s), 6,65-6,68 (1H, m), 6,84 (1H, t, $J=9,0$ Hz), 7,07 (1H, dd, $J=14,3, 2,4$ Hz), 7,17 (2H, s a), 7,30-7,38 (4H, m), 7,59 (1H, m).

[Ejemplo 41*]

30 Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(6-metoxi-3-piridil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0641)

[Fórmula química 150]



Se añadió gradualmente azodicarboxilato de di-2-metoxietilo (0,57 g, 2,18 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(etiltilio)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,5 g, 1,68 mmol), (6-metoxi-3-piridil)metanol (0,3 g, 2,18 mmol), trifenilfosfina (0,57 g, 2,18 mmol) y dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml). El extracto se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(etiltilio)-3-(6-metoxi-3-piridil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (0.64 g, Rendimiento: 91%) como un material amorfo incoloro.

1H-RMN (8 ppm TMS/CDCl₃): 1,40 (3H, t, J=7,2 Hz), 3,25 (2H, c, J=7,4 Hz), 3,96 (3H, s), 5,06 (2H, s), 5,11 (2H, s), 6,73 (1H, d, J=8,66 Hz), 7,29-7,38 (4H, m), 7,82 (1H, dd, J=8,4, 2,4 Hz), 8,39 (1H, m).

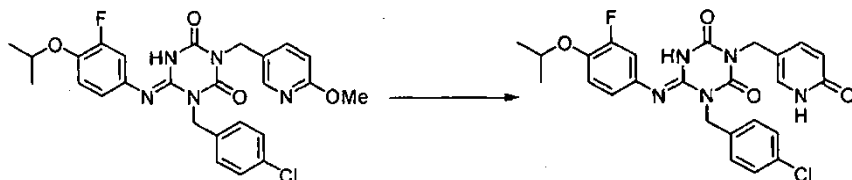
La mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(etiltilio)-3-(6-metoxi-3-piridil)metil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,32 g, 0,76 mmol), 3-fluoro-4-isopropoxianilina (0,19 g, 1,15 mmol), t-butanol (6,4 ml) y ácido acético (0,66 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). El extracto se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El extracto se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo resultante se precipitó mediante hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(6-metoxi-3-piridil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (0,33 g, Rendimiento: 82%) como un polvo incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,37 (6H, d, J=6,1 Hz), 3,93 (3H, s), 4,74(1H, sept, J=6,1 Hz), 4,93 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,47 (1H, m), 6,58 (1H, m), 6,70 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,96 (1H, t, J=8,8 Hz), 7,29-7,49 (4H, m), 7,71 (1H, m), 8,30 (1H, m).

[Ejemplo 42*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(6-oxo-1,6-dihidro-3-piridil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0649)

[Fórmula química 151]



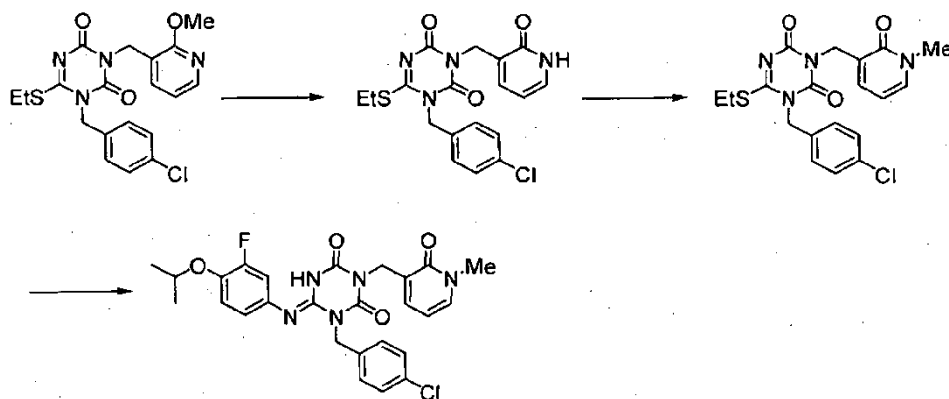
Una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(6-metoxi-3-piridil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (245 mg, 0,466 mmol), yoduro sódico (209 mg, 1,397 mmol), acetonitrilo (5 ml) y clorotrimetilsilano (0,179 ml, 1,397 mmol) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). El extracto se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(6-oxo-1,6-dihidro-3-piridil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (237 mg, Rendimiento: 99%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,26 (6H, d, J=6,0 Hz), 4,62 (3H, m), 5,22 (2H, m), 6,26 (1H, d, J=9,3 Hz), 7,05-7,15 (2H, m), 7,31-7,42 (5H, m), 9,31 (1H, m), 11,5 (1H, m).

[Ejemplo 43*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0689)

[Fórmula química 152]



Una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(etil-tio)-3-(2-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridil)metil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (340 mg, 0,812 mmol), yoduro sódico (365 mg, 2,44 mmol), clorotrimetilsilano (0,311 ml, 2,44 mmol) y acetonitrilo (14 ml) se agitó a 100°C durante 1 hora. Se añadió hidrogenosulfato sódico acuoso al 10% a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y THF. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(etil-tio)-3-(2-oxo-1,2-dihidro-3-piridil)metil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (260 mg, Rendimiento: 79%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,28 (3H, t, J=7,6 Hz), 3,13 (2H, c, J=7,6 Hz), 4,70 (2H, s), 5,09 (2H, s), 6,14 (1H, t, J=6,8 Hz), 7,20 (1H, d, J=6,0 Hz), 7,31 (1H, d, J=6,0 Hz), 7,37-7,43 (4H, m), 11,71 (1H, s).

Una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(etil-tio)-3-(2-oxo-1,2-dihidro-3-piridil)metil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (150 mg, 0,370 mmol), hidruro sódico al 60% (21 mg, 0,52 mmol), éster metílico de ácido trifluorometanosulfónico (0,049 ml, 0,45 mmol) y DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió ácido cítrico acuoso al 10% a la mezcla y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(etil-tio)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridil)metil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (130 mg, Rendimiento: 84%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,28 (3H, t, J=7,6 Hz), 3,13 (2H, c, J=7,6 Hz), 3,46 (3H, s), 4,72 (2H, s), 5,09 (2H, s), 6,17 (1H, t, J=6,8 Hz), 7,20 (1H, d, J=6,0 Hz), 7,37-7,43 (4H, m), 7,63 (1H, d, J=6,0 Hz).

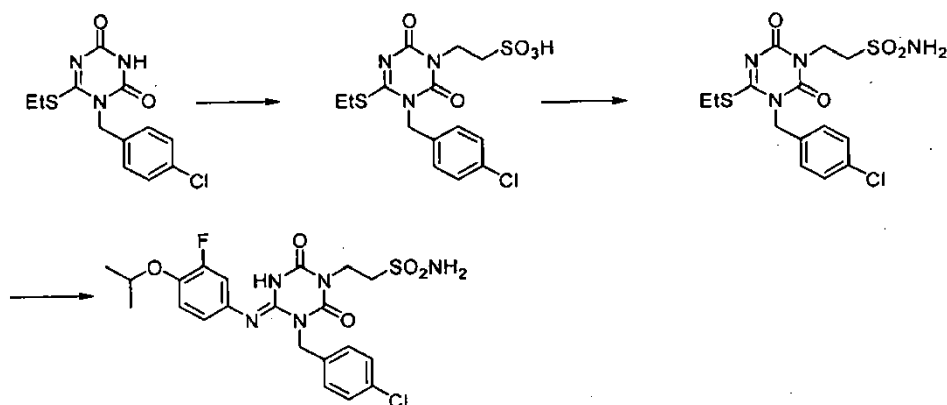
Una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(etil-tio)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridil)metil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (125 mg, 0,298 mmol), 3-fluoro-4-isopropoxianilina (76 mg, 0,45 mmol), ácido acético (0,256 ml) y t-butanol (2,4 ml) se calentó a reflujo durante 9 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de líquidos a alta velocidad (0,3% de HCO₂H H₂O/MeCN 40-70%) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (50 mg, Rendimiento: 32%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,27 (6H, d, J=5,6 Hz), 3,45 (3H, s), 4,57 (1H, s a), 4,68 (2H, s), 5,24 (2H, s a), 5,09 (2H, s), 6,17 (1H, t, J=6,8 Hz), 7,11-7,14 (3H, m), 7,42 (4H, s a), 7,62 (1H, d, J=6,0 Hz).

[Ejemplo 44*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-sulfamoiletil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0693)

[Fórmula química 153]



5 Se añadieron carbonato de cesio (1094 mg, 3,36 mmol) y sal sódica de ácido 2-bromoetanosulfónico (709 mg, 3,36 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(etilthio)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (500 mg, 1,679 mmol) y N-metil-2-pirrolidona (2,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 140°C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. Se añadieron 2 mol/l de ácido clorhídrico acuoso (2,5 ml) a la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía de líquidos a alta velocidad (0,3% de HCO₂H H₂O/MeCN 40-70%) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(etilthio)-3-(2-sulfoetil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (120 mg, Rendimiento: 18%) como un material amorfo amarillo claro.

1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,04, 1,24 (3H, t, J=7,0 Hz), 2,63-2,72 (2H, m), 3,09, 3,42 (2H, c, J=7,0 Hz), 3,91-4,03 (2H, m), 4,83 (2H, s), 7,35-7,38 (4H, m), 11,7 (1H, s).

10 Se añadió oxicloriguro de fósforo (2,5 ml) a 1-(4-clorobencil)-6-(etilthio)-3-(2-sulfoetil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (120 mg, 0,296 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en dioxano (5 ml). La solución de dioxano del residuo se añadió gradualmente a 0,5 mol/l de amoníaco en dioxano (5,9 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material insoluble precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío.

15 El residuo resultante se purificó mediante HPLC para dar 1-(4-clorobencil)-6-(etilthio)-3-(2-sulfamoiletil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (7,4 mg, Rendimiento: 6%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,37 (3H, t, J=7,5 Hz), 3,22 (2H, c, J=7,5 Hz), 3,48-3,51 (2H, m), 4,43-4,49 (2H, m), 5,12 (1H, s), 5,20 (2H, s), 7,25-7,35 (4H, m).

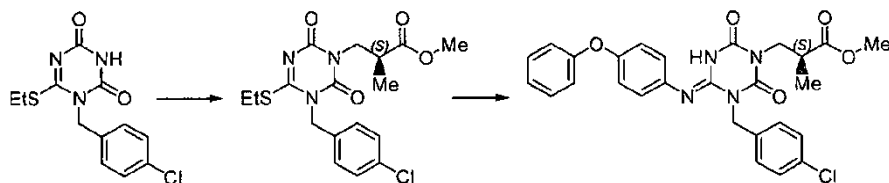
20 Una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(etilthio)-3-(2-sulfamoiletil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (6,9 mg, 0,017 mmol), 3-fluoro-4-isopropoxianilina (4,33 mg, 0,026 mmol), t-butanol (1 ml) y ácido acético (0,015 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. La reacción se purificó mediante cromatografía de líquidos a alta velocidad (0,3% de HCO₂H H₂O/MeCN 40-70%) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-sulfamoiletil)-1,3,5-triacino-2,4-diona (5 mg, Rendimiento: 57%) como un sólido incoloro.

25 1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,25 (6H, d, J=5,8 Hz), 3,19-3,26 (2H, m), 4,06-4,12 (2H, m), 4,50 (1H, sept, J=5,8 Hz), 5,17 (2H, s), 6,83-7,38 (9H, m).

[Ejemplo 45]

Preparación de (S)-1-(4-clorobencil)-3-(2-metoxicarbonilpropilo)-6-(4-fenoxi-fenilimino)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0989)

[Fórmula química 154]



30 Se añadió azodicarboxilato de di-2-metoxietilo (5,62 g, 24 mmol) a lo largo de 10 minutos a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(etilthio)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (5,96 g, 20 mmol), trifenilfosfina (6,29 g, 24 mmol), (S)-2-hidroxi-butirato de 3-metilo (2,84 g, 24 mmol) y dioxano (40 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (250 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (250 ml). El extracto se lavó con salmuera (250 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de

35

etilo/hexano). El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar (S)-1-(4-clorobencil)-6-(etiltio)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (6,0 g, Rendimiento: 75%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1,19 (3H, d, J=5,7 Hz), 1,37 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,96 (1H, m), 3,12 (2H, c, J=7,1 Hz), 3,60 (3H, s), 3,98 (1H, m), 4,21 (1H, m), 5,08 (2H, s), 7,29-7,34 (4H, m).

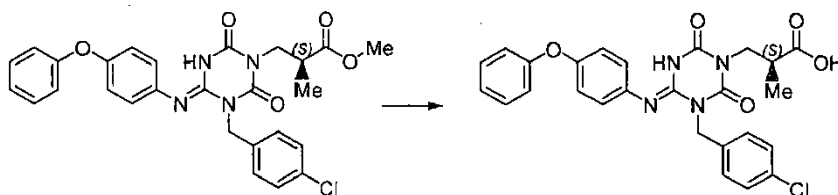
- 5 Una mezcla de (S)-1-(4-clorobencil)-6-(etiltio)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,279 g, 0,7 mmol), 4-fenoxianilina (0,194 g, 1,05 mmol), ácido acético (0,6 ml) y t-butanol (6 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (150 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml). El extracto se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar (S)-1-(4-clorobencil)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-6-(4-fenoxifenilimino)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (0,34 g, Rendimiento: 93%) como un material amorfo pardo claro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1,19 (3H, d, J=7,1 Hz), 2,90 (1H, m), 3,61 (3H, s), 3,90 (1H, m), 4,12 (1H, m), 5,15 (1H, d, J=14,3 Hz), 5,23 (1H, d, J=14,3 Hz), 6,80 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,01-7,40 (10H, m), 7,50 (2H, d, J=8,5 Hz).

[Ejemplo 46]

- 15 Preparación de (S)-1-(4-clorobencil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil)-6-(4-fenoxifenilimino)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0991)

[Fórmula química 155]



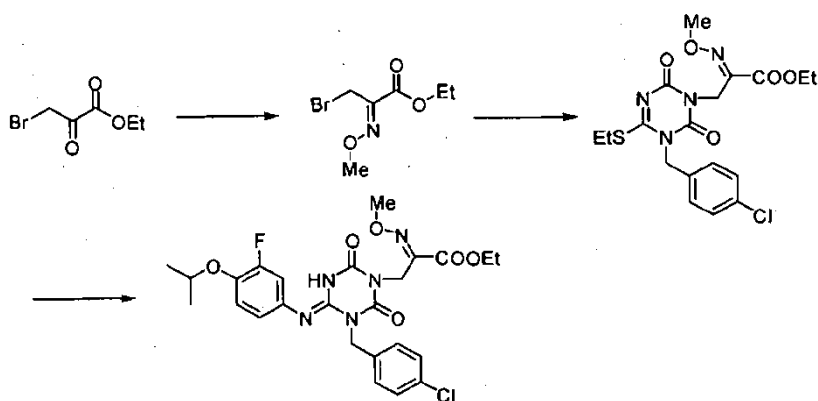
- 20 Se añadieron 4 mol/l de hidróxido de litio (0,75 ml) a una mezcla de (S)-1-(4-clorobencil)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-6-(4-fenoxifenilimino)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (0,313 g, 0,6 mmol), metanol (1 ml) y THF (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 1 hora. Se añadieron a la mezcla de reacción agua (100 ml) y 2 mol/l de ácido clorhídrico (2 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml). El extracto se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar (S)-1-(4-clorobencil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil)-6-(4-fenoxifenilimino)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (0,29 g, Rendimiento: 95%) como un polvo pardo claro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1,20 (3H, d, J=6,6 Hz), 2,95 (1H, m), 3,90 (1H, m), 4,10 (1H, m), 5,19 (2H, s), 6,79 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,98-7,36 (9H, m), 7,47 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,80 (1H, s).

[Ejemplo 47*]

- 30 Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-etoxicarbonil-2-metoxiiminoetil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0735)

[Fórmula química 156]



5 Se añadió hidrócloruro de O-metoxiamina (5,01 g, 60,0 mmol) a una mezcla de 3-bromo-2-oxo-propionato de etilo (5,85 g, 30 mmol) y etanol (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml). El extracto se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío para dar 3-bromo-2-metoxiiminopropionato de etilo en bruto, 6,02 g, como un aceite incoloro.

10 Se añadió carbonato potásico (0,898 g, 6,50 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(etiltilio)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (1,49 g, 5 mmol), 3-bromo-2-metoxiiminopropionato de etilo (1,34 g, 6,00 mmol) y DMF (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml). El extracto se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(etiltilio)-3-(2-etoxicarbonil-2-metoxiiminoetil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (2,10 g, Rendimiento: 95%) como un aceite incoloro.

15 ¹H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,28-1,38 (6H, m), 3,21 (2H, c, J=7,4 Hz), 4,03 (3H, s), 4,28 (2H, c, J=7,1 Hz), 4,97 (2H, s), 5,11 (2H, s), 7,26-7,34 (4H, m).

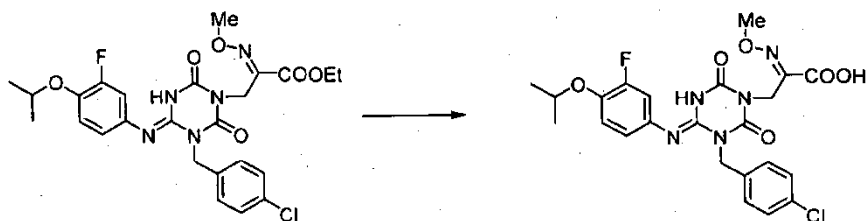
20 Una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(etiltilio)-3-(2-etoxicarbonil-2-metoxiiminoetil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,35 g, 0,8 mmol), 3-fluoro-4-isopropoxianilina (0,20 g, 1,2 mmol), ácido acético (0,72 g, 12 mmol) y t-butanol (7 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml). El extracto se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-etoxicarbonil-2-metoxiiminoetil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (0,31 g, Rendimiento: 70%) como un material amorfo incoloro.

25 ¹H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,30 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,37 (6H, d, J=6,1 Hz), 4,04 (3H, s), 4,27 (2H, c, J=7,3 Hz), 4,48 (1H, sept, J=6,1 Hz), 4,89 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,48-6,52 (1H, m), 6,60 (1H, dd, J=11,7, 2,6 Hz), 6,97 (1H, t, J=8,5 Hz), 7,28-7,47 (5H, m).

[Ejemplo 48*]

30 Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxicarbonil-2-metoxiliminoetil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0737)

[Fórmula química 157]



35 Se añadieron 4 mol/l de hidróxido de litio (0,4 ml) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-etoxicarbonil-2-metoxiiminoetil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (0,29 g, 0,53 mmol), metanol (3 ml) y agua (1,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (100

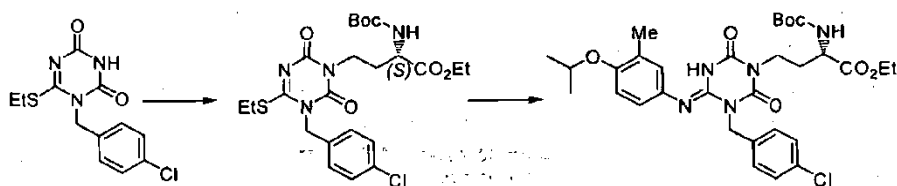
ml) a la mezcla de reacción. El pH de la mezcla se ajustó con 2 mol/l de ácido clorhídrico hasta un pH de aproximadamente 3 y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml). El extracto se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxicarbonil-2-metoxilominoetil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (0,27 g, Rendimiento: 99%) como un polvo incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,28 (6H, d, J=6,0 Hz), 3,81 (3H, s), 4,53 (1H, sept, J=6,0 Hz), 4,68 (2H, s), 5,21 (2H, s), 7,05 (3H, m), 7,41 (4H, m).

[Ejemplo 49*]

Preparación de (S)-1-(4-clorobencil)-3-(3-t-butoxicarbonilamino-3-etoxicarbonil-propil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0717)

[Fórmula química 158]



Se añadió gradualmente azodicarboxilato de di-2-metoxietilo (1,133 g, 4,84 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(etil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (1,2 g, 4,03 mmol), (S)-butirato de 4-hidroxi-2-t-butoxicarbonilaminoetil (1,034 g, 4,18 mmol), trifenilfosfina (1,268 g, 4,84 mmol) y dioxano (12 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (300 ml). El extracto se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar (S)-1-(4-clorobencil)-3-(3-t-butoxicarbonilamino-3-etoxicarbonilpropil)-6-(etil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (2,15 g, Rendimiento: 100%) como un material amorfo incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,23 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,33 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,42 (9H, s), 2,10-2,16 (2H, m), 3,17 (2H, c, J=7,4 Hz), 3,97-4,02 (2H, m), 4,05-4,14 (2H, m), 4,34 (1H, m), 5,06 (2H, m), 5,49 (1H, m), 7,28-7,35 (4H, m).

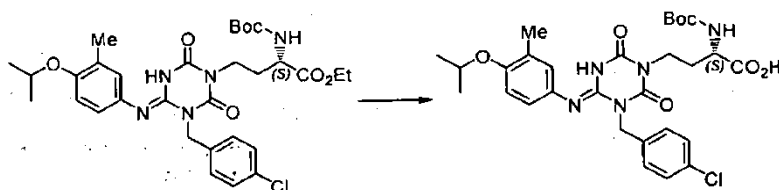
Una mezcla de (S)-1-(4-clorobencil)-3-(3-t-butoxicarbonilamino-3-etoxicarbonilpropil)-6-(etil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (500 mg, 0,949 mmol), 3-metil-4-isopropoxianilina (235 mg, 1,423 mmol), ácido acético (0,814 ml) y t-butanol (10 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (300 ml). El extracto se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo resultante se precipitó mediante metanol para dar (S)-1-(4-clorobencil)-3-(3-t-butoxicarbonilamino-3-etoxicarbonilpropil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (550 mg, Rendimiento: 92%) como un polvo púrpura claro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,24-1,32 (3H, m), 1,35 (6H, d, J=6,1 Hz), 1,45 (9H, s), 2,05-2,14 (2H, m), 2,19 (3H, s), 3,94 (2H, t, J=7,2 Hz), 4,09-4,18 (2H, m), 4,33-4,40 (1H, m), 4,46 (1H, sept, J=6,1 Hz), 5,17 (2H, s), 5,31 (1H, m), 6,54-6,60 (2H, m), 6,82 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,29-7,53 (5H, m).

[Ejemplo 50*]

Preparación de (S)-1-(4-clorobencil)-3-(3-t-butoxicarbonilamino-3-hidroxicarbonilpropil)-6-(3-meril-4-isopropoxifenilimino)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0732)

[Fórmula química 159]



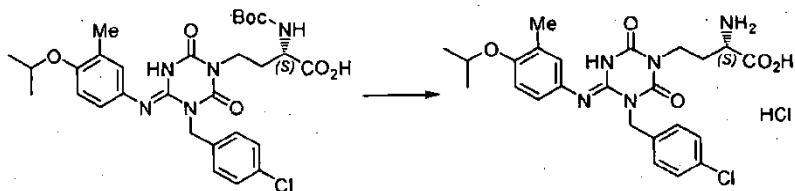
- 5 Se añadieron 4 mol/l de hidróxido de litio 0,63 ml) a una mezcla de (S)-1-(4-clorobencil)-3-(3-t-butoxicarbonilamino-3-etoxicarbonilpropil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (530 mg, 0,841 mmol), metanol (5 ml) y agua (2,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción agua (100 ml) y cloruro amónico acuoso saturado (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (300 ml). El extracto se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío para dar (S)-1-(4-clorobencil)-3-(3-t-butoxicarbonilamino-3-hidroxicarbonilpropil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (474 mg, Rendimiento: 94%) como un material amorfo púrpura claro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 1,33 (6H, d, $J=5,8$ Hz), 1,44 (9H, s), 2,17 (5H, m), 3,97 (2H, m), 4,32 (1H, m), 4,45 (1H, sept, $J=5,8$ Hz), 5,17 (2H, s), 5,40 (1H, m), 6,60-6,81 (3H, m), 7,33-7,46 (4H, m).

10 [Ejemplo 51*]

Preparación de hidrocloreto de (S)-1-(4-clorobencil)-3-(3-amino-3-hidroxicarbonilpropil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0736)

[Fórmula química 160]



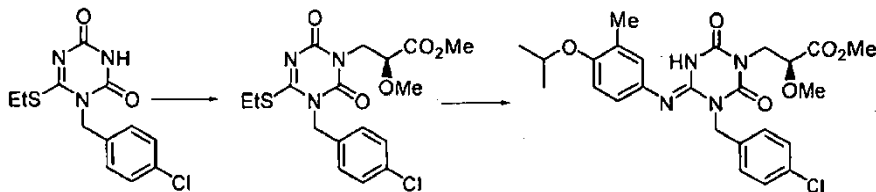
- 15 Se añadieron 4 mol/l de cloruro de hidrógeno en dioxano (3,82 ml) bajo enfriamiento con hielo a una mezcla de (S)-1-(4-clorobencil)-3-(3-t-butoxicarbonilamino-3-hidroxicarbonilpropil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (460 mg, 0,764 mmol) y dioxano (2,3 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo (2 ml) y hexano (10 ml). El sólido precipitado se separó por filtración y el sólido obtenido se lavó con hexano. El sólido obtenido se secó bajo presión reducida para dar hidrocloreto de (S)-1-(4-clorobencil)-3-(3-amino-3-hidroxicarbonilpropil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (403 mg, Rendimiento: 98%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/ DMSO-d_6): 1,26 (6H, d, $J=6,1$ Hz), 1,94-2,14 (2H, m), 2,10 (3H, s), 3,86-3,96 (3H, m), 4,54 (1H, sept, $J=6,1$ Hz), 5,25 (2H, s), 6,90-7,03 (3H, m), 7,36 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,43 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 8,30 (3H, s a), 9,28 (1H, s a).

25 [Ejemplo 52*]

Preparación de (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonil-2-metoxi-etil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0806)

[Fórmula química 161]



- 30 Se añadió gradualmente (S)-propionato de 3-hidroxi-2-metoxi-metilo (297 mg, 2,22 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(etilio)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (550 mg, 1,85 mmol), azodicarboxilato de di-2-metoxietilo (606 mg, 2,59 mmol), trifetilfosfina (969 mg, 3,69 mmol) y dioxano (11 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar (S)-1-(4-clorobencil)-6-(etilio)-3-(2-metoxicarbonil-2-metoxi-etilo)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (559 mg, Rendimiento: 73%) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/ DMSO-d_6): 1,26 (3H, t, $J=7,6$ Hz), 3,12 (2H, c, $J=7,6$ Hz), 3,27 (3H, s), 3,61 (3H, s), 3,99-4,10 (3H, m), 5,08 (2H, s), 7,32 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 7,44 (2H, d, $J=8,0$ Hz).

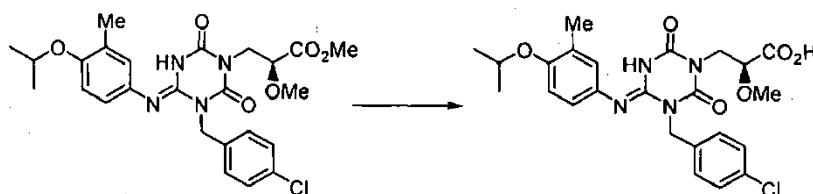
Una mezcla de (S)-1-(4-clorobencil)-6-(etiltio)-3-(2-metoxicarbonil-2-metoxi-etil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (300 mg, 0,725 mmol), 3-metil-4-isopropoxianilina (180 mg, 1,09 mmol), ácido acético (0,622 ml) y t-butanol (6 ml) se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se añadió a bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonil-2-metoxietil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (365 mg, Rendimiento: 97%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,27 (6H, d, J=5,6 Hz), 2,11 (3H, s), 3,26 (3H, s), 3,57 (3H, s), 3,98-4,05 (3H, m), 4,56 (1H, sept, J=5,9 Hz), 5,26 (2H, s), 6,94 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,04-7,07 (2H, m), 7,33 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,0 Hz), 9,25 (1H, s).

[Ejemplo 53*]

Preparación de (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxycarbonil-2-metoxietil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0807)

[Fórmula química 162]



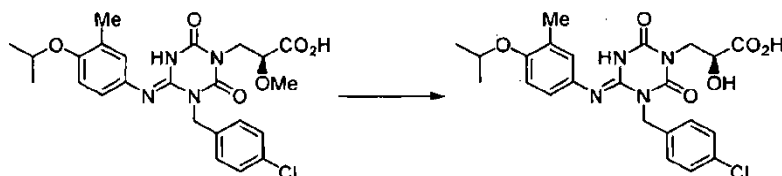
Se añadió 1 mol/l de hidróxido de litio (2 ml) a una mezcla de (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonil-2-metoxietil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (340 mg, 0,658 mmol), metanol (2 ml) y THF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 30 minutos. Se añadió ácido cítrico acuoso al 10% a la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante diclorometano y hexano para dar (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxycarbonil-2-metoxietil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (243 mg, Rendimiento: 74%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,26 (6H, d, J=5,6 Hz), 2,11 (3H, s), 3,25 (3H, s), 3,94-4,05 (3H, m), 4,55 (1H, sept, J=5,9 Hz), 5,27 (2H, s), 6,93 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,04-7,07 (2H, m), 7,33 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,0 Hz), 9,20 (1H, s), 12,89 (1H, s a).

[Ejemplo 54*]

Preparación de (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxycarbonil-2-hidroxietil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0852)

[Fórmula química 163]



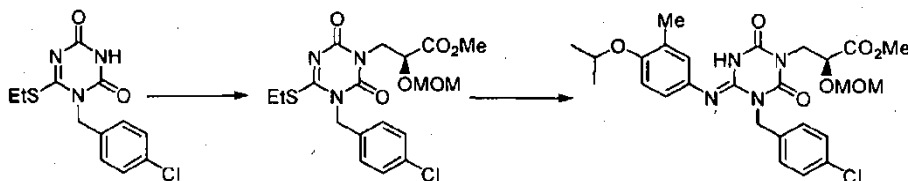
Se añadieron clorotrimetilsilano (0,102 ml, 0,795 mmol) y (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxycarbonil-2-metoxietil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (80 mg, 0,16 mmol) a una solución de yoduro sódico (119 mg, 0,795 mmol) en acetonitrilo (3,2 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se añadió a hidrogenosulfato sódico acuoso al 10% y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de líquidos a alta velocidad (0,3% de HCO₂H H₂O/MeCN 40-70%) para dar (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxycarbonil-2-hidroxietil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (23 mg, Rendimiento: 30%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,26 (6H, d, J=5,6 Hz), 2,11 (3H, s), 3,93-3,95 (2H, m), 4,24-4,28 (1H, m), 4,55 (1H, sept, J=5,9 Hz), 5,27 (2H, s), 6,93 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,04-7,07 (2H, m), 7,34 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,45 (2H, d, J=8,0 Hz), 9,15 (1H, s), 12,57 (1H, s a).

[Ejemplo 55*]

Preparación de (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-[2-metoxicarbonil-2-(metoxi-metiloxi)etil]-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0993)

[Fórmula química 164]



Se añadió gradualmente éster metílico de ácido (S)-3-hidroxi-2-metoxi-metiloxipropanoico (291 mg, 1,77 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(etiltilio)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (440 mg, 1,48 mmol), azodicarboxilato de di-2-metoxietilo (485 mg, 2,07 mmol), trifetilfosfina (775 mg, 2,96 mmol) y dioxano (9 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar (S)-1-(4-clorobencil)-6-(etiltilio)-3-[2-metoxicarbonil-2-(metoximetiloxi)etil]-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (650 mg, Rendimiento: 99%) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,26 (3H, t, J=7,6 Hz), 3,07-3,15 (5H, m), 3,63 (3H, s), 4,01-4,21 (2H, m), 4,38-4,4,4.42 (1H, m), 4,58 (2H, s), 5,09 (2H, s), 7,33 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,44 (2H, d, J=8,0 Hz).

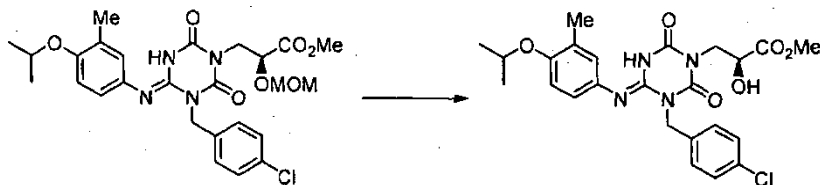
Una mezcla de (S)-1-(4-clorobencil)-6-(etiltilio)-3-[2-metoxicarbonil-2-(metoximetiloxi)etil]-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (650 mg, 1,46 mmol), 3-metil-4-isopropoxianilina (363 mg, 2,20 mmol), ácido acético (1,26 ml) y t-butanol (6,5 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se añadió a bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-[2-metoxicarbonil-2-(metoximetiloxi)etil]-1,3,5-triacinano-2,4-diona (590 mg, Rendimiento: 74%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,27 (6H, d, J=5,6 Hz), 2,11 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,59 (3H, s), 3,97-4,12 (2H, m), 4,34-4,40 (1H, m), 4,56 (3H, s), 5,26 (2H, s), 6,95 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,04 (2H, s a), 7,35 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,0 Hz), 9,25 (1H, s).

[Ejemplo 56*]

Preparación de (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonil-2-hidroxi)etil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0994)

[Fórmula química 165]



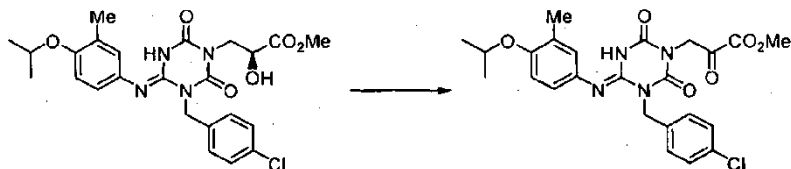
Una mezcla de (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-[2-metoxicarbonil-2-(metoximetiloxi)etil]-1,3,5-triacinano-2,4-diona (585 mg, 1,07 mmol) y 4 mol/l de cloruro de hidrógeno en dioxano (6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se añadió a bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío para dar (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonil-2-hidroxi)etil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (537 mg, Rendimiento: 100%) como un sólido púrpura claro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,27 (6H, d, J=5,6 Hz), 2,11 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,94-3,96 (2H, m), 4,27-4,30 (1H, m), 4,54-4,57 (1H, m), 5,26 (2H, s), 5,72-5,79 (1H, m), 6,94 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,04-7,07 (2H, m), 7,35 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,0 Hz), 9,20 (1H, s).

[Ejemplo 57*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonil-2-oxoetil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (1-0996)

[Fórmula química 166]



5

Se añadieron 0,3 mol/l de reactivo de Dess-Martin en diclorometano (1,19 ml, 0,358 mmol) bajo enfriamiento con hielo a una solución de (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonil-2-hidroxi)etil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (150 mg, 0,298 mmol) en diclorometano (6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron a la mezcla de reacción hidrogenosulfato sódico acuoso al 10% y bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de líquidos a alta velocidad (0,3% de HCO₂H H₂O/MeCN 50-80%), para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonil-2-oxoetil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (17 mg, Rendimiento: 11%) como un sólido incoloro.

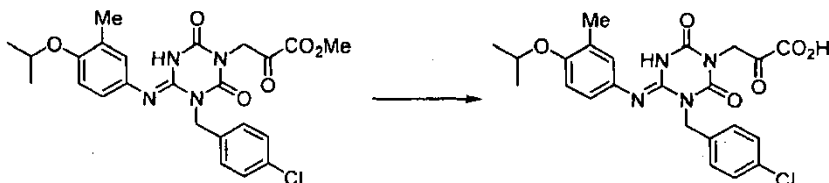
10

15 1H-RMN- (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,27 (6H, d, J=5,6 Hz), 2,12 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,54-4,57 (1H, m), 5,03 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,94 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,05 (2H, s a), 7,35 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,47 (2H, d, J=8,0 Hz), 9,37 (1H, s).

[Ejemplo 58*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxicarbonil-2-oxoetil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-1009)

20 [Fórmula química 167]



25

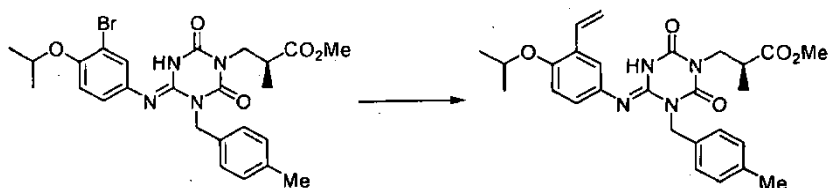
Se añadió 1 mol/l de hidróxido de litio (0,09 ml) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonil-2-oxoetil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (15 mg, 0,030 mmol), metanol (0,3 ml) y THF (0,3 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 3 horas. Se añadió ácido cítrico acuoso al 10% a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante diclorometano y hexano para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxicarbonil-2-oxoetil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (5 mg, Rendimiento: 34%) como un sólido incoloro.

30 1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,27 (6H, d, J=5,6 Hz), 2,11 (3H, s), 4,53-4,57 (1H, m), 4,98 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,94 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,05 (2H, s a), 7,35 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,47 (2H, d, J=8,0 Hz), 9,35 (1H, s).

[Ejemplo 59*]

Preparación de (S)-1-(4-metilbencil)-6-(3-vinil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0907)

[Fórmula química 168]



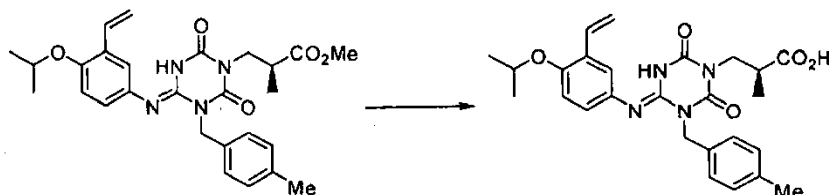
Una mezcla de (S)-1-(4-metilbencil)-6-(3-bromo-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (350 mg, 0,642 mmol), éster de pinacol de ácido borónico (0,163 ml, 0,963 mmol), dicloro[1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]paladio(II) (42 mg, 0,064 mmol) THF (7 ml) y 2 mol/l de carbonato potásico acuoso (1,28 ml) se calentó a reflujo durante 40 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar (S)-1-(4-metilbencil)-6-(3-vinil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (302 mg, Rendimiento: 96%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,04-1,07 (3H, m), 1,27 (6H, d, J=5,6 Hz), 2,28 (3H, s), 2,80-2,83 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,78-3,97 (2H, m), 4,58-4,61 (1H, m), 5,24-5,28 (3H, m), 5,70 (1H, d, J=16,0 Hz), 6,90-7,04 (2H, m), 7,20 (5H, s), 7,39 (1H, s), 9,24 (1H, s).

[Ejemplo 60*]

Preparación de (S)-1-(4-metilbencil)-6-(3-vinil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0910)

[Fórmula química 169]



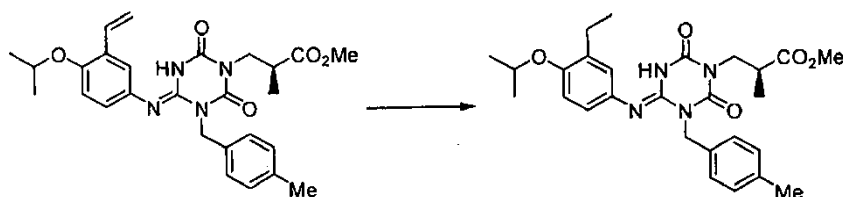
Se añadió 1 mol/l de hidróxido de litio (0,52 ml) a una mezcla de (S)-1-(4-metilbencil)-6-(3-vinil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (85 mg, 0,17 mmol), metanol (0,6 ml) y THF (0,6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió ácido cítrico acuoso al 10% a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar (S)-1-(4-metilbencil)-6-(3-vinil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (59 mg, Rendimiento: 71%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,04-1,07 (3H, m), 1,27 (6H, d, J=5,6 Hz), 2,28 (3H, s), 2,80-2,83 (1H, m), 3,78-3,97 (2H, m), 4,58-4,61 (1H, m), 5,24-5,28 (3H, m), 5,70 (1H, d, J=16,0 Hz), 6,90-7,04 (2H, m), 7,20-7,38 (5H, m), 7,47 (1H, s), 9,24 (1H, s a).

[Ejemplo 61*]

Preparación de (S)-1-(4-metilbencil)-6-(3-etil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0908)

[Fórmula química 170]



Una solución de (S)-1-(4-metilbencil)-6-(3-vinil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (200 mg, 0,406 mmol) en metanol (20 ml) se hidrogenó bajo Pt al 5%/C. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar (S)-1-(4-metilbencil)-6-(3-etil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (188 mg, Rendimiento: 94%) como un sólido incoloro.

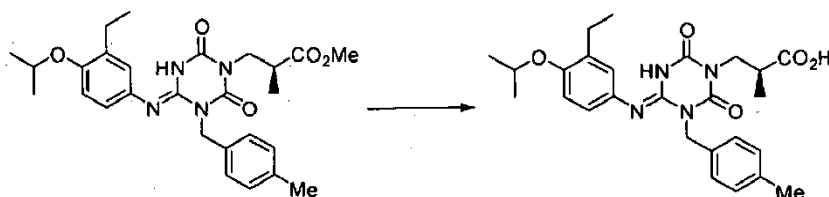
5

¹H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,03-1,12 (6H, m), 1,27 (6H, d, J=5,6 Hz), 2,28 (3H, s), 2,50-2,53 (2H, m), 2,80-2,83 (1H, m), 3,56 (3H, s), 3,78-3,96 (2H, m), 4,56-4,58 (1H, m), 5,20 (2H, m), 6,93-7,11 (3H, m), 7,20 (4H, s), 9,16 (1H, s).

[Ejemplo 62*]

10 Preparación de (S)-1-(4-metilbencil)-6-(3-etil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0911)

[Fórmula química 171]



Se añadió 1 mol/l de hidróxido de litio (1 ml) a una mezcla de (S)-1-(4-metilbencil)-6-(3-etil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (160 mg, 0,324 mmol), metanol (1 ml) y THF (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 1 hora. Se añadió ácido cítrico acuoso al 10% a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar (S)-1-(4-metilbencil)-6-(3-etil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (122 mg, Rendimiento: 79%) como un sólido incoloro.

15

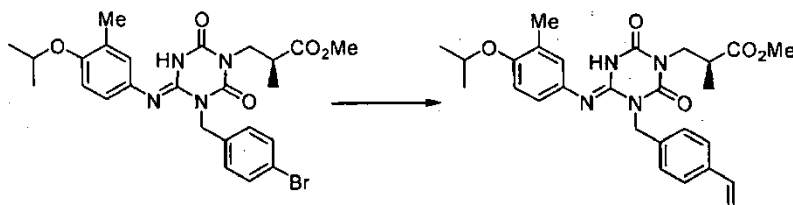
20

¹H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,01 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,10 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,27 (6H, d, J=5,6 Hz), 2,28 (3H, s), 2,50-2,53 (2H, m), 2,80-2,83 (1H, m), 3,78-3,96 (2H, m), 4,56-4,58 (1H, m), 5,24 (2H, m), 6,81-7,19 (3H, m), 7,28 (4H, s), 9,11 (1H, s), 12,30 (1H, s a).

[Ejemplo 63*]

25 Preparación de (S)-1-(4-vinilbencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0892)

[Fórmula química 172]



Una mezcla de (S)-1-(4-bromobencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (300 mg, 0,550 mmol), éster de pinacilo de ácido vinilborónico (0,140 ml, 0,825 mmol), dicloro[1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]paladio(II) (36 mg, 0,055 mmol), THF (6 ml) y 2 mol/l de carbonato potásico acuoso (1,10 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar (S)-1-(4-vinilbencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (256 mg, Rendimiento: 95%) como un sólido incoloro.

30

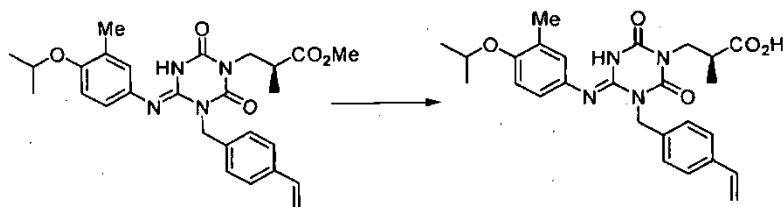
35

¹H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,04 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,27 (6H, d, J=5,6 Hz), 2,11 (3H, s), 2,80-2,83 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,79-3,96 (2H, m), 4,53-4,56 (1H, m), 5,24-5,27 (3H, m), 5,83 (1H, d, J=16,0 Hz), 6,69-6,76 (1H, m), 6,93 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,05-7,07 (2H, m), 7,28 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,49 (2H, d, J=8,0 Hz), 9,19 (1H, s).

[Ejemplo 64*]

Preparación de (S)-1-(4-vinilbencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0897)

[Fórmula química 173]



5

Se añadió 1 mol/l de hidróxido de litio (0,3 ml) a una mezcla de (S)-1-(4-vinilbencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (50 mg, 0,10 mmol), metanol (0,4 ml) y THF (0,4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente 6 horas. Se añadió ácido cítrico acuoso al 10% a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar (S)-1-(4-vinilbencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (36 mg, Rendimiento: 74%) como un sólido incoloro.

10

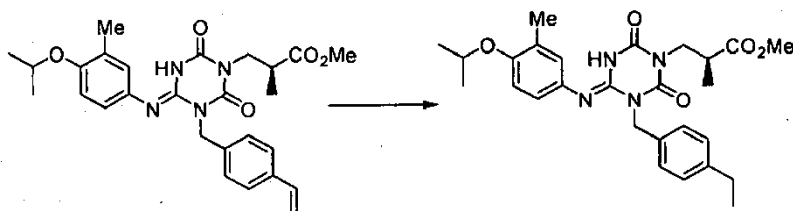
1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,01 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,26 (6H, d, J=5,6 Hz), 2,10 (3H, s), 2,76-2,80 (1H, m), 3,78-3,97 (2H, m), 4,50-4,55 (1H, m), 5,24-5,27 (3H, m), 5,83 (1H, d, J=16,0 Hz), 6,69-6,76 (1H, m), 6,93 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,04-7,07 (2H, m), 7,28 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,49 (2H, d, J=8,0 Hz), 9,14 (1H, s), 12,29 (1H, s a).

15

[Ejemplo 65*]

Preparación de (S)-1-(4-etilbencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0894)

[Fórmula química 174]



20

Una solución de (S)-1-(4-vinilbencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (190 mg, 0,386 mmol) en metanol (19 ml) se hidrogenó bajo Pt al 5%/C. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar (S)-1-(4-etilbencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (99 mg, Rendimiento: 52%) como un sólido incoloro.

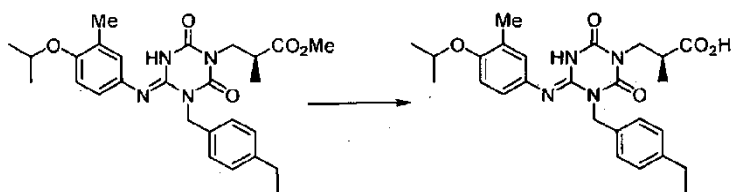
25

1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,04 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,15 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,27 (6H, d, J=5,6 Hz), 2,11 (3H, s), 2,58 (2H, c, J=7,6 Hz), 2,79-2,84 (1H, m), 3,47 (3H, s), 3,78-3,96 (2H, m), 4,53-4,57 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,93 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,05-7,08 (2H, m), 7,22 (4H, s), 9,18 (1H, s).

[Ejemplo 66*]

30 Preparación de (S)-1-(4-etilbencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0898)

[Fórmula química 175]



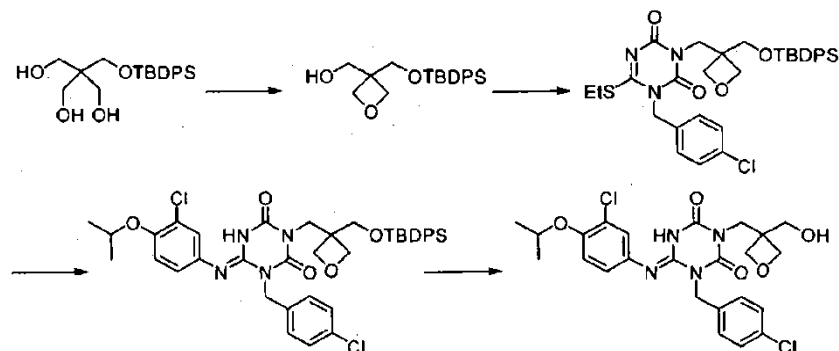
Se añadió 1 mol/l de hidróxido de litio (0,57 ml) a una mezcla de (S)-1-(4-etilbencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (94 mg, 0,19 mmol), metanol (1 ml) y THF (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 horas. Se añadió ácido cítrico acuoso al 10% a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar (S)-1-(4-etilbencil)-6-(3-metil-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-hidroxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (78 mg, Rendimiento: 85%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,01 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,16 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,26 (6H, d, J=5,6 Hz), 2,10 (3H, s), 2,58 (2H, c, J=7,6 Hz), 2,79-2,84 (1H, m), 3,74-3,97 (2H, m), 4,53-4,57 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,92 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,05-7,08 (2H, m), 7,22 (4H, s), 9,12 (1H, s), 12,31 (1H, s a).

[Ejemplo 67*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-3-(1-hidroxiometil-3-oxaciclobutil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-1010)

[Fórmula química 176]



Se añadieron 1,67 mol/l de solución de n-butillitio/n-hexano (1,55 ml, 2,59 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (247 mg, 1,30 mmol) bajo enfriamiento con hielo a una solución de 2-(t-butildifenilsiloximetil)-2-hidroxiometil-propano-1,3-diol (441 mg, 1,18 mmol) en THF (9 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 1-(t-butildifenilsiloximetil)-1-hidroxiometil-3-oxaciclobutano (148 mg, Rendimiento: 35%) como un aceite incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,01 (9H, s), 3,67 (2H, d, J = 4,8 Hz), 3,80 (2H, s), 4,33-4,36 (4H, m), 4,90-4,93 (1H, m), 7,42-7,47 (6H, m), 7,63 (4H, d, J = 6,8 Hz).

Se añadió azodicarboxilato de di-2-metoxietilo (165 mg, 0,705 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(etiltilio)-1,3,5-triacinano-2,4(1H,3H)-diona (150 mg, 0,504 mmol), 1-(t-butildifenilsiloximetil)-1-hidroxiometil-3-oxaciclobutano (198 mg, 0,554 mmol), trifenilfosfina (198 mg, 0,756 mmol) y dioxano (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(etiltilio)-3-[1-(t-butildifenilsiloximetil)-3-oxaciclobutil]metil-1,3,5-triacinano-2,4(1H,3H)-diona (273 mg, Rendimiento: 85%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d6): 0,99 (9,0H, s), 1,26 (3,0H, t, J = 7,2 Hz), 3,11 (2,0H, c, J = 7,2 Hz), 3,86 (2,0H, s), 4,11 (2,0H, s), 4,20 (2,0H, d, J = 6,1 Hz), 4,47 (2,0H, d, J = 6,1 Hz), 5,06 (2,0H, s), 7,32-7,37 (4,0H, m), 7,41-7,47 (6,0H, m), 7,61 (4,0H, d, J = 7,3 Hz).

5 Una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(etilio)-3-[1-(t-butil-difenilsililoximetil)-3-oxacilobutil]metil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (273 mg, 0,429 mmol), 3-cloro-4-isopropoxianilina (119 mg, 0,644 mmol), ácido acético (0,368 ml) y t-butanol (3 ml) se calentó a reflujo durante 7 horas. La mezcla de reacción se añadió a bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-3-[1-(t-butil-difenilsililoximetil)-3-oxacilobutil]metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (248 mg, Rendimiento: 76%) como un sólido incoloro.

10 1H-RMN (8 ppm TMS/DMSO-d6): 1,00 (9H, s), 1,29 (6H, d, J = 5,8 Hz), 3,83 (2H, s), 4,05 (2H, s), 4,19 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,44 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,57-4,66 (1H, m), 5,22 (2H, s), 7,10-7,50 (13H, m), 7,61 (4H, d, J = 7,1 Hz), 9,35 (1H, s a).

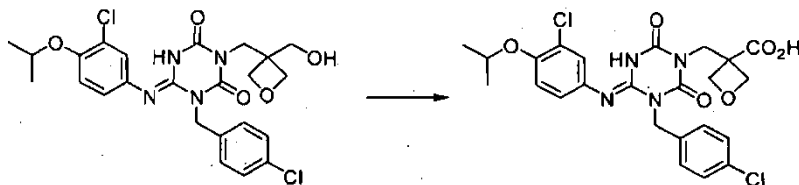
15 Se añadió una solución de 1 mol/l de fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF (0,88 ml, 0,88 mmol) a una solución de 1-(4-clorobencil)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-3-[1-(t-butil-difenilsililoximetil)-3-oxacilobutil]metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (240 mg, 0,316 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a 45°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió a cloruro amónico acuoso y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-3-(1-hidroximetil-3-oxacilobutil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (120 mg, Rendimiento: 73%) como un sólido incoloro.

20 1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d6): 1,29 (6H, d, J = 5,8 Hz), 3,61 (2H, d, J = 4,5 Hz), 3,95 (2H, s), 4,18 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,40 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,60-4,62 (1H, m), 4,93-4,95 (1H, m), 5,22 (2H, s), 7,12-7,44 (7H, m).

[Ejemplo 68*]

25 Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-3-(1-hidroxicarbonil-3-oxacilobutil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-1011)

[Fórmula química 177]



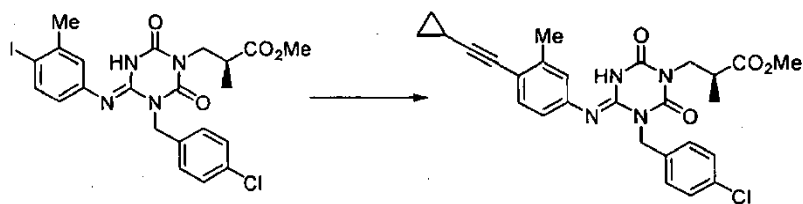
30 Se añadieron 2,67 mol/l de reactivo de Jones (0,079 ml, 0,21 mmol) a una solución de 1-(4-clorobencil)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-3-(1-hidroximetil-3-oxacilobutil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (50 mg, 0,096 mmol) en acetona (0,8 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron a la mezcla de reacción isopropanol y agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de líquidos a alta velocidad (0,3% de HCO₂H H₂O/MeCN 40-70%) para dar 1-(4-clorobencil)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-3-(1-hidroxicarbonil-3-oxacilobutil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (8 mg, Rendimiento: 16%) como un sólido incoloro.

35 1H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,36 (6H, d, J = 6,0 Hz), 4,43 (2H, s), 4,44-4,52 (1H, m), 4,67 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,76 (2H, d, J = 6,7 Hz), 5,16 (2H, s), 6,65-6,67 (1H, m), 6,86-6,90 (2H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz).

40 [Ejemplo 69*]

Preparación de (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-ciclopropiletinilfenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-1041)

[Fórmula química 178]



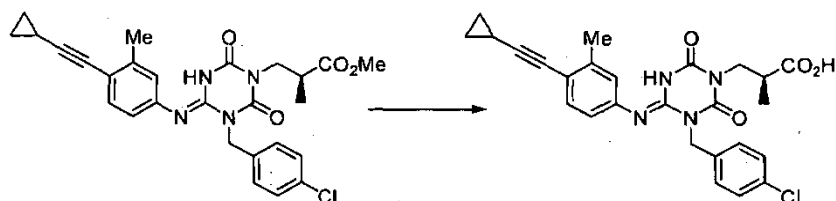
5 Una mezcla de (S)-1-(4-clorobencil)-6-(4-iodo-3-metilfenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (268 mg, 0,471 mmol), etinilciclopropano (0,080 ml, 0,94 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (8,3 mg, 0,012 mmol), yoduro cuproso (I) (4,5 mg, 0,024 mmol), trietilamina (0,131 ml, 0,942 mmol) y DMF (3 ml) se agitó a 60°C durante 2 horas. Se añadió ácido cítrico acuoso al 5% a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-ciclopropiletinilfenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (200 mg, Rendimiento: 84%) como un sólido pardo.

10 1H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 0,75-0,95 (4H, m), 1,18 (3H, d, $J=6,9$ Hz), 1,49 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,89 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,87 (1H, dd, $J=6,0, 13,8$ Hz), 4,09 (1H, m), 5,10-5,24 (2H, m), 6,57 (1H, m), 6,63 (1H, m), 7,26-7,36 (4H, m), 7,48 (2H, d, $J=8,4$ Hz).

[Ejemplo 70*]

15 Preparación de (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-ciclopropiletinilfenilimino)-3-(2-hidroxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-1042)

[Fórmula química 179]



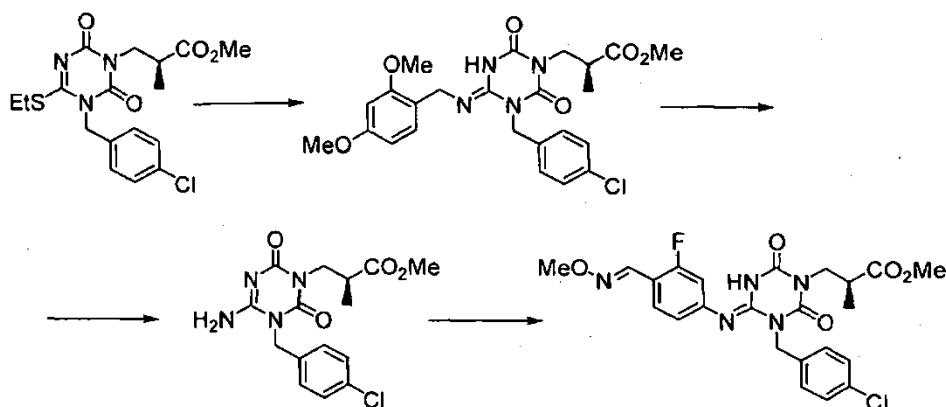
20 Se añadió 1 mol/l de hidróxido sódico (1,1 ml) a una mezcla de (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-ciclopropiletinilfenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (180 mg, 0,355 mmol), metanol (1 ml) y THF (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadieron 2 mol/l de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-metil-4-ciclopropiletinilfenilimino)-3-(2-hidroxicarbonilpropil)-1,3,5-triacinano-2,4-diona (78 mg, Rendimiento: 85%) como un sólido pardo claro.

25 1H-RMN (δ ppm TMS/ CDCl_3): 0,75-0,95 (4H, m), 1,19 (3H, d, $J=6,9$ Hz), 1,48 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,92 (1H, m), 3,87 (1H, dd, $J=6,3, 13,5$ Hz), 4,10 (1H, dd, $J=7,2, 13,2$ Hz), 5,16 (2H, s), 6,55 (1H, m), 6,61 (1H, s), 7,24-7,34 (3H, m), 7,44 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,66 (1H, s).

[Ejemplo 71*]

30 Preparación de (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-metoxiiminometilfenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0881)

[Fórmula química 180]



Una mezcla de (S)-1-(4-clorobencil)-6-(etiltio)-3-(2-metoxicarbonilpropil)metil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (1,00 g, 2,51 mmol), 2,4-dimetoxibencilamina (630 mg, 3,77 mmol), ácido acético (2,16 ml) y t-butanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se añadió a bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con 2 mol/l de ácido clorhídrico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar (S)-1-(4-clorobencil)-6-(2,4-dimetoxibencilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (1,19 g, Rendimiento: 94%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,04 (3H, d, J=6,8 Hz), 2,82 (1H, c, J=6,8 Hz), 3,48 (3H, s), 3,72 (6H, s), 3,77-3,82 (1H, m), 3,90-3,95 (1H, m), 4,37 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,35 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,51 (1H, s), 6,73 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,27 (2H, d, J=7,6 Hz), 7,44 (2H, d, J=7,6 Hz), 7,94 (1H, s a).

Una solución de (S)-1-(4-clorobencil)-6-(2,4-dimetoxi-bencilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (1,15 g, 2,29 mmol) en ácido trifluoroacético (11 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar (S)-6-amino-1-(4-clorobencil)-3-(2-metoxicarbonilpropil)metil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,80 g, Rendimiento: 99%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,04 (3H, d, J=6,8 Hz), 2,81 (1H, c, J=6,8 Hz), 3,49 (3H, s), 3,74-3,81 (1H, m), 3,89-3,94 (1H, m), 5,03 (2H, s), 7,27 (2H, d, J=7,6 Hz), 7,43 (2H, d, J=7,6 Hz), 7,86 (2H, s a).

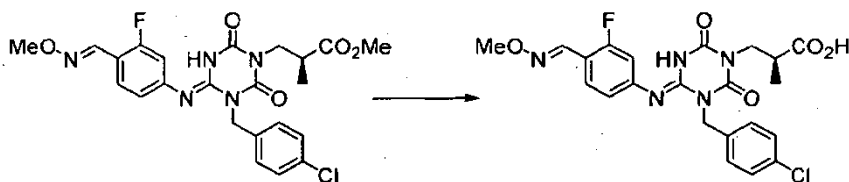
Una mezcla de (S)-6-amino-1-(4-clorobencil)-3-(2-metoxicarbonilpropil)metil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (80 mg, 0,35 mmol), 3-fluoro-4-metoxiiminometilfenilamina (146 mg, 0,414 mmol), ácido acético-paladio (7,7 mg, 0,034 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno (30 mg, 0,052 mmol), carbonato de cesio (157 mg, 0,483 mmol) y dioxano (2,4 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y THF. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-metoxiiminometilfenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (53 mg, Rendimiento: 31%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,07 (3H, d, J=6,8 Hz), 2,81 (1H, c, J=6,8 Hz), 3,50 (3H, s), 3,83 (1H, s a), 3,90 (4H, s a), 5,09 (2H, s), 6,65-6,69 (1H, m), 7,41 (5H, s a), 7,63 (1H, s a), 8,25 (1H, s), 10,97 (1H, s a).

[Ejemplo 72*]

Preparación de (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-metoxiiminometilfenilimino)-3-(2-hidroxicarbonilpropil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-0893)

[Fórmula química 181]



Se añadió 1 mol/l de hidróxido de litio (0,3 ml) a una mezcla de (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-metoxiiminometilfenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (50 mg, 0,099 mmol), metanol

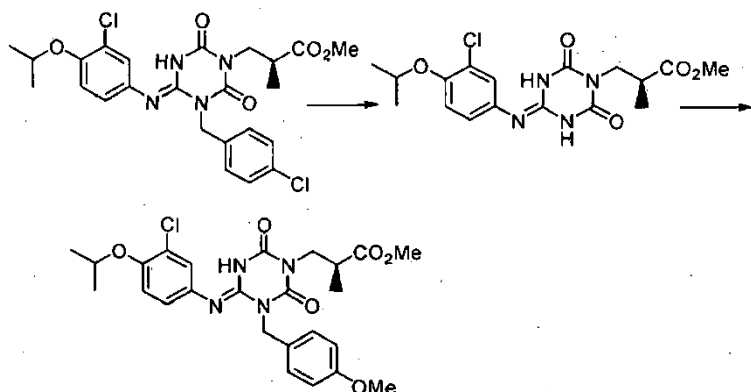
(1 ml) y THF (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas. Se añadió ácido cítrico acuoso al 10% a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar (S)-1-(4-clorobencil)-6-(3-fluoro-4-metoxiiminometilfenilimino)-3-(2-hidroxicarbonilpropil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (44 mg, Rendimiento: 91%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,04 (3H, d, J=6,8 Hz), 2,76 (1H, c, J=6,8 Hz), 3,81 (1H, s a), 3,90 (4H, s a), 5,12 (2H, s), 6,67 (1H, s a), 7,40 (5H, s), 7,65 (1H, s a), 8,24 (1H, s), 10,92 (1H, s a), 12,36 (1H, s a).

[Ejemplo 73*]

Preparación de (S)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-1-(4-metoxibencil)-3-(2-metoxicarbonilpropil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-1143)

[Fórmula química 182]



Una mezcla de (S)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-1-(4-clorobencil)-3-(2-metoxicarbonilpropil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (800 mg, 1,53 mmol) en metanol (75 ml) y DMF (5 ml) se hidrogenó bajo Pd al 10%/C. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de líquidos a alta velocidad (0,3% de HCO₂H H₂O/MeCN 40-70%) para dar (S)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (498 mg, Rendimiento: 82%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,05 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,29 (6H, d, J=5,6 Hz), 2,81 (1H, c, J=6,8 Hz), 3,56 (3H, s), 3,77-3,82 (1H, m), 3,87-3,92 (1H, m), 4,62 (1H, sept, J=5,6 Hz), 7,16 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,34 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,69 (1H, s), 8,14 (1H, s).

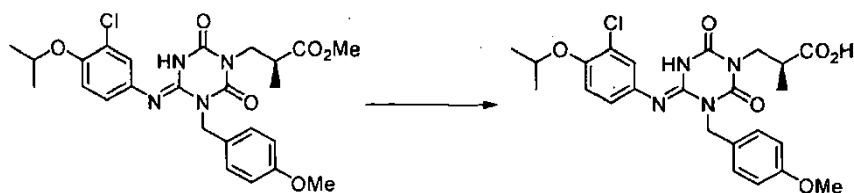
Se añadió carbonato potásico (301 mg, 2,18 mmol) a una mezcla de (S)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-3-(2-metoxicarbonilpropil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (480 mg, 1,21 mmol), cloruro de 4-metoxibencilo (341 mg, 2,18 mmol) y DMF (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente 12 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar (S)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-1-(4-metoxibencil)-3-(2-metoxicarbonilpropil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (190 mg, Rendimiento: 30%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,05 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,29 (6H, d, J=5,6 Hz), 2,81 (1H, c, J=6,8 Hz), 3,49 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,77-3,82 (1H, m), 3,87-3,92 (1H, m), 4,64 (1H, sept, J=5,6 Hz), 5,20 (2H, s), 6,94 (2H, d, J=7,2 Hz), 7,16-7,28 (4H, m), 7,47 (1H, s), 9,28 (1H, s).

[Ejemplo 74*]

Preparación de (S)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-1-(4-metoxibencil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-1159)

[Fórmula química 183]



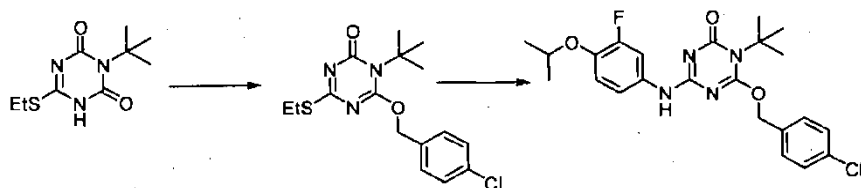
Se añadió 1 mol/l de hidróxido de litio (1 ml) a una mezcla de (S)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-1-(4-metoxibencil)-3-(2-metoxicarbonilpropil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (180 mg, 0,348 mmol), metanol (2 ml) y THF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 5 horas. Se añadió ácido cítrico acuoso al 10% a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar (S)-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-1-(4-metoxibencil)-3-(2-hidroxicarbonilpropil)metil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (160 mg, Rendimiento: 91%) como un sólido incoloro.

1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,02 (3H, d, J=6,8 Hz), 1,29 (6H, d, J=5,6 Hz), 2,76 (1H, c, J=6,8 Hz), 3,73 (3H, s), 3,77-3,82 (1H, m), 3,87-3,92 (1H, m), 4,63 (1H, sept, J=5,6 Hz), 5,21 (2H, s), 6,93 (2H, d, J=7,2 Hz), 7,15-7,28 (4H, m), 7,47 (1H, s), 9,23 (1H, s), 12,33 (1H, s a).

[Ejemplo 75*]

Preparación de 6-(4-clorobenciloxi)-4-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-1-t-butil-1,3,5-triacin-2(1H)-ona (I-1296)

[Fórmula química 184]



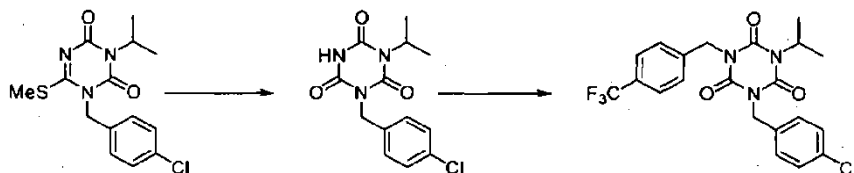
Se añadió gradualmente azodicarboxilato de di-2-metoxietilo (1,33 g, 5,7 mmol) bajo enfriamiento con hielo a una mezcla de 6-(etiltilio)-3-t-butil-1,3,5-triacinano-2,4(1H,3H)-diona (1,0 g, 4,4 mmol), alcohol 4-clorobencilico (1,02 g, 4,4 mmol), trifenilfosfina (1,49 g, 5,7 mmol) y THF (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml). El extracto se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 6-(4-clorobenciloxi)-4-etiltio-1-t-butil-1,3,5-triacin-2(1H)-ona en bruto. Se añadieron 3-fluoro-4-isopropoxianilina (0,18 g, 1,09 mmol) y ácido acético (10 ml) al producto en bruto obtenido y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (300 ml). El extracto se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo y hexano para dar 6-(4-clorobenciloxi)-4-(3-fluoro-4-isopropoxifenilimino)-1-t-butil-1,3,5-triacin-2(1H)-ona (0,12 g, Rendimiento: 6%) como un polvo blanco.

1H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,35(6H, d, J=6,1 Hz), 1,66 (9H, s), 4,48 (1H, sept, J=6,1 Hz), 5,37 (2H, s), 6,93 (1H, m), 7,26-7,43 (7H, m).

[Ejemplo 76*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-3-isopropil-5-(4-trifluorometilbencil)-1,3,5-triacinano-2,4,6-triona (I-1289)

[Fórmula química 185]



Se añadió solución de peróxido de hidrógeno a 30% (0,7 g, 6 mmol) bajo enfriamiento con hielo a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-6-(metiltio)-3-isopropil-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,2 g, 0,6 mmol) y ácido acético (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió salmuera (30 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se precipitó mediante hexano para dar 1-(4-clorobencil)-3-isopropil-1,3,5-triacino-2,4,6-triona (0,2 g) como un polvo blanco.

¹H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 1,35 (6H, d, J = 6,9 Hz), 4,81 (1H, c, J = 6,9 Hz), 4,84 (2H,s), 7,36 (4H, d, J = 8,7 Hz), 11,66 (1H, s).

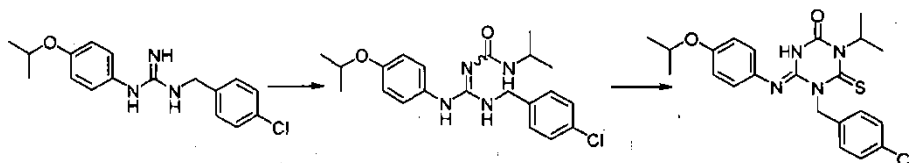
Se añadió gradualmente azodicarboxilato de di-2-metoxietilo (82 mg, 0,35 mmol) bajo enfriamiento con hielo a una mezcla de 1-(4-clorobencil)-3-isopropil-1,3,5-triacino-2,4,6-triona (80 mg, 0,27 mmol), alcohol 4-trifluorobencílico (52,4 mg, 0,3 mmol), trifenilfosfina (92 mg, 0,35 mmol) y THF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo resultante se precipitó mediante hexano para dar 1-(4-clorobencil)-3-isopropil-5-(4-trifluorometilbencil)-1,3,5-triacino-2,4,6-triona (65 mg, Rendimiento: 53%) como un polvo blanco.

¹H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,45 (6H, d, J = 6,9 Hz), 4,96 (1H, m), 4,98 (2H, s), 5,05 (2H, s), 7,26-7,32 (2H, m), 7,36-7,44 (2H, m), 7,52-7,62 (4H, m).

[Ejemplo 77*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-3-isopropil-6-(4-isopropoxifenilimino)-2-tioxo-1,3,5-triacinan-4-ona (I-2253)

[Fórmula química 186]



Se añadió 2-isocianatopropano (0,187 ml, 1,89 mmol) bajo enfriamiento con hielo a una suspensión de 1-(4-clorobencil)-3-(4-isopropoxifenil)guanidina (500 mg, 1,57 mmol) en tolueno (5,0 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La solución amarilla clara resultante se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 1-((4-clorobencilamino)(4-isopropoxifenilamino)metilen)-3-isopropilurea (629 mg, Rendimiento: 99%) como una goma incolora.

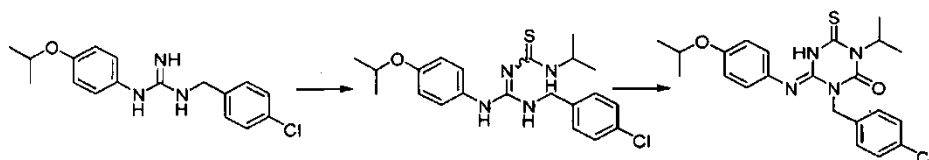
El derivado de isopropilurea (201 mg, 0,500 mmol) se disolvió en THF (2,2 ml). Se añadió tiosfogeno (0,042 ml, 0,550 mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. Además, se añadió carbonato potásico (152 mg, 1,10 mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la solución resultante y la mezcla resultante se lavó con agua (20 ml x 2) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC en fase inversa (0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo/agua) y cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 1-(4-clorobencil)-3-isopropil-6-(4-isopropoxifenilimino)-2-tioxo-1,3,5-triacinan-4-ona (0,32 mg, Rendimiento: 0,1%) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,34 & 1,37 (d x 2, 6H), 1,53 (d, 6H), 4,52-4,64 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,86-5,97 (m, 1H), 6,85 & 7,39 (s x 2, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,45 (d, 2H).

[Ejemplo 78*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-3-isopropil-6-(4-isopropoxifenilimino)-4-tioxo-1,3,5-triacinan-2-ona (I-2254)

[Fórmula química 187]



Se añadió isocianato de isopropilo (0,307 ml, 2,88 mmol) bajo enfriamiento con hielo a una suspensión de 1-(4-clorobencil)-3-(4-isopropoxifenil)guanidina (654 mg, 2,06 mmol) en tolueno (6,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, 60°C durante 2 horas y 70°C durante 2,5 horas. La mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 1-((4-clorobencilamino)(4-isopropoxifenilamino)metilen)-3-isopropil-tiourea (619 mg, Rendimiento: 72%) como un sólido blanco.

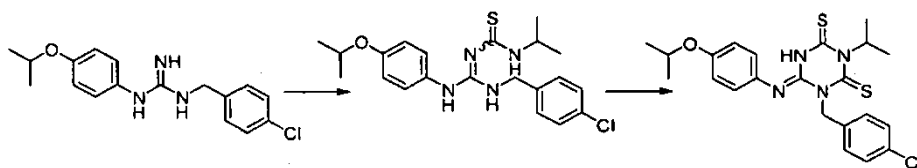
El derivado de tiourea (200 mg, 0,477 mmol) se disolvió en THF (2,0 ml) y se añadió carbonildiimidazol (77 mg, 0,477 mmol) a la solución bajo enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 22 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Además, se añadieron carbonildiimidazol (77 mg, 0,477 mmol) y trietilamina (0,066 ml, 0,477 mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3,5 horas. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla y la mezcla resultante se lavó con agua (20 ml x 2) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y el residuo resultante se precipitó mediante acetato de etilo/hexano para dar la 1-(4-clorobencil)-3-isopropil-6-(4-isopropoxifenilimino)-4-tioxo-1,3,5-triacinan-2-ona pretendida (8,3 mg, Rendimiento: 3.9%) como un polvo blanco.

¹H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,35 (d, 6H), 1,49 (d, 6H), 4,45-4,55 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,65-5,80 (m, 1H), 6,74 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 8,48 (s a, 1H).

[Ejemplo 79*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-3-isopropil-6-(4-isopropoxifenilimino)-1,3,5-triacinano-2,4-ditiona (I-2256)

[Fórmula química 188]



Del mismo modo que se describe anteriormente, se sintetizó 1-((4-clorobencilamino)(4-isopropoxifenilamino)metilen)-3-isopropiltiourea. El derivado de tiourea (199 mg, 0,475 mmol) se disolvió en THF (2,0 ml). Se añadió tiosfogeno (0,040 ml, 0,522 mmol) bajo enfriamiento con hielo a la solución incolora y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas en un baño de hielo. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la solución amarilla resultante y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml x 2), ácido cítrico acuoso al 5% (20 ml x 2) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo resultante se cristalizó mediante acetato de etilo/hexano para dar 1-(4-clorobencil)-3-isopropil-6-(4-isopropoxifenilimino)-1,3,5-triacinano-2,4-ditiona (14,8 mg; Rendimiento 6,8%) como un material cristalino amarillo.

¹H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,16 (d, 6H), 1,32 (d, 6H), 4,00 & 4,61 (s a x 2, 1H), 4,44-4,54 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,46 (d, 2H).

[Ejemplo 80*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-3-isopropil-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-4-tioxo-1,3,5-triacinano-2-ona (I-2257)

[Fórmula química 189]



Se añadió reactivo de Lawesson (666 mg, 1,65 mmol) a una suspensión de 6-(3-cloro-4-isopropoxifenilamino)-1-(4-clorobencil)-3-1,3,5-triacinano-2,4-diona (95,4 mg, 0,206 mmol) en tolueno (2,0 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 10 horas. Se añadió acetato de etilo a la suspensión amarilla resultante y el material insoluble se separa por filtración al usar Celite. El filtrado (aproximadamente 100 ml) se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml x 2) y salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo se

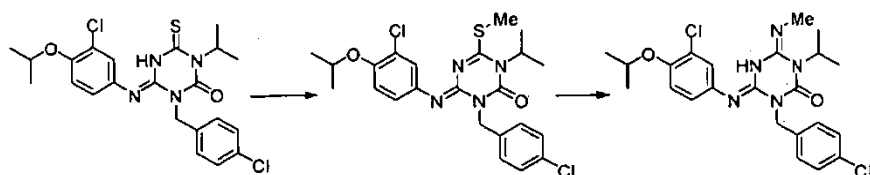
cristalizó mediante hexano caliente para dar 1-(4-clorobencil)-3-isopropil-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-4-tioxo-1,3,5-triacinan-2-ona (73,7 mg, Rendimiento: 75%) como un sólido blanco.

¹H-RMN (δ ppm TMS/CDCI₃): 1,39 (d, 6H), 1,50 (d, 6H), 4,43-4,57 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,65-5,81 (m, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 8,41 (s a, 1H).

5 [Ejemplo 81*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-3-isopropil-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-4-metilimino-1,3,5-triacinan-2-ona (I-2259)

[Fórmula química 190]



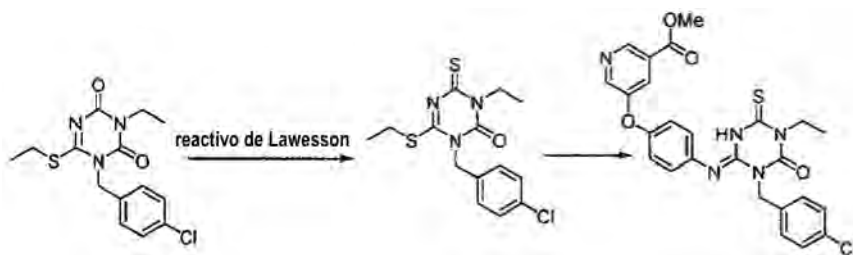
- 10 Se añadió yoduro de metilo (0,0073 ml, 0,117 mmol) a una solución de derivado de 4-tiocarbonilo (37,5 mg, 0,078 mmol) en acetona (0,8 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 15 horas. El yoduro de metilo y el solvato se retiraron bajo presión reducida, y se añadieron metanol (0,36 ml) y solución de metilaminometanol al 40% (0,04 ml, 0,391 mmol) al residuo. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 8,5 horas y se concentró a vacío.
- 15 El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar la 1-(4-clorobencil)-3-isopropil-6-(3-cloro-4-isopropoxifenilimino)-4-metilimino-1,3,5-triacinan-2-ona pretendida (23,6 mg, Rendimiento: 63%) como un aceite amarillo claro.

¹H-RMN (δ ppm TMS/CDCI₃): 1,35 (d, 6H), 1,47 (d, 6H), 2,90 (d, 3H), 4,45 (sept. 1H), 4,70 (s a, 1H), 4,82 (sept. 1H), 5,20 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,50 (d, 2H).

[Ejemplo 82]

- 20 Preparación de 1-(4-clorobencil)-3-etil-6-[4-(5-metoxicarbonil-3-piridiloxi)fenilimino]-4-tioxo-1,3,5-triacinan-2-ona (I-2262)

[Fórmula química 191]



- 25 Se añadió reactivo de Lawesson (2,53 g, 6,26 mmol) a una solución de 1-(4-clorobencil)-3-etil-6-(etiltio)-1,3,5-triacino-2,4-(1H,3H)-diona (1,02 g, 3,13 mmol) en tolueno (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 horas. Se añadió acetato de etilo (200 ml) a la suspensión amarilla resultante y la mezcla resultante se lavó con agua (100 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar
- 30 1-(4-clorobencil)-3-etil-6-(etiltio)-4-tioxo-3,4-dihidro-1,3,5-triacin-2(1H)-ona (939 mg, Rendimiento: 88%) como un sólido amarillo.

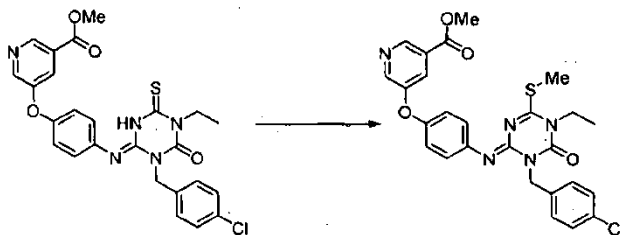
- Se suspendieron en t-butanol (2,5 ml) derivado de 4-tioxo (257 mg, 0,752 mmol) y éster metílico de ácido 5-(4-aminofenoxi)nicotínico (257 mg, 1,05 mmol) y la suspensión se calentó a reflujo durante 5 horas. Se añadió acetato de etilo (60 ml) a la reacción resultante y la mezcla se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml × 2) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar
- 35 1-(4-clorobencil)-3-etil-6-[4-(5-metoxicarbonil-3-piridiloxi)fenilimino]-4-tioxo-1,3,5-triacinan-2-ona (258 mg, Rendimiento: 66%) como un sólido blanco.

¹H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,30 (t, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,35 (c, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,87 (dt, 2H), 7,07 (dt, 2H), 7,32 (dt, 2H), 7,51 (dt, 2H), 7,85 (dd, 1H), 8,40 (s a, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,96 (d, 1H).

[Ejemplo 83]

5 Preparación de 1-(4-clorobencil)-3-etil-4-metiltio-6-[4-(5-metoxicarbonil-3-piridiloxi)fenilimino]-1,3,5-triacin-2-(1H)-ona (I-2264)

[Fórmula química 192]



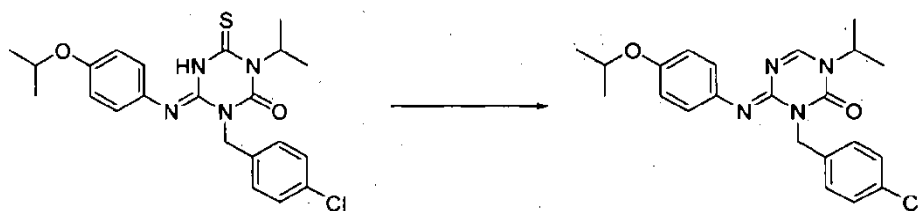
10 Se suspendió en acetona (1,0 ml) derivado de tiocarbonilo (50 mg, 0,095 mmol) y se añadió yoduro de metilo (0,009 ml, 0,143 mmol) a la suspensión. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y a 40°C durante 15 horas. Se añadió acetato de etilo (30 ml) a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano), para dar 1-(4-clorobencil)-3-etil-4-metiltio-6-[4-(5-metoxicarbonil-3-piridiloxi)fenilimino]-1,3,5-triacin-2-(1H)-ona (40,5 mg, Rendimiento: 79%) como un sólido blanco.

15 ¹H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,30 (t, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,93 (c, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,73-7,79 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,89 (s, 1H).

[Ejemplo 84*]

Preparación de (E)-3-(4-clorobencil)-4-(4-isopropoxifenilimino)-1-isopropil-3,4-dihidro-1,3,5-triacin-2(1H)-ona (I-2276)

[Fórmula química 193]



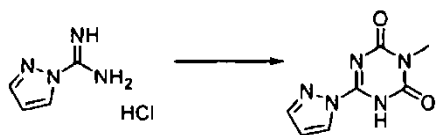
20 (Referencia: Tetrahedron Lett. 2004, 45, 7197-7199.)
 Se añadió peróxido de hidrógeno-urea (52,1 mg, 0,554 mmol) a una solución de derivado de tiocarbonilo (49,3 mg, 0,111 mmol) en metanol (1,0 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Se añadió acetato de etilo (30 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con ácido cítrico acuoso al 5% (15 ml x 2), bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml x 2) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar (E)-3-(4-clorobencil)-4-(4-isopropoxifenilimino)-1-isopropil-3,4-dihidro-1,3,5-triacin-2(1H)-ona (31,6 mg, Rendimiento: 69%) como un sólido pardo.

30 ¹H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,32 (d, 6H, J = 6,1 Hz), 1,37 (d, 6H, J = 6,6 Hz), 4,44-4,50 (m, 1H), 4,66-4,72 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,84 (d, 2H, J = 11,7 Hz), 6,91 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,55 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,61 (s, 1H).

[Ejemplo 85*]

Preparación de 2-metil-6-(1-pirazolyl)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona

[Fórmula química 194]



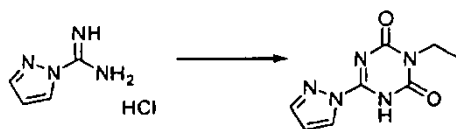
5 Se añadió DBU (679 ml, 4,50 mol) a 10°C a lo largo de 4 minutos a una mezcla de hidrocloreuro de metilamina (276 g, 4,09 mol) y DMA (2 l). A continuación, se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (730 g, 4,50 mol) a la mezcla a 20°C y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas. Se añadió hidrocloreuro de 1-amidinopirazol (500 g, 3,41 mol) a la mezcla de reacción a -5°C a lo largo de 3 minutos. A continuación, se añadió DBU (540 ml, 3,58 mol) a la mezcla a 10°C a lo largo de 25 minutos y la mezcla resultante se agitó a 45°C durante 7,5 horas. Además, se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (830 g, 5,11 mol) a la mezcla de reacción y se añadió DBU (771 ml, 5,11 mol) a la mezcla a 6°C a lo largo de 2 horas. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 40 minutos. Se añadieron a la mezcla de 2,8 mol/l de ácido clorhídrico (10 l) a 20°C a lo largo de 1 hora. El sólido precipitado se separó por filtración para dar 2-metil-6-(1-pirazolil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (421 g, Rendimiento: 64%) como un polvo pardo claro.

10 1H-RMN (δ ppm TMS/DMSO-d₆): 3,16 (3H, s), 6,71 (1H, dd, J= 3,0, 1,5 Hz), 8,04 (1H, d, J= 1,0 Hz), 8,57 (1H, d, J= 3,0 Hz).

[Ejemplo 86*]

15 Preparación de 2-etil-6-(1-pirazolil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona

[Fórmula química 195]

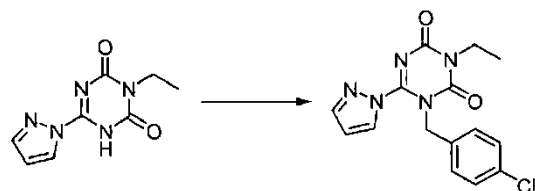


20 Se añadió DBU (63,3 ml, 420 mmol) gota a gota a -10°C a lo largo de 15 minutos a la mezcla de hidrocloreuro de 1-amidinopirazol (58,6 g, 400 mmol), isocianato de etilo (33,2 ml, 420 mmol) y DMA (240 ml) y la mezcla resultante se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (30 g, 600 mmol) bajo enfriamiento con hielo a la mezcla de reacción y se añadió a la mezcla DBU (93 ml, 620 mmol) a -5°C a lo largo de 30 minutos. La mezcla resultante se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora. Además, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron a la mezcla 2 mol/l de ácido clorhídrico (1,16 l) a 20°C a lo largo de 1 hora. El sólido precipitado se separó por filtración para dar 2-etil-6-(1-pirazolil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (73,0 g, Rendimiento: 88%) como un polvo pardo claro.

25 1H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,30 (6H, t, J=7,0 Hz), 4,02 (2H, c, J=7,0 Hz), 6,59 (1H, m), 7,34 (1H, m), 8,48 (1H, m), 9,79 (1H, s a).

[Ejemplo 87*]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-2-etil-6-(1-pirazolil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (II-3)



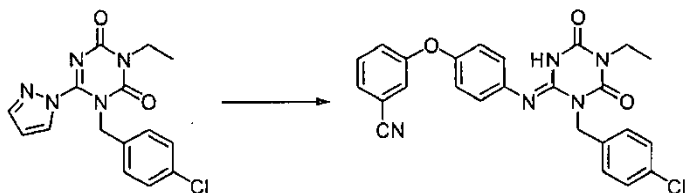
30 Se añadió diisopropiletilamina (92 ml, 528 mmol) gota a gota a temperatura ambiente a lo largo de 10 minutos a una mezcla de 2-etil-6-(1-pirazolil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (89 g, 480 mmol), bromuro de 4-clorobencilo (108 g, 528 mmol) y DMA (400 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. Se añadió agua (800 ml) gota a gota bajo enfriamiento con hielo durante 40 minutos a la mezcla de reacción y se añadió hexano (200 ml) a la mezcla. El sólido precipitado se separó por filtración para dar 1-(4-clorobencil)-2-etil-6-(1-pirazolil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (II-3, 156 g, Rendimiento: 97.6%) como un polvo pardo claro.

35 1H-RMN (δ ppm TMS/CDCl₃): 1,30 (3H, t, J=7,1 Hz), 4,04 (2H, c, J=7,1 Hz), 5,86 (2H, s), 6,48 (1H, m), 7,02 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,84 (1H, m), 8,33 (1H, m).

[Ejemplo 88]

Preparación de 1-(4-clorobencil)-6-[4-(3-cianofenoxi)fenilimino]-3-etil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-2305)

[Fórmula química 196]



5 Una mezcla de 1-(4-clorobencil)-2-etil-6-(1-pirazolil)-1,3,5-triacino-2,4(1H,3H)-diona (0,30 g, 0,9 mmol), 4-(3-cianofenoxi)anilina (0,209 g, 1 mmol) y t-butanol (6 ml) se agitó a 90°C durante 15 horas. Se añadió acetato de etilo al 50%/hexano (6 ml) a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se separó por filtración para dar 1-(4-clorobencil)-6-[4-(3-cianofenoxi)fenilimino]-3-etil-1,3,5-triacinano-2,4-diona (I-2305, 0,385 g, Rendimiento: 89,8%) como un polvo pardo claro.

10 ¹H-RMN (δ ppm TMS/CDC13): 1,24 (3H, t, J=7,2 Hz), 3,91 (2H, c, J=7, 2Hz), 5,20 (2H, s), 6,84 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,04 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,2-7,46 (6H, m), 7,51 (2H, d, J=8,4 Hz).

El siguiente compuesto de la invención y el producto intermedio del mismo se sintetizaron de un modo similar a los descritos en los procedimientos generales anteriores para la síntesis del compuesto de la invención y los Ejemplos. La estructura química de los compuestos y sus propiedades físicas se describen posteriormente.

15 (Método de identificación para el compuesto)

Los datos de LC/MS del compuesto de la presente invención se midieron bajo una cualquiera de las 2 condiciones siguientes (Método 1 y 2) y se muestran un tiempo de retención y [M+H]⁺.

(Método 1)

Columna: Luna C18(2) (5 μm, d.i. 4,6 x 50 mm) (Fenomenex)

20 Caudal: 3 ml/min

Longitud de onda de detección UV: 254 nm

Fase móvil: [A] es solución acuosa que contiene ácido fórmico al 0,1%, y [B] es solución en acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1%

25 Gradiente: Se realizó un gradiente lineal de 10% a 100% de disolvente [B] durante 3 minutos y se mantuvo 100% de disolvente [B] durante 1 minuto.

(Método 2)

Columna: Xbridge C18 (5 μm, d.i. 4,6 x 50 mm) (Waters)

Caudal: 3 ml/min

Longitud de onda de detección UV: 254nm

30 Fase móvil: [A] es solución acuosa que contiene ácido fórmico al 0,1% y [B] es solución en acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1%

Gradiente: Se realizó un gradiente lineal de 10% a 100% de disolvente [B] durante 3 minutos y se mantuvo 100% de disolvente [B] durante 1 minuto.

(Método 3)

Columna: Shim-pack XR-ODS (2,2 µm, d.i. 50 x 3,0 mm) (Shimadzu)

Caudal: 1,6 ml/min

Longitud de onda de detección UV: 254 nm

5 Fase móvil: [A] es solución acuosa que contiene ácido fórmico al 0,1% y [B] es solución en acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1%

Gradiente: Se realizó un gradiente lineal de 10% a 100% de disolvente [B] durante 3 minutos y se mantuvo 100% de disolvente [B] durante 1 minuto.

(Método 4)

Columna: Develo silo RPAq, (50 x 4,6 mm)

10 Caudal: 1,5 ml/min

Longitud de onda de detección UV: 254 nm

Fase móvil: [A] es solución acuosa que contiene ácido fórmico al 0,1% y [B] es solución en acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1%

15 Gradiente: Se mantuvo 60% de disolvente [B] durante 0,5 minutos, se realizó un gradiente lineal de 60% a 100% de disolvente [B] durante 4,5 minutos y se mantuvo 100% de disolvente [B] durante 10 minutos.

(Método 5)

Columna: ACQUITY UPLC (marca registrada) BEH C18 (1,7 µm, d.i. 2,1 x 3,0 mm)

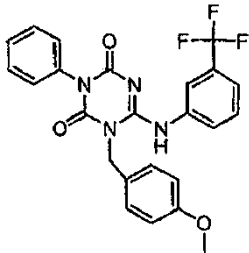
Caudal: 0,8 ml/min

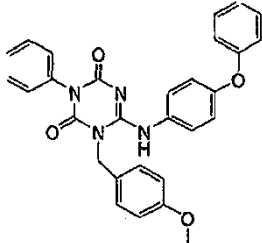
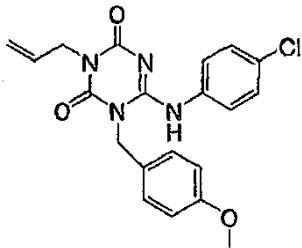
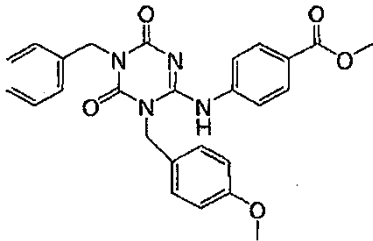
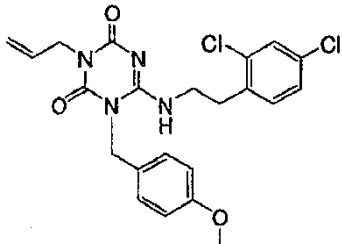
Longitud de onda de detección UV: 254 nm

20 Fase móvil: [A] es solución acuosa que contiene ácido fórmico al 0,1% y [B] es solución en acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1%

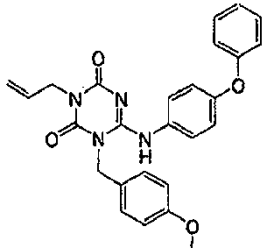
Gradiente: Se realizó un gradiente lineal de 10% a 100% de disolvente [B] durante 3,5 minutos y se mantuvo 100% de disolvente [B] durante 0,5 minutos.

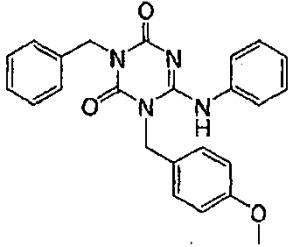
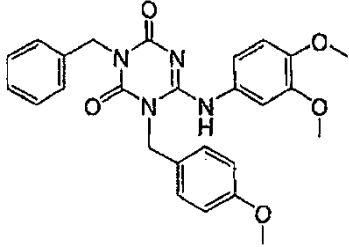
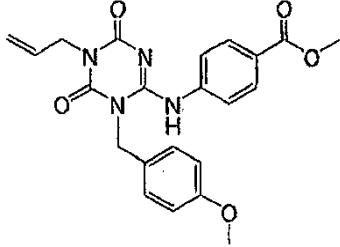
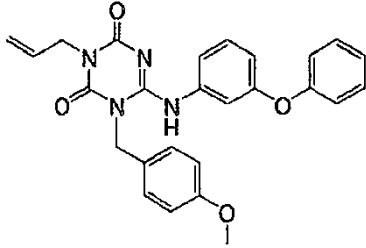
[Tabla 4]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0001	2,46	469	3
	I-0002	2,49	493	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0003	2,31	399	3
	I-0004	2,47	473	3
	I-0005	2,37	461	3

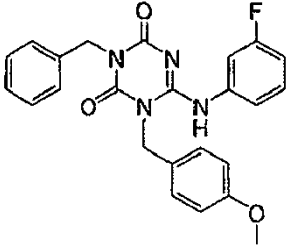
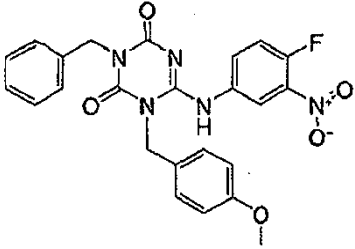
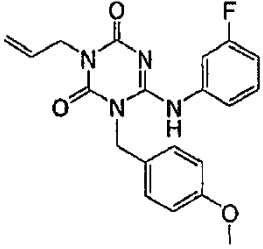
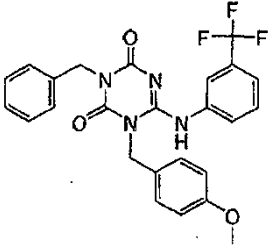
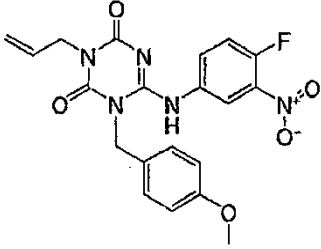
[Tabla 5]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0006	2,48	457	3

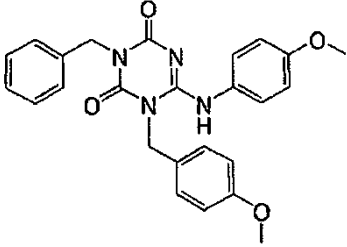
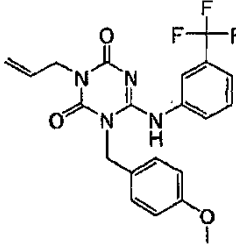
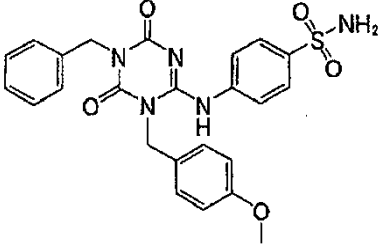
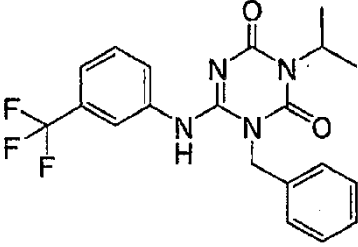
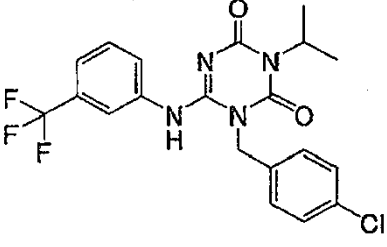
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0007	2,34	415	3
	I-0008	2,22	475	3
	I-0009	2,23	423	3
	I-0010	2,48	457	3

[Tabla 6]

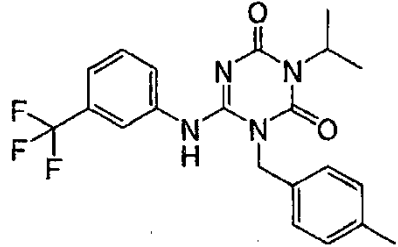
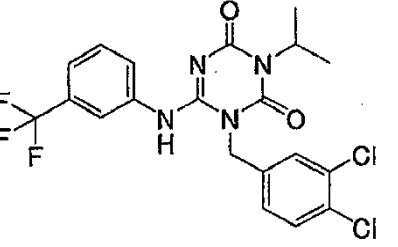
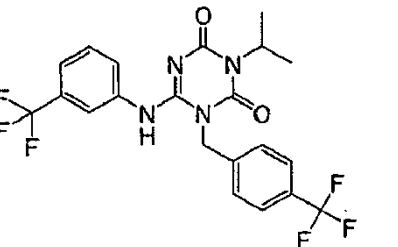
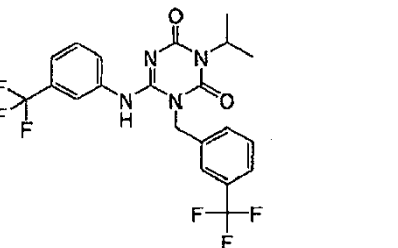
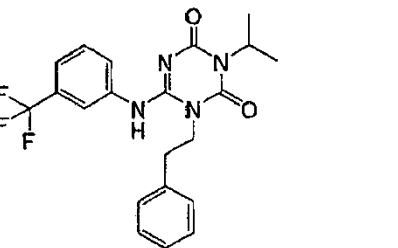
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0011	2,47	433	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0012	2,51	478	3
	I-0013	2,23	383	3
	I-0014	2,65	483	3
	I-0015	2,29	428	3

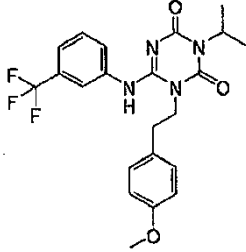
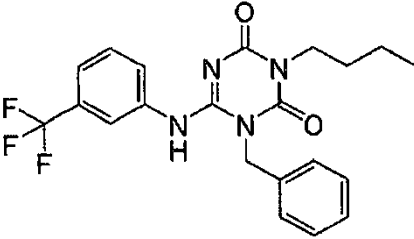
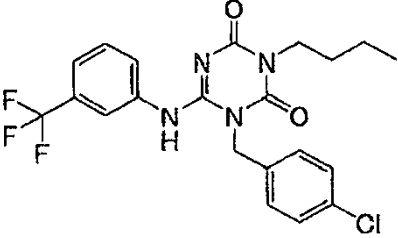
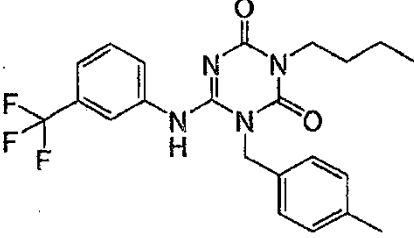
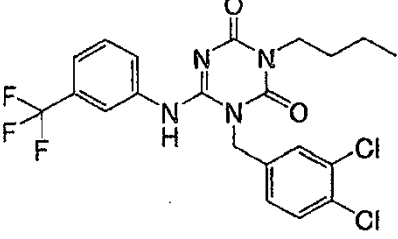
[Tabla 7]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0016	2,29	445	3
	I-0017	2,45	433	3
	I-0018	2,09	494	3
	I-0019	2,16	405	4
	I-0020	3,88	439	4

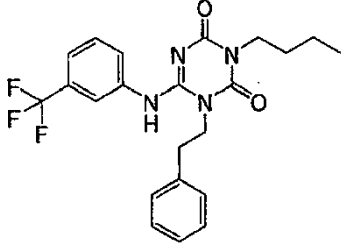
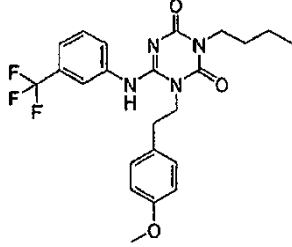
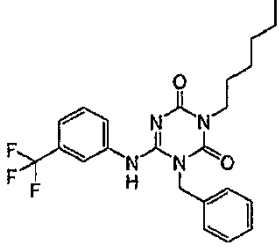
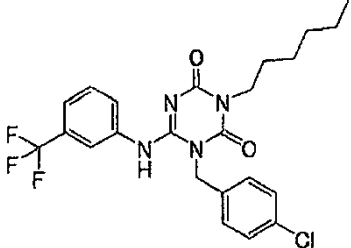
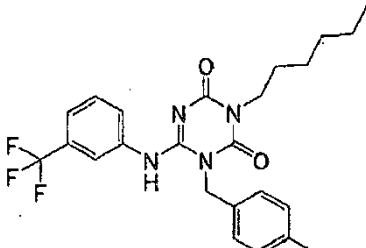
[Tabla 8]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0021	3,63	419	4
	I-0022	4,43	474	4
	I-0023	3,91	473	4
	I-0024	3,93	473	4
	I-0025	3,33	419	4

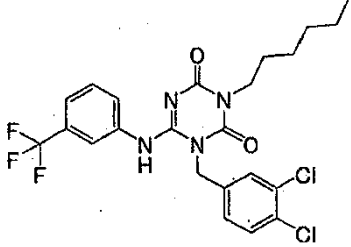
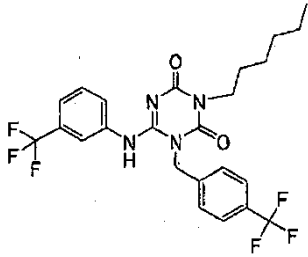
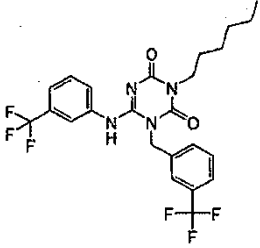
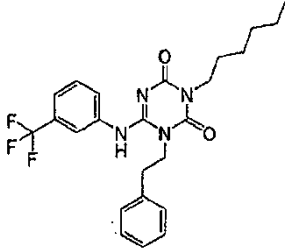
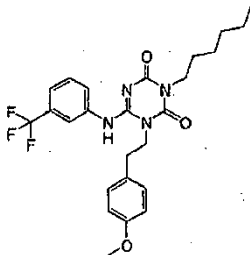
[Tabla 9]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0026	3,16	449	4
	I-0027	2,46	419	4
	I-0028	3,27	453	4
	I-0029	2,95	433	4
	I-0030	3,94	488	4

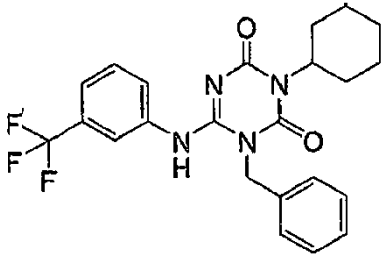
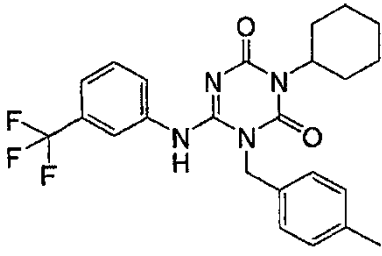
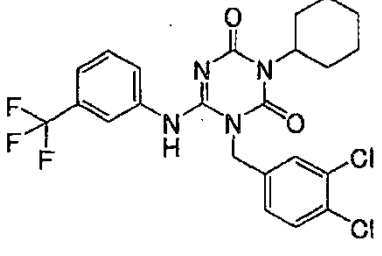
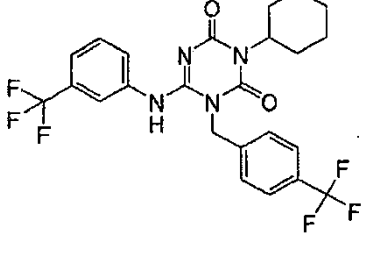
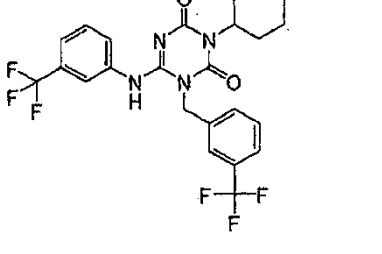
[Tabla 10]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0031	2,61	433	4
	I-0032	2,39	463	4
	I-0033	4,31	447	4
	I-0034	4,86	481	4
	I-0035	4,68	461	4

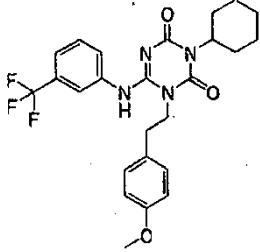
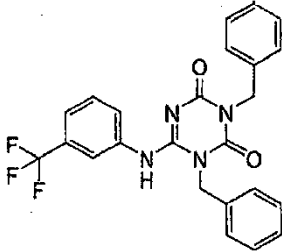
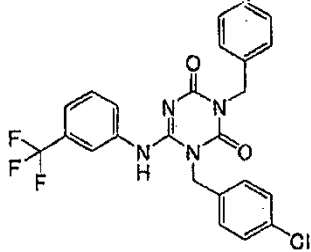
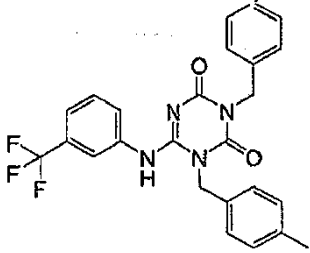
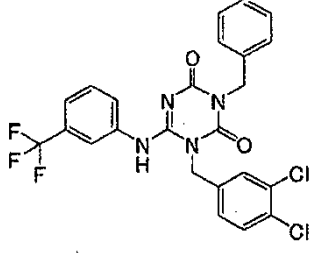
[Tabla 11]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0036	3,73	516	4
	I-0037	4,80	515	4
	I-0038	4,83	515	4
	I-0039	3,67	461	4
	I-0040	3,47	491	4

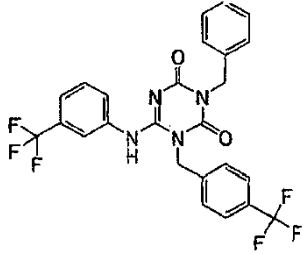
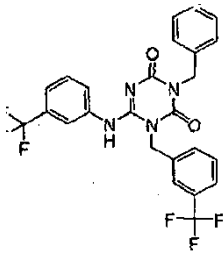
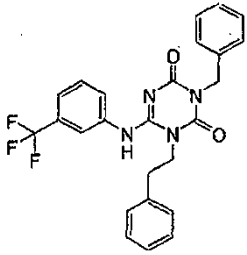
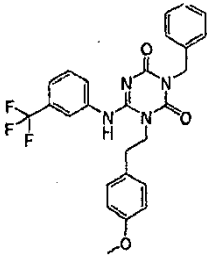
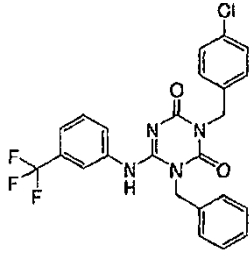
[Tabla 12]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0041	4,09	445	4
	I-0042	4,45	459	4
	I-0043	3,51	514	4
	I-0044	4,62	513	4
	I-0045	4,65	513	4

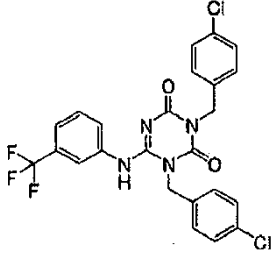
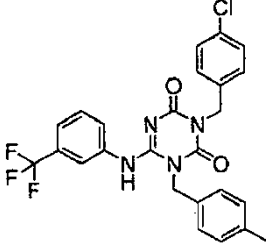
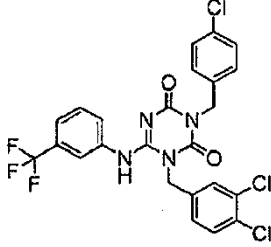
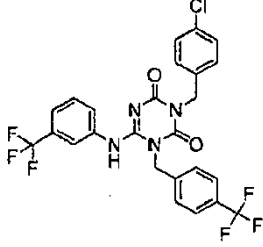
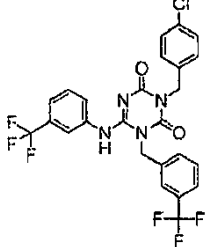
[Tabla 13]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0046	3,17	489	4
	I-0047	3,46	453	4
	I-0048	4,09	487	4
	I-0049	3,83	467	4
	I-0050	4,56	522	4

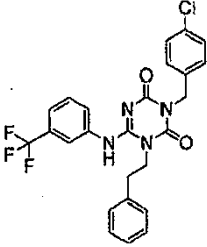
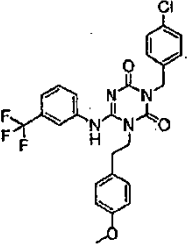
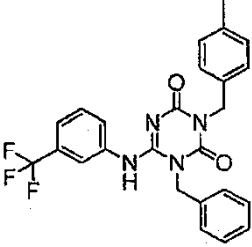
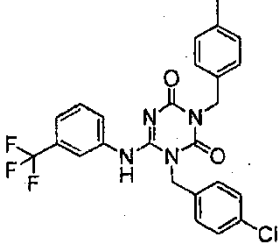
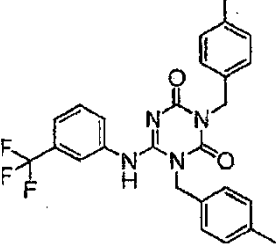
[Tabla 14]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0051	4,09	521	4
	I-0052	4,12	521	4
	I-0053	3,57	467	4
	I-0054	3,42	497	4
	I-0055	3,90	487	4

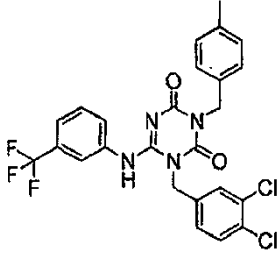
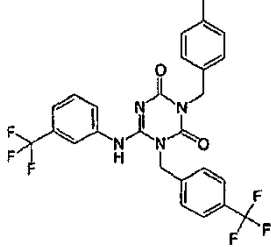
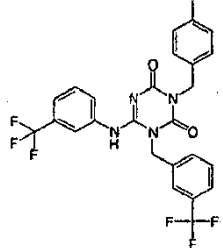
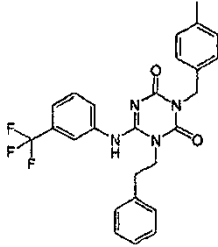
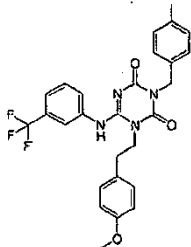
[Tabla 15]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0056	4,49	522	4
	I-0057	4,26	501	4
	I-0058	4,94	556	4
	I-0059	4,45	555	4
	I-0060	4,50	555	4

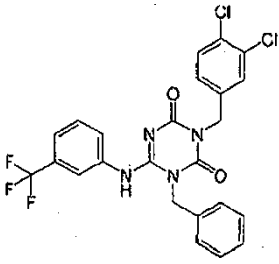
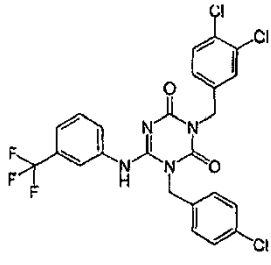
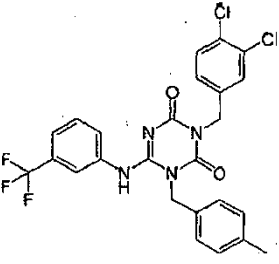
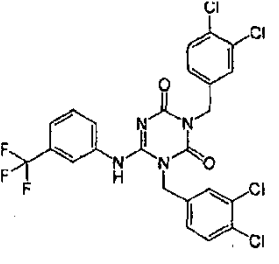
[Tabla 16]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0061	3,99	501	4
	I-0062	3,86	531	4
	I-0063	2,81	467	4
	I-0064	2,40	501	4
	I-0065	3,32	481	4

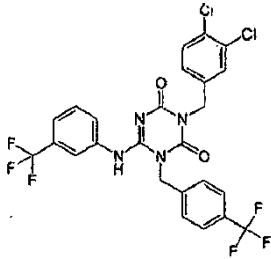
[Tabla 17]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0066	4,30	534	4
	I-0067	3,60	535	4
	I-0068	3,60	535	4
	I-0069	3,91	481	4
	I-0070	2,76	511	4

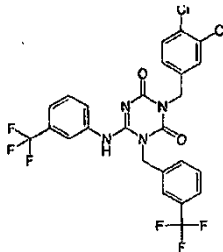
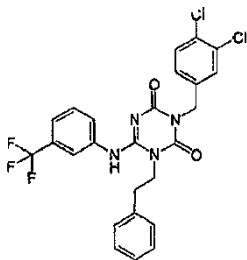
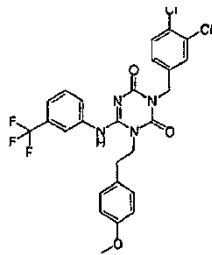
[Tabla 18]

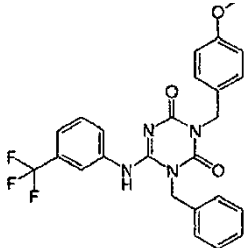
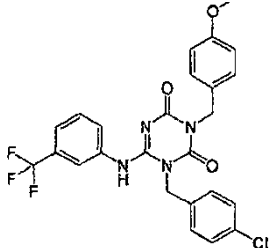
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0071	3,43	522	4
	I-0072	4,12	556	4
	I-0073	3,86	536	4
	I-0074	4,68	591	4
	I-0075	4,07	590	4

ES 2 572 481 T3

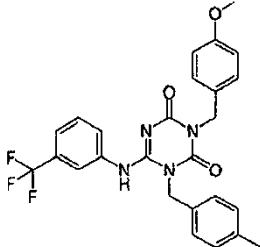
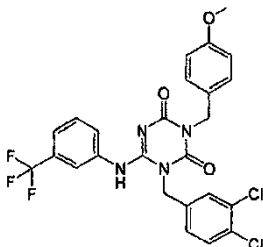
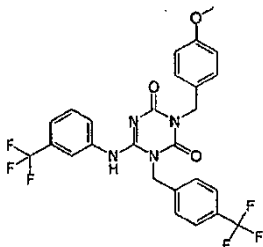
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

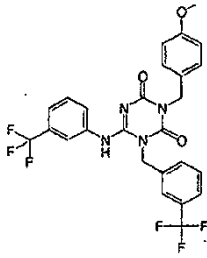
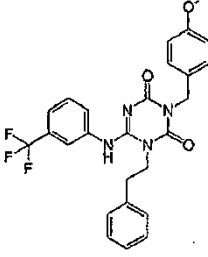
[Tabla 19]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0076	4,11	590	4
	I-0077	3,55	536	4
	I-0078	3,49	566	4
	I-0079	2,38	483	4

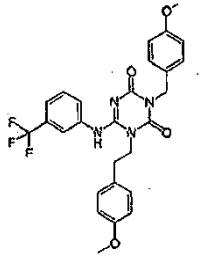
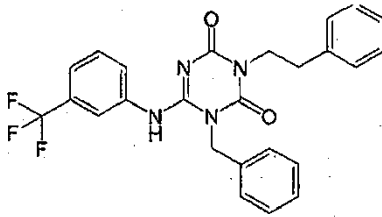
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0080	3,21	517	4

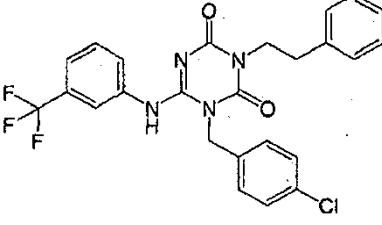
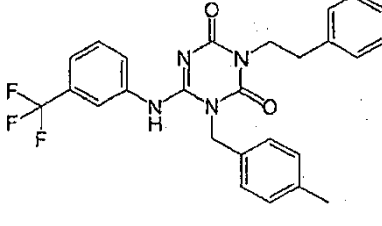
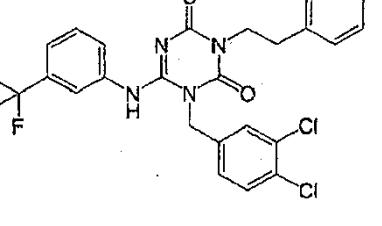
[Tabla 20]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0081	2,85	497	4
	I-0082	3,85	552	4
	I-0083	3,22	551	4

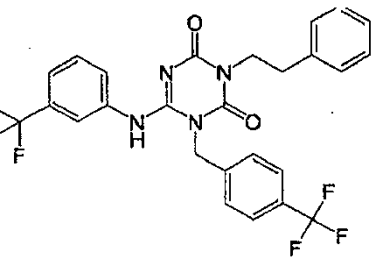
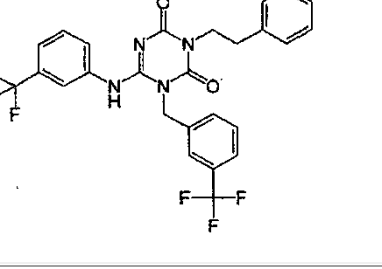
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0084	3,23	551	4
	I-0085	2,48	497	4

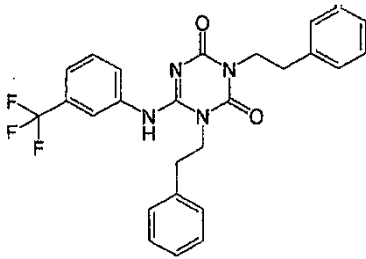
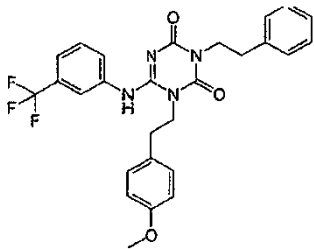
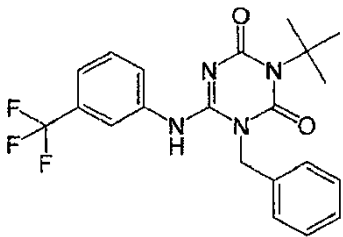
[Tabla 21]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0086	2,29	527	4
	I-0087	2,75	467	4
	I-0088	3,54	501	4

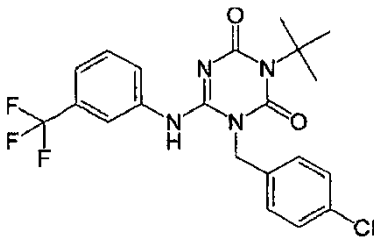
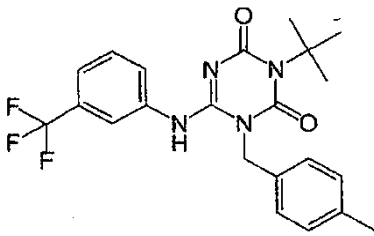
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0089	3,19	481	4
	I-0090	4,15	536	4

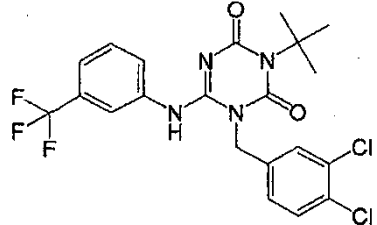
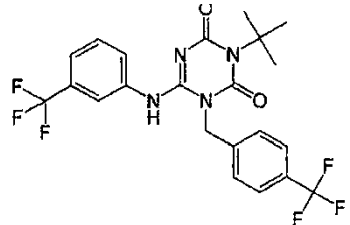
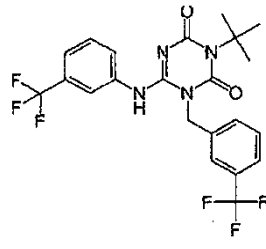
[Tabla 22]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0091	3,49	535	4
	I-0092	3,57	535	4
	I-0093	3,03	481	4

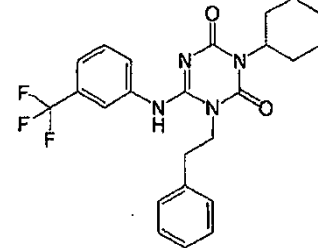
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0094	2,79	511	4
	I-0095	3,58	419	4

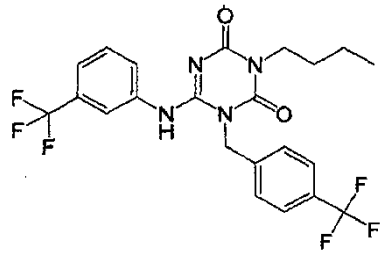
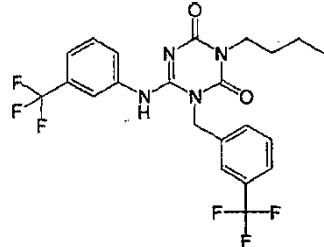
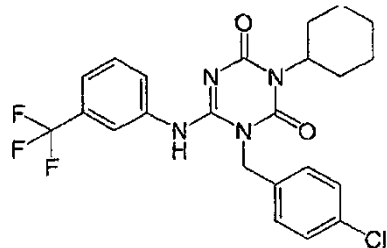
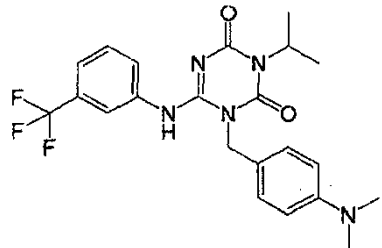
[Tabla 23]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0096	4,22	453	4
	I-0097	4,21	433	4

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0098	4,03	488	4
	I-0099	3,38	487	4
	I-0100	4,24	487	4

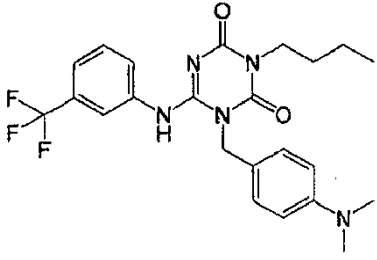
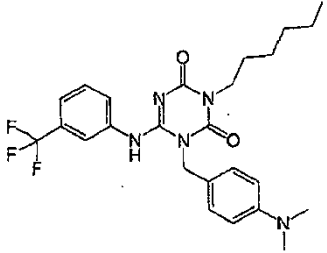
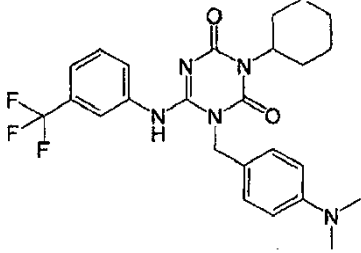
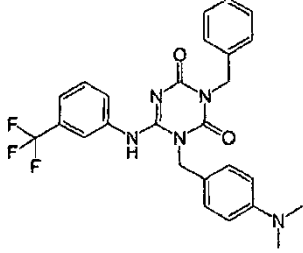
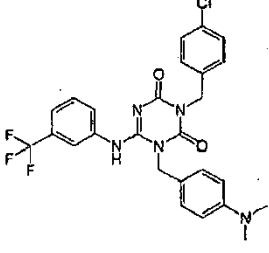
[Tabla 24]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0101	3,38	459	4
	I-0102	4,16	487	4

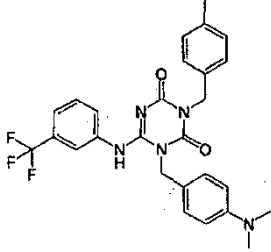
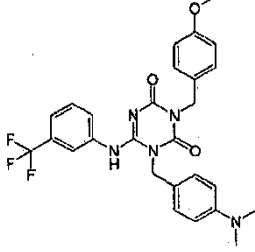
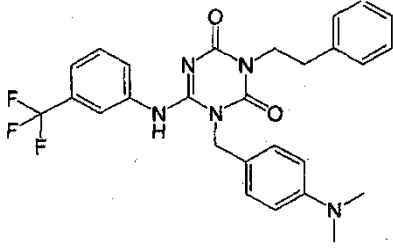
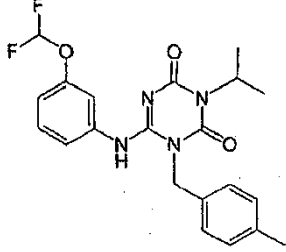
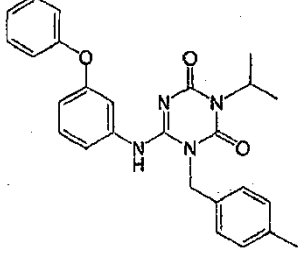
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0103	4,18	487	4
	I-0104	4,69	479	4
	I-0105	3,38	448	4

[Tabla 25]

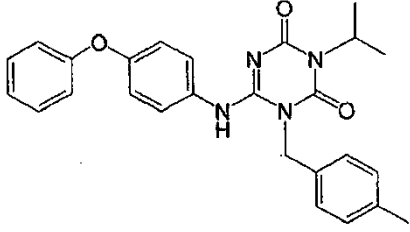
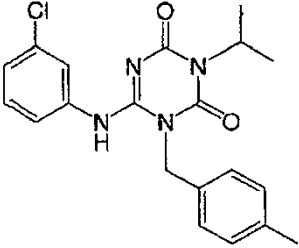
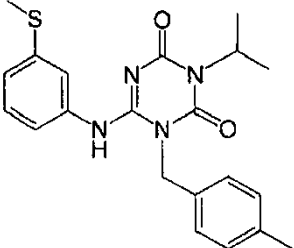
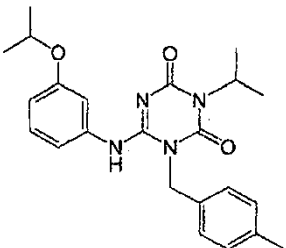
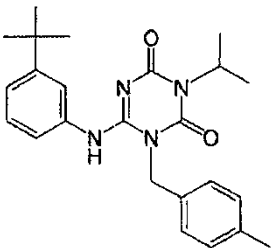
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0106	3,59	462	4

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0107	4,05	490	4
	I-0108	3,85	488	4
	I-0109	3,66	496	4
	I-0110	3,97	530	4

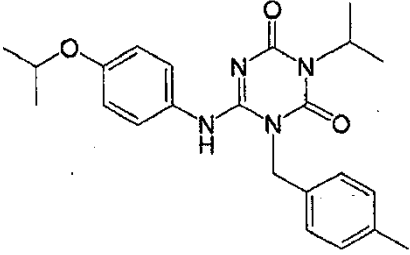
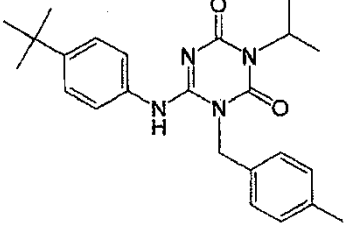
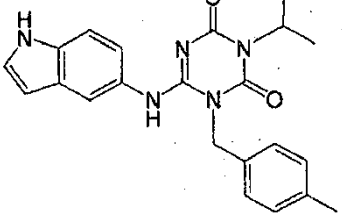
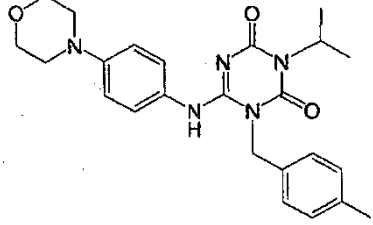
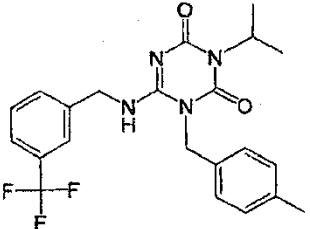
[Tabla 26]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0111	3,84	510	4
	I-0112	3,67	526	4
	I-0113	3,77	510	4
	I-0114	2,44	417	1
	I-0115	2,67	443	1

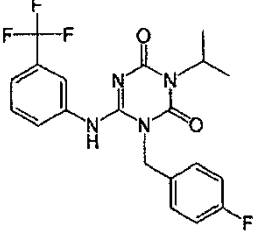
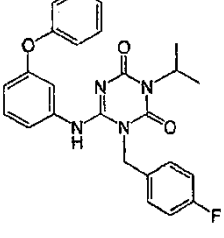
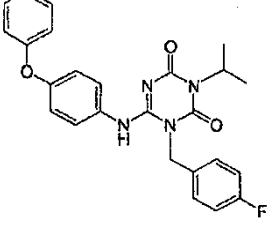
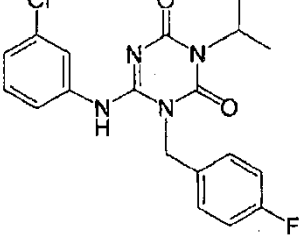
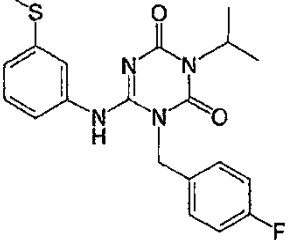
[Tabla 27]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0116	2,59	443	1
	I-0117	2,52	385	1
	I-0118	2,44	397	1
	I-0119	2,52	409	1
	I-0120	2,70	407	1

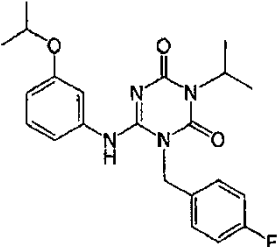
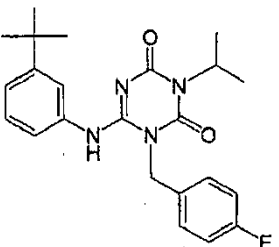
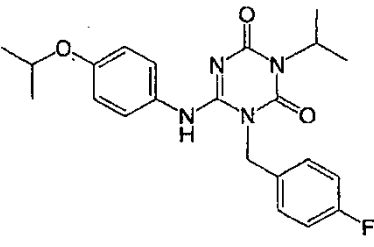
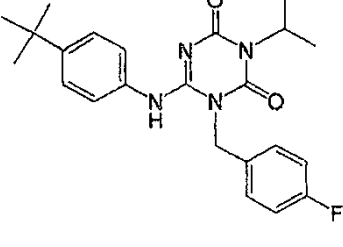
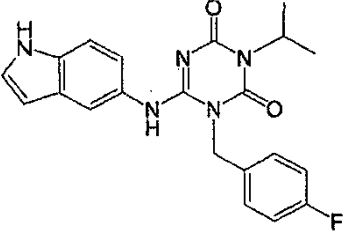
[Tabla 28]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0121	2,40	409	1
	I-0122	2,68	407	1
	I-0123	2,05	390	1
	I-0124	2,04	436	1
	I-0125	2,31	433	1

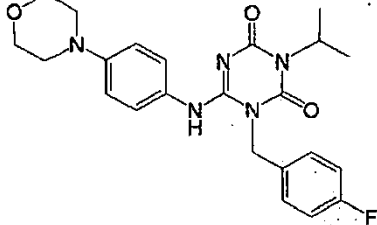
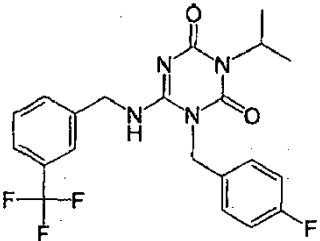
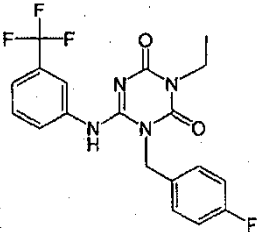
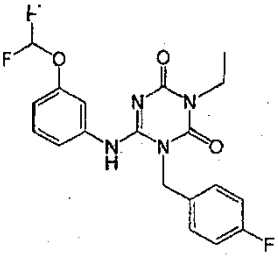
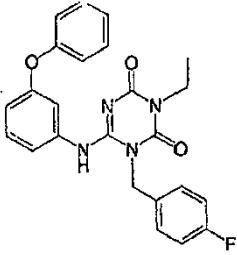
[Tabla 29]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0126	2,51	423	1
	I-0127	2,60	447	1
	I-0128	2,52	447	1
	I-0129	2,44	389	1
	I-0130	2,36	401	1

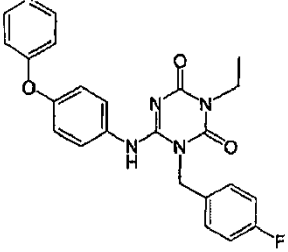
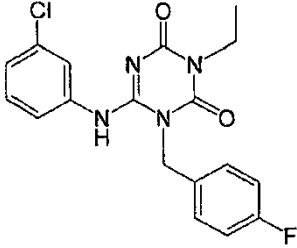
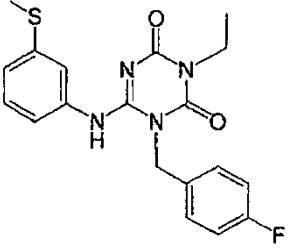
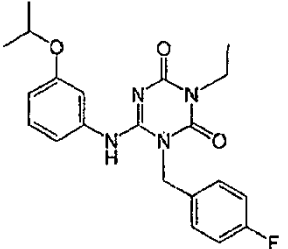
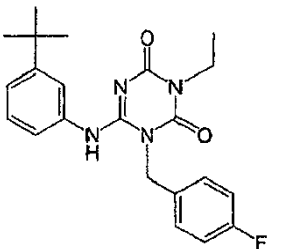
[Tabla 30]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0131	2,44	413	1
	I-0132	2,60	411	1
	I-0133	2,31	413	1
	I-0134	2,58	411	1
	I-0135	1,96	394	1

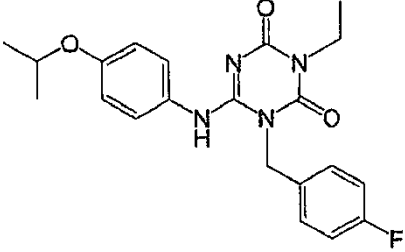
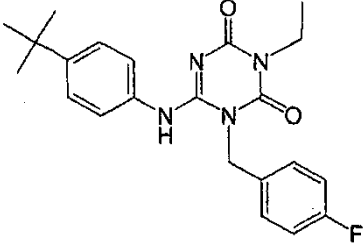
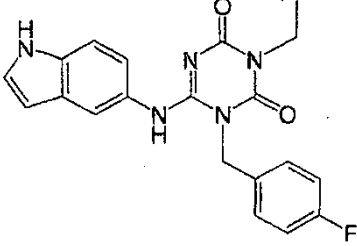
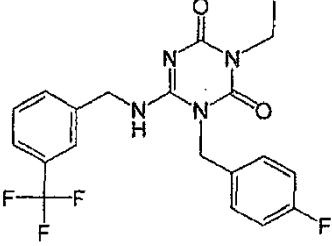
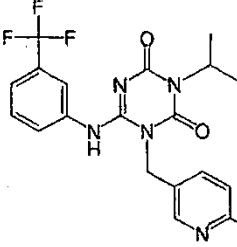
[Tabla 31]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0136	1,93	440	1
	I-0137	2,18	437	1
	I-0138	2,35	409	1
	I-0139	2,18	407	1
	I-0140	2,44	433	1

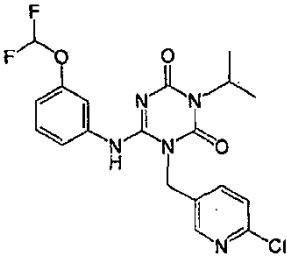
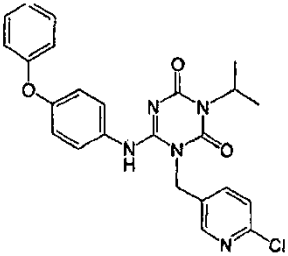
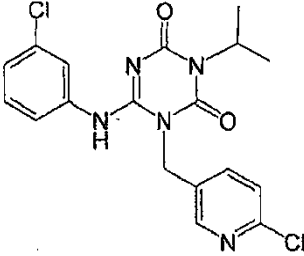
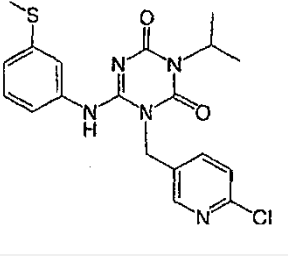
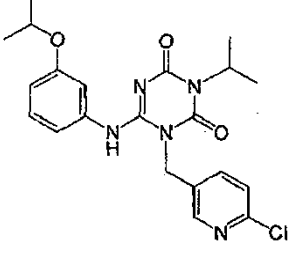
[Tabla 32]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0141	2,37	433	1
	I-0142	2,26	374	1
	I-0143	2,17	387	1
	I-0144	2,27	399	1
	I-0145	2,45	397	1

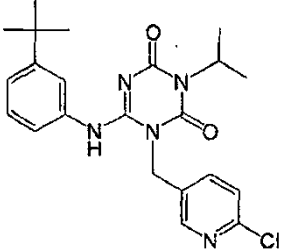
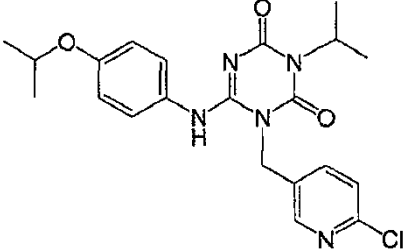
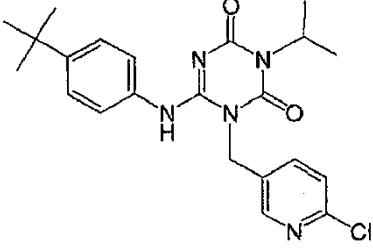
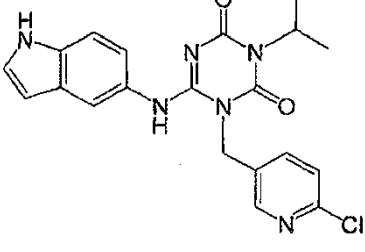
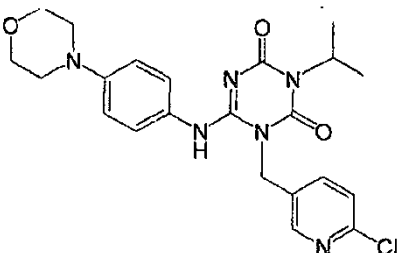
[Tabla 33]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0146	2,13	399	1
	I-0147	2,42	397	1
	I-0148	1,78	380	1
	I-0149	2,04	423	1
	I-0150	2,40	440	1

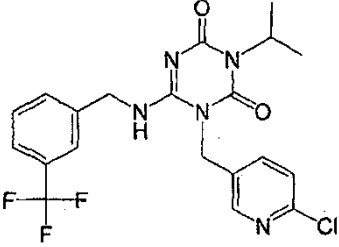
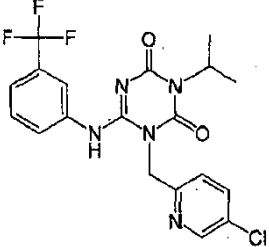
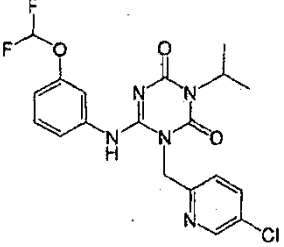
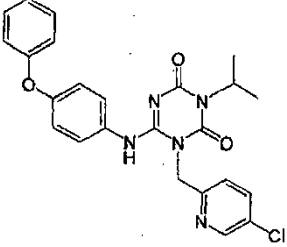
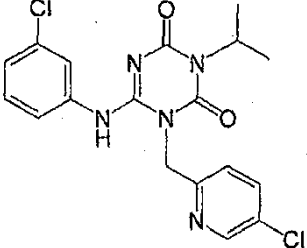
[Tabla 34]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0151	2,24	438	1
	I-0152	2,44	464	1
	I-0153	2,30	407	1
	I-0154	2,25	418	1
	I-0155	2,34	430	1

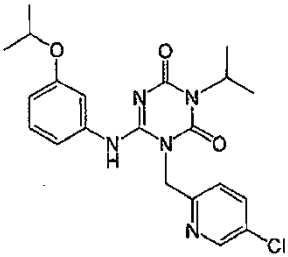
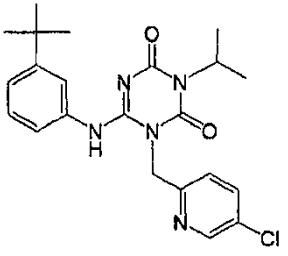
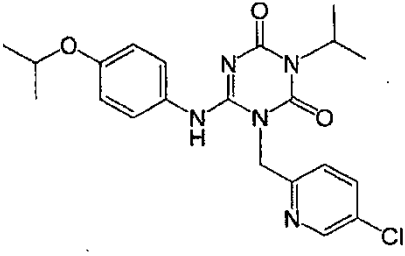
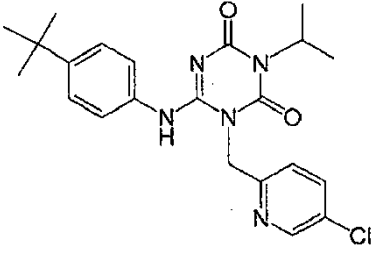
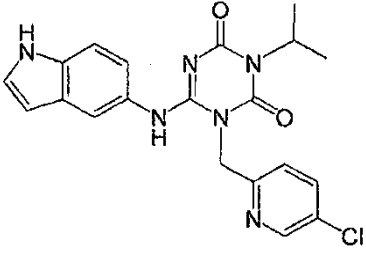
[Tabla 35]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0156	2,53	428	1
	I-0157	2,21	430	1
	I-0158	2,51	428	1
	I-0159	1,83	411	1
	I-0160	1,77	457	1

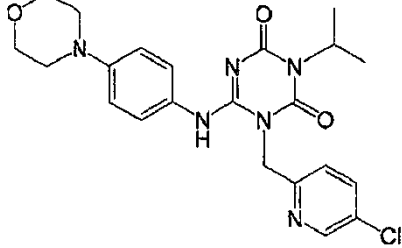
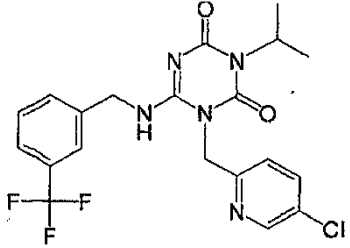
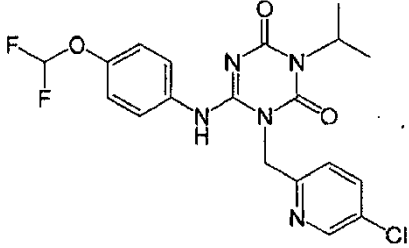
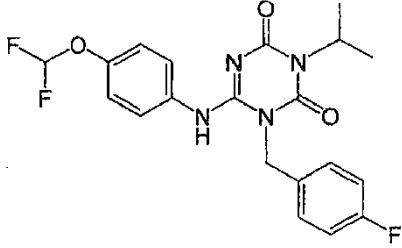
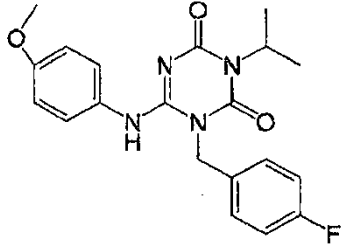
[Tabla 36]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0161	2,04	454	1
	I-0162	2,40	440	1
	I-0163	2,24	438	1
	I-0164	2,48	464	1
	I-0165	2,31	407	1

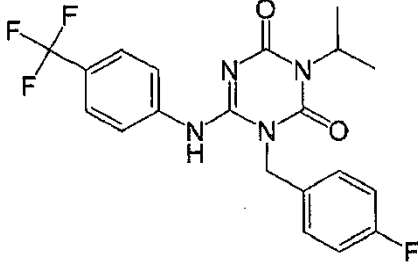
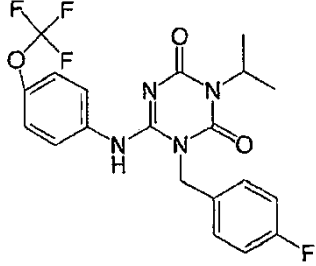
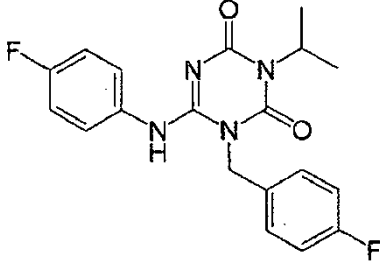
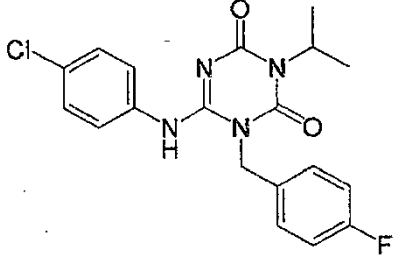
[Tabla 37]

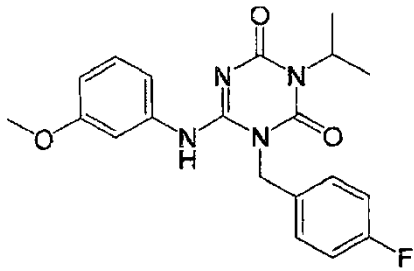
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0166	2,38	430	1
	I-0167	2,58	428	1
	I-0168	2,31	430	1
	I-0169	2,60	430	1
	I-0170	1,94	411	1

[Tabla 38]

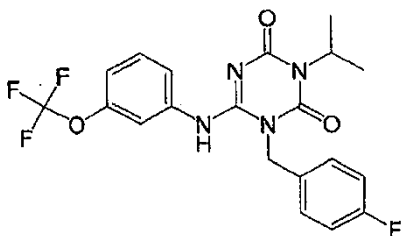
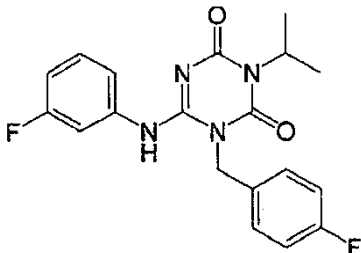
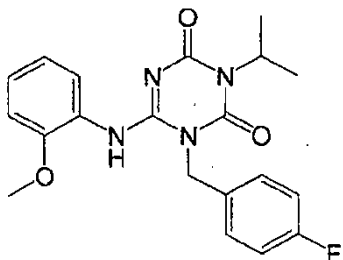
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0171	1,92	457	1
	I-0172	2,20	454	1
	I-0173	2,30	438	3
	I-0174	2,38	421	3
	I-0175	2,20	385	3

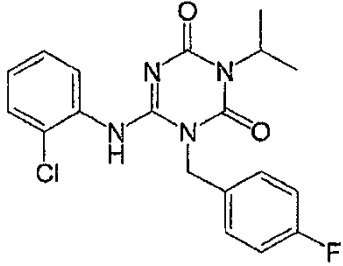
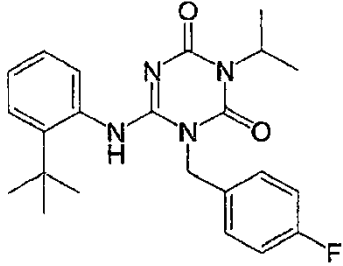
[Tabla 39]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0176	2,70	423	3
	I-0177	2,70	439	3
	I-0178	2,30	373	3
	I-0179	2,50	389	3
	I-0180	2,40	385	3

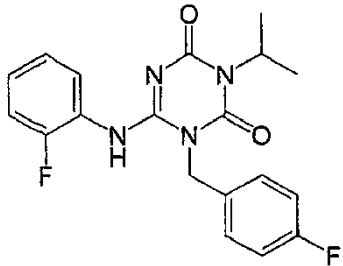
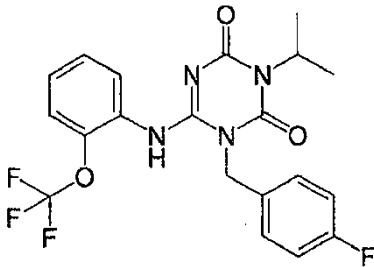
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

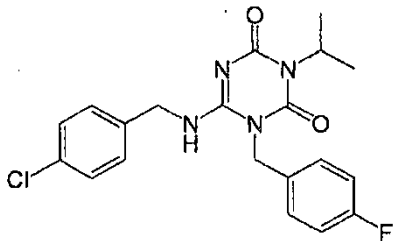
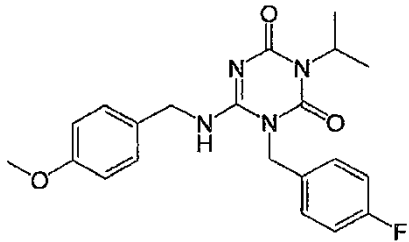
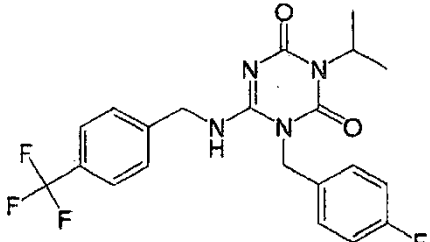
[Tabla 40]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0181	2,70	439	3
	I-0182	2,40	373	3
	I-0183	2,30	385	3
	I-0184	2,60	389	3

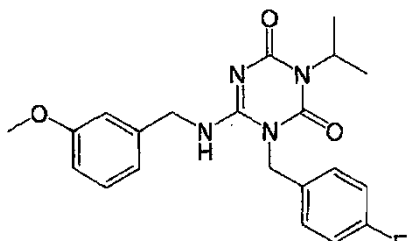
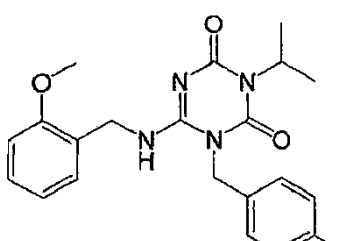
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0185	2,90	411	3

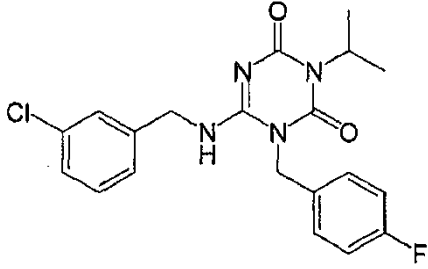
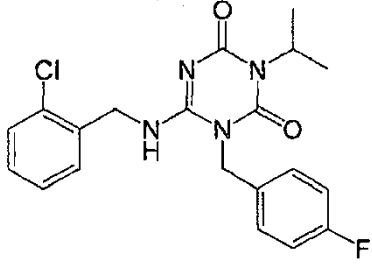
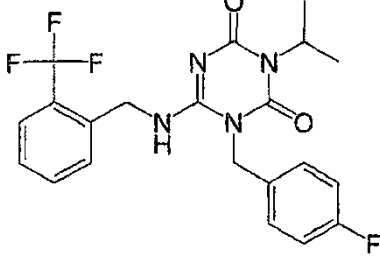
[Tabla 41]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0186	2,40	373	3
	I-0187	2,70	439	3
	I-0188	1,20	403	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0189	1,20	399	3
	I-0190	2,10	437	3

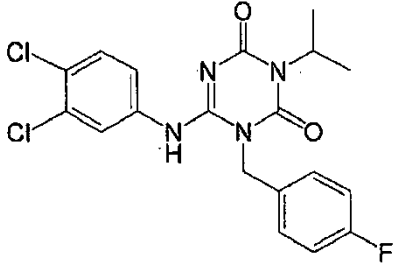
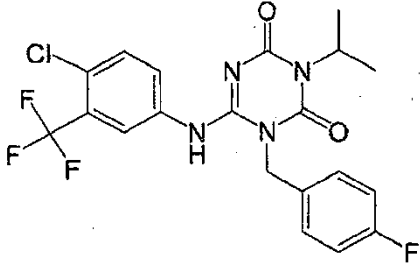
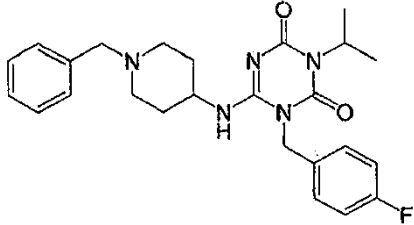
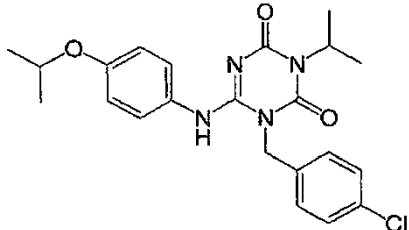
[Tabla 42]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0191	1,90	399	3
	I-0192	1,90	399	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0193	2,20	403	3
	I-0194	2,20	403	3
	I-0195	2,30	437	3

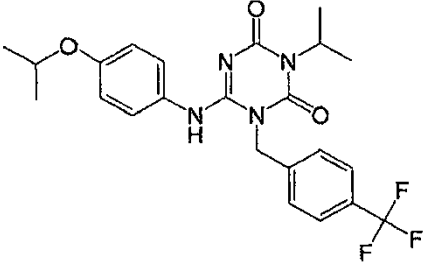
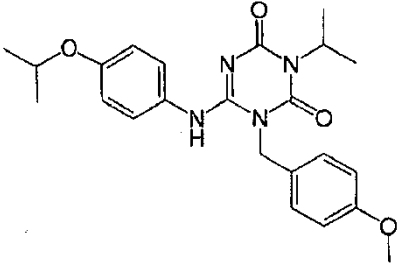
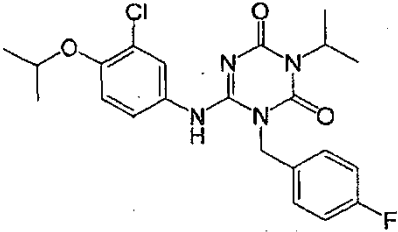
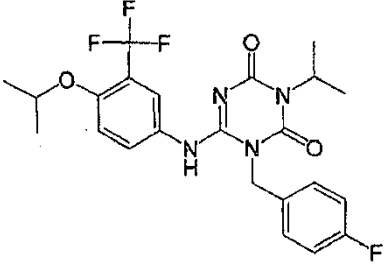
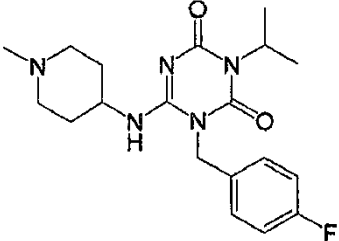
[Tabla 43]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0196	1,70	337	3
	I-0197	2,80	424	3

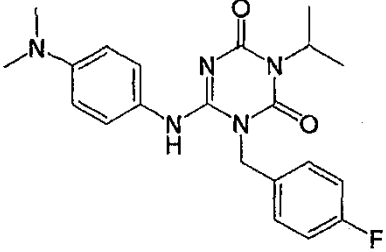
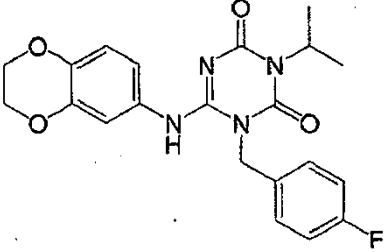
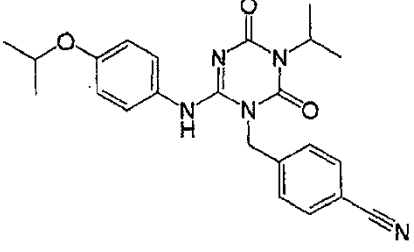
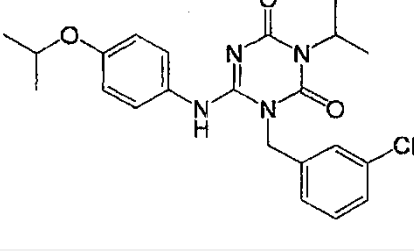
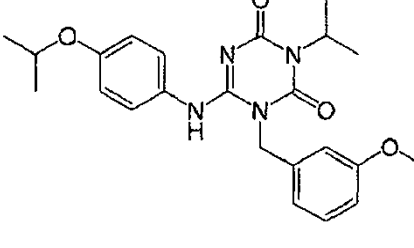
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0198	2,80	457	3
	I-0199	1,40	452	3
	I-0200	2,60	429	3

[Tabla 44]

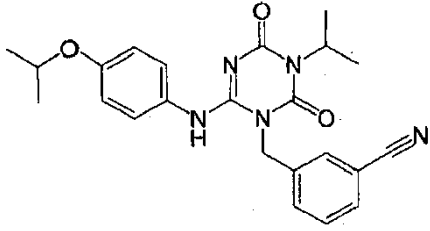
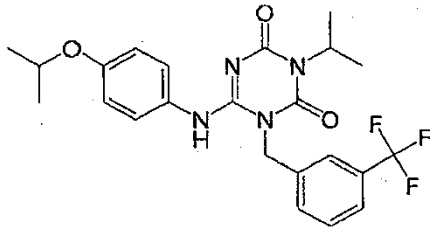
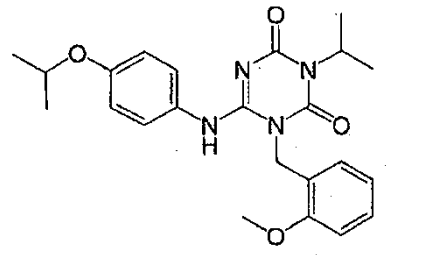
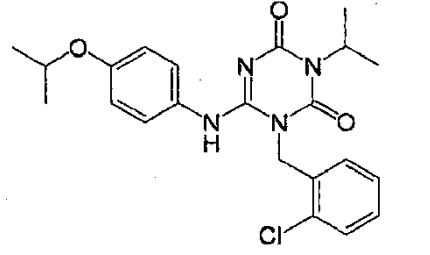
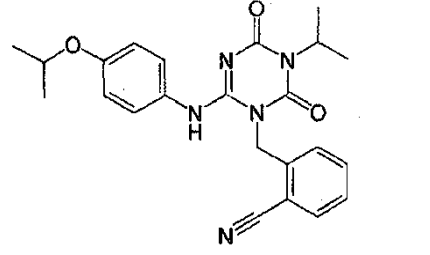
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0201	2,70	463	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0202	2,40	425	3
	I-0203	2,70	447	3
	I-0204	2,80	481	3
	I-0205	1,20	376	3

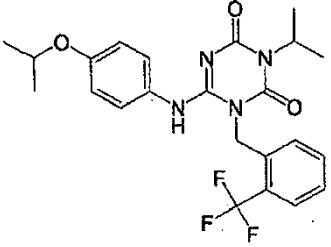
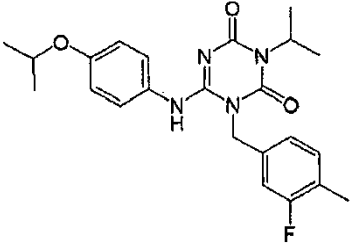
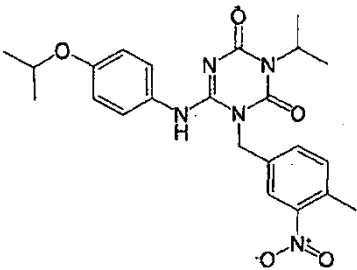
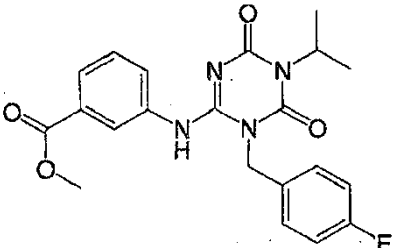
[Tabla 45]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0206	1,80	398	3
	I-0207	2,20	413	3
	I-0208	2,30	420	3
	I-0209	2,60	429	3
	I-0210	2,40	425	3

[Tabla 46]

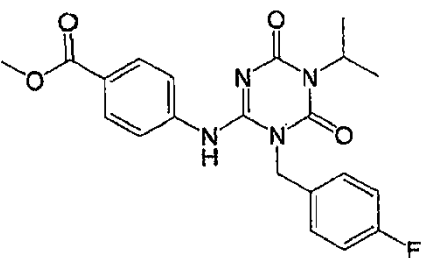
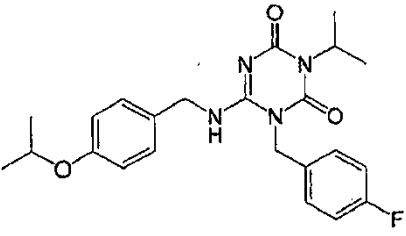
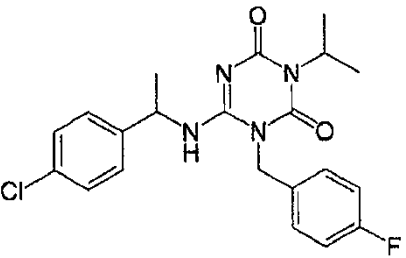
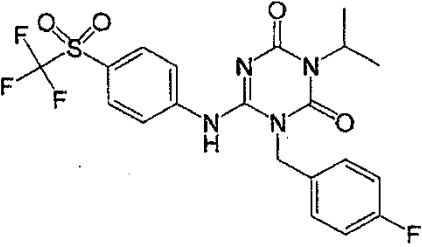
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0211	2,40	420	3
	I-0212	2,70	463	3
	I-0213	2,40	425	3
	I-0214	2,60	429	3
	I-0215	2,40	420	3

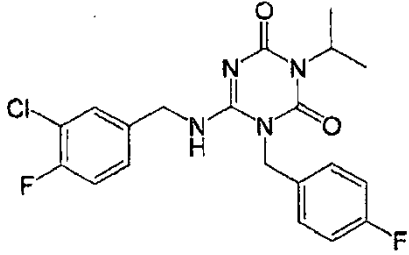
[Tabla 47]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0216	2,70	463	3
	I-0217	2,60	427	3
	I-0218	2,50	454	3
	I-0219	2,40	413	3
	I-0220	2,90	451	3

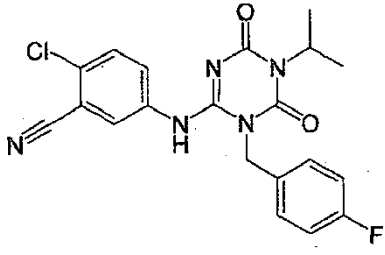
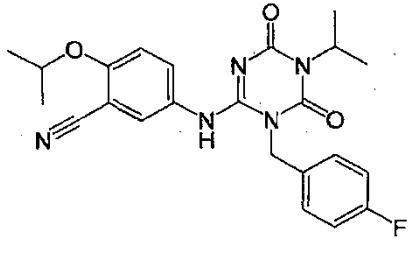
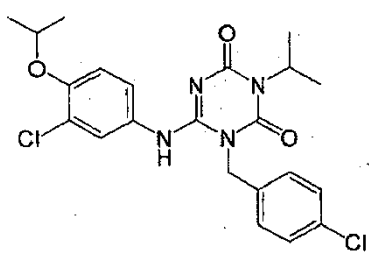
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

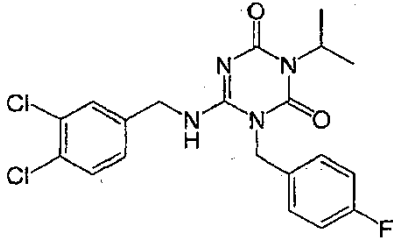
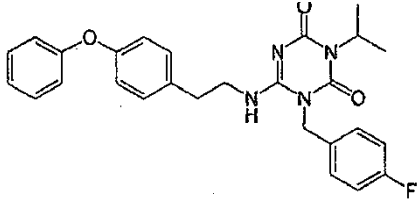
[Tabla 48]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0221	2,40	413	3
	I-0222	2,40	427	3
	I-0223	2,40	417	3
	I-0224	2,70	487	3

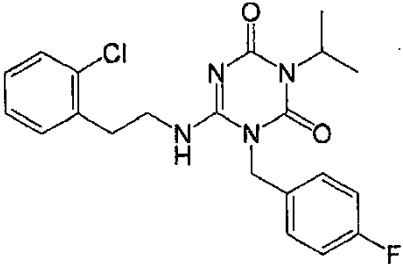
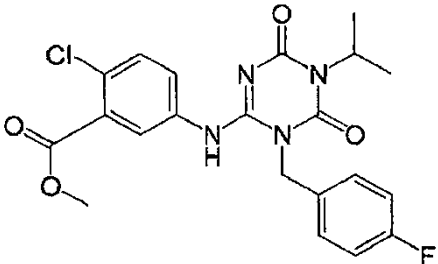
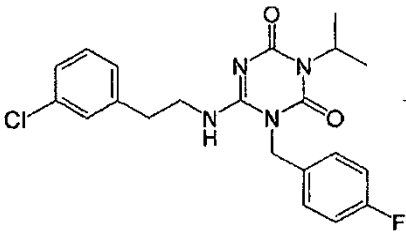
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0225	2,30	421	3

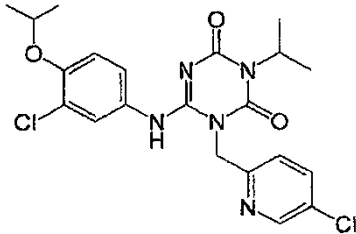
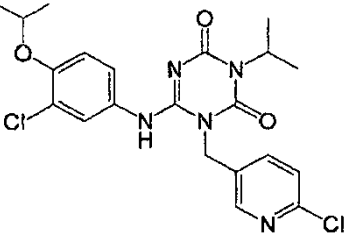
[Tabla 49]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0226	2,60	414	3
	I-0227	2,50	438	3
	I-0228	2,90	463	3
	I-0229	2,40	437	3

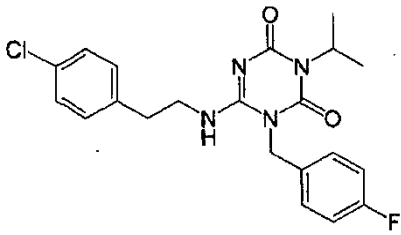
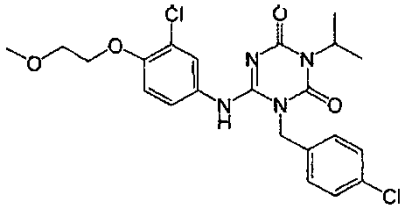
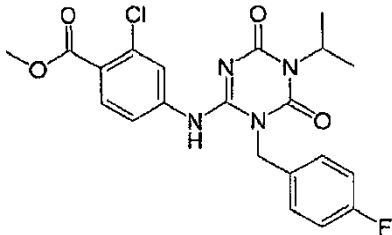
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0230	2,60	475	3

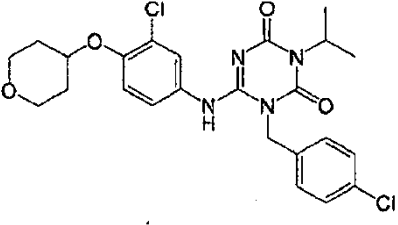
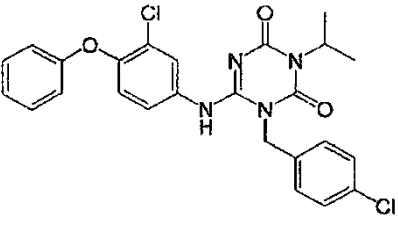
[Tabla 50]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0231	2,40	417	3
	I-0232	2,40	447	3
	I-0233	2,40	417	3

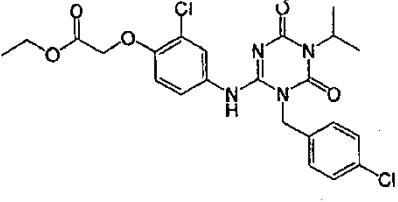
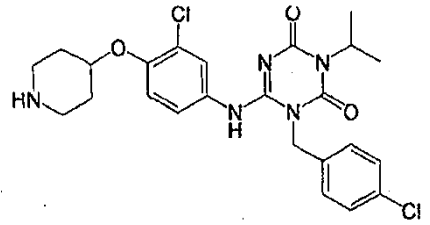
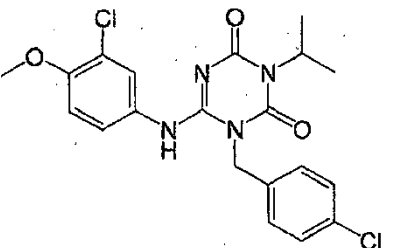
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0234	2,60	465	3
	I-0235	2,60	464	3

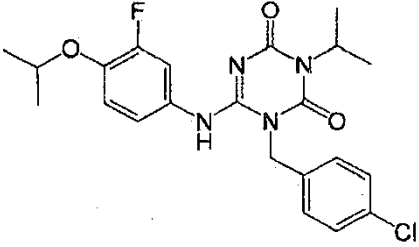
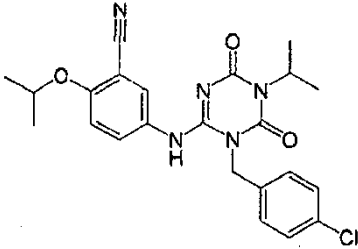
[Tabla 51]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0236	2,40	417	3
	I-0237	2,60	479	3
	I-0238	2,70	447	3

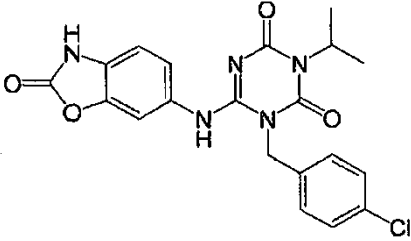
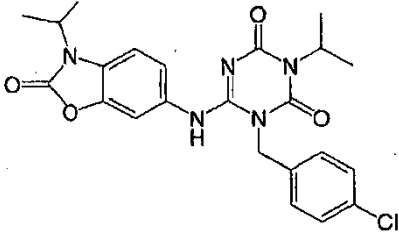
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0239	2,70	505	3
	I-0240	3,10	497	3

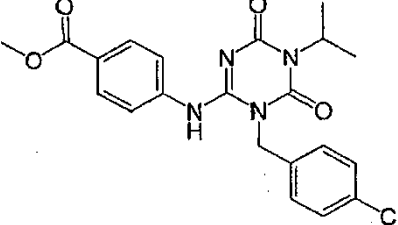
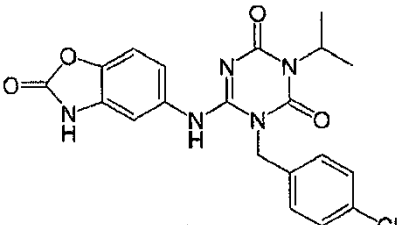
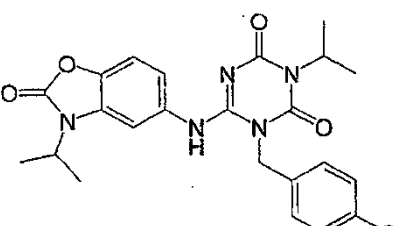
[Tabla 52]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0241	2,70	507	3
	I-0242	1,60	505	3
	I-0243	2,60	435	3

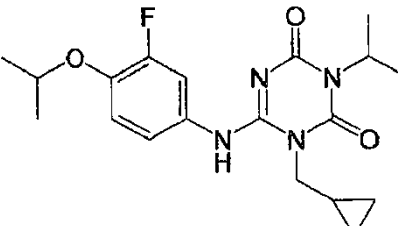
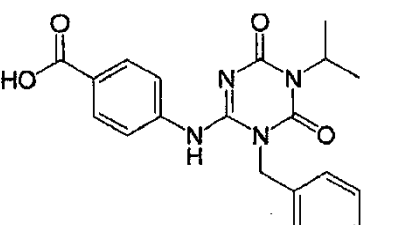
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0244	2,80	447	3
	I-0245	2,70	454	3

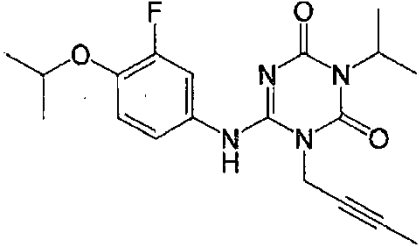
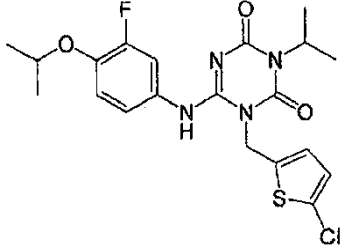
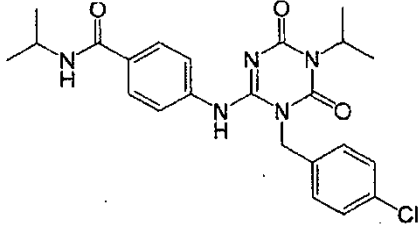
[Tabla 53]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0246	2,20	428	3
	I-0247	2,50	470	3
	I-0248	2,60	429	3

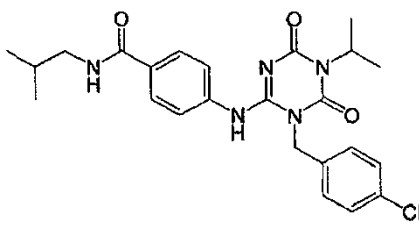
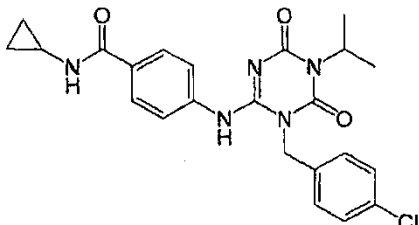
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0249	2,20	428	3
	I-0250	2,60	470	3

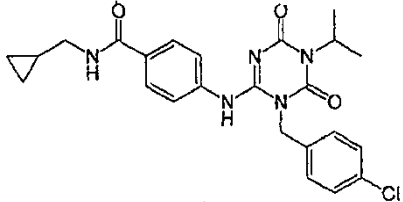
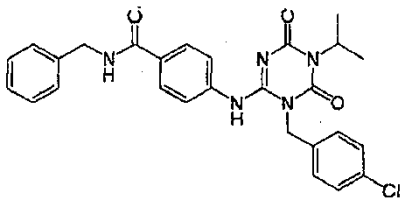
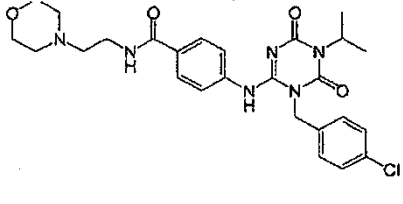
[Tabla 54]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0251	2,40	377	3
	I-0252	2,30	415	3

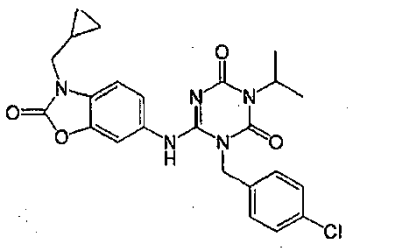
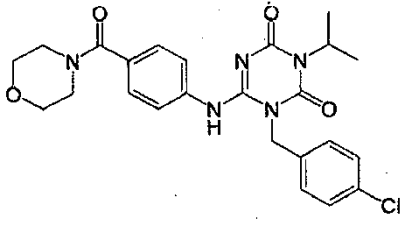
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0253	2,30	375	3
	I-0254	2,90	453	3
	I-0255	2,40	456	3

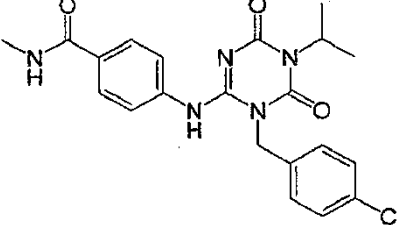
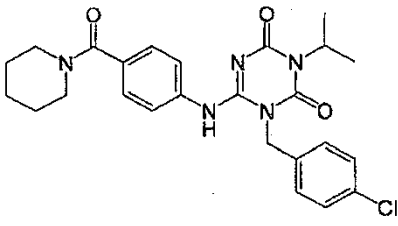
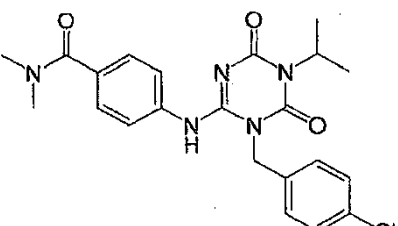
[Tabla 55]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0256	2,50	470	3
	I-0257	2,20	454	3

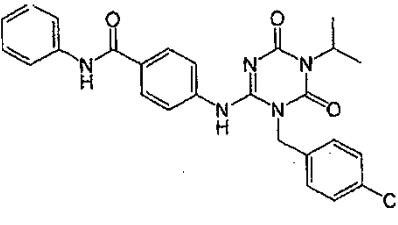
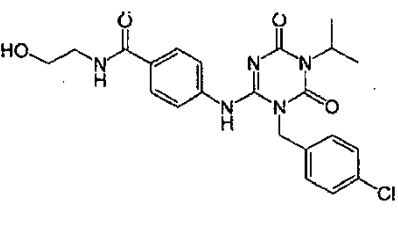
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0258	2,40	468	3
	I-0259	2,50	504	3
	I-0260	1,50	528	3

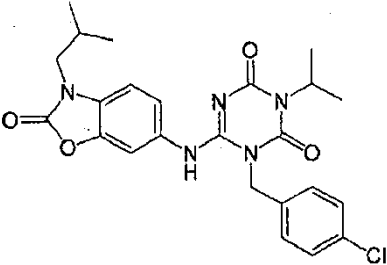
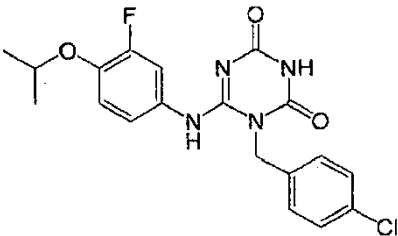
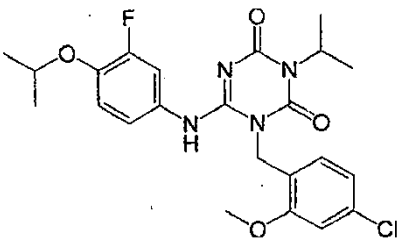
[Tabla 56]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0261	2,60	482	3
	I-0262	2,20	484	3
	I-0263	2,10	428	3

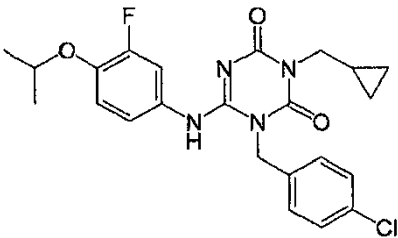
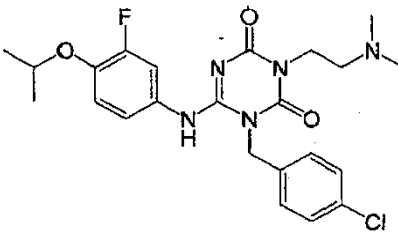
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0264	2,50	482	3
	I-0265	2,30	442	3

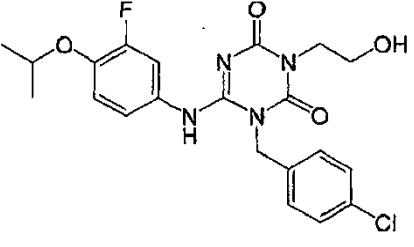
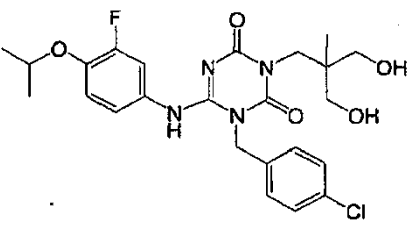
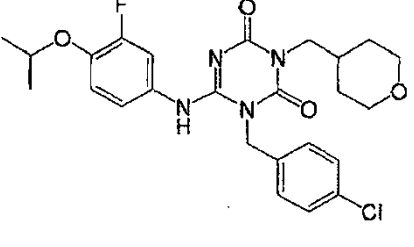
[Tabla 57]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0266	2,60	490	3
	I-0267	2,00	458	3

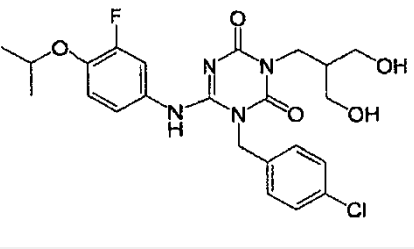
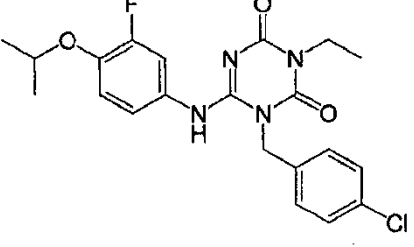
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0268	2,60	484	3
	I-0269	2,03	405	1
	I-0270	2,42	477	1

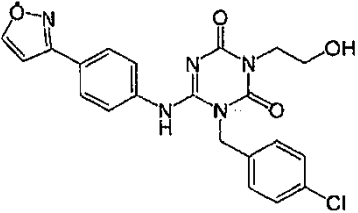
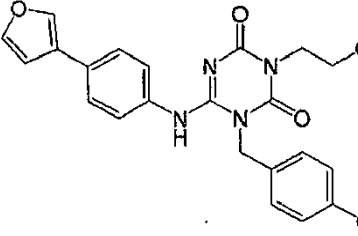
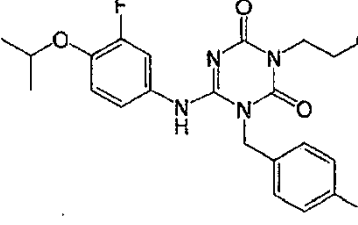
[Tabla 58]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0271	2,49	459	1
	I-0272	1,44	476	1

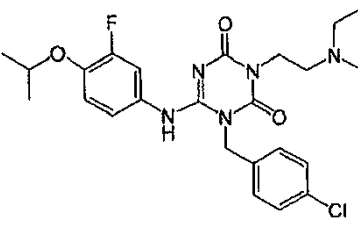
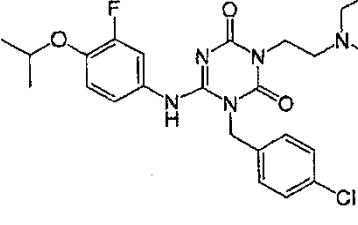
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0273	1,96	449	1
	I-0274	1,98	507	1
	I-0275	2,27	503	1

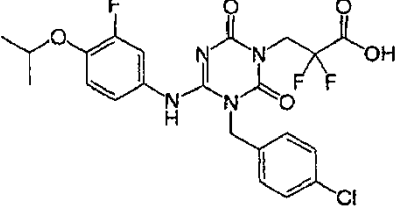
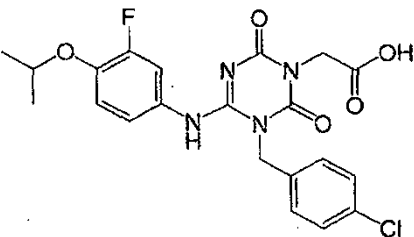
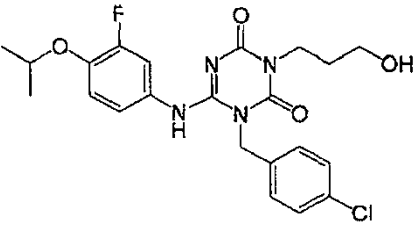
[Tabla 59]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0276	1,85	493	1
	I-0277	2,34	433	1

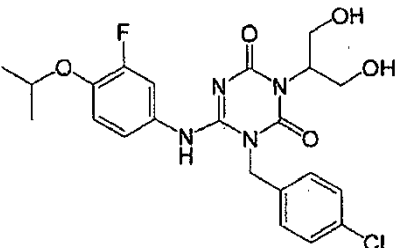
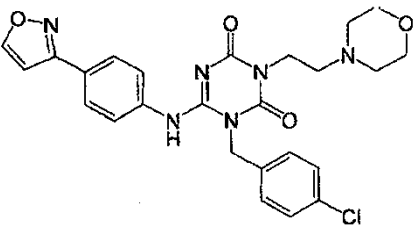
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0278	1,70	440	1
	I-0279	1,90	439	1
	I-0280	2,21	463	1

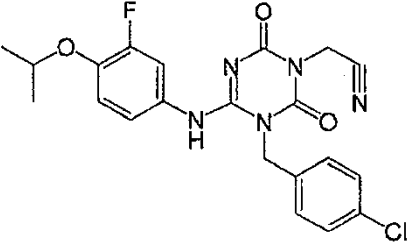
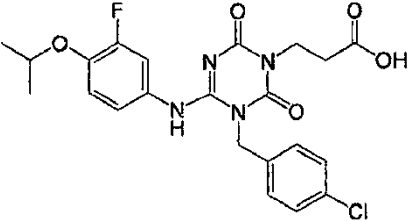
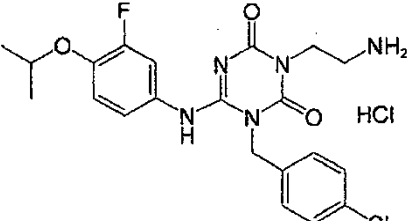
[Tabla 60]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0281	1,47	518	1
	I-0282	1,50	516	1
	I-0283	1,82	513	1

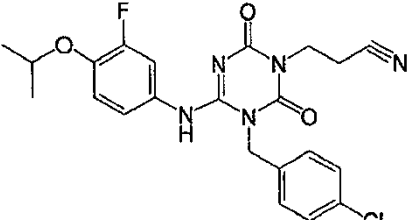
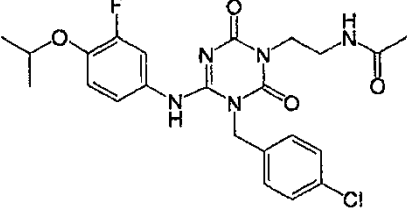
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0284	1,96	463	1
	I-0285	2,00	463	1

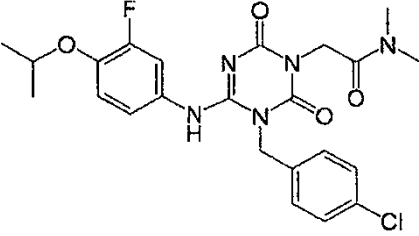
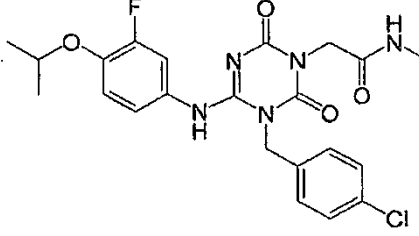
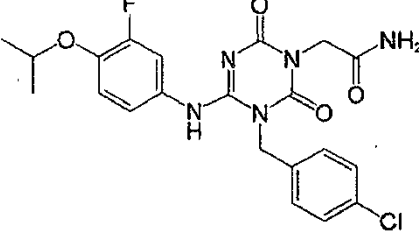
[Tabla 61]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0286	1,80	479	1
	I-0287	1,30	509	1
	I-0288	2,15	444	1

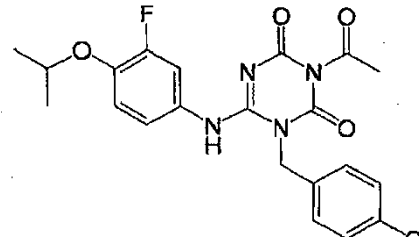
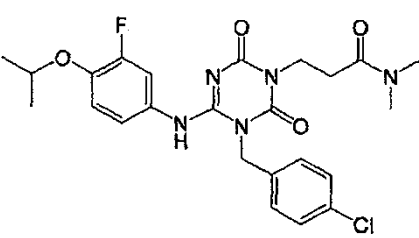
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0289	2,00	477	1
	I-0290	1,40	448	1

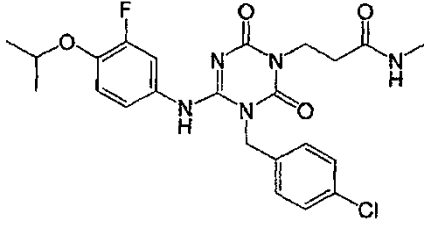
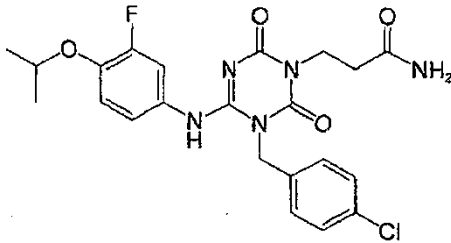
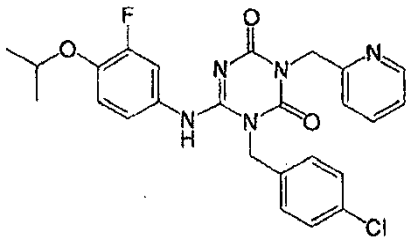
[Tabla 62]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0291	2,15	458	1
	I-0292	1,90	489	1
	I-0293	2,00	490	1

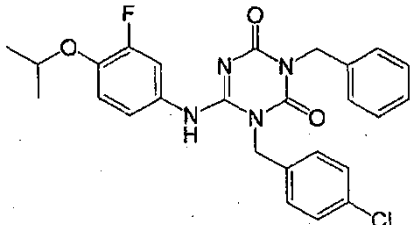
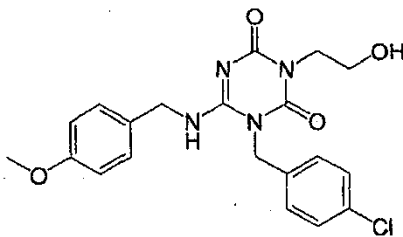
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0294	1,91	476	1
	I-0295	1,85	462	1

[Tabla 63]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0296	2,18	447	1
	I-0297	2,04	504	1

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0298	1,90	490	1
	I-0299	1,86	476	1
	I-0300	2,06	496	1

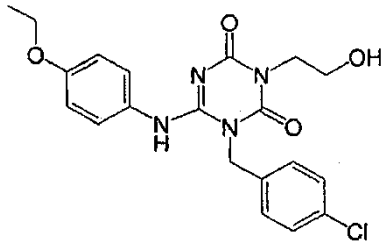
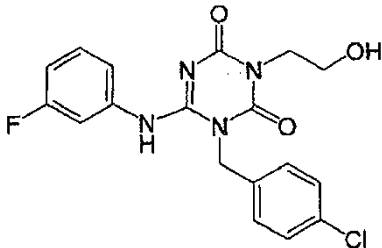
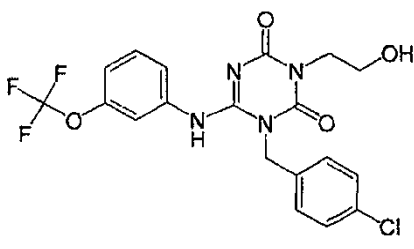
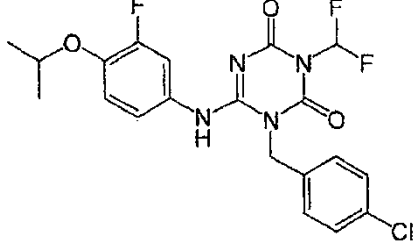
[Tabla 64]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0301	2,53	495	1
	I-0302	1,50	417	1

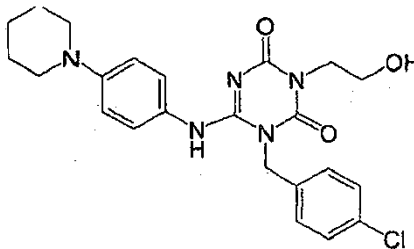
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0303	1,60	417	1
	I-0304	1,50	434	1
	I-0305	1,69	421	1

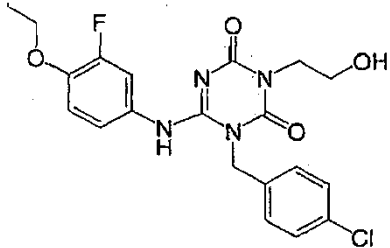
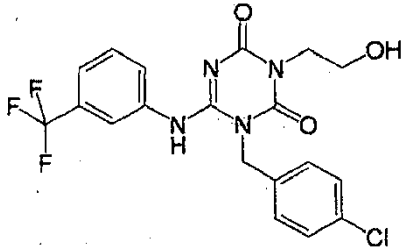
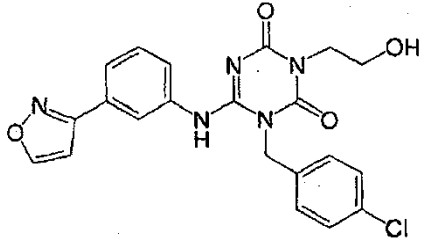
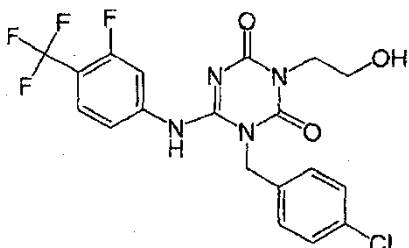
[Tabla 65]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0306	1,11	444	1
	I-0307	1,72	417	1

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0308	1,80	391	1
	I-0309	2,09	457	1
	I-0310	2,21	455	1

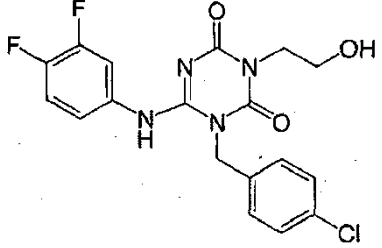
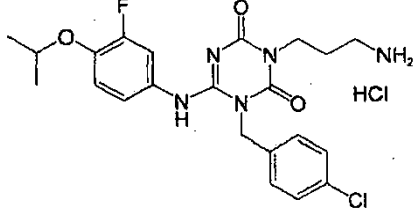
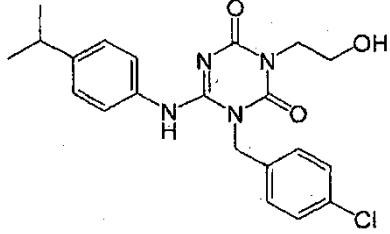
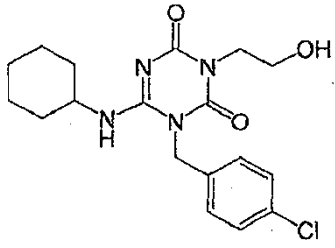
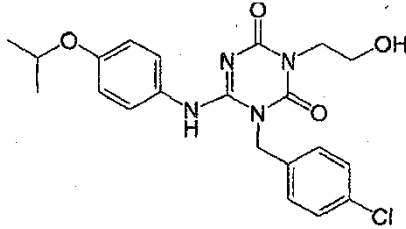
[Tabla 66]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0311	1,14	456	1

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0312	1,83	435	1
	I-0313	2,00	441	2
	I-0314	1,70	440	2
	I-0315	2,09	459	2

[Tabla 67]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0316	1,84	409	2

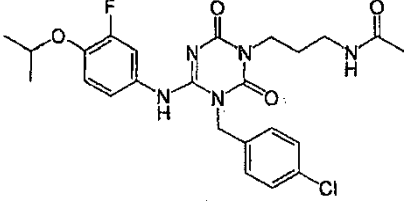
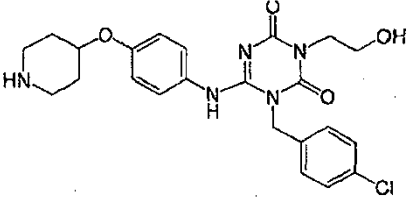
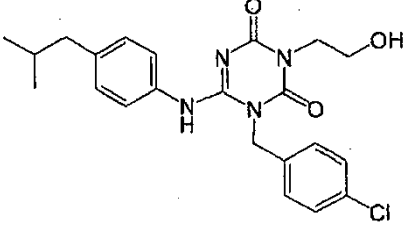
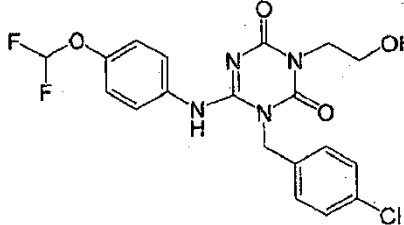
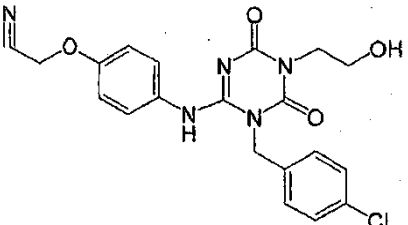
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0317	1,40	462	2
	I-0318	2,01	415	2
	I-0319	1,68	379	2
	I-0320	1,83	431	2

[Tabla 68]

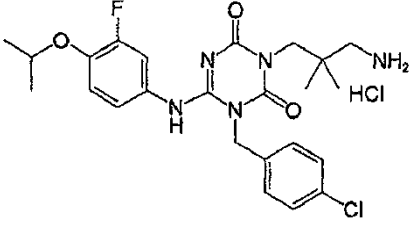
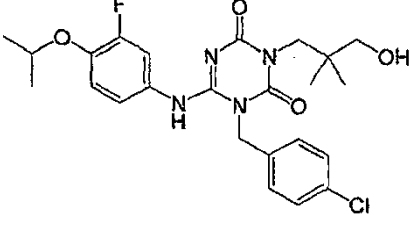
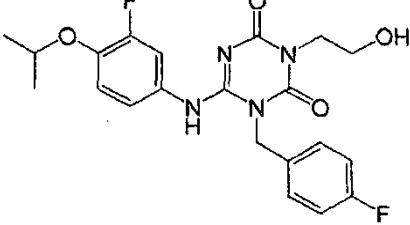
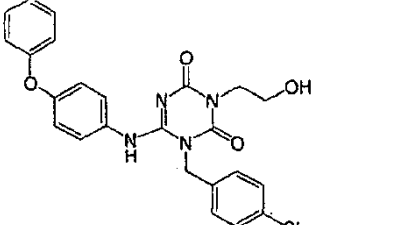
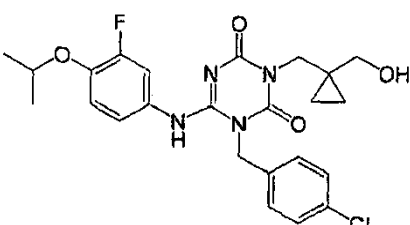
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0321	1,99	449	2
	I-0322	2,03	457	2
	I-0323	2,16	463	2
	I-0324	1,61	473	2
	I-0325	1,10	325	2

[Tabla 69]

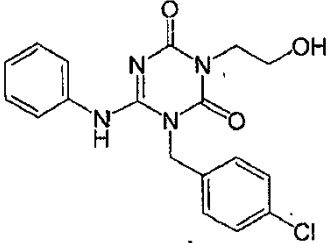
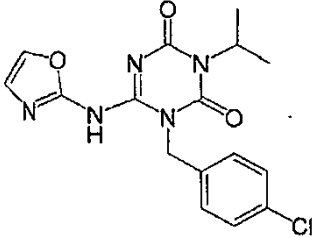
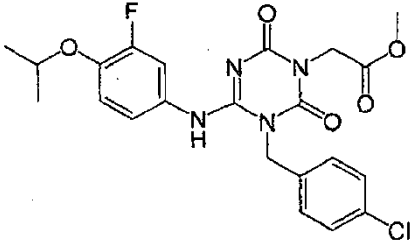
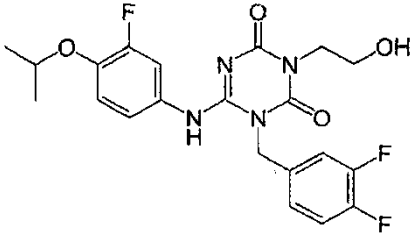
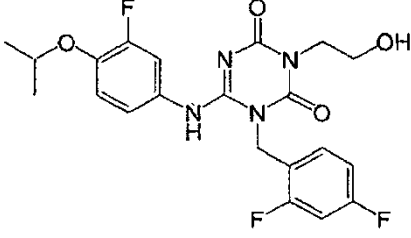
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0326	1,93	504	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0327	1,03	472	2
	I-0328	2,15	429	2
	I-0329	1,80	439	2
	I-0330	1,56	428	2

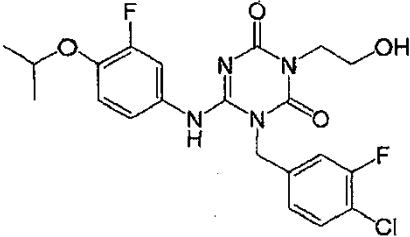
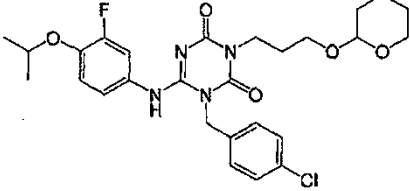
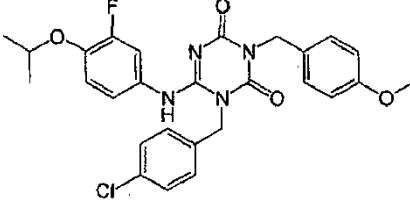
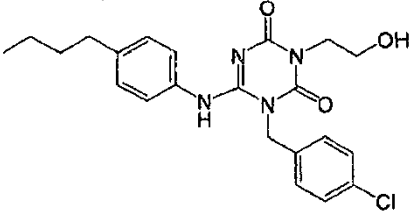
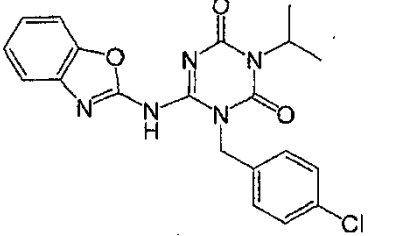
[Tabla 70]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0331	1,49	490	2
	I-0332	2,26	491	2
	I-0333	1,80	433	2
	I-0334	2,35	465	3
	I-0335	2,19	489	2

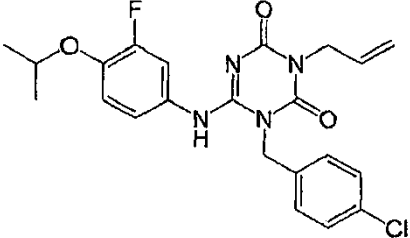
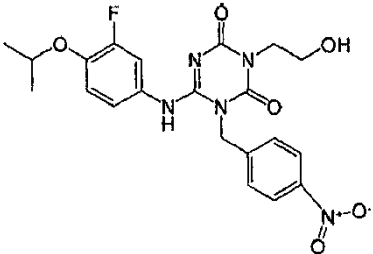
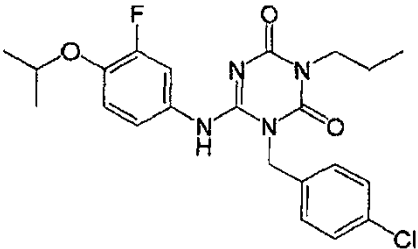
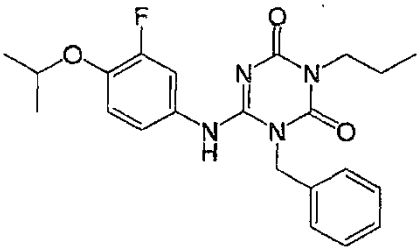
[Tabla 71]

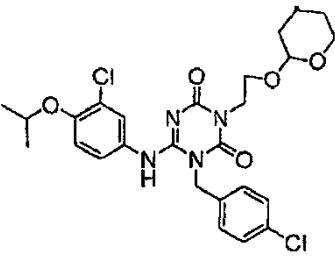
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0336	1,61	373	2
	I-0337	2,39	362	2
	I-0338	2,45	477	3
	I-0339	1,88	451	2
	I-0340	1,84	451	2

[Tabla 72]

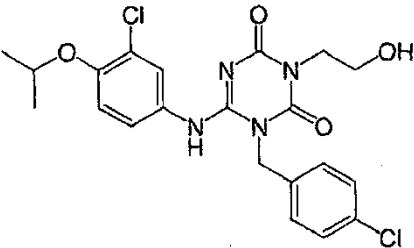
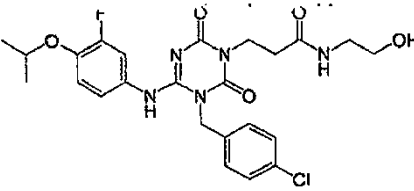
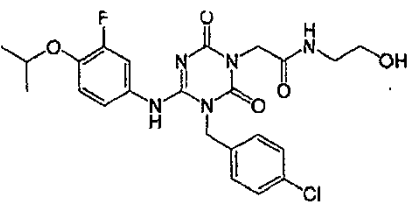
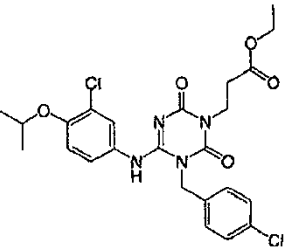
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0341	2,01	467	2
	I-0342	2,81	548	3
	I-0343	2,50	525	2
	I-0344	2,48	429	3
	I-0345	2,74	412	2

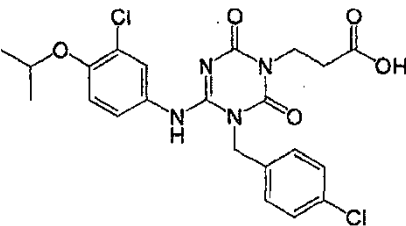
[Tabla 73]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0346	2,34	445	2
	I-0347	1,78	460	2
	I-0348	2,45	447	2
	I-0349	2,20	413	2
	I-0350	2,55	549	2

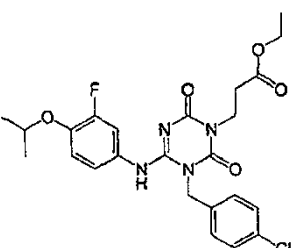
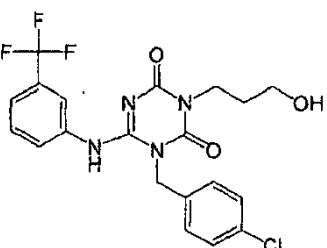
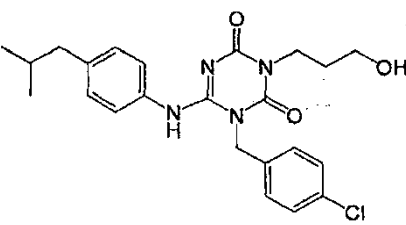
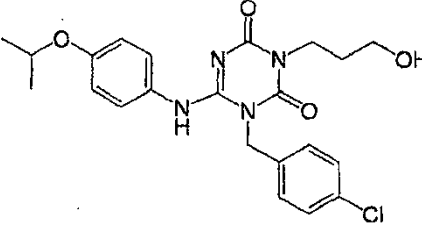
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

[Tabla 74]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0351	2,06	465	2
	I-0352	1,78	520	2
	I-0353	1,77	506	2
	I-0354	2,47	521	2
	I-0355	2,10	493	2

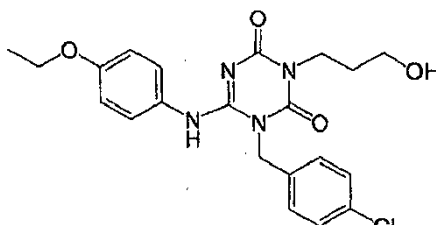
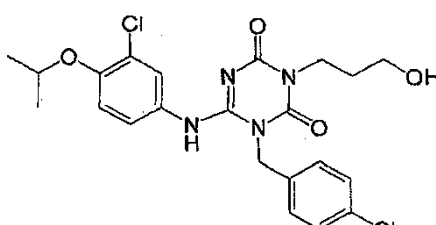
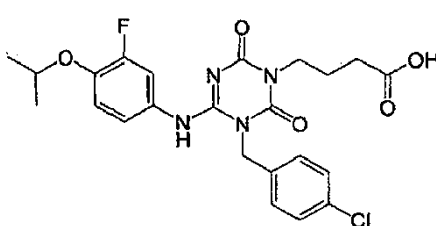
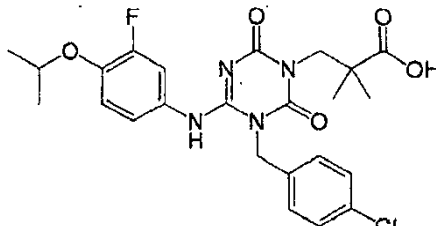
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

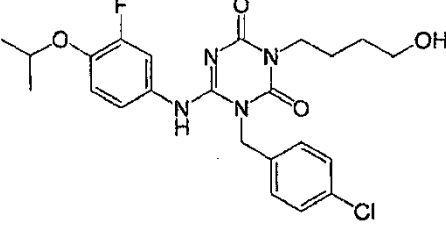
[Tabla 75]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0356	2,33	505	2
	I-0357	2,07	455	2
	I-0358	2,23	442	2
	I-0359	1,85	445	2
	I-0360	1,84	453	2

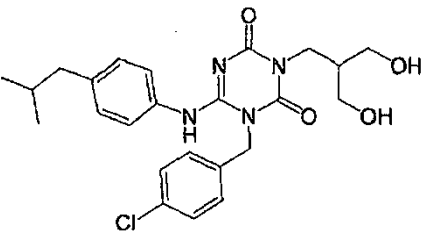
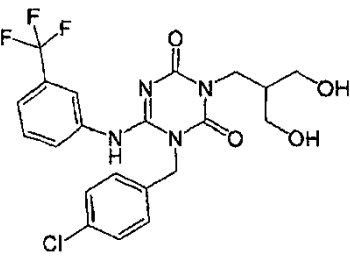
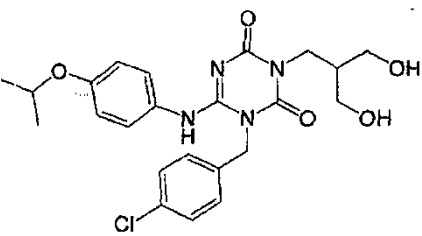
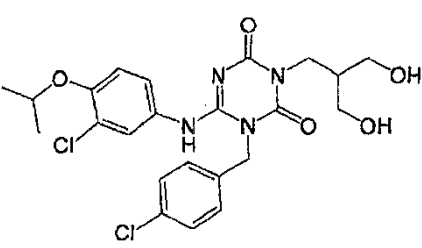
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

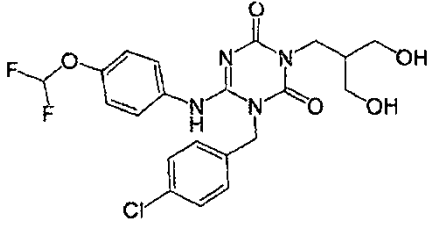
[Tabla 76]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0361	1,77	431	2
	I-0362	2,12	479	2
	I-0363	2,05	491	2
	I-0364	2,12	505	2
	I-0365	2,03	477	2

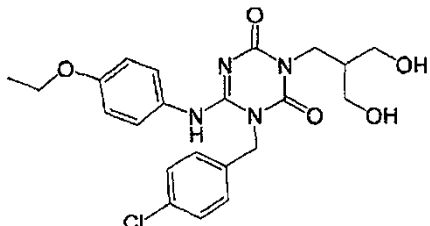
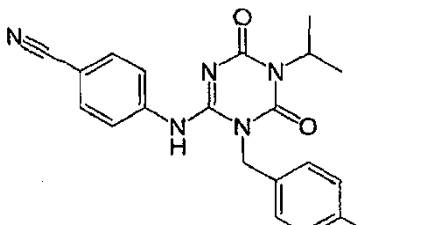
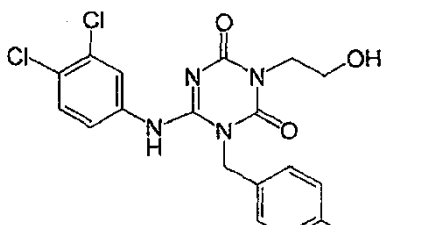
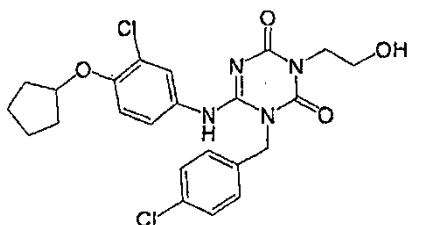
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

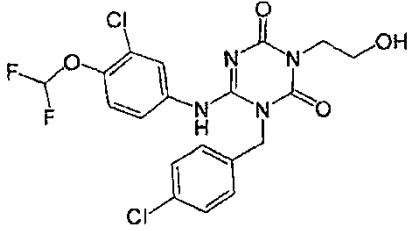
[Tabla 77]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0366	2,33	473	3
	I-0367	2,17	485	3
	I-0368	2,00	475	3
	I-0369	2,24	510	3

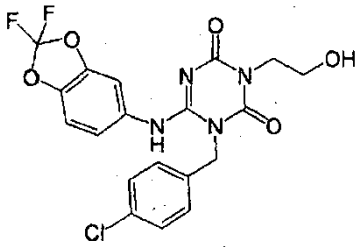
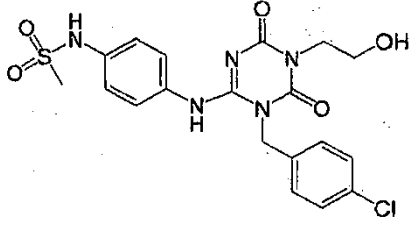
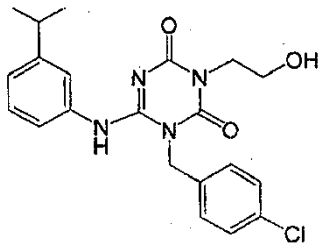
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0370	1,98	483	3

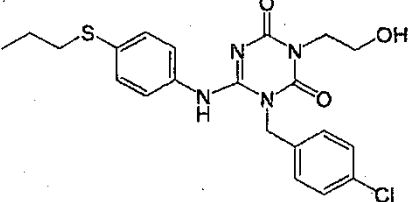
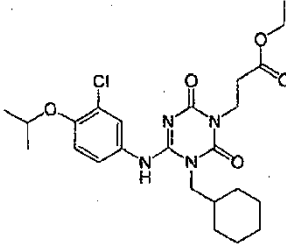
[Tabla 78]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0371	1,88	461	3
	I-0372	2,27	396	2
	I-0373	2,17	443	2
	I-0374	2,28	491	2

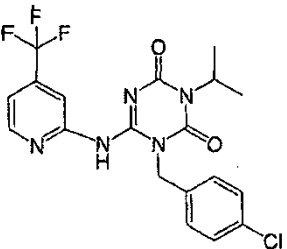
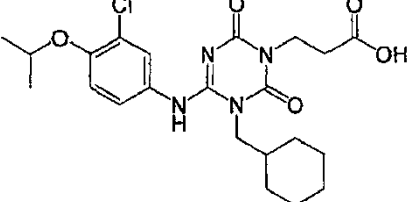
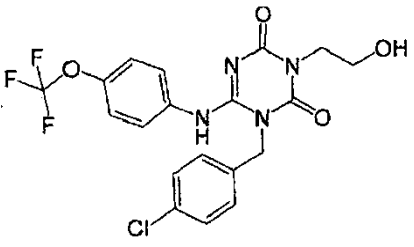
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0375	2,32	473	3

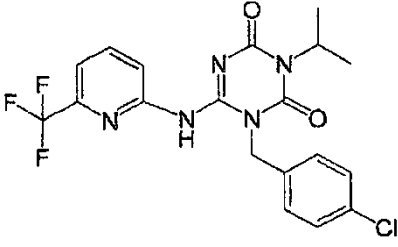
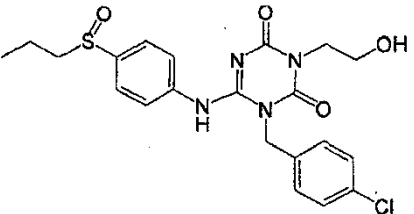
[Tabla 79]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0376	2,30	453	3
	I-0377	1,41	446	2
	I-0378	2,02	415	2
	I-0379	2,11	447	2

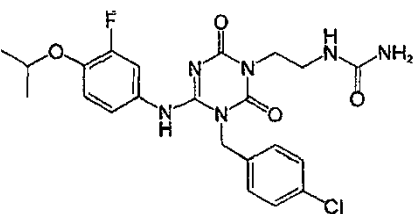
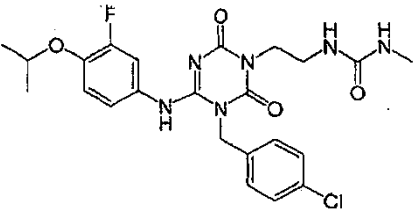
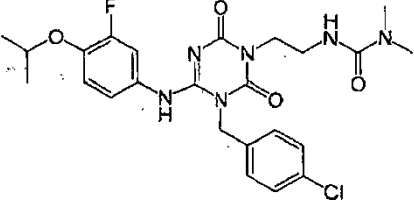
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0380	2,49	493	2

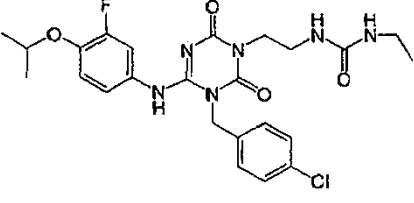
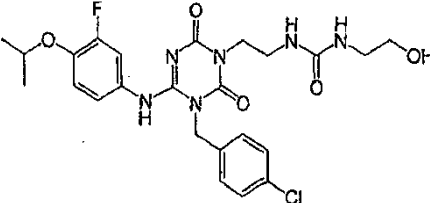
[Tabla 80]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0381	3,04	440	3
	I-0382	2,09	465	2
	I-0383	2,32	457	3

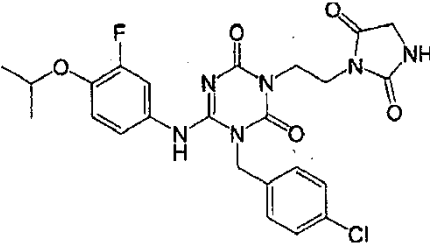
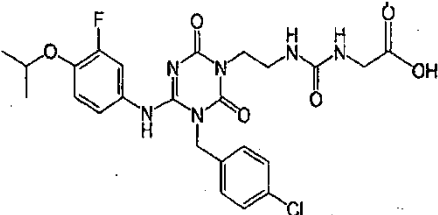
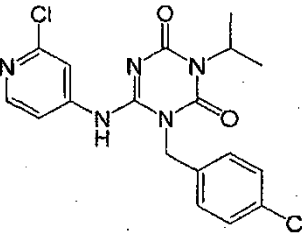
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0384	2,77	440	2
	I-0385	1,56	463	2

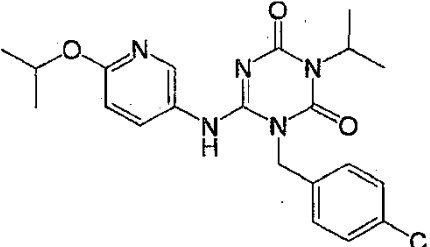
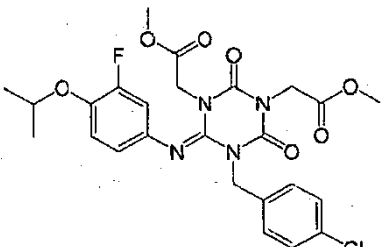
[Tabla 81]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0386	1,81	491	2
	I-0387	1,86	505	2
	I-0388	1,98	519	2
	I-0389	1,94	519	2

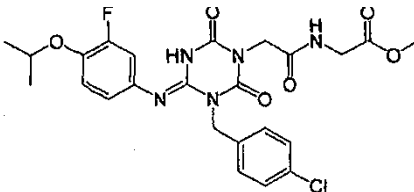
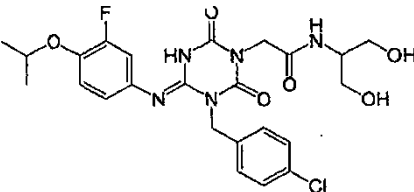
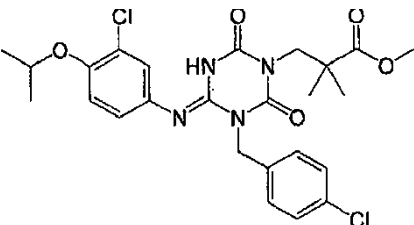
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0390	1,77	535	2

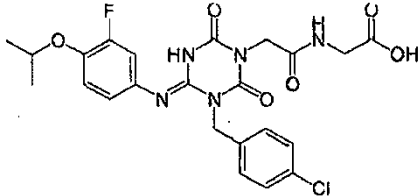
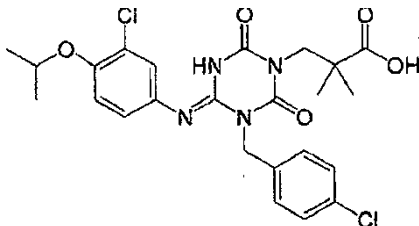
[Tabla 82]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0391	1,89	531	2
	I-0392	1,77	549	2
	I-0393	2,28	406	2

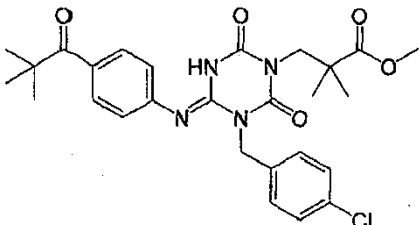
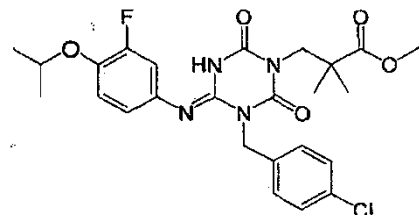
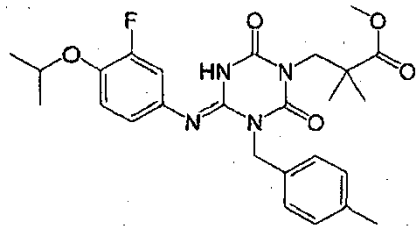
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0394	2,30	430	2
	I-0395	2,77	549	3

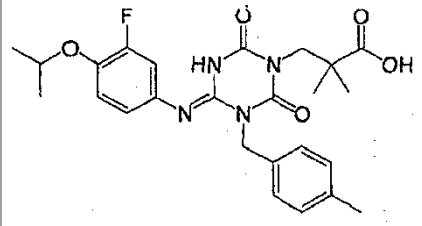
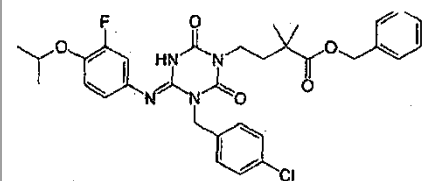
[Tabla 83]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0396	1,94	534	2
	I-0397	1,69	536	2
	I-0398	2,51	535	2

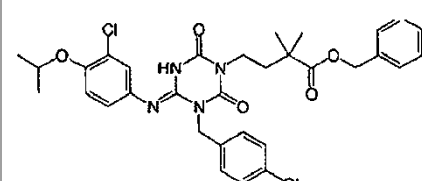
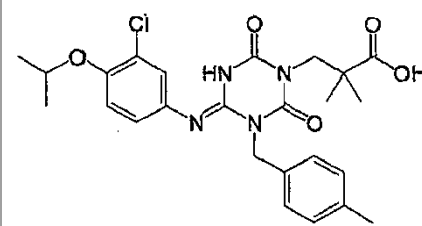
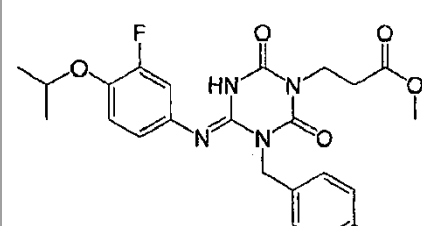
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0399	1,81	520	2
	I-0400	2,24	521	2

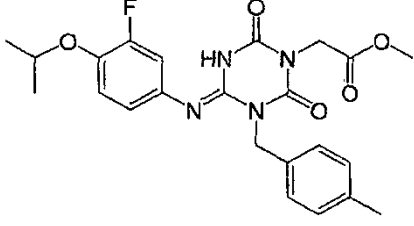
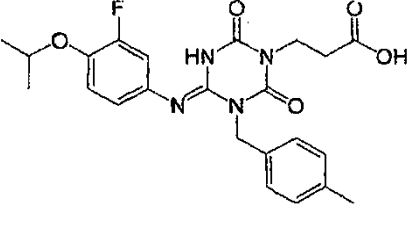
[Tabla 84]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0401	2,49	527	2
	I-0402	2,40	519	2
	I-0403	2,32	499	2
	I-0404	2,04	485	2

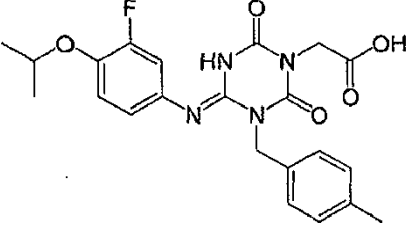
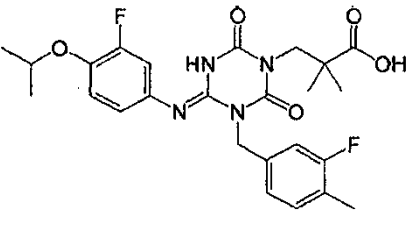
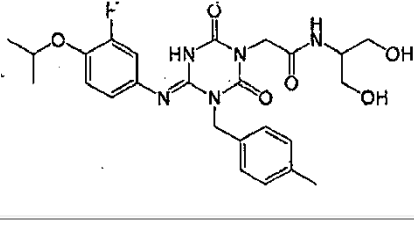
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0405	2,74	609	2

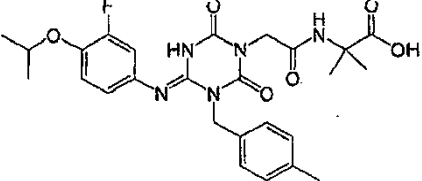
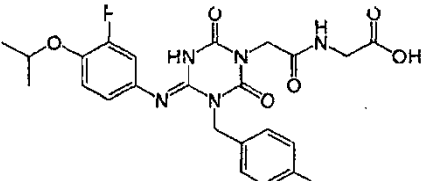
[Tabla 85]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0406	2,84	625	2
	I-0407	2,16	501	2
	I-0408	2,13	471	2
	I-0409	2,09	457	2

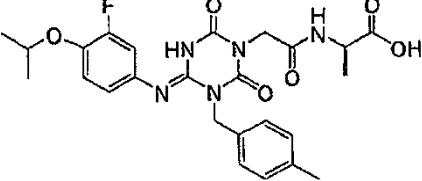
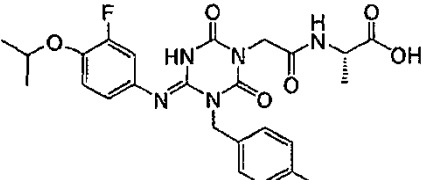
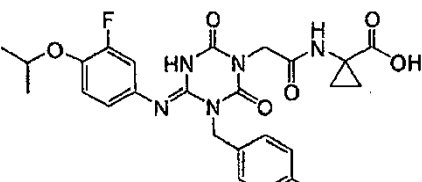
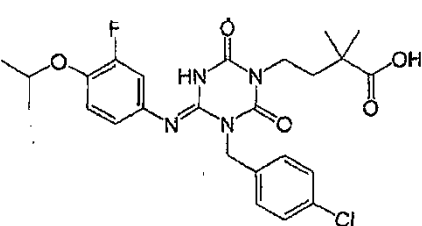
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0410	1,92	457	2

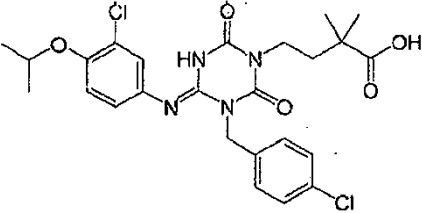
[Tabla 86]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0411	1,87	443	2
	I-0412	2,10	503	2
	I-0413	1,63	516	2
	I-0414	1,84	528	2

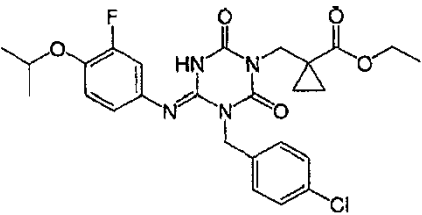
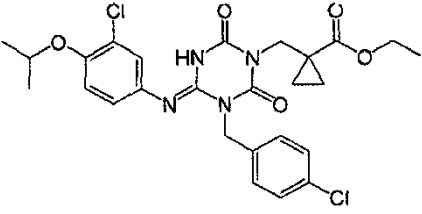
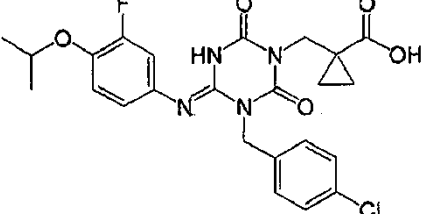
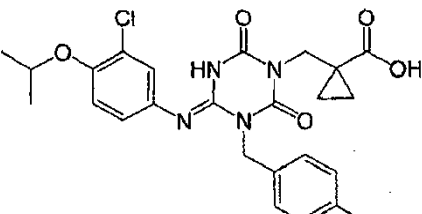
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0415	1,74	500	2

[Tabla 87]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0416	1,78	514	2
	I-0417	1,79	514	2
	I-0418	1,78	526	2
	I-0419	2,21	519	2

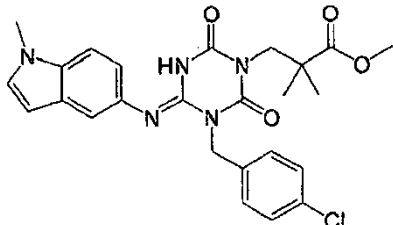
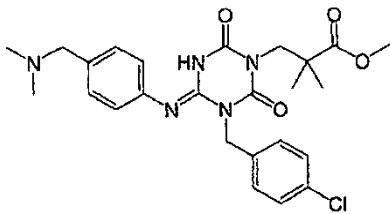
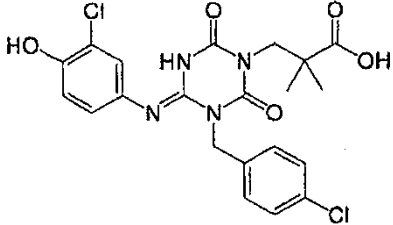
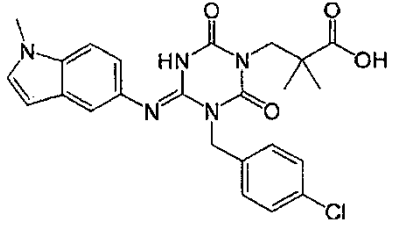
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0420	2,32	535	2

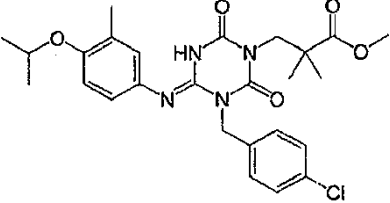
[Tabla 88]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0421	2,45	531	2
	I-0422	2,53	547	2
	I-0423	2,09	503	2
	I-0424	2,20	519	2
	I-0425	1,99	493	2

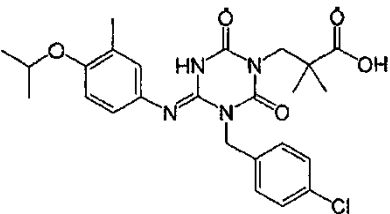
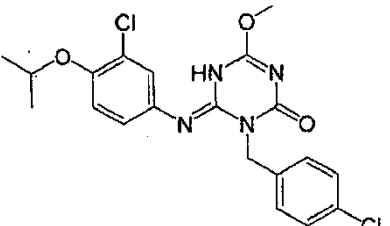
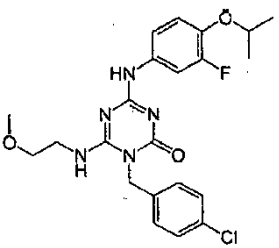
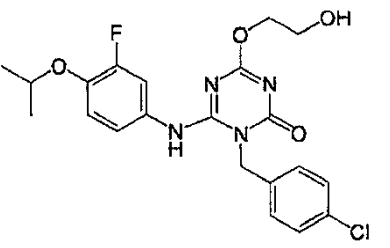
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

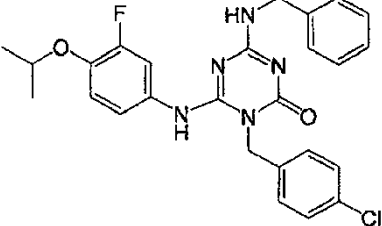
[Tabla 89]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0426	2,12	496	2
	I-0427	1,25	500	2
	I-0428	1,72	479	2
	I-0429	1,85	482	2
	I-0430	2,44	515	2

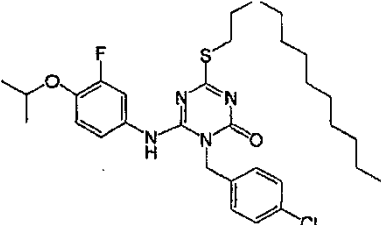
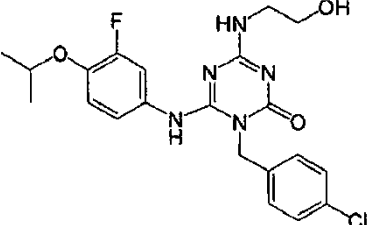
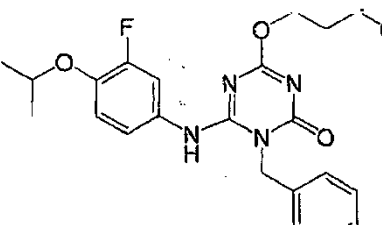
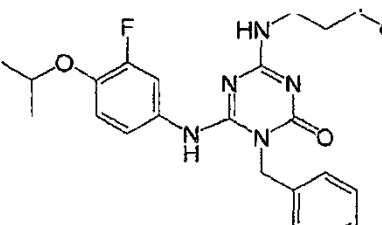
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

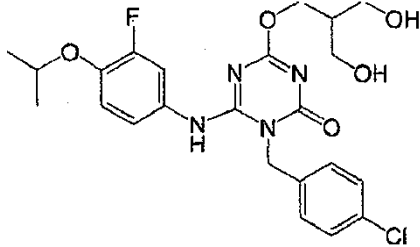
[Tabla 90]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0431	2,15	501	2
	I-0432	2,10	435	1
	I-0433	1,79	462	1
	I-0434	1,80	449	1
	I-0435	1,90	494	1

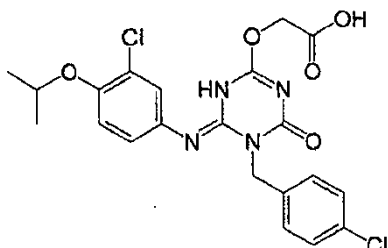
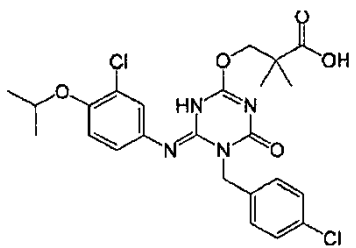
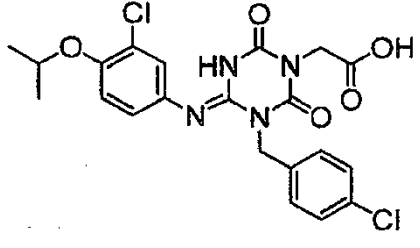
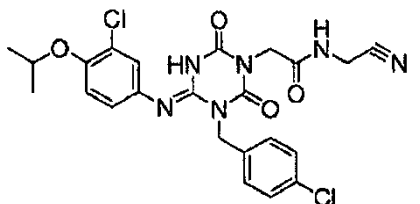
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

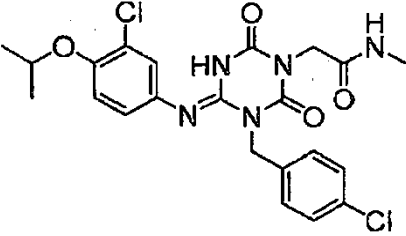
[Tabla 91]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0436	3,40	590	1
	I-0437	1,50	448	2
	I-0438	1,80	464	2
	I-0439	1,50	462	2

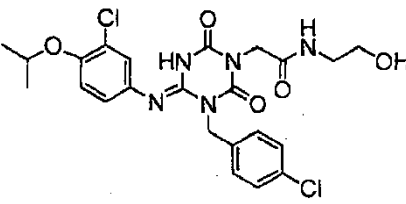
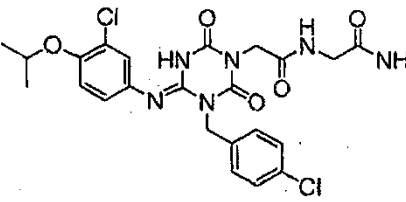
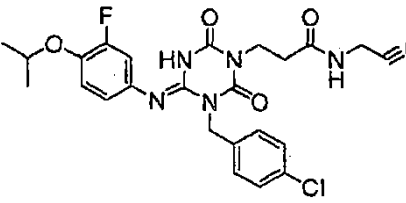
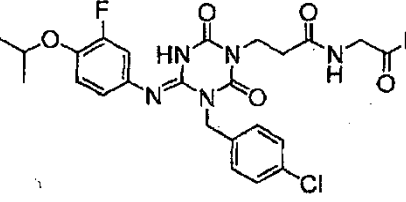
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0440	1,70	493	2

[Tabla 92]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0441	1,88	479	1
	I-0442	2,09	521	1
	I-0443	2,06	479	2
	I-0444	2,21	517	3

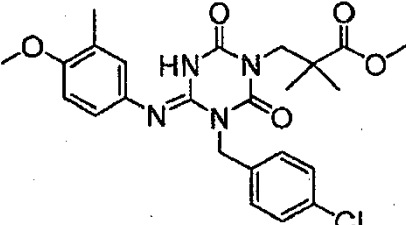
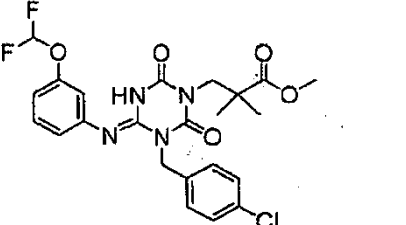
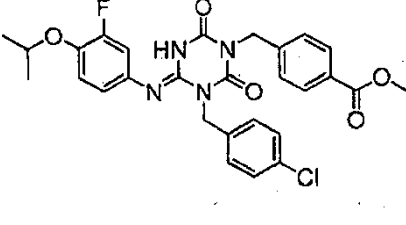
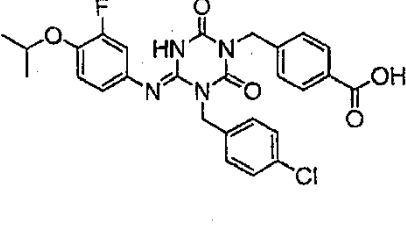
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0445	2,16	492	3

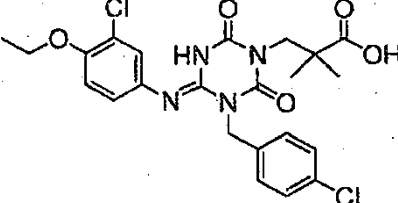
[Tabla 93]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0446	2,03	522	3
	I-0447	1,98	535	3
	I-0448	2,11	515	3
	I-0449	1,87	533	3
	I-0450	2,43	521	2

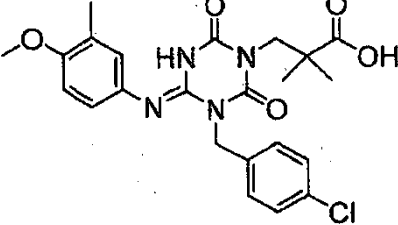
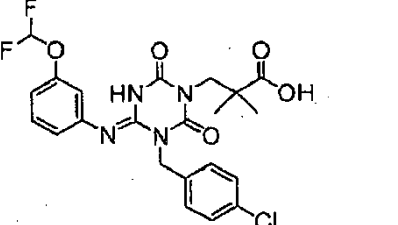
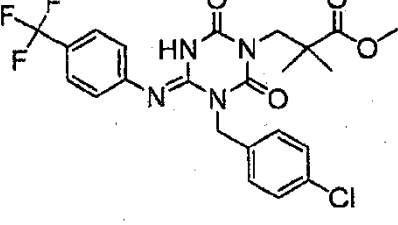
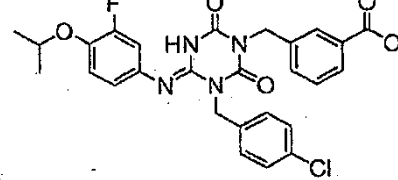
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

[Tabla 94]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0451	2,23	487	2
	I-0452	2,50	509	3
	I-0453	2,61	553	3
	I-0454	2,33	539	3
	I-0455	2,31	507	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

[Tabla 95]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0456	2,10	473	2
	I-0457	2,22	495	2
	I-0458	2,67	511	2
	I-0459	2,63	553	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0460	2,36	539	3

[Tabla 96]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0461	2,29	505	2
	I-0462	2,30	505	2
	I-0463	2,74	567	3
	I-0464	2,22	491	3
	I-0465	2,22	491	3

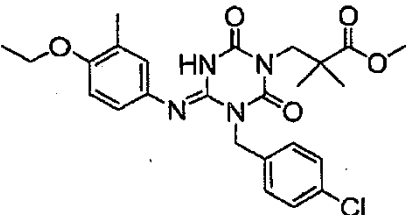
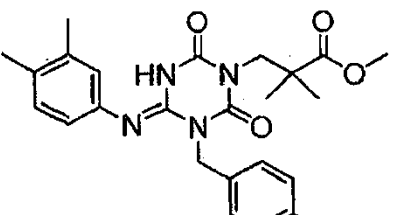
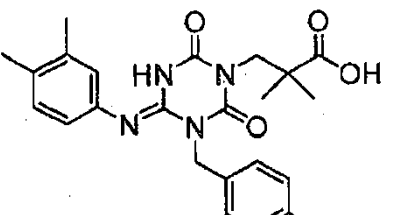
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método

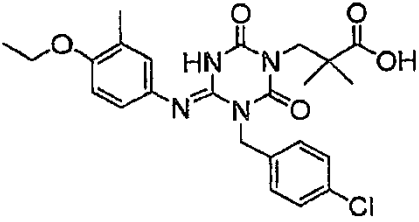
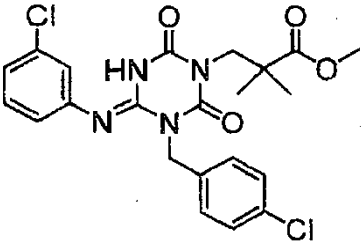
[Tabla 97]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0466	2,41	521	2
	I-0467	2,41	521	2
	I-0468	2,38	539	3
	I-0469	2,34	507	3
	I-0470	2,33	507	3

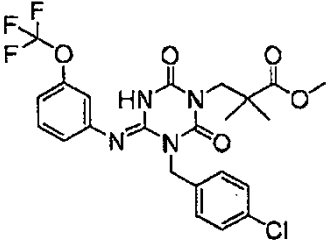
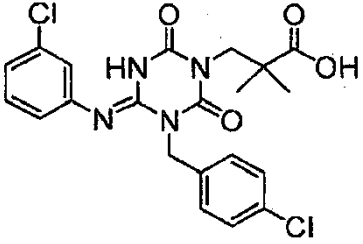
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

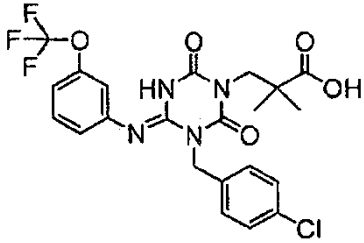
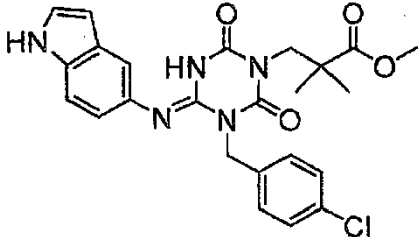
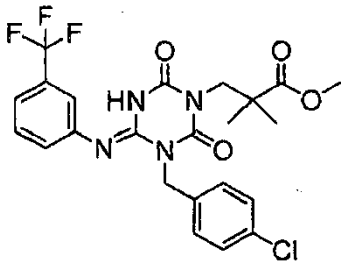
[Tabla 98]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0471	2,33	501	2
	I-0472	2,31	471	2
	I-0473	2,02	457	2
	I-0474	2,06	487	2

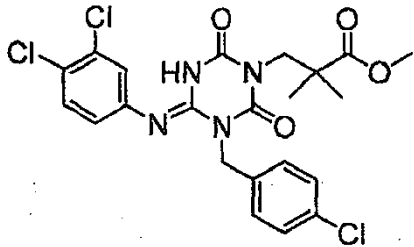
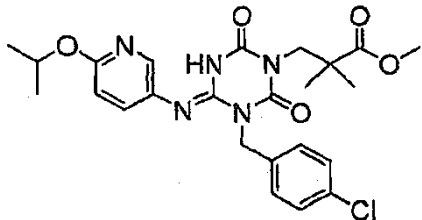
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0475	2,41	477	2

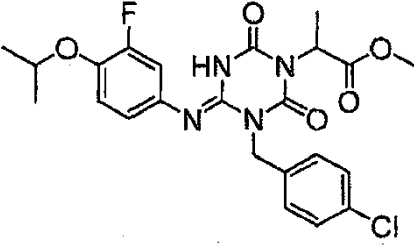
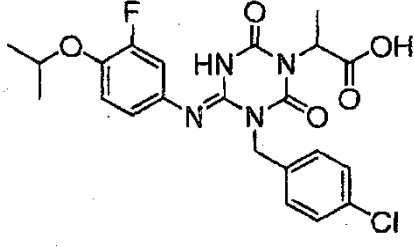
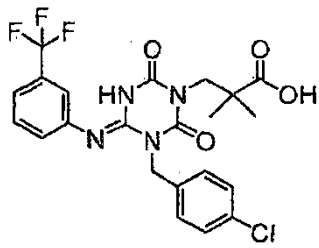
[Tabla 99]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0476	2,50	527	2
	I-0477	2,29	463	3
	I-0478	2,41	513	3

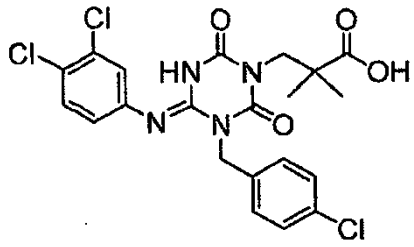
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0479	2,15	482	3
	I-0480	2,63	511	3

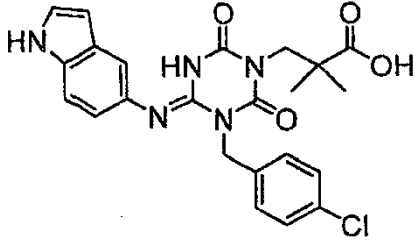
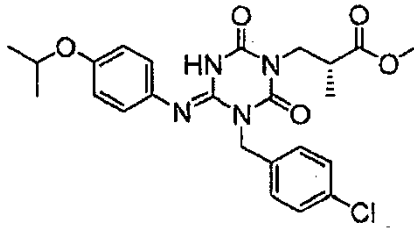
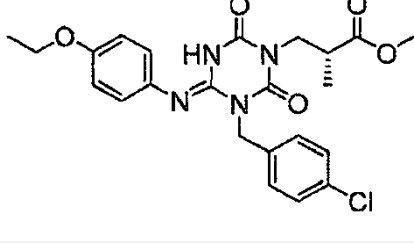
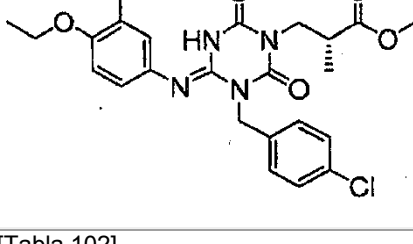
[Tabla 100]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0481	2,75	512	3
	I-0482	1,78	502	2

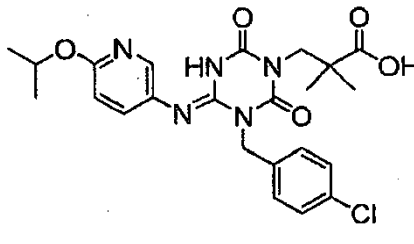
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0483	2,42	491	3
	I-0484	2,18	477	3
	I-0485	2,20	497	2

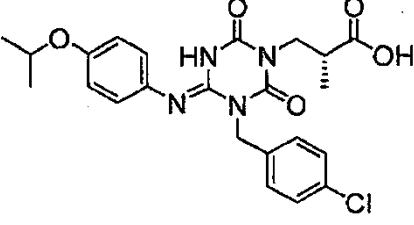
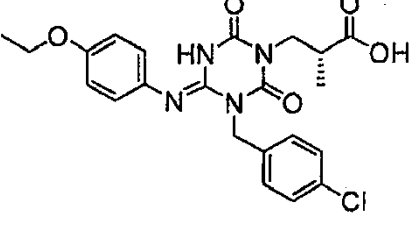
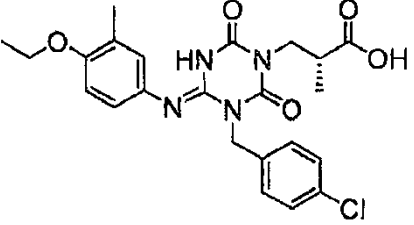
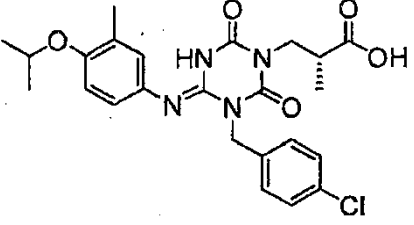
[Tabla 101]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0486	2,31	499	2
	I-0487	1,71	468	2

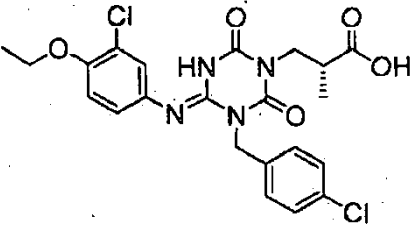
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0488	2,17	487	2
	I-0489	2,06	473	2
	I-0490	2,22	487	2

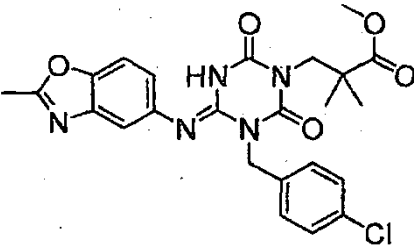
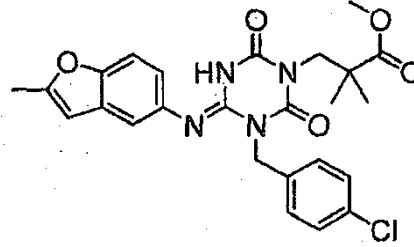
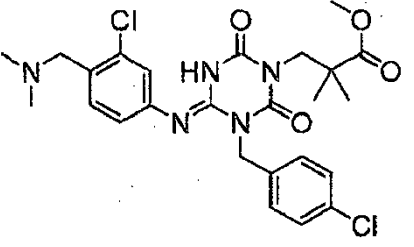
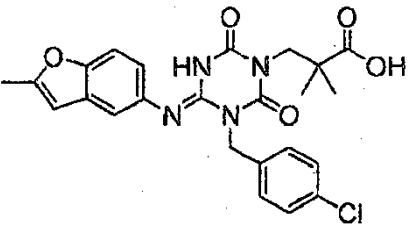
[Tabla 102]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0491	1,53	488	2
	I-0492	1,93	473	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0493	1,82	459	2
	I-0494	1,98	473	2
	I-0495	2,08	487	2

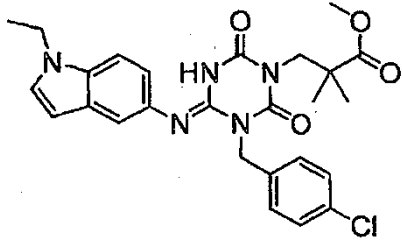
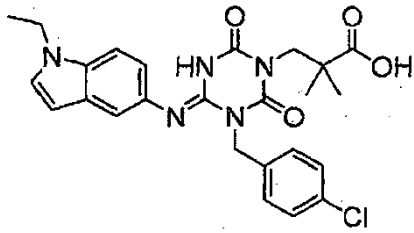
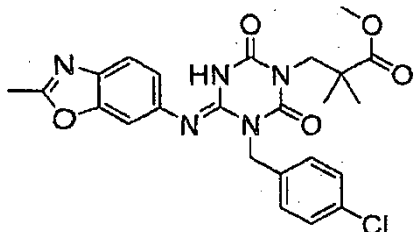
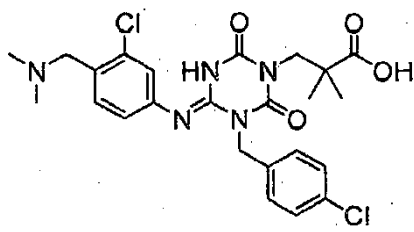
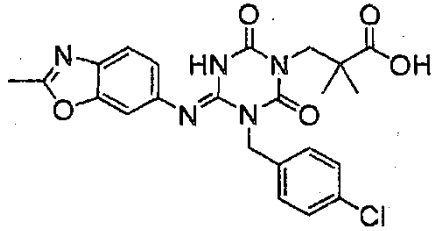
[Tabla 103]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0496	2,03	493	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0497	1,98	498	2
	I-0498	2,28	497	2
	I-0499	1,62	534	2
	I-0500	2,00	483	2

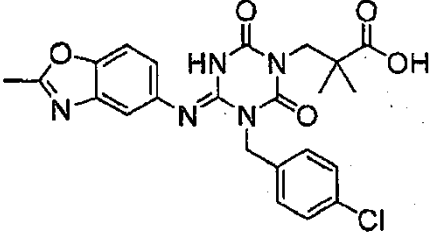
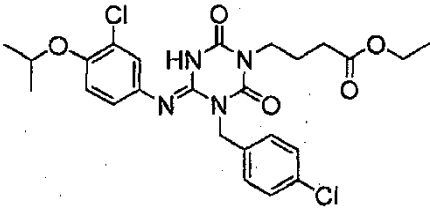
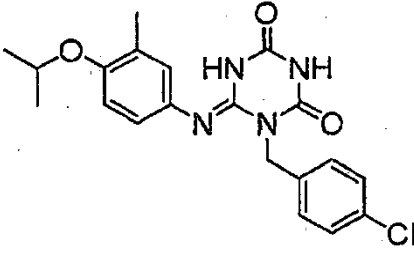
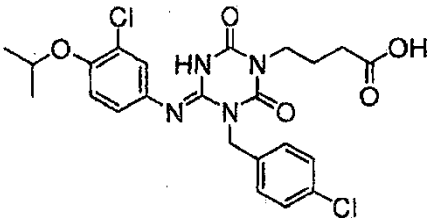
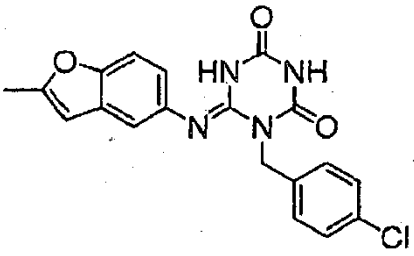
[Tabla 104]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0501	2,23	510	2

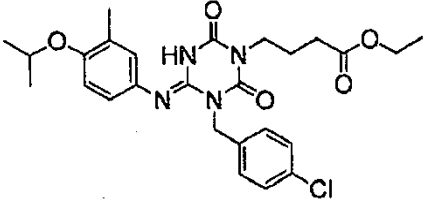
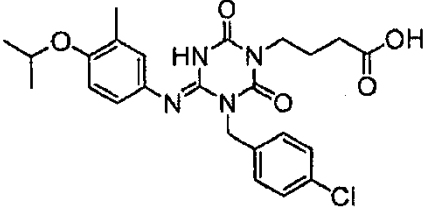
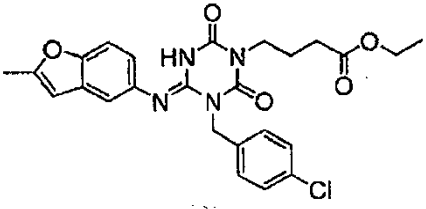
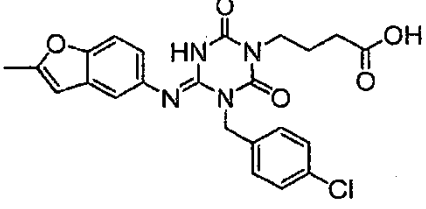
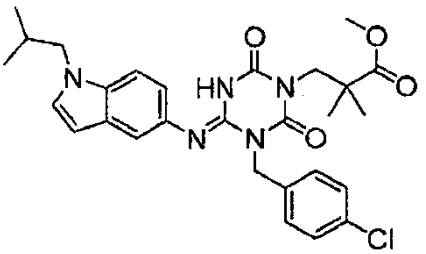
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0502	1,96	496	2
	I-0503	2,04	498	2
	I-0504	1,43	520	2
	I-0505	1,75	484	2

[Tabla 105]

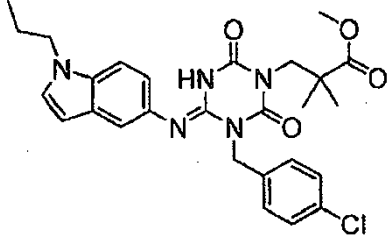
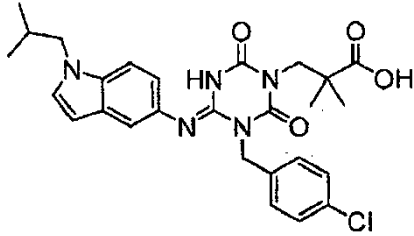
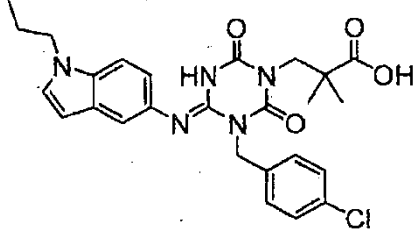
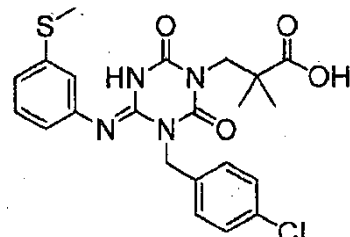
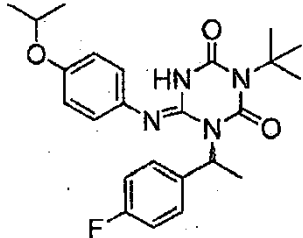
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0506	1,74	484	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0507	2,50	535	2
	I-0508	2,03	401	2
	I-0509	2,13	507	2
	I-0510	1,85	383	2

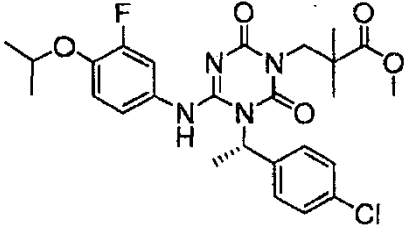
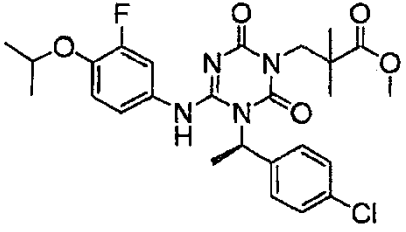
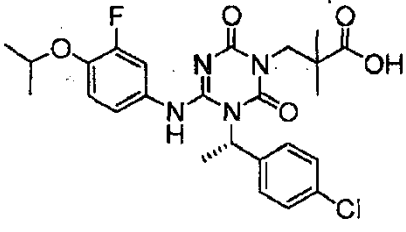
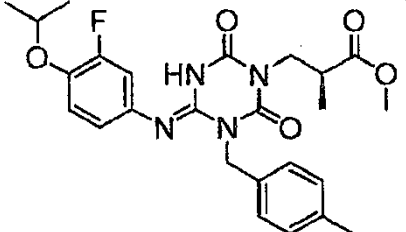
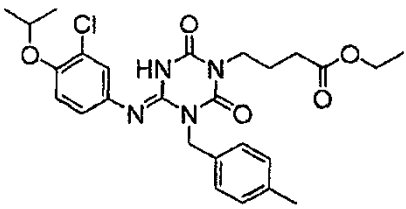
[Tabla 106]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0511	2,41	515	2
	I-0512	2,06	487	2
	I-0513	2,25	497	2
	I-0514	1,89	469	2
	I-0515	2,44	538	2

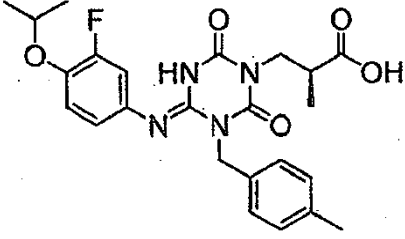
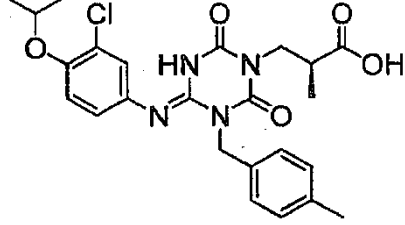
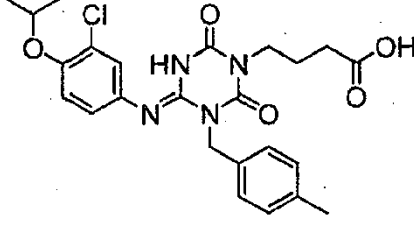
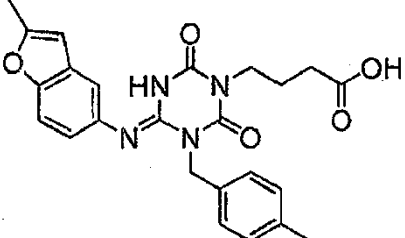
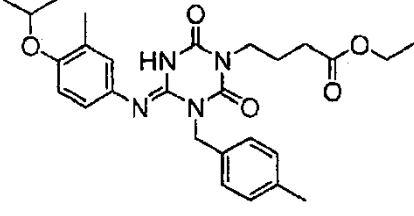
[Tabla 107]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0516	2,34	524	2
	I-0517	2,17	524	2
	I-0518	2,07	510	2
	I-0519	2,23	475	3
	I-0520	2,67	441	3

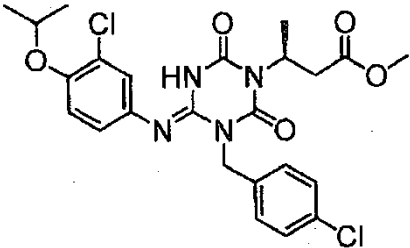
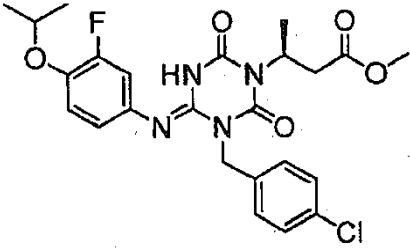
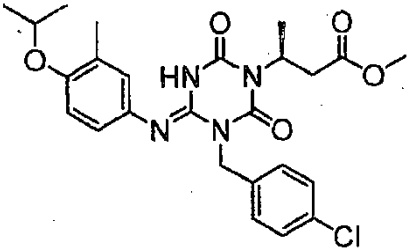
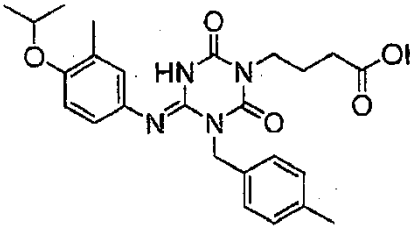
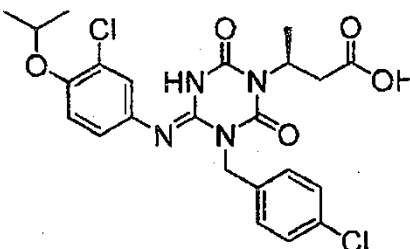
[Tabla 108]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0521	2,75	533	3
	I-0522	2,75	533	3
	I-0523	2,50	519	3
	I-0524	2,40	485	3
	I-0525	2,62	516	3

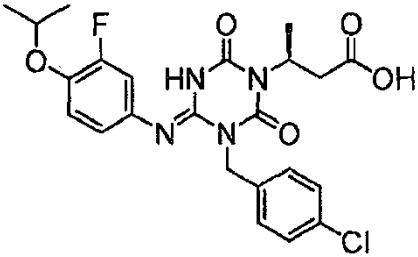
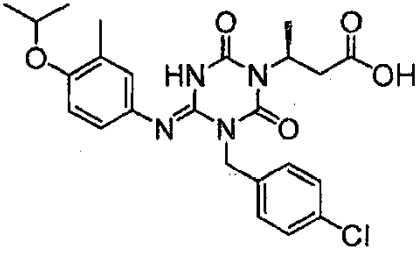
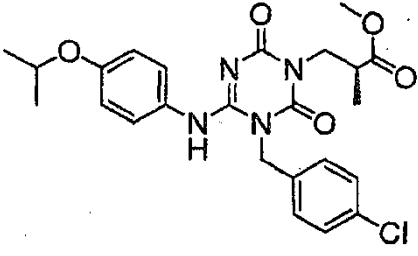
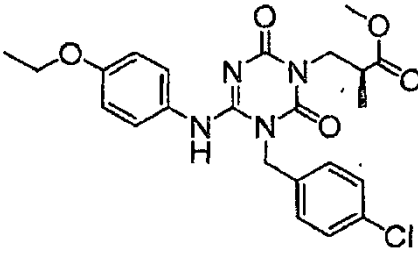
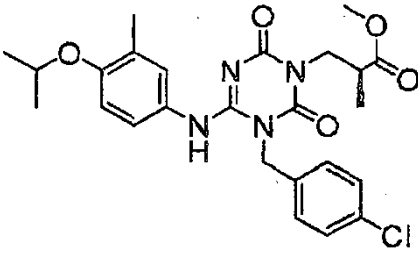
[Tabla 109]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0526	2,18	471	3
	I-0527	2,28	487	3
	I-0528	2,25	487	3
	I-0529	2,00	449	3
	I-0530	2,55	495	3

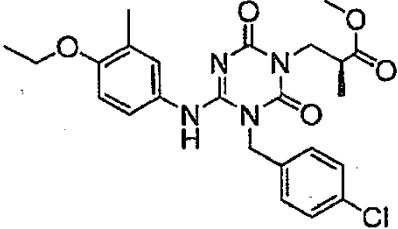
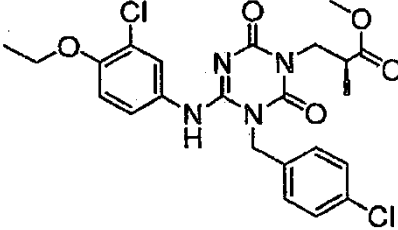
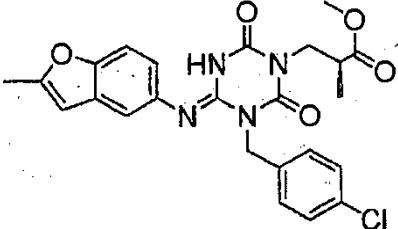
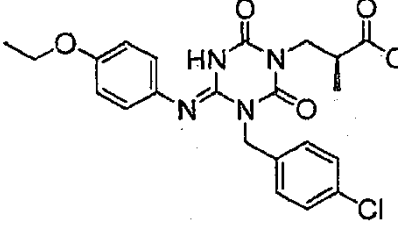
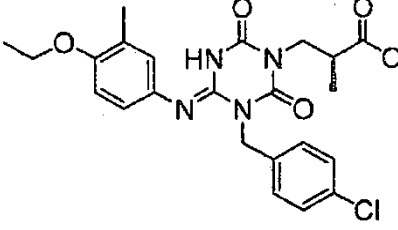
[Tabla 110]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0531	2,64	521	3
	I-0532	2,53	505	3
	I-0533	2,57	501	3
	I-0534	2,20	467	3
	I-0535	2,38	507	3

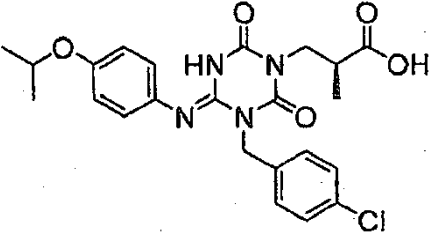
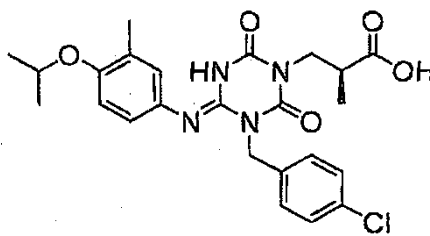
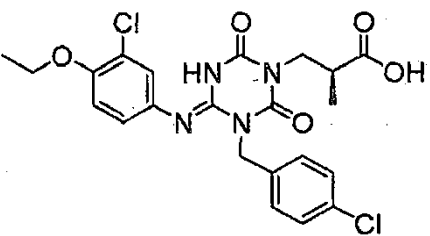
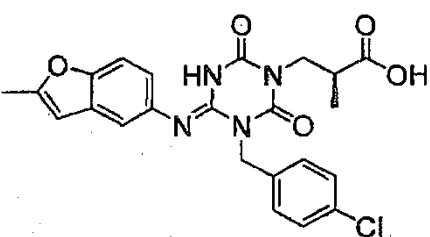
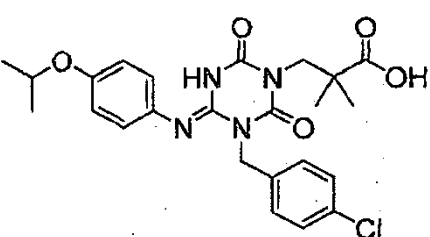
[Tabla 111]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0536	2,26	491	3
	I-0537	2,30	487	3
	I-0538	2,18	487	2
	I-0539	2,07	473	2
	I-0540	2,33	501	2

[Tabla 112]

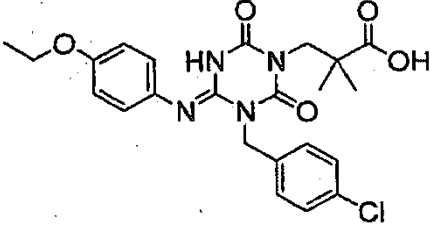
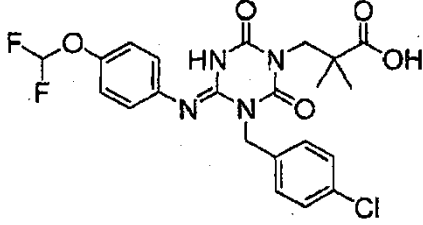
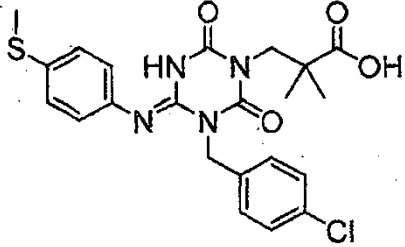
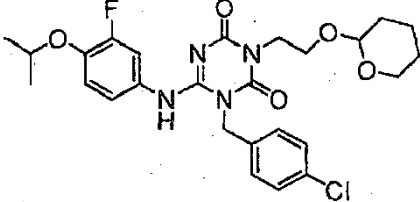
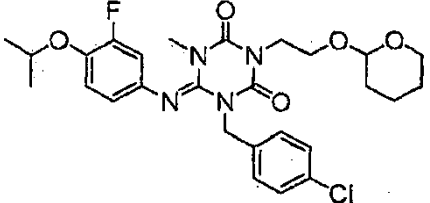
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0541	2,23	487	2
	I-0542	2,29	507	2
	I-0543	2,16	483	2
	I-0544	1,82	459	2
	I-0545	1,98	473	2

[Tabla 113]

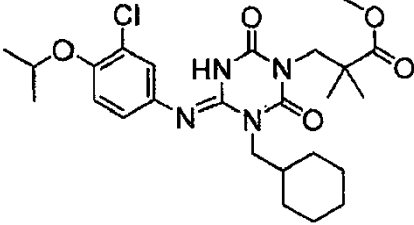
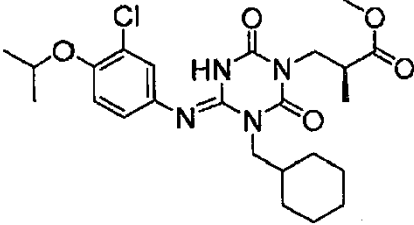
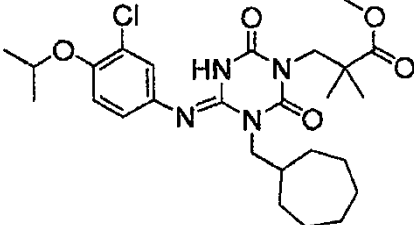
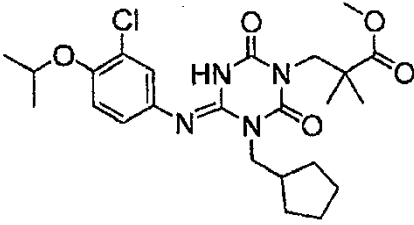
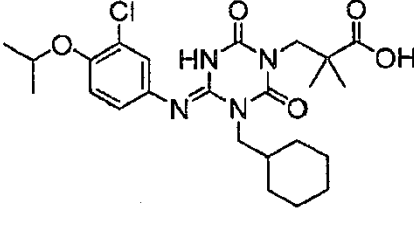
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0546	1,91	473	2
	I-0547	2,09	487	2
	I-0548	2,03	493	2
	I-0549	1,91	469	2
	I-0550	1,99	487	2

[Tabla 114]

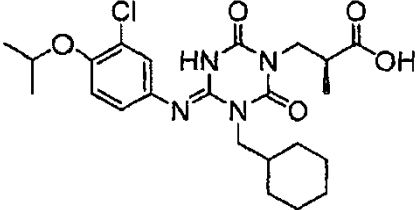
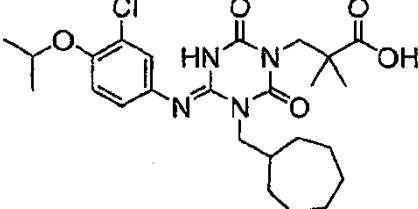
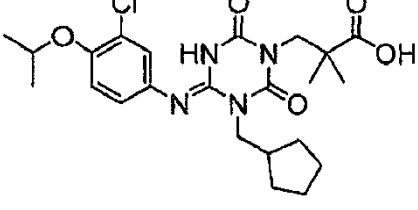
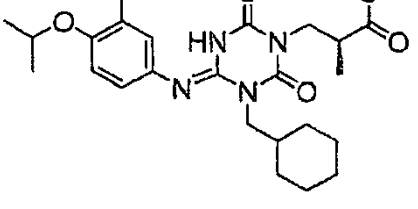
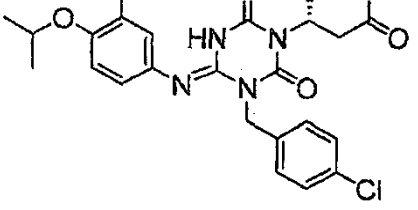
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
------------	--------------	----------------------------	-------	--------

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0551	1,90	473	2
	I-0552	1,97	495	2
	I-0553	1,99	475	2
	I-0554	2,41	533	2
	I-0555	2,76	547	2

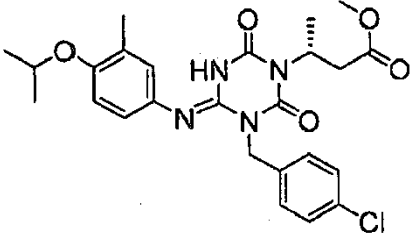
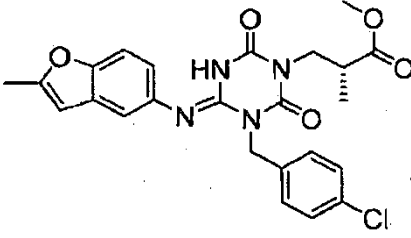
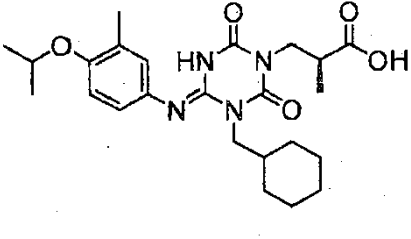
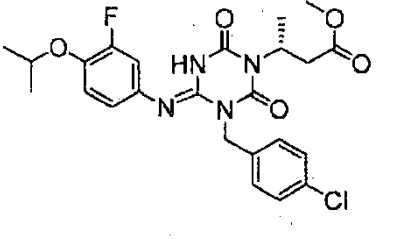
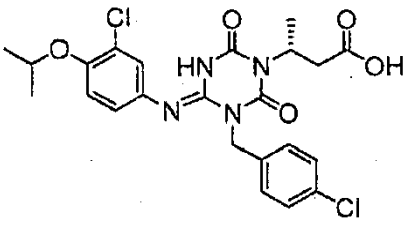
[Tabla 115]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0556	2,53	507	2
	I-0557	2,42	493	2
	I-0558	2,65	521	2
	I-0559	2,43	493	2
	I-0560	2,23	493	2

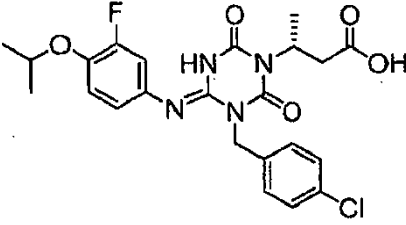
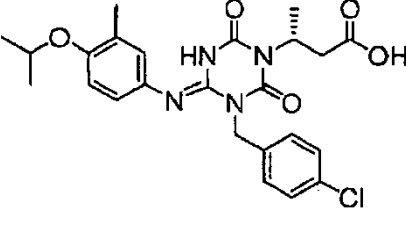
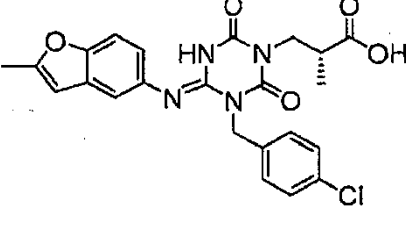
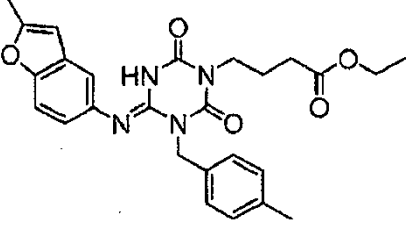
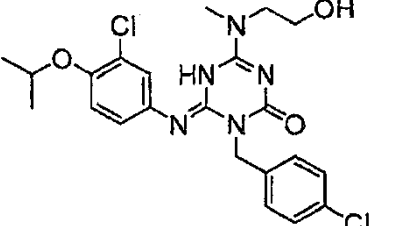
[Tabla 116]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0561	2,16	479	2
	I-0562	2,35	507	2
	I-0563	2,12	479	2
	I-0564	2,37	473	2
	I-0565	2,44	521	2

[Tabla 117]

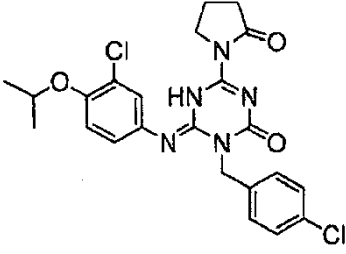
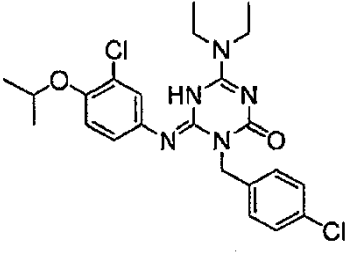
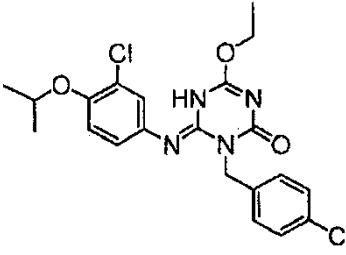
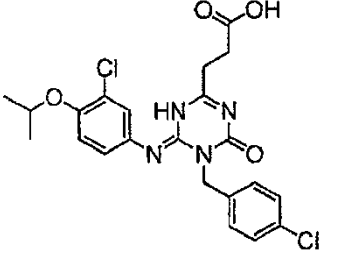
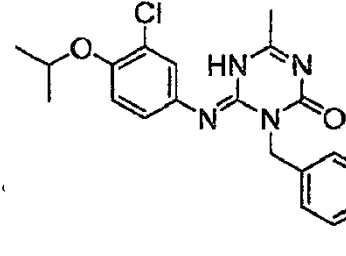
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0566	2,37	501	2
	I-0567	2,16	483	2
	I-0568	2,09	459	2
	I-0569	2,34	505	2
	I-0570	2,18	507	2

[Tabla 118]

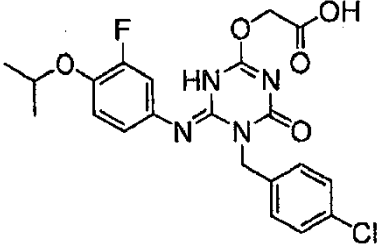
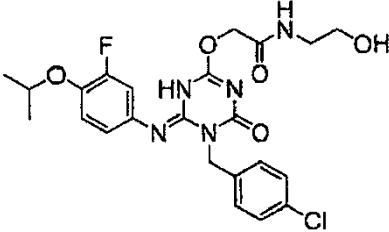
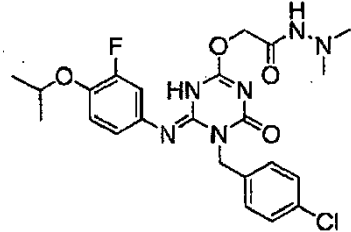
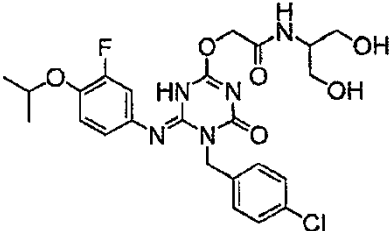
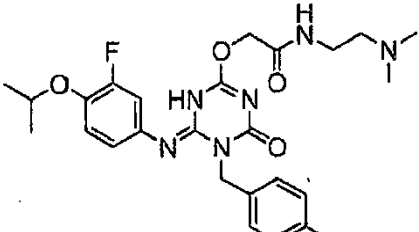
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0571	2,28	491	3
	I-0572	2,32	487	3
	I-0573	2,11	469	3
	I-0574	2,41	477	3
	I-0575	1,74	478	2

[Tabla 119]

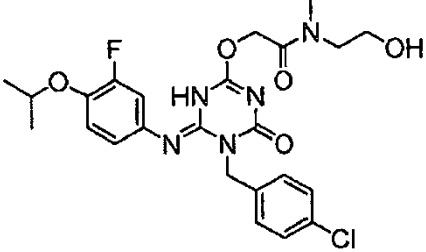
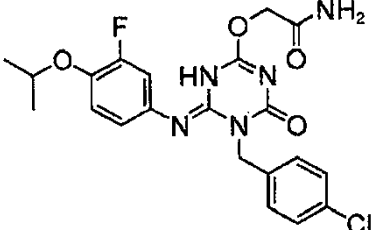
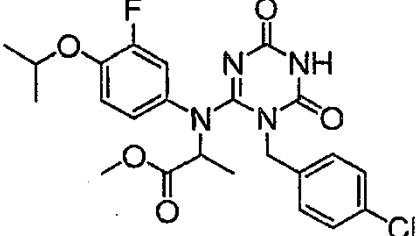
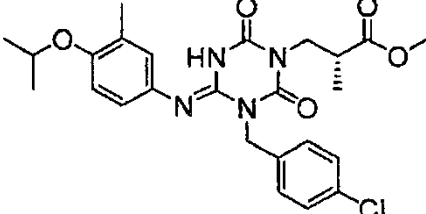
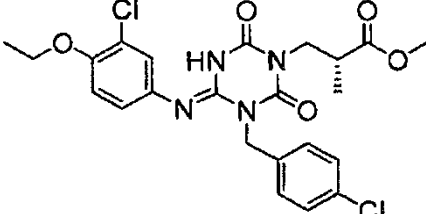
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0576	2,44	488	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0577	2,04	476	2
	I-0578	2,21	449	2
	I-0579	2,07	477	2
	I-0580	2,28	419	2

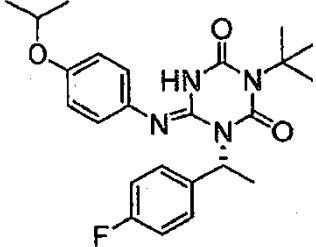
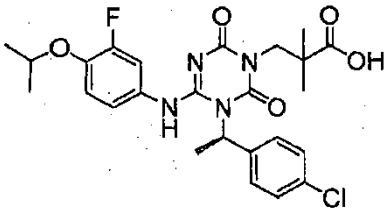
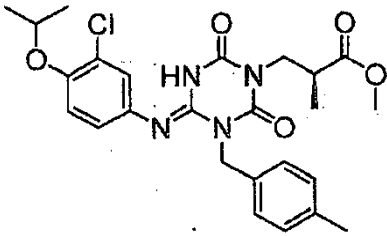
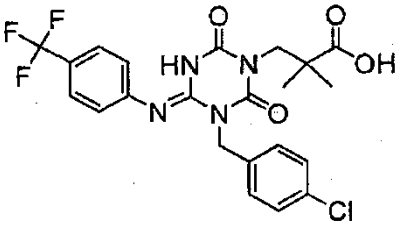
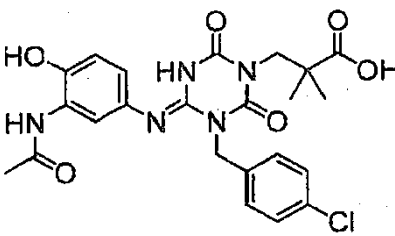
[Tabla 120]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0581	1,78	463	2
	I-0582	1,62	506	2
	I-0583	1,72	505	2
	I-0584	1,56	536	2
	I-0585	1,40	533	2

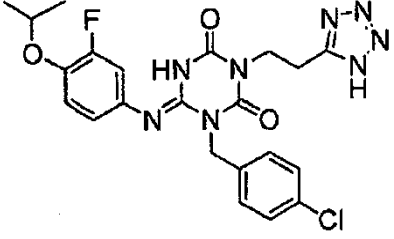
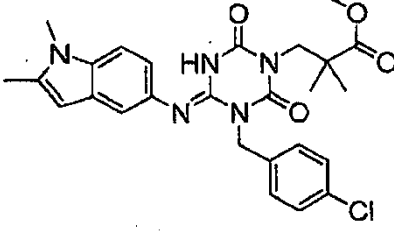
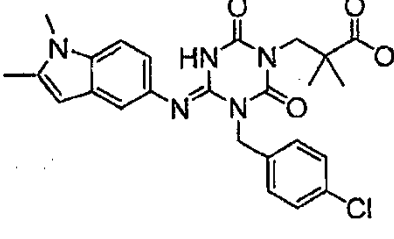
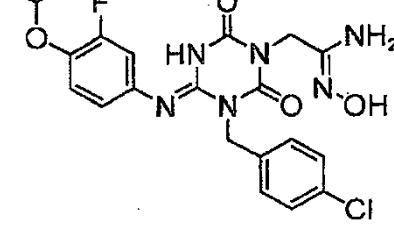
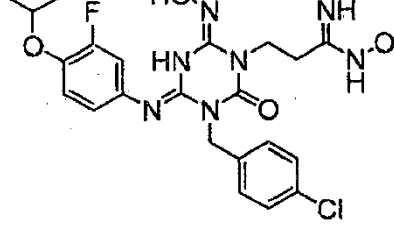
[Tabla 121]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0586	1,65	520	2
	I-0587	1,66	462	2
	I-0588	2,24	491	3
	I-0589	2,53	501	3
	I-0590	2,50	507	3

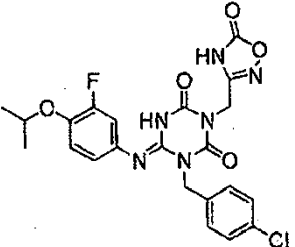
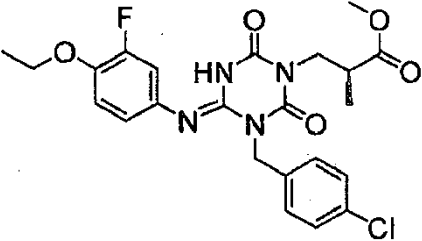
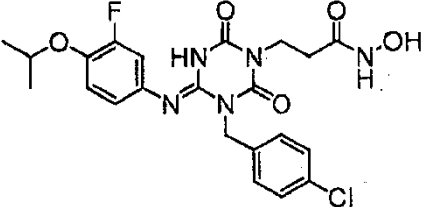
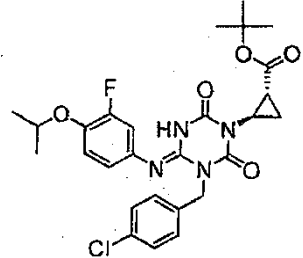
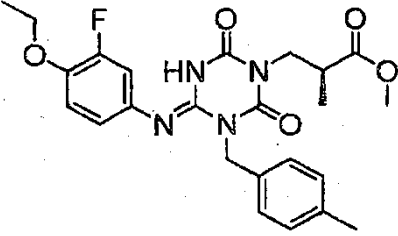
[Tabla 122]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0591	2,67	441	3
	I-0592	2,50	519	3
	I-0593	2,56	501	3
	I-0594	2,40	497	2
	I-0595	1,49	502	3

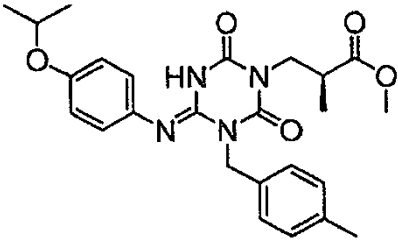
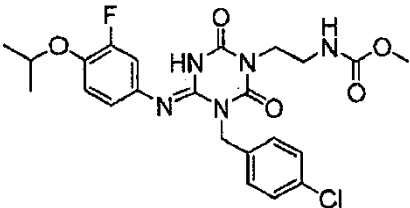
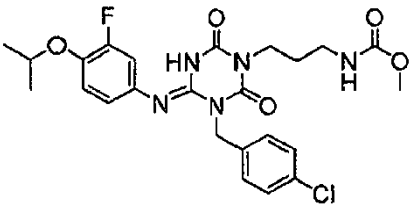
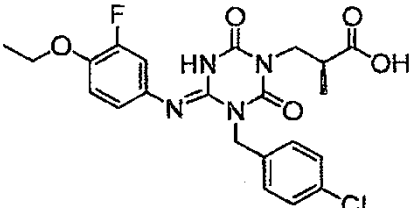
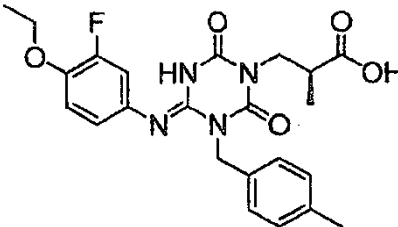
[Tabla 123]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0596	2,08	501	3
	I-0597	2,19	510	2
	I-0598	1,93	496	2
	I-0599	1,69	477	3
	I-0600	1,67	507	3

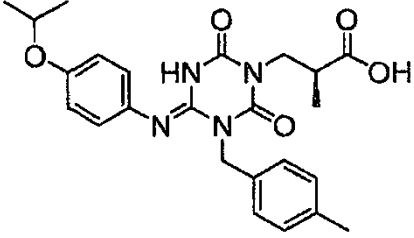
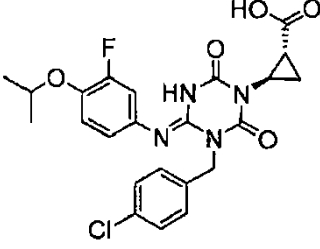
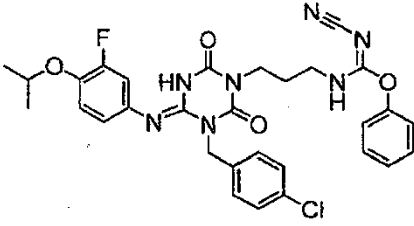
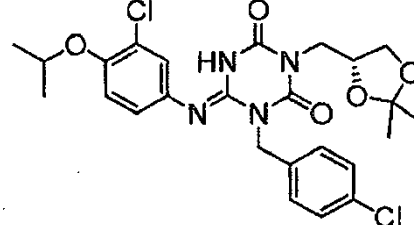
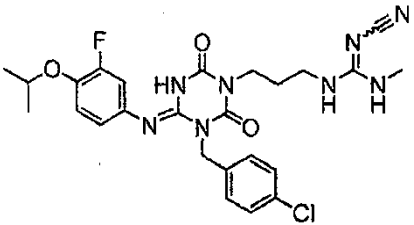
[Tabla 124]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0601	2,14	503	3
	I-0602	2,17	491	2
	I-0603	1,74	492	2
	I-0604	2,73	545	3
	I-0605	2,32	471	3

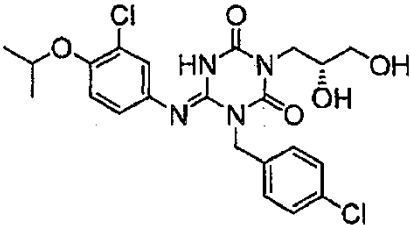
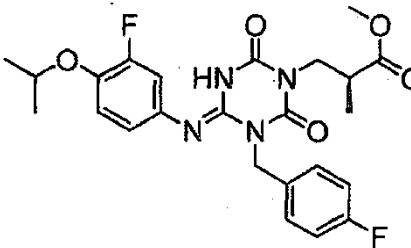
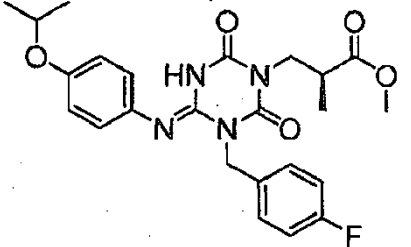
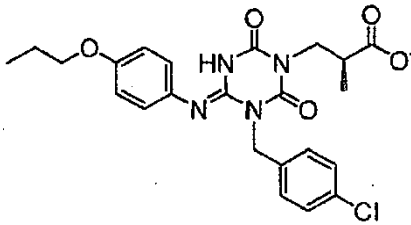
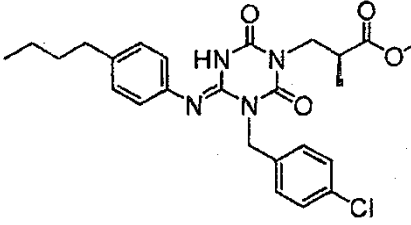
[Tabla 125]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0606	2,33	467	3
	I-0607	2,05	506	2
	I-0608	2,11	520	2
	I-0609	1,92	477	2
	I-0610	1,84	457	2

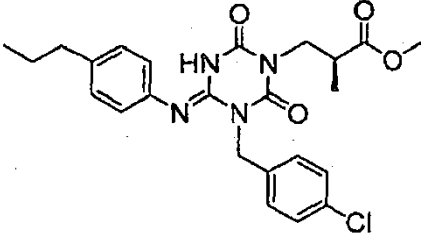
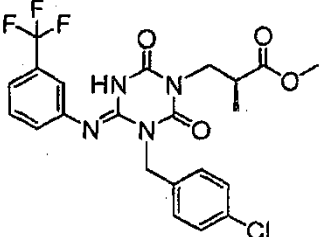
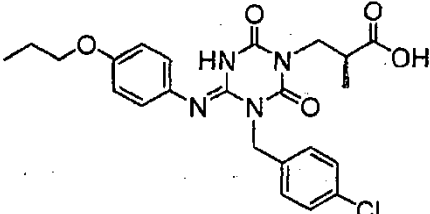
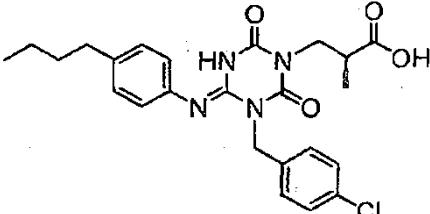
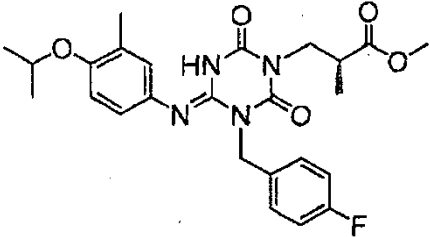
[Tabla 126]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0611	1,86	454	2
	I-0612	1,96	489	2
	I-0613	2,30	606	2
	I-0614	2,43	535	2
	I-0615	1,96	543	2

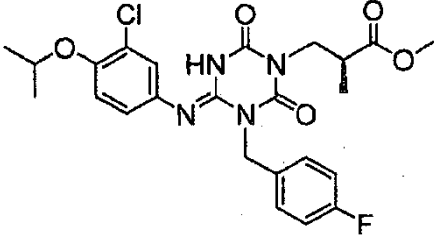
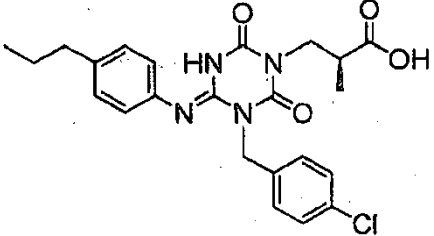
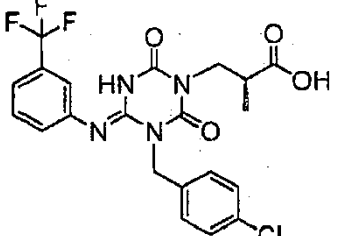
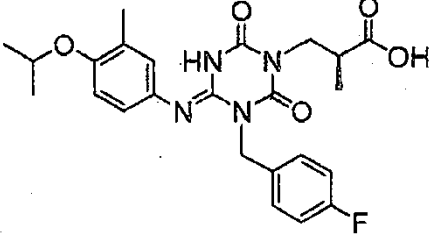
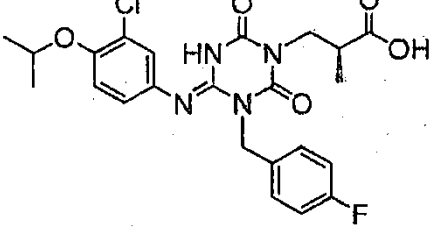
[Tabla 127]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0616	1,91	495	2
	I-0617	2,14	489	2
	I-0618	2,26	471	3
	I-0619	2,43	487	3
	I-0620	2,71	485	3

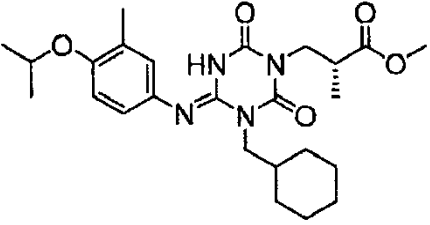
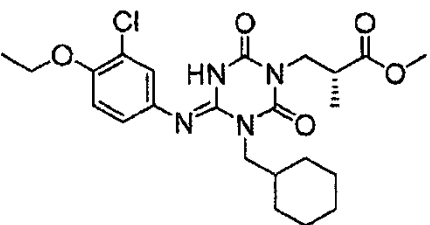
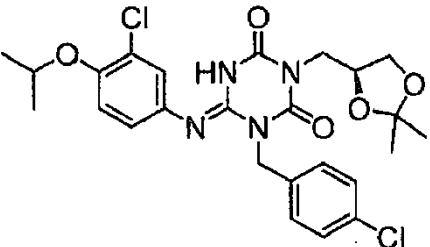
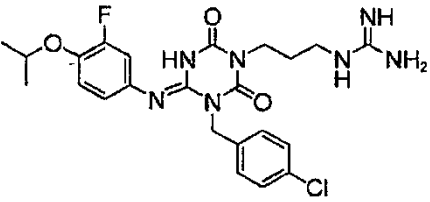
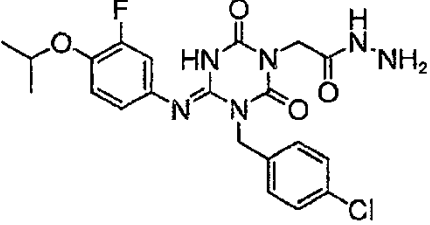
[Tabla 128]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0621	2,57	471	3
	I-0622	2,56	497	3
	I-0623	2,16	473	3
	I-0624	2,54	471	3
	I-0625	2,40	485	3

[Tabla 129]

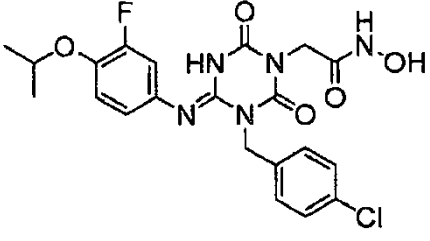
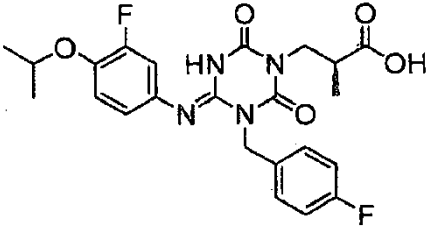
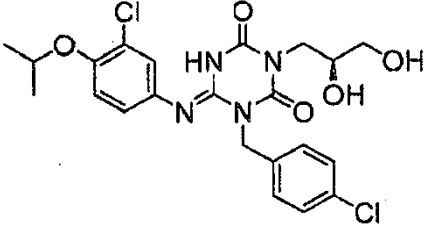
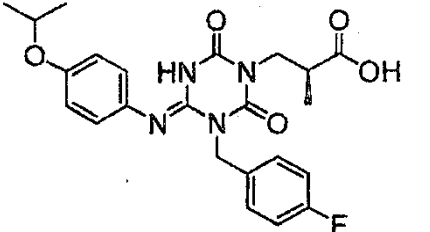
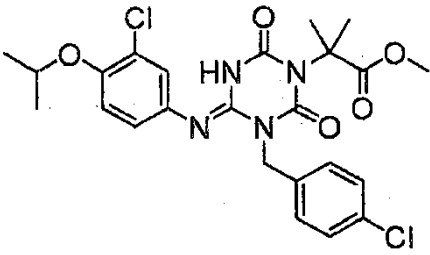
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0626	2,46	505	3
	I-0627	2,31	457	3
	I-0628	2,29	483	3
	I-0629	2,14	471	3
	I-0630	2,21	491	3

[Tabla 130]

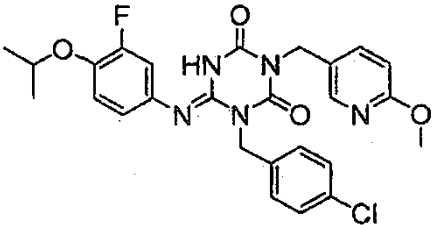
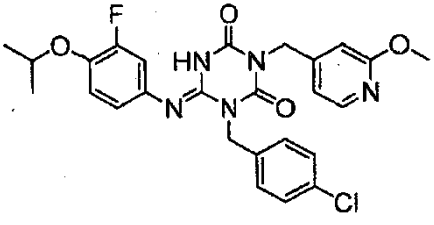
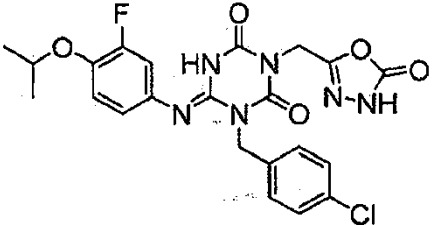
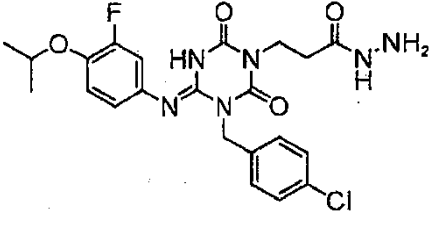
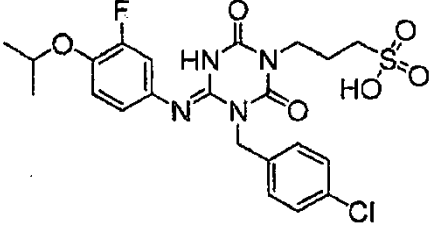
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0631	2,36	473	2
	I-0632	2,29	479	2
	I-0633	2,43	535	2
	I-0634	1,60	504	2
	I-0635	1,70	477	2

[Tabla 131]

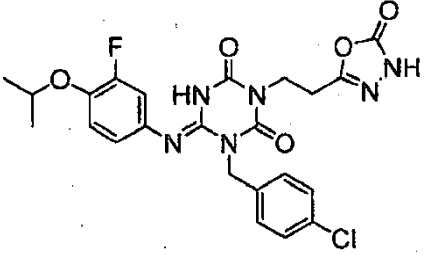
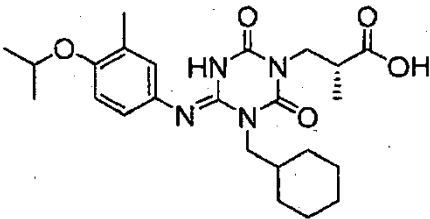
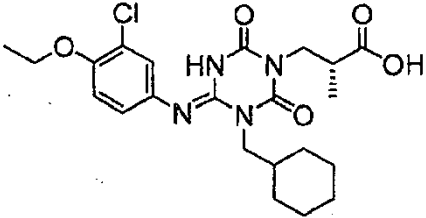
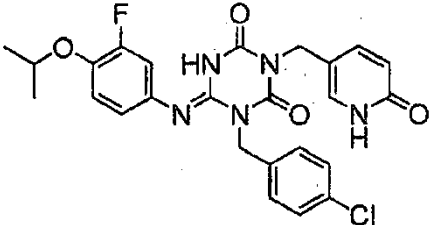
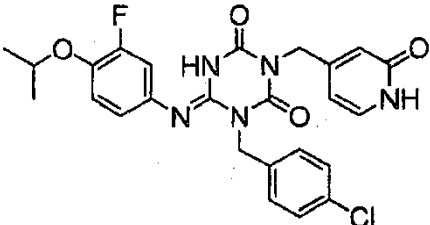
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0636	1,75	478	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0637	1,90	475	2
	I-0638	1,91	495	2
	I-0639	2,00	457	3
	I-0640	2,43	521	2

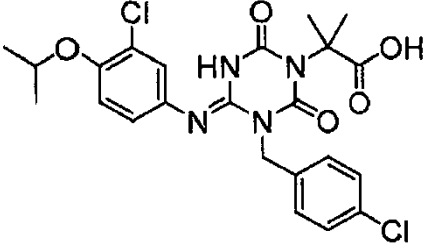
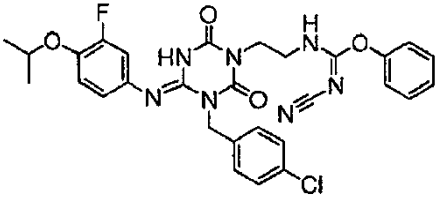
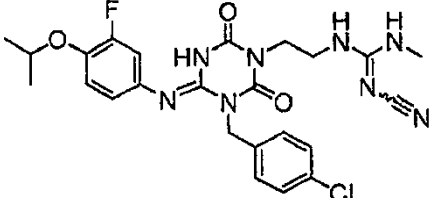
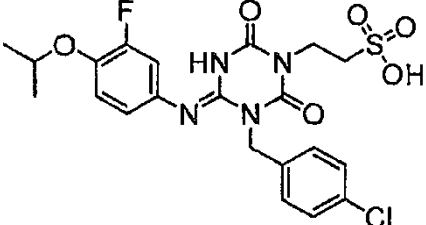
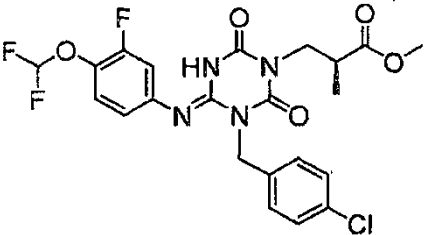
[Tabla 132]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0641	2,34	526	2
	I-0642	2,29	526	2
	I-0643	1,94	503	2
	I-0644	1,69	491	2
	I-0645	1,72	527	2

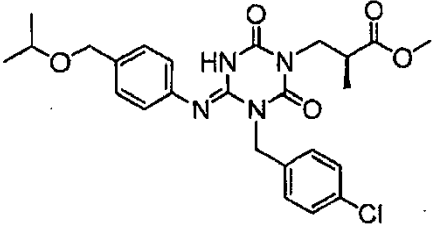
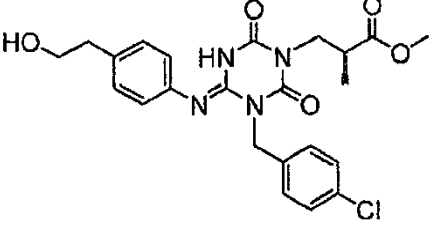
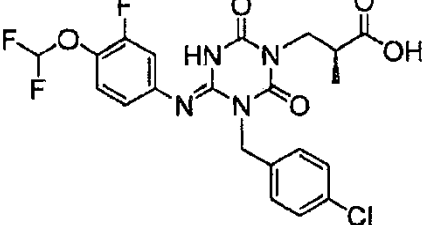
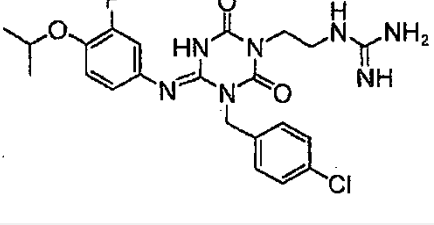
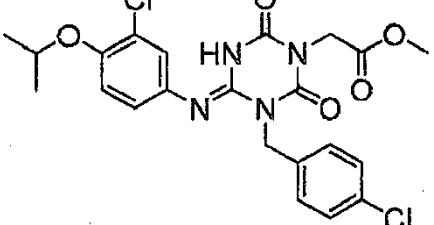
[Tabla 133]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0646	1,97	517	2
	I-0647	2,09	459	2
	I-0648	2,01	465	2
	I-0649	1,85	512	2
	I-0650	1,83	512	2

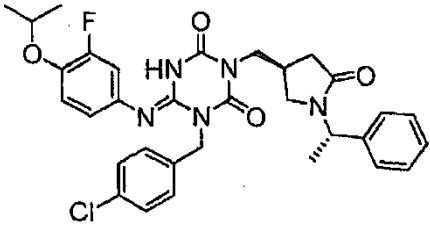
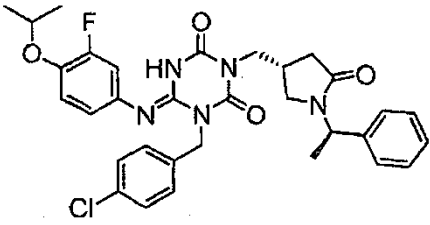
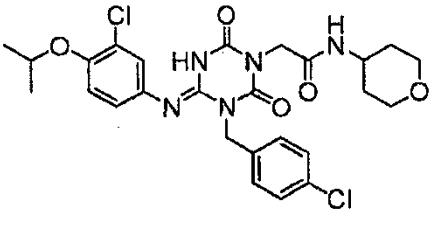
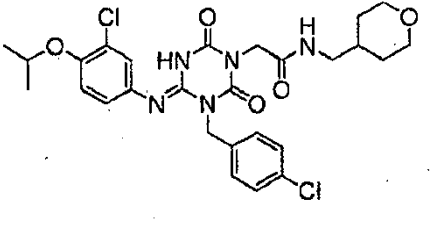
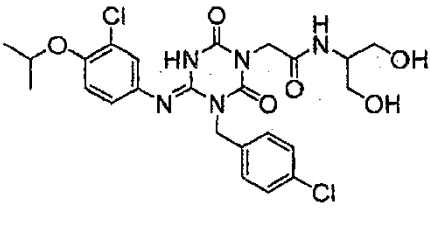
[Tabla 134]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0651	2,14	507	2
	I-0652	2,24	592	2
	I-0653	1,90	529	2
	I-0654	1,64	513	2
	I-0655	2,47	513	3

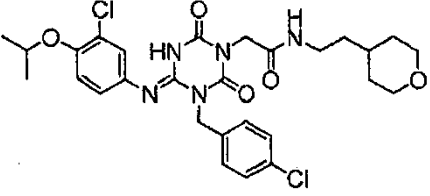
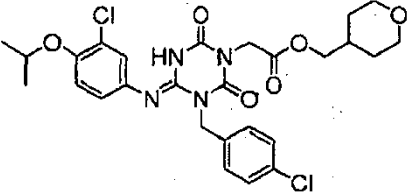
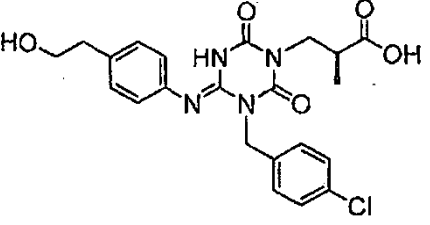
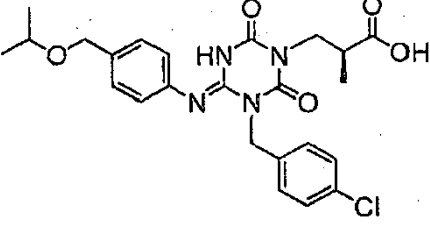
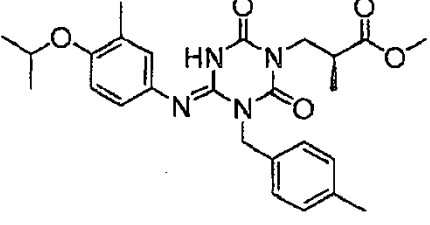
[Tabla 135]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0656	2,44	501	3
	I-0657	1,93	473	3
	I-0658	2,21	499	3
	I-0659	1,49	490	2
	I-0660	2,28	493	2

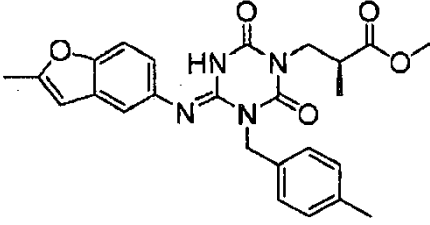
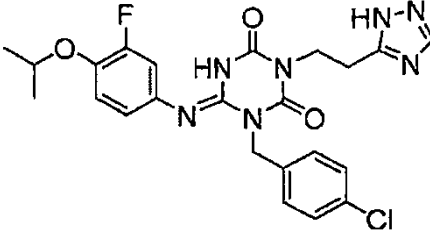
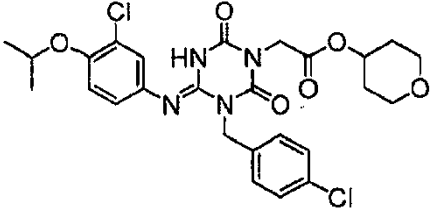
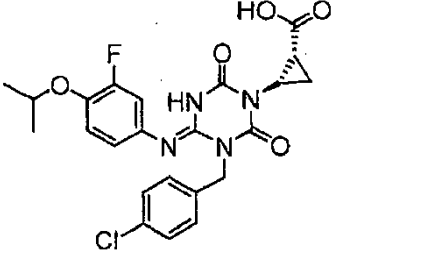
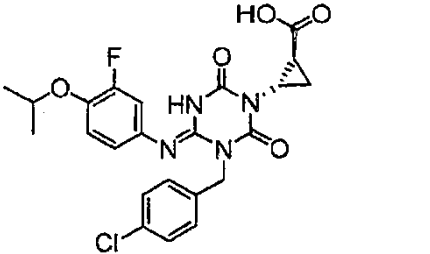
[Tabla 136]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0661	2,35	606	2
	I-0662	2,35	606	2
	I-0663	2,04	562	2
	I-0664	2,06	576	2
	I-0665	1,79	552	2

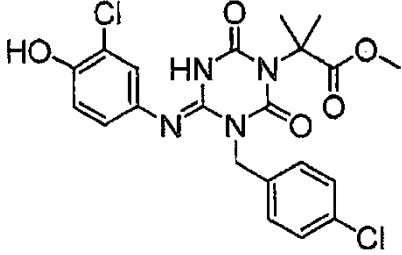
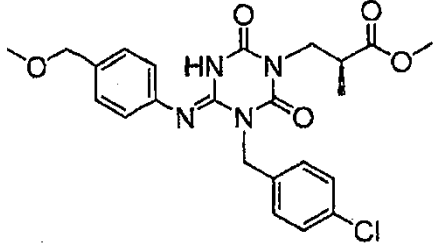
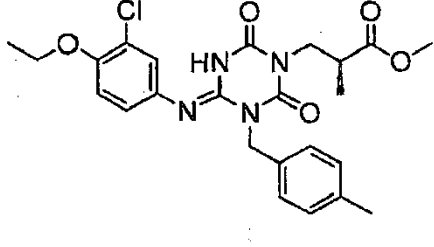
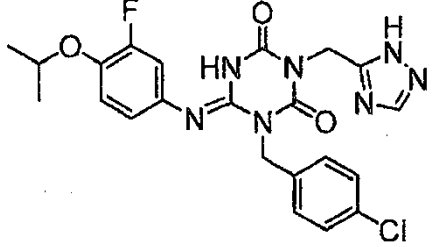
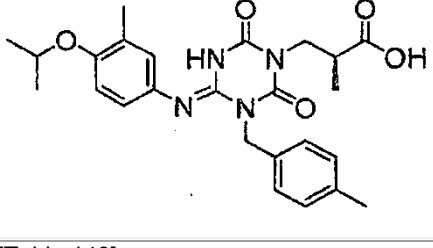
[Tabla 137]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0666	2,13	590	2
	I-0667	2,34	577	2
	I-0668	1,67	459	3
	I-0669	1,98	487	2
	I-0670	2,28	481	2

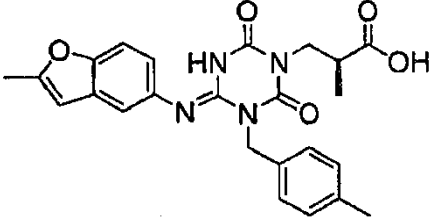
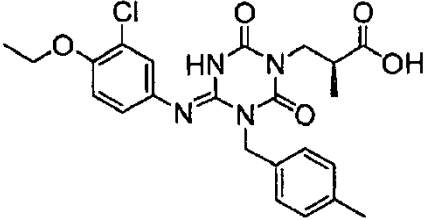
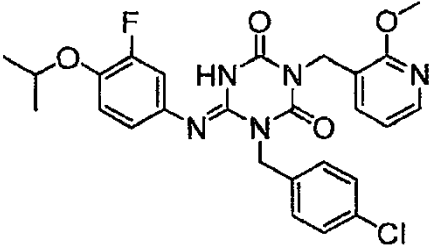
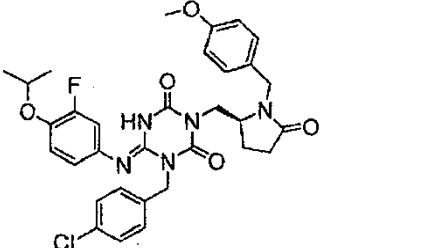
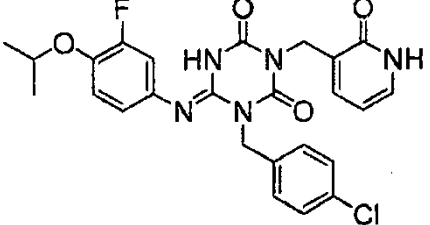
[Tabla 138]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0671	2,09	463	2
	I-0672	1,81	500	2
	I-0673	2,29	563	2
	I-0674	1,96	489	2
	I-0675	1,96	489	2

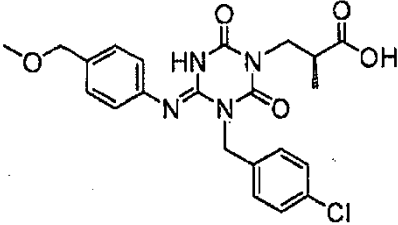
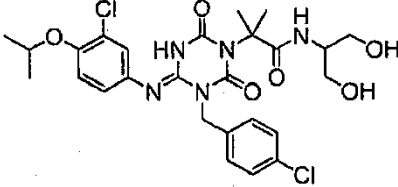
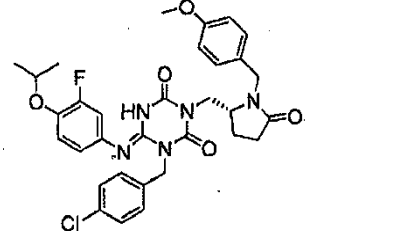
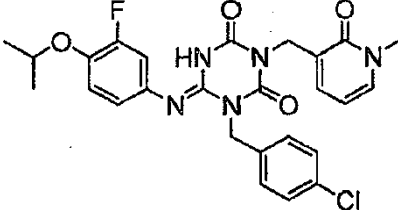
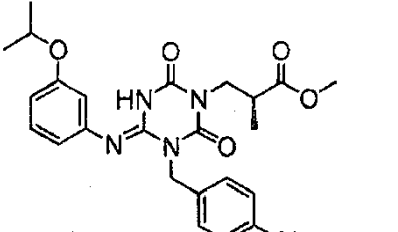
[Tabla 139]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0676	1,94	479	2
	I-0677	2,19	472	3
	I-0678	2,23	487	2
	I-0679	1,81	486	2
	I-0680	2,04	467	2

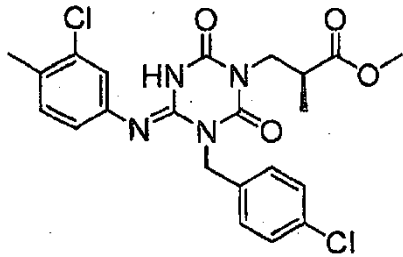
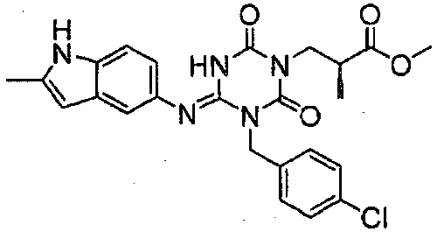
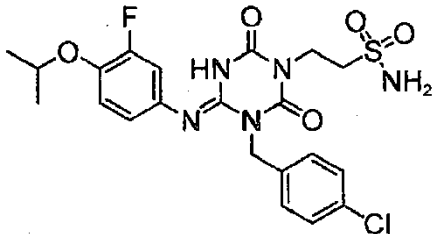
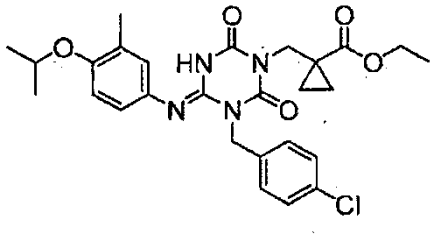
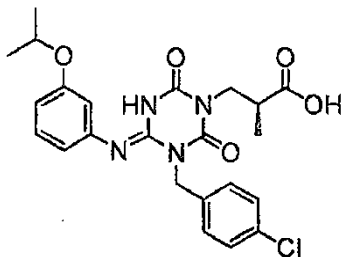
[Tabla 140]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0681	1,87	449	2
	I-0682	1,99	473	2
	I-0683	2,35	526	2
	I-0684	2,51	622	3
	I-0685	1,90	512	2

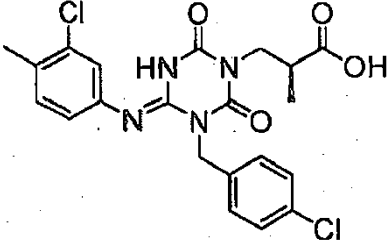
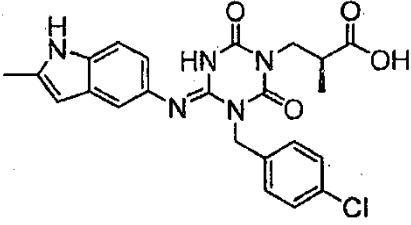
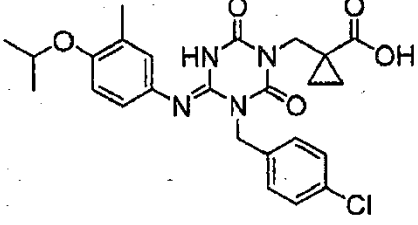
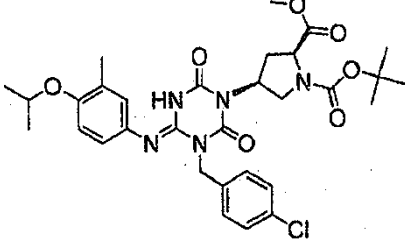
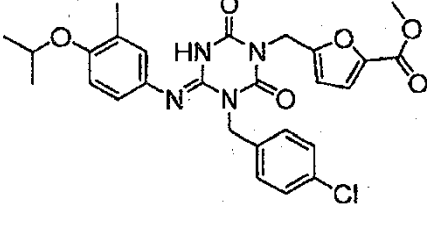
[Tabla 141]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0686	1,91	459	3
	I-0687	1,86	580	2
	I-0688	2,51	622	3
	I-0689	1,97	526	2
	I-0690	2,31	487	2

[Tabla 142]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0691	2,39	477	2
	I-0692	1,96	482	2
	I-0693	1,92	512	2
	I-0694	2,48	527	2
	I-0695	2,05	473	2

[Tabla 143]

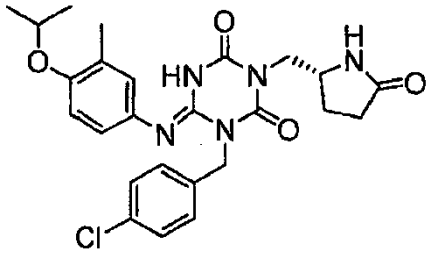
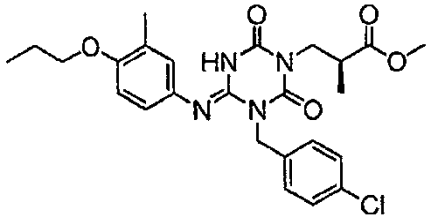
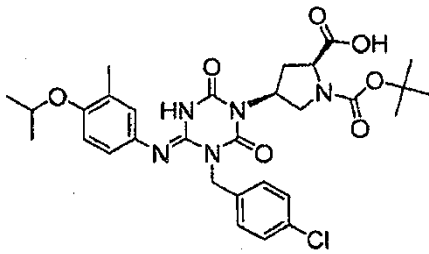
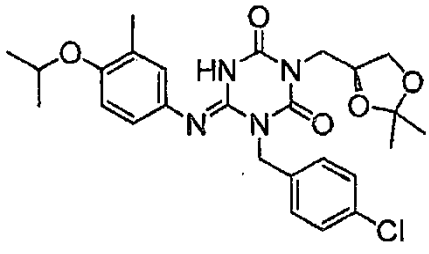
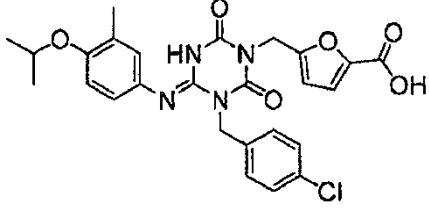
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0696	2,12	463	2
	I-0697	1,73	468	2
	I-0698	2,12	499	2
	I-0699	2,51	628	2
	I-0700	2,34	539	2

[Tabla 144]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0701	2,94	557	3
	I-0702	2,16	493	2
	I-0703	2,10	512	2
	I-0704	1,94	542	2
	I-0705	1,94	550	2

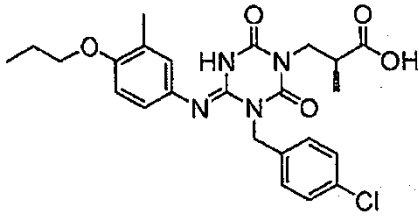
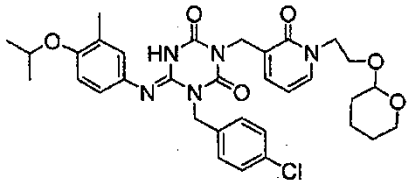
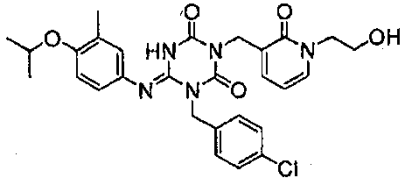
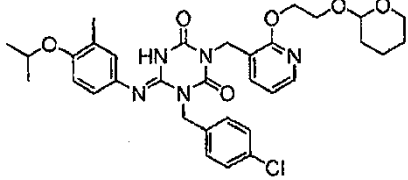
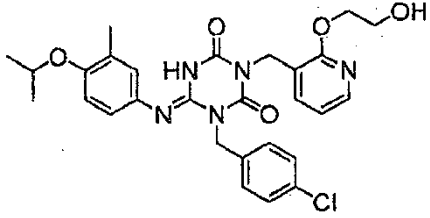
[Tabla 145]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0706	2,16	499	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0707	2,59	501	3
	I-0708	2,28	614	2
	I-0709	2,37	515	2
	I-0710	2,09	525	2

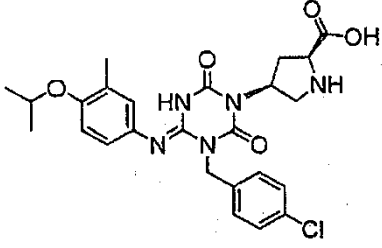
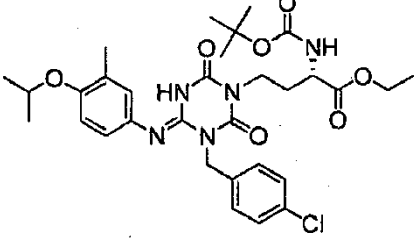
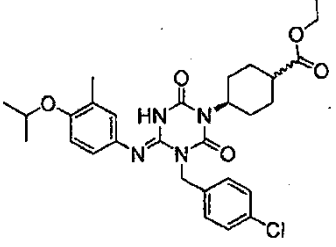
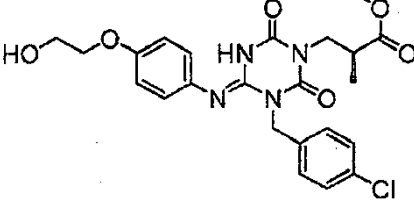
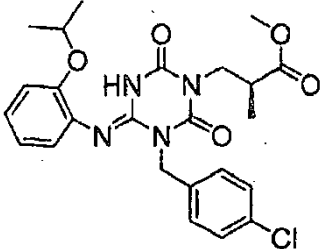
[Tabla 146]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0711	2,34	487	3

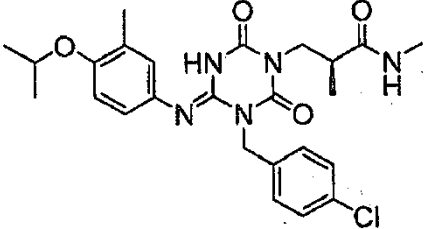
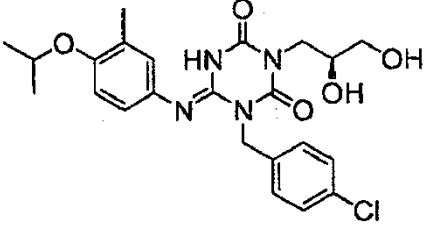
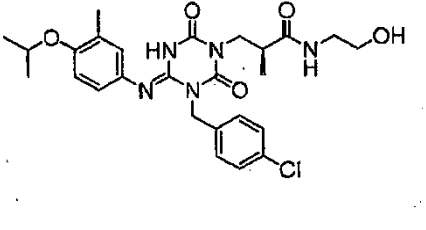
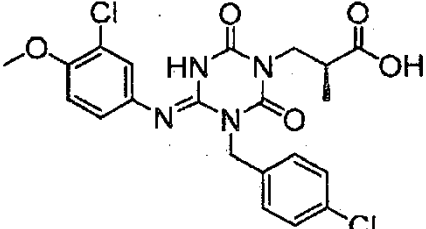
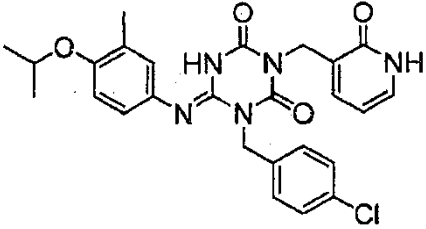
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0712	2,28	636	2
	I-0713	1,93	552	2
	I-0714	2,56	636	2
	I-0715	2,16	552	2

[Tabla 147]

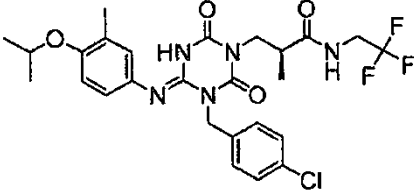
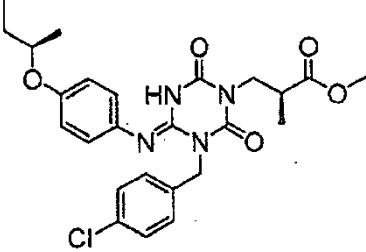
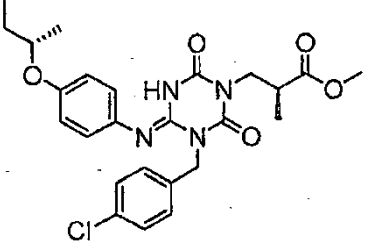
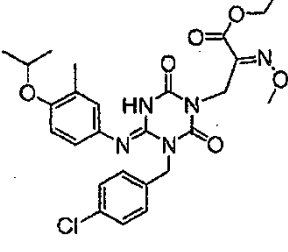
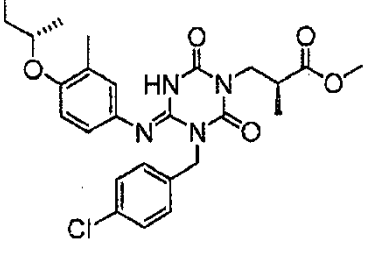
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0716	1,58	514	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0717	2,56	630	2
	I-0718	2,64	555	2
	I-0719	1,68	489	2
	I-0720	2,24	487	2

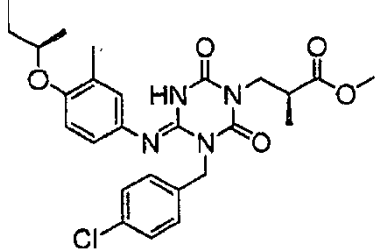
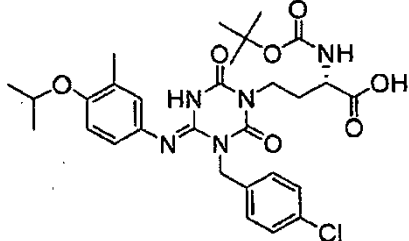
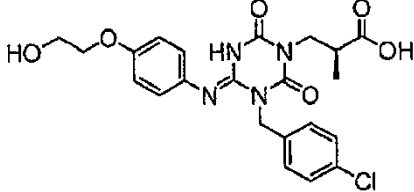
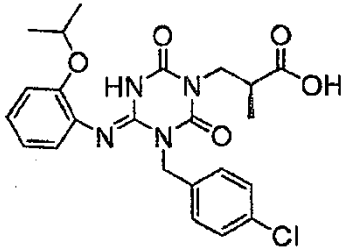
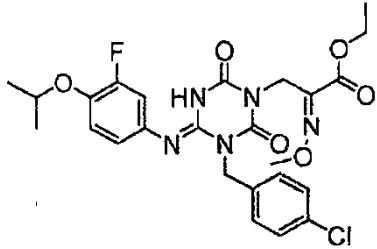
[Tabla 148]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0721	1,98	500	2
	I-0722	1,86	475	2
	I-0723	1,86	530	2
	I-0724	1,91	479	2
	I-0725	1,98	508	2

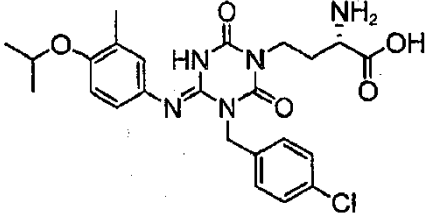
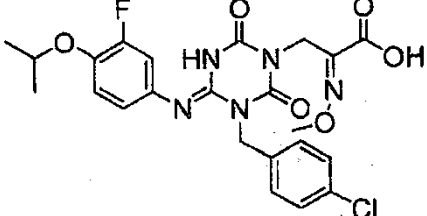
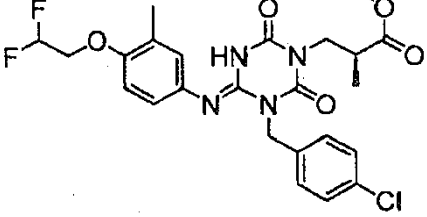
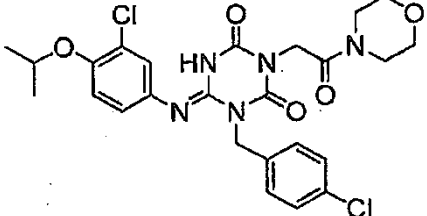
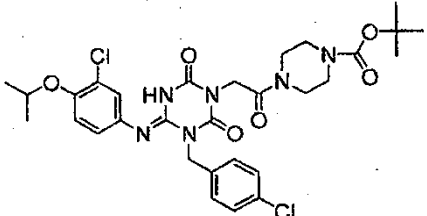
[Tabla 149]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0726	2,24	568	2
	I-0727	2,53	501	3
	I-0728	2,53	501	3
	I-0729	2,57	545	3
	I-0730	2,69	516	3

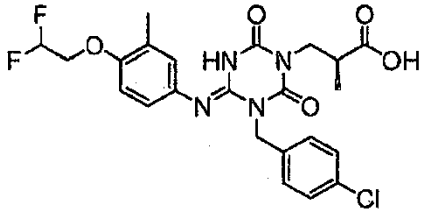
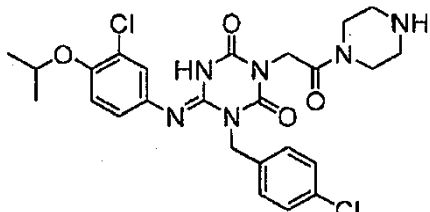
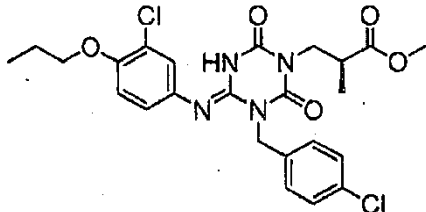
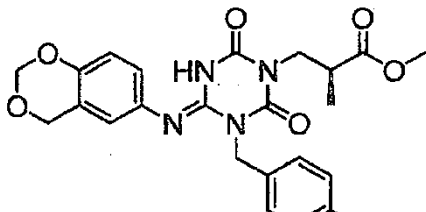
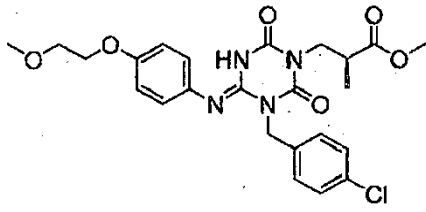
[Tabla 150]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0731	2,68	516	3
	I-0732	2,26	602	2
	I-0733	1,45	475	2
	I-0734	1,95	473	2
	I-0735	2,30	548	2

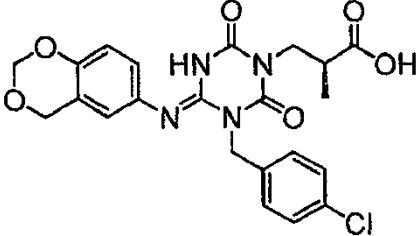
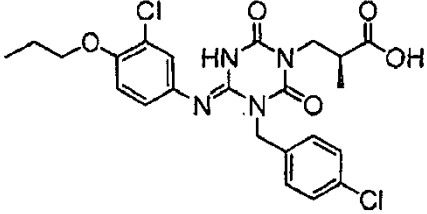
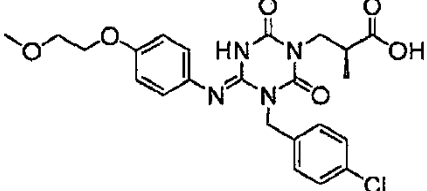
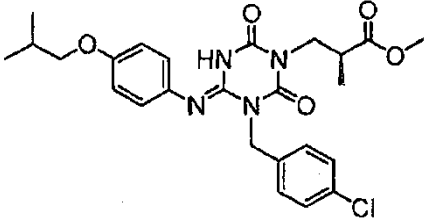
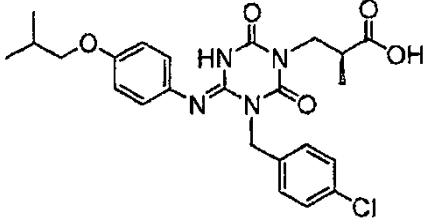
[Tabla 151]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0736	1,56	502	2
	I-0737	1,97	520	2
	I-0738	2,19	523	2
	I-0739	2,07	548	2
	I-0740	2,39	647	2

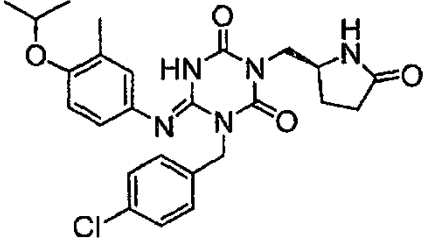
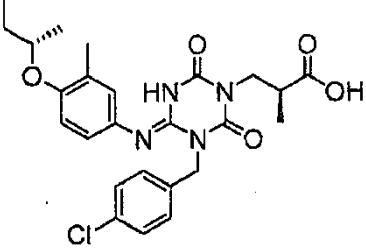
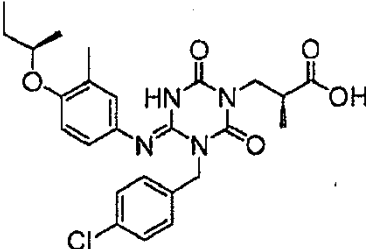
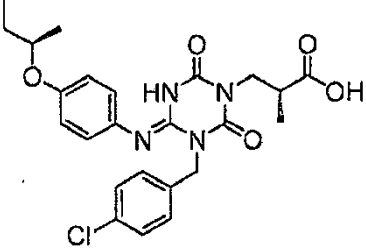
[Tabla 152]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0741	1,95	509	2
	I-0742	1,56	547	2
	I-0743	2,66	521	3
	I-0744	2,13	487	3
	I-0745	2,13	503	3

[Tabla 153]

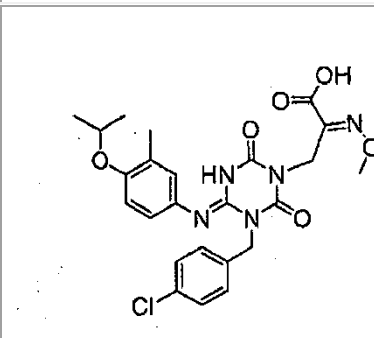
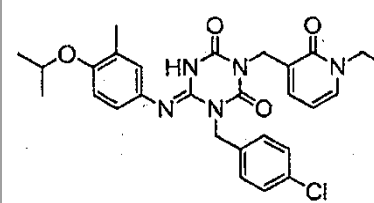
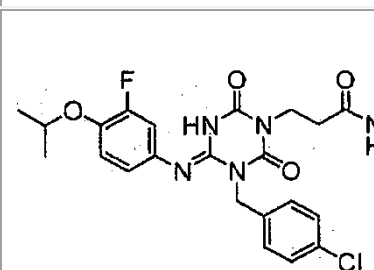
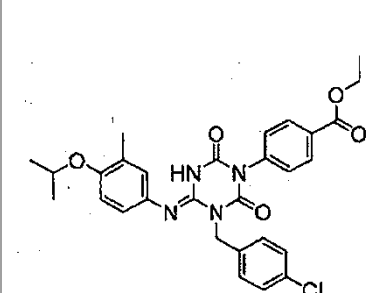
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0746	1,86	473	3
	I-0747	2,40	507	3
	I-0748	1,86	489	3
	I-0749	2,57	501	3
	I-0750	2,32	487	3

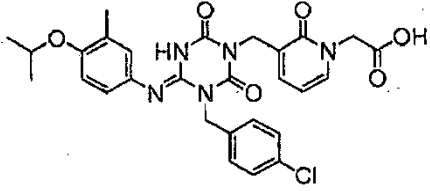
[Tabla 154]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0751	2,17	499	3
	I-0752	2,43	502	3
	I-0753	2,43	502	3
	I-0754	2,07	487	2
	I-0755	2,07	487	2

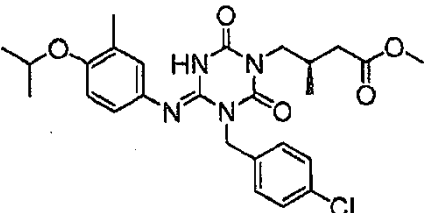
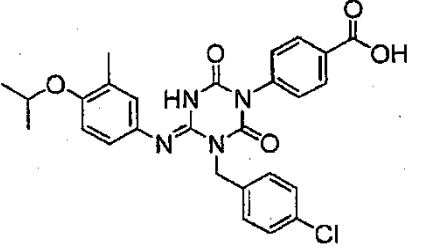
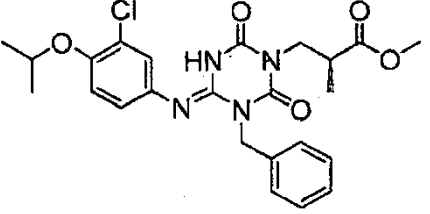
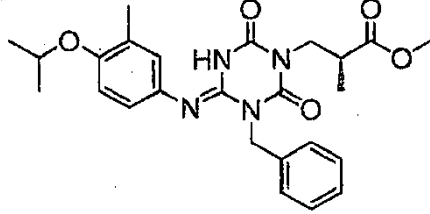
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

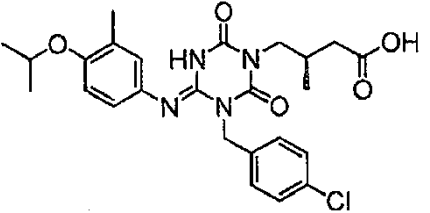
[Tabla 155]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0756	2,03	516	2
	I-0757	2,09	580	2
	I-0758	2,00	501	2
	I-0759	2,45	549	2

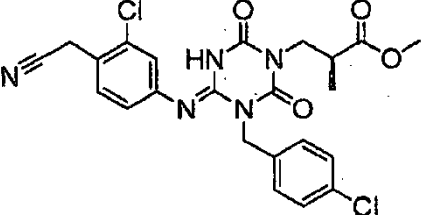
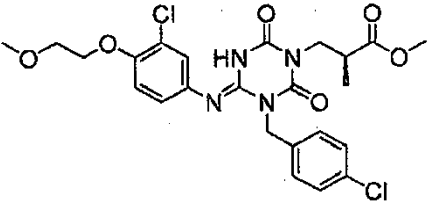
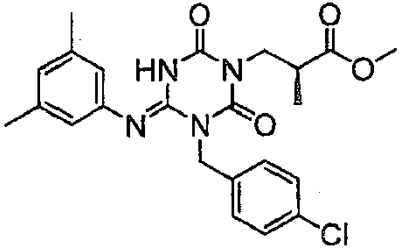
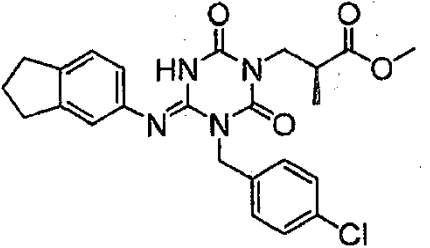
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0760	1,96	566	2

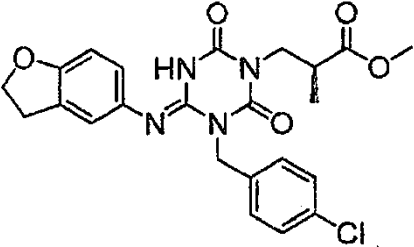
[Tabla 156]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0761	2,40	515	2
	I-0762	2,12	521	2
	I-0763	2,23	487	2
	I-0764	2,13	467	2

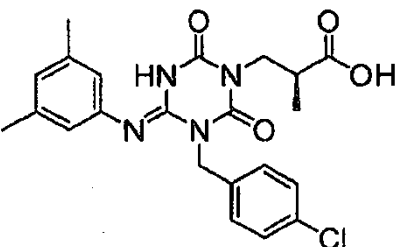
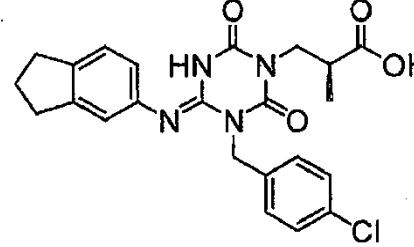
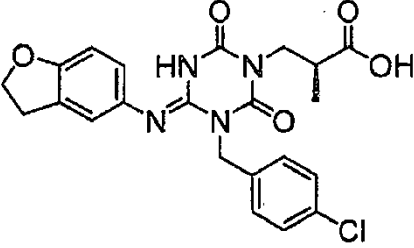
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0765	2,13	501	2

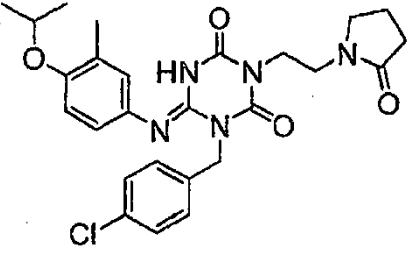
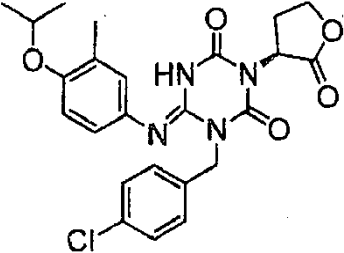
[Tabla 157]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0766	2,39	502	3
	I-0767	2,38	537	3
	I-0768	2,49	457	3
	I-0769	2,48	469	3

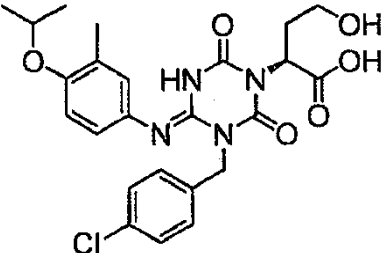
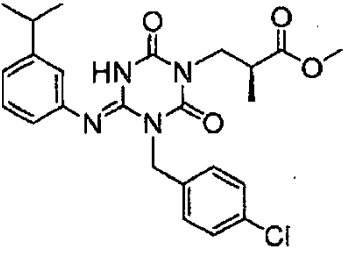
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0770	2,13	471	3

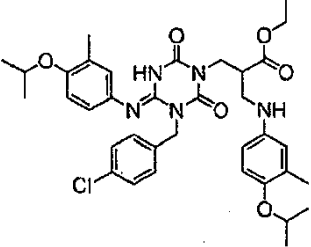
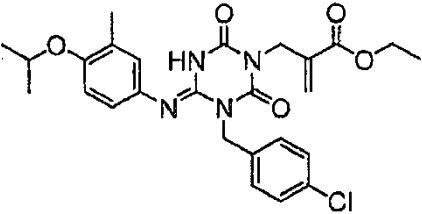
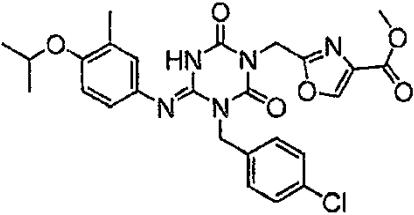
[Tabla 158]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0771	2,20	443	3
	I-0772	2,20	455	3
	I-0773	1,86	457	3
	I-0774	2,02	513	2

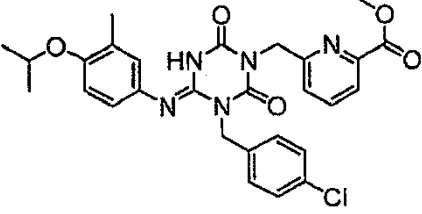
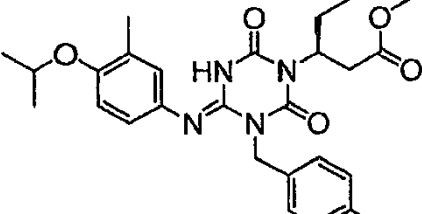
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0775	2,14	485	2

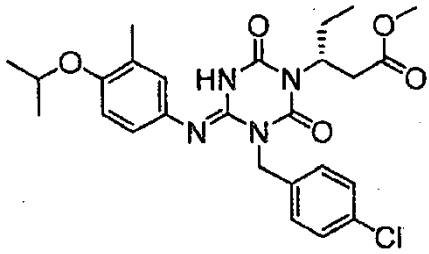
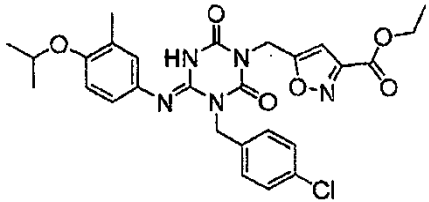
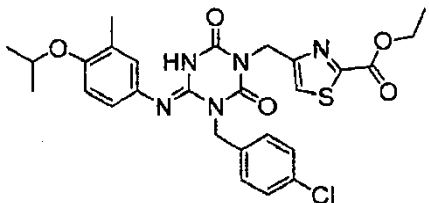
[Tabla 159]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0776	1,84	503	2
	I-0777	2,56	471	3
	I-0778	2,75	678	2

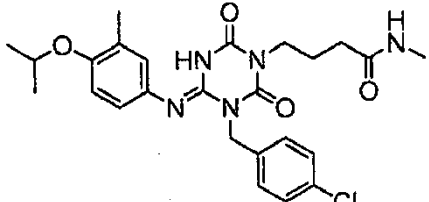
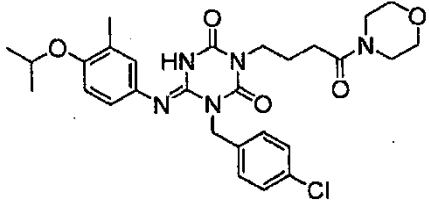
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0779	2,42	513	2
	I-0780	2,18	540	2

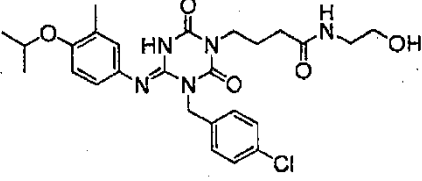
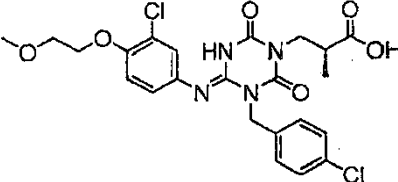
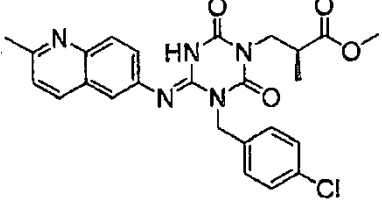
[Tabla 160]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0781	2,24	550	2
	I-0782	2,45	515	2
	I-0783	2,45	515	2

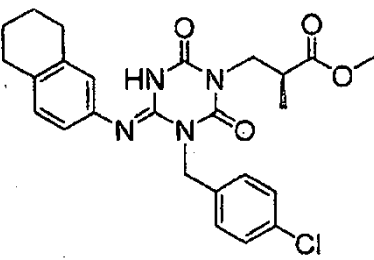
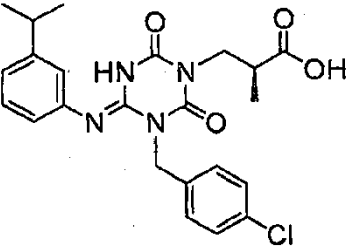
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0784	2,38	554	2
	I-0785	2,37	570	2

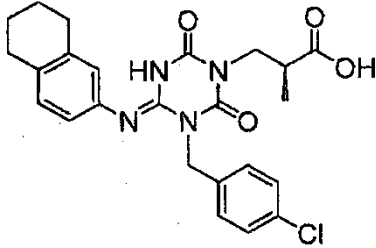
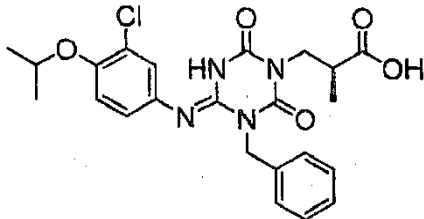
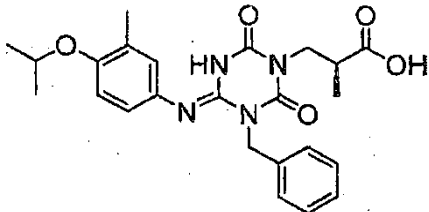
[Tabla 161]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0786	1,99	500	2
	I-0787	2,05	556	2
	I-0788	1,86	530	2

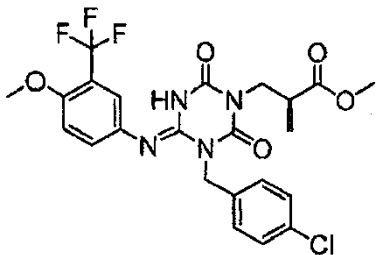
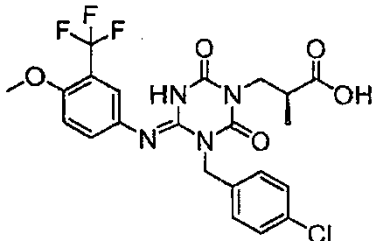
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0789	2,11	523	3
	I-0790	1,53	494	3

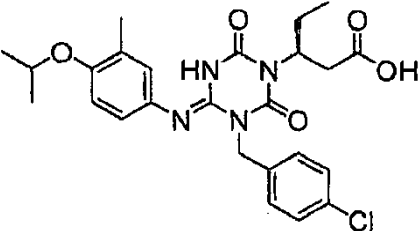
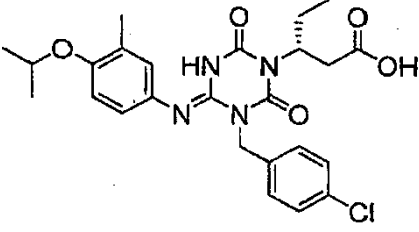
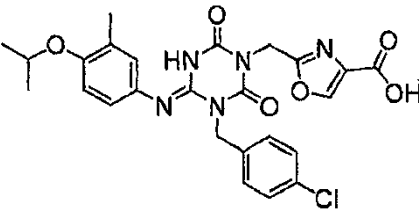
[Tabla 162]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0791	2,57	483	3
	I-0792	2,31	457	3
	I-0793	2,30	469	3

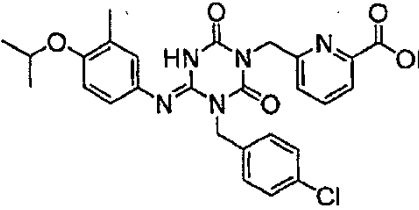
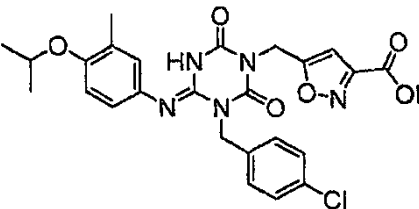
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0794	1,97	473	2
	I-0795	1,92	453	2

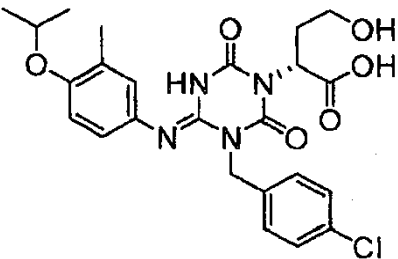
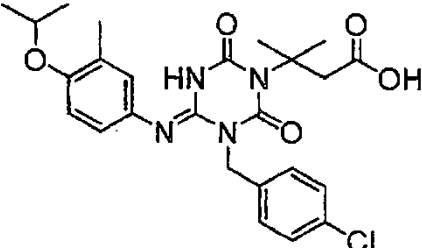
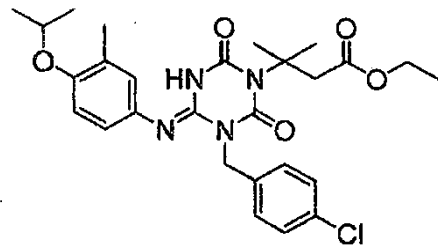
[Tabla 163]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0796	2,28	527	2
	I-0797	2,04	513	2

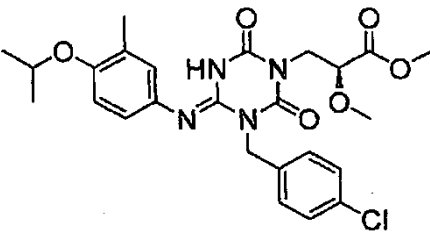
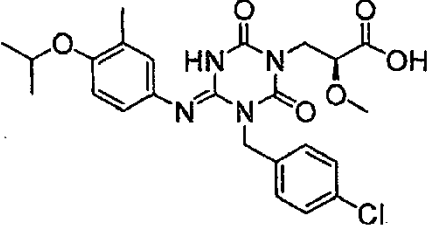
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0798	2,19	501	2
	I-0799	2,19	501	2
	I-0800	1,98	526	2

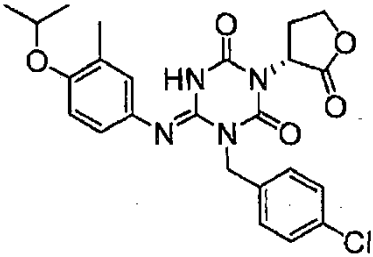
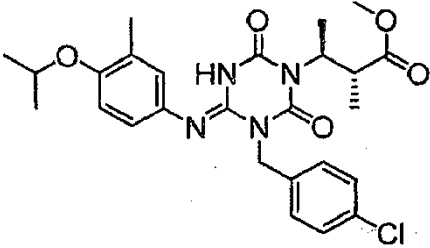
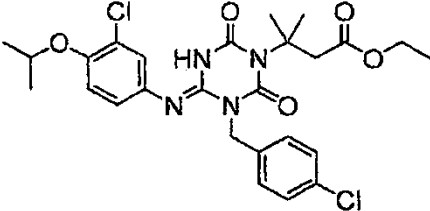
[Tabla 164]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0801	2,04	536	2
	I-0802	2,03	526	2
	I-0803	2,04	503	3

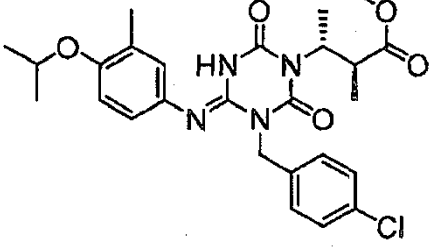
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0804	2,17	501	2
	I-0805	2,54	529	2

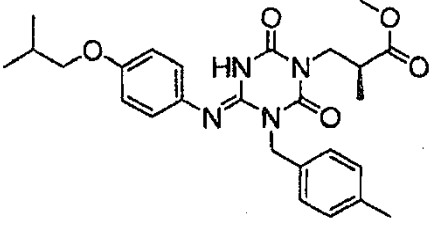
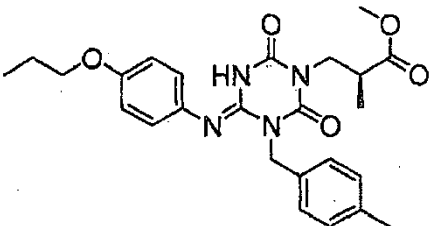
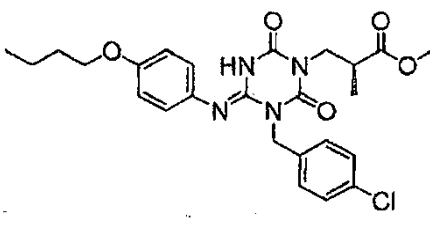
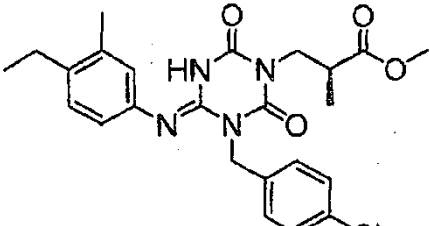
[Tabla 165]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0806	2,22	517	2
	I-0807	2,00	503	2

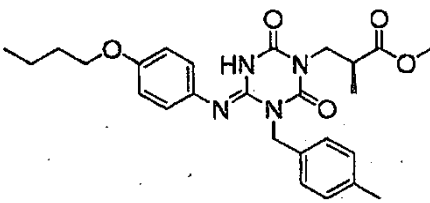
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0808	2,33	485	3
	I-0809	2,47	515	2
	I-0810	2,85	549	3

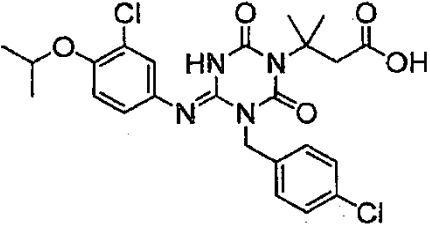
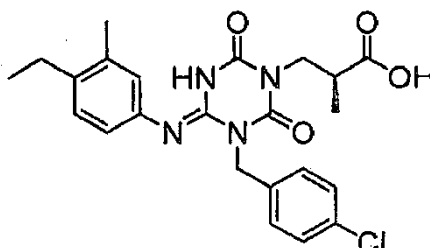
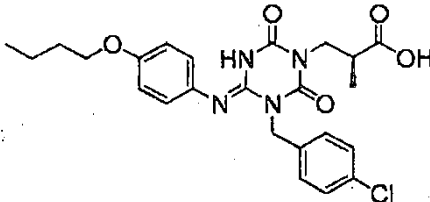
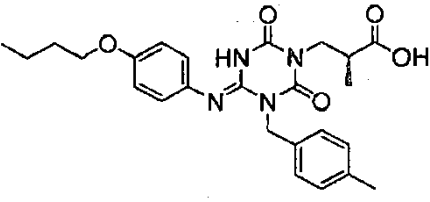
[Tabla 166]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0811	2,69	515	3
	I-0812	2,53	481	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0813	2,38	467	3
	I-0814	2,58	501	3
	I-0815	2,55	471	3

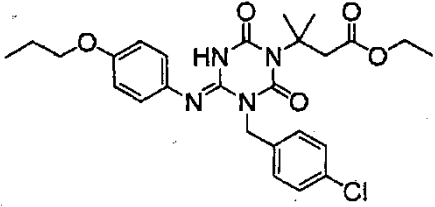
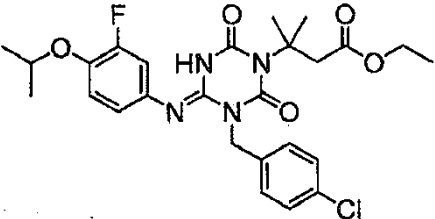
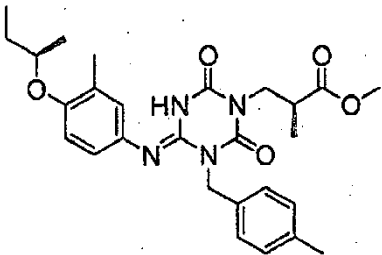
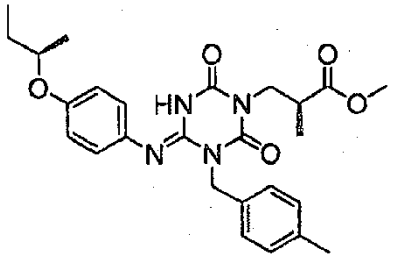
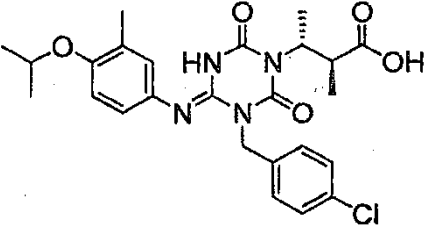
[Tabla 167]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0816	2,52	481	3

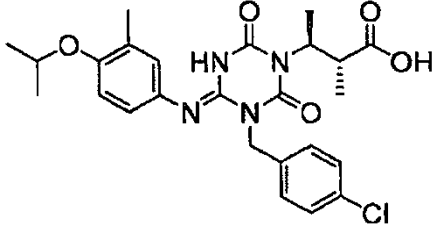
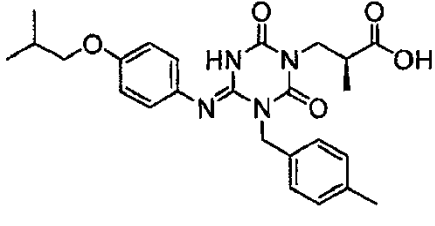
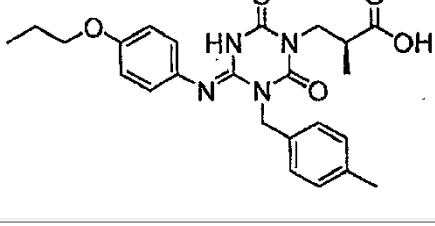
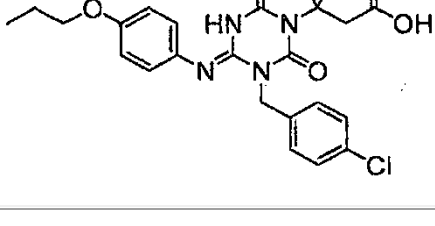
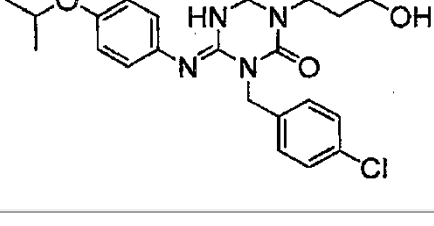
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0817	2,45	521	3
	I-0818	2,27	457	3
	I-0819	2,32	487	3
	I-0820	2,27	467	3

[Tabla 168]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0821	2,69	515	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0822	2,75	533	3
	I-0823	2,61	495	3
	I-0824	2,47	481	3
	I-0825	2,20	501	2

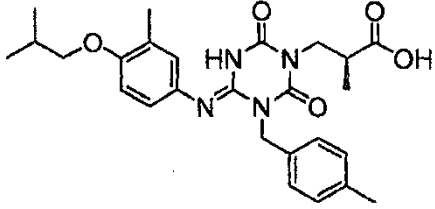
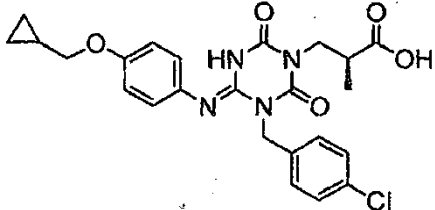
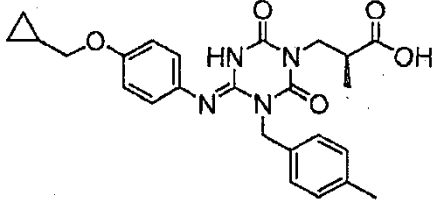
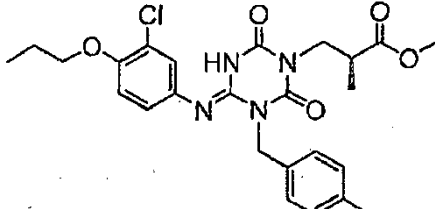
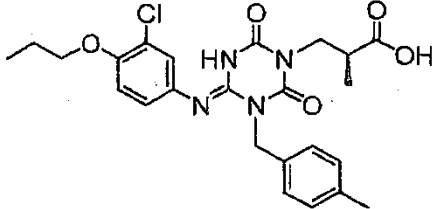
[Tabla 169]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0826	2,19	501	2
	I-0827	2,07	467	2
	I-0828	1,92	453	2
	I-0829	2,29	487	3
	I-0830	2,35	505	3

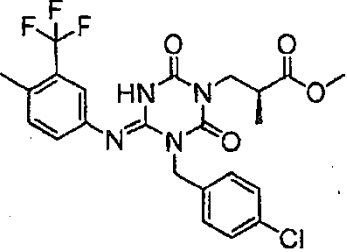
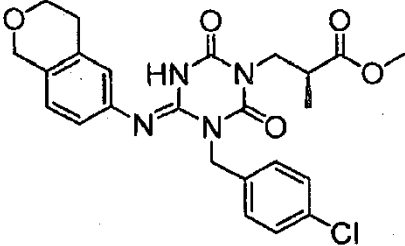
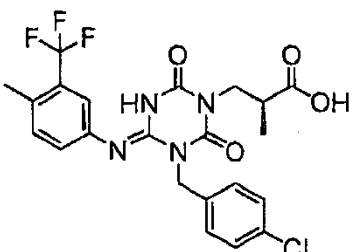
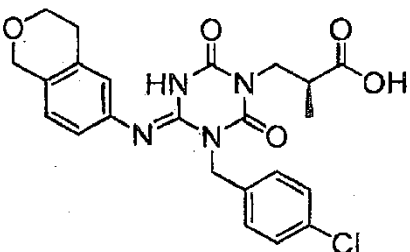
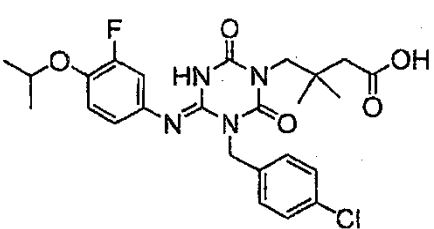
[Tabla 170]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0831	2,51	515	2
	I-0832	2,45	495	2
	I-0833	2,17	499	2
	I-0834	2,12	479	2
	I-0835	2,28	501	2

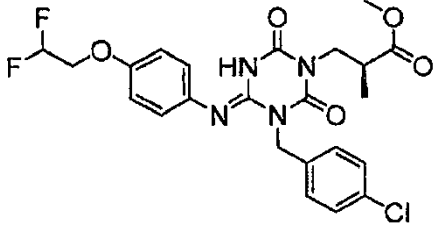
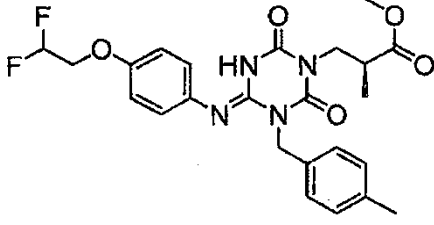
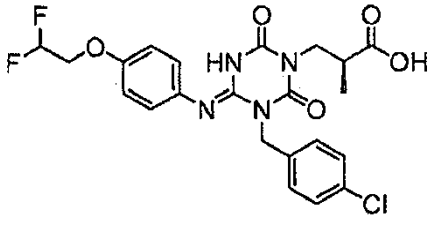
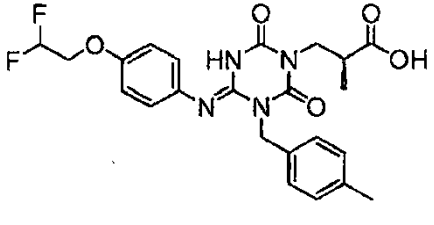
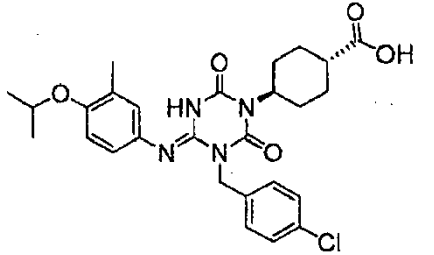
[Tabla 171]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0836	2,22	481	2
	I-0837	1,94	485	2
	I-0838	1,89	465	2
	I-0839	2,56	501	3
	I-0840	2,33	487	3

[Tabla 172]

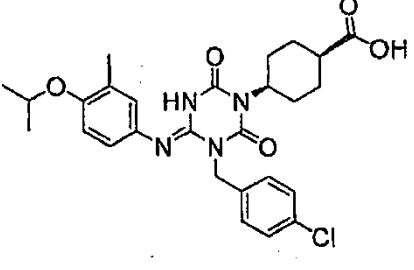
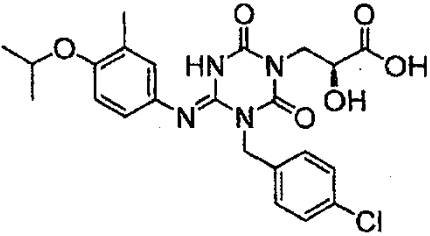
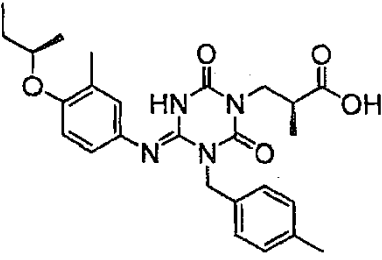
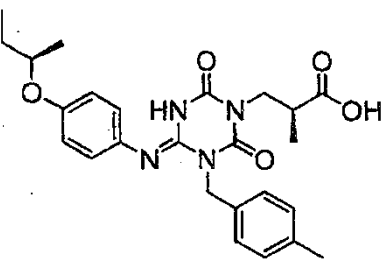
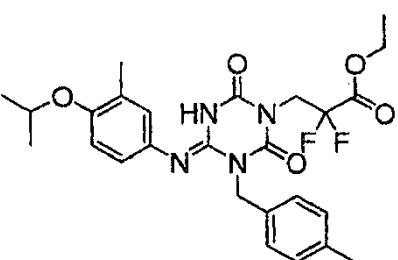
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0841	2,44	511	2
	I-0842	1,96	485	3
	I-0843	2,20	497	3
	I-0844	1,70	471	3
	I-0845	2,39	519	3

[Tabla 173]

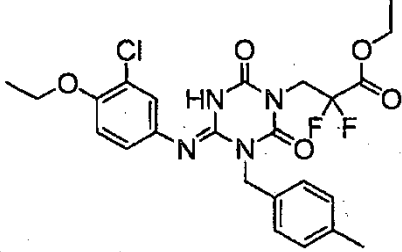
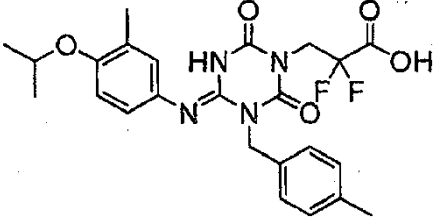
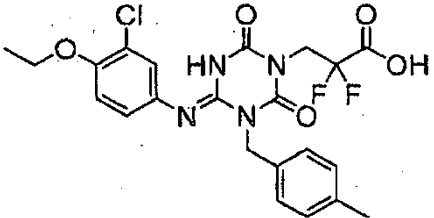
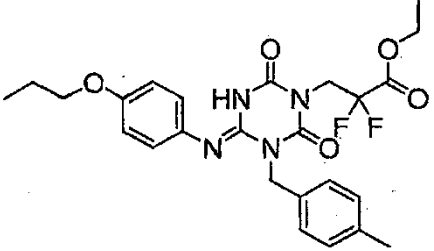
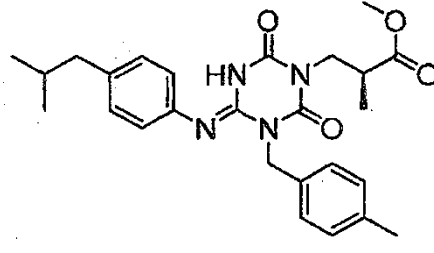
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0846	2,28	509	3
	I-0847	2,20	489	3
	I-0848	1,83	495	2
	I-0849	1,77	475	2
	I-0850	2,24	527	2

[Tabla 174]

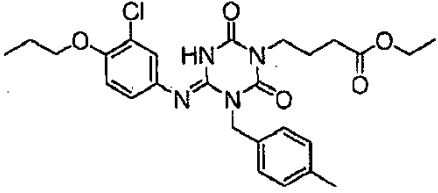
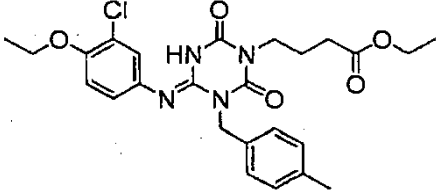
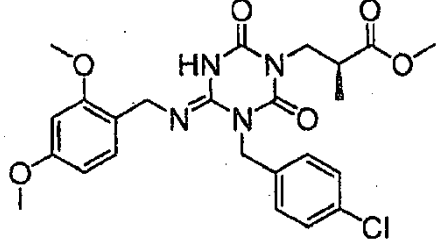
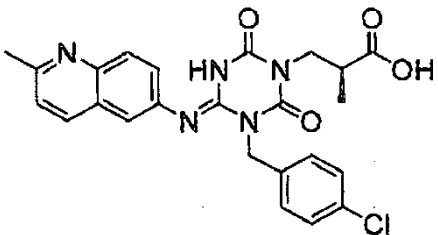
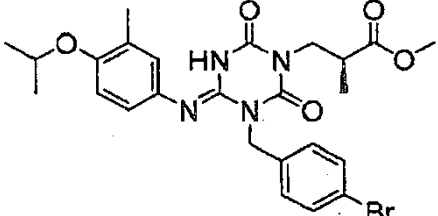
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0851	2,25	527	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0852	1,87	489	2
	I-0853	2,37	481	3
	I-0854	2,21	467	3
	I-0855	2,39	517	2

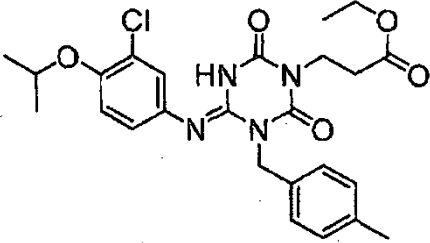
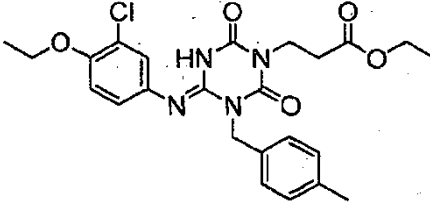
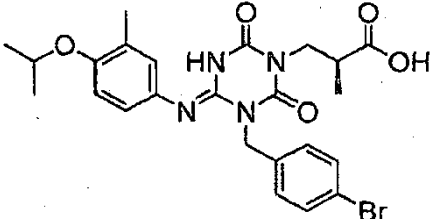
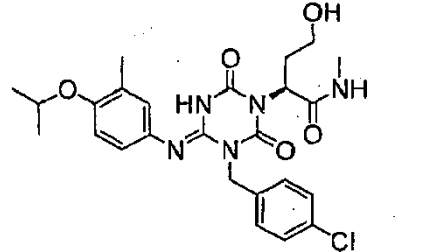
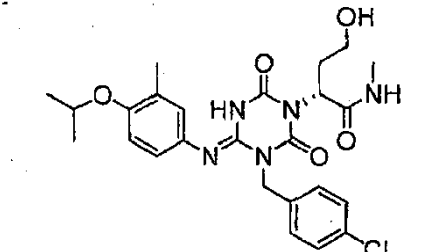
[Tabla 175]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0856	2,32	523	2
	I-0857	1,84	489	2
	I-0858	1,70	495	2
	I-0859	2,30	503	2
	I-0860	2,42	465	2

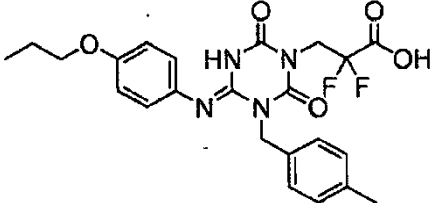
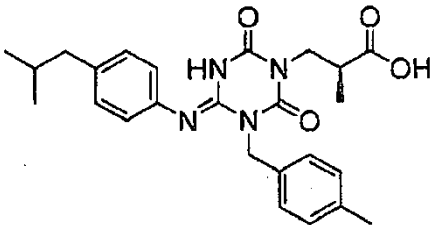
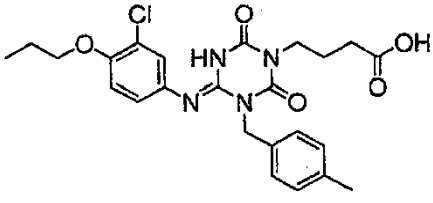
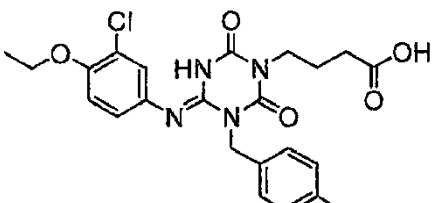
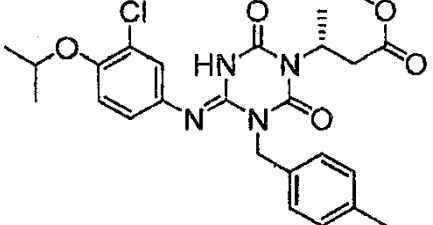
[Tabla 176]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0861	2,44	515	2
	I-0862	2,29	501	2
	I-0863	1,95	503	2
	I-0864	1,35	480	3
	I-0865	2,37	545	2

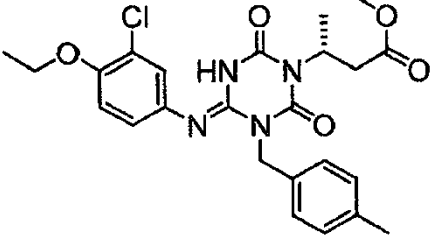
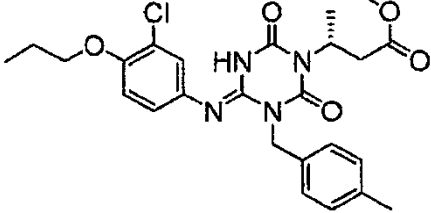
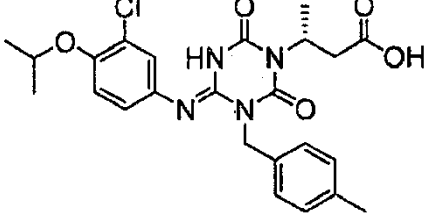
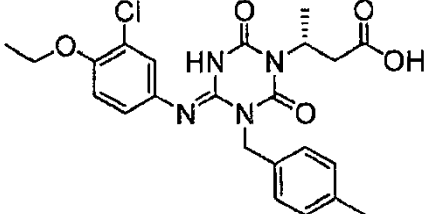
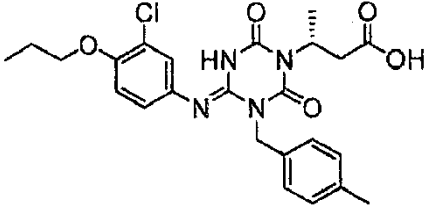
[Tabla 177]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0866	2,35	501	2
	I-0867	2,22	487	2
	I-0868	2,11	531	2
	I-0869	1,83	516	2
	I-0870	1,83	516	2

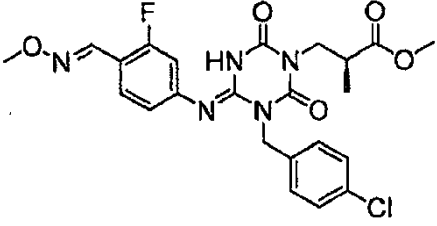
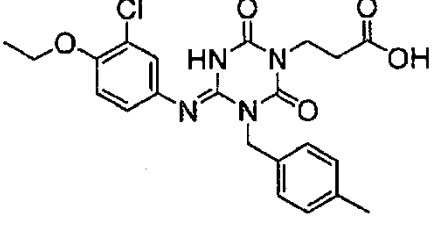
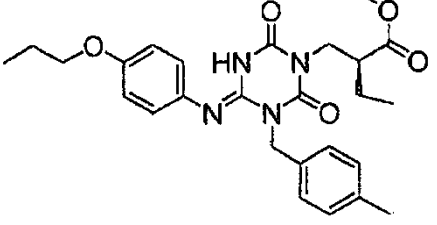
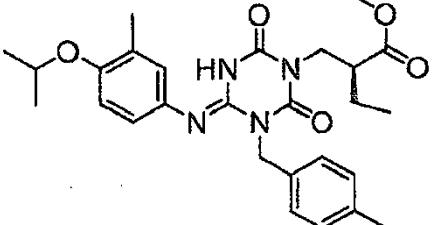
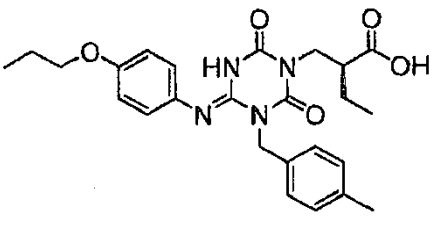
[Tabla 178]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0871	1,73	475	2
	I-0872	2,17	451	2
	I-0873	2,09	487	2
	I-0874	2,14	473	3
	I-0875	2,36	501	2

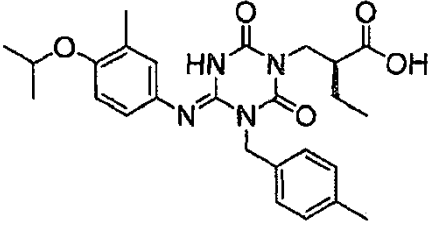
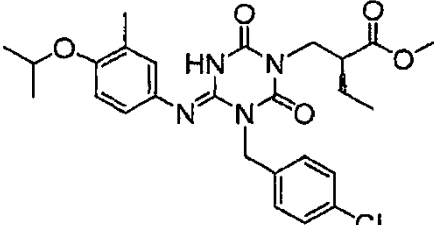
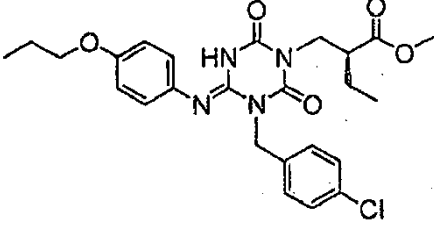
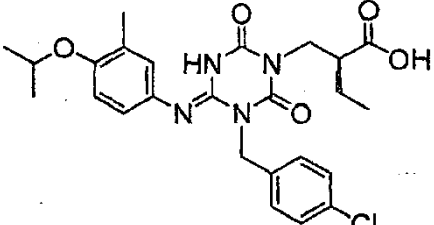
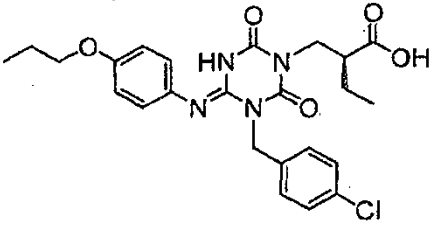
[Tabla 179]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0876	2,24	487	2
	I-0877	2,39	501	2
	I-0878	2,32	487	3
	I-0879	2,20	473	3
	I-0880	2,15	487	2

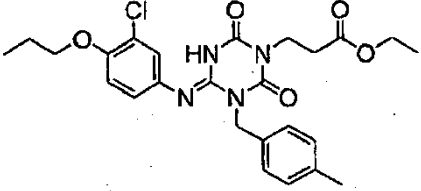
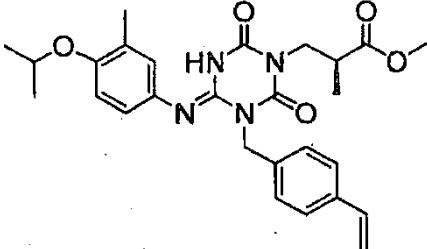
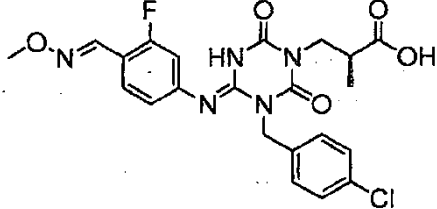
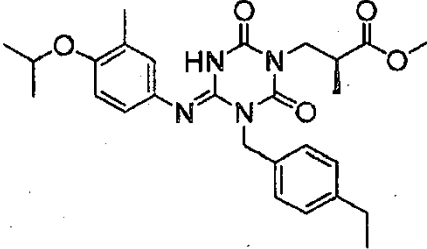
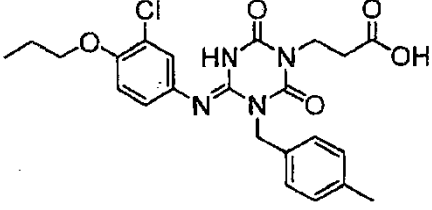
[Tabla 180]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0881	2,37	504	2
	I-0882	1,89	459	2
	I-0883	2,27	481	2
	I-0884	2,37	495	2
	I-0885	1,99	467	2

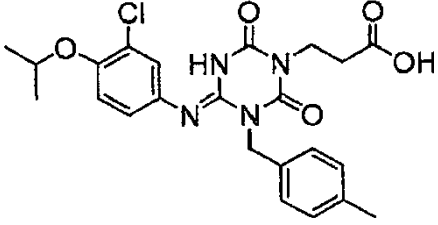
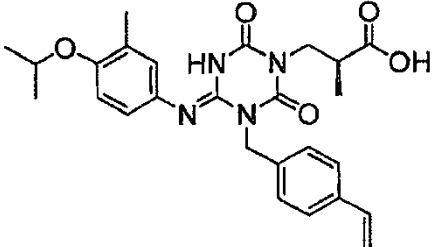
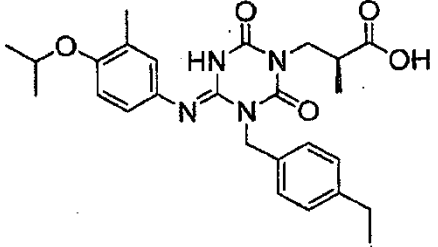
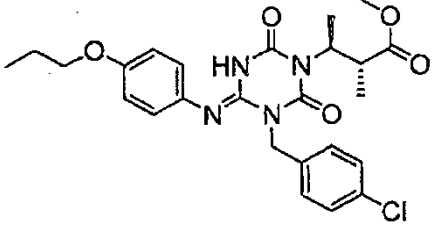
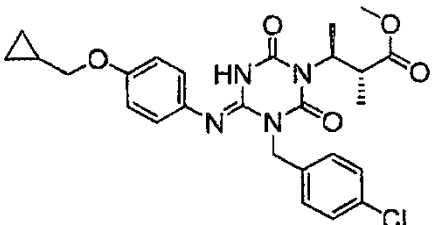
[Tabla 181]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0886	2,10	481	2
	I-0887	2,64	515	3
	I-0888	2,53	501	3
	I-0889	2,36	501	3
	I-0890	2,25	487	3

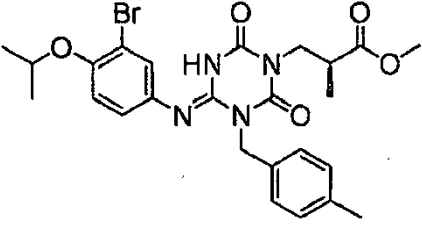
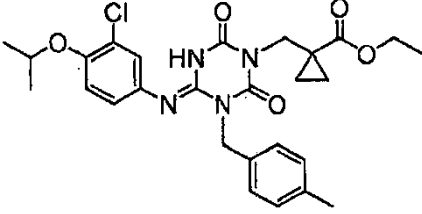
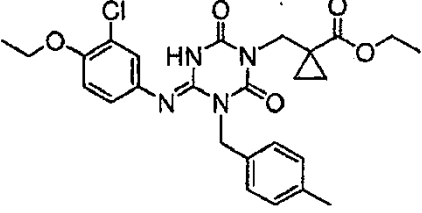
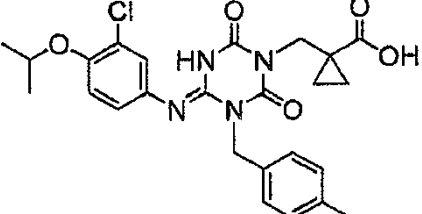
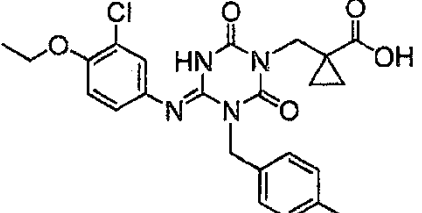
[Tabla 182]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0891	2,61	501	3
	I-0892	2,31	493	2
	I-0893	2,11	490	2
	I-0894	2,39	495	2
	I-0895	2,27	473	3

[Tabla 183]

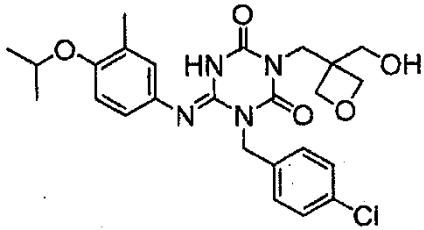
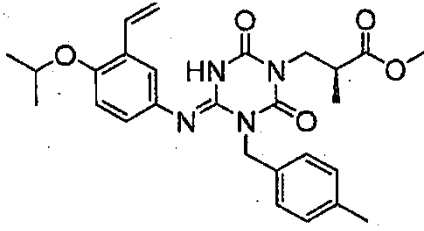
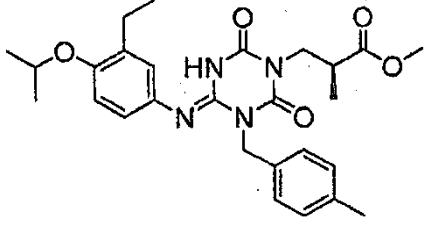
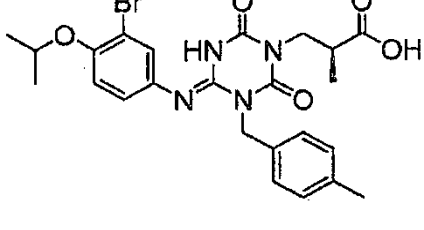
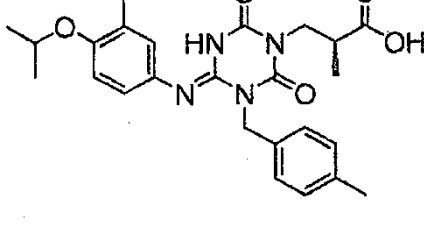
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0896	2,02	473	2
	I-0897	2,07	479	2
	I-0898	2,14	481	2
	I-0899	2,36	501	2
	I-0900	2,33	513	2

[Tabla 184]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0901	2,37	545	2
	I-0902	2,48	527	2
	I-0903	2,38	513	2
	I-0904	2,34	499	3
	I-0905	2,22	485	3

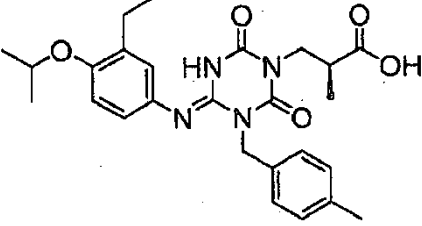
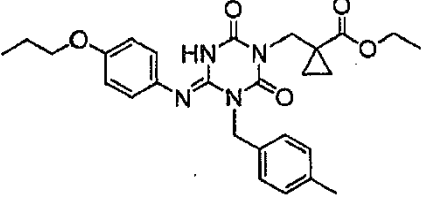
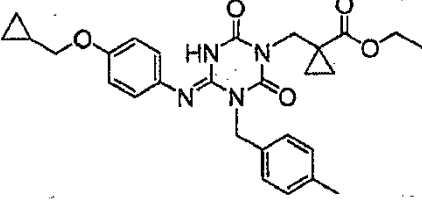
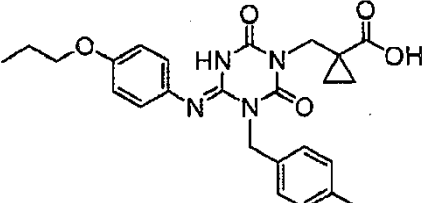
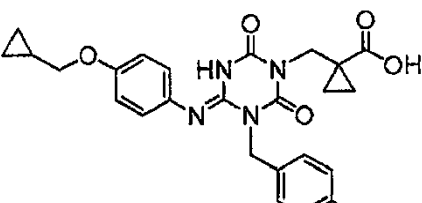
[Tabla 185]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0906	1,99	501	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0907	2,33	493	2
	I-0908	2,39	495	2
	I-0909	2,11	531	2
	I-0910	2,09	479	2

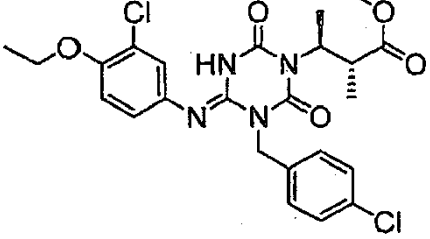
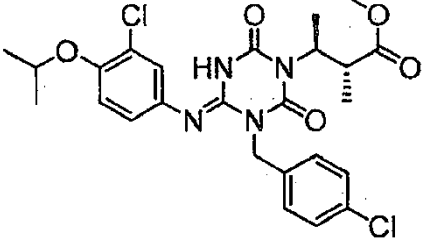
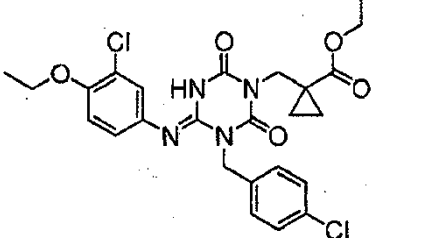
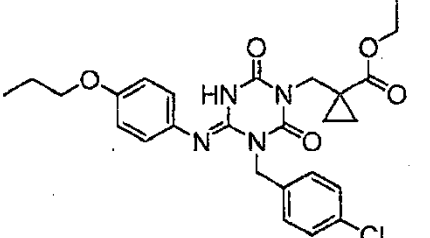
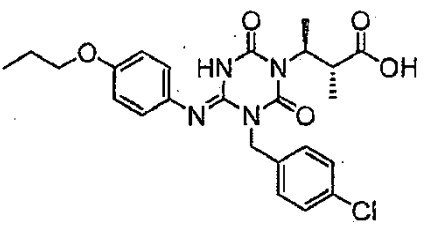
[Tabla 186]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0911	2,15	481	2

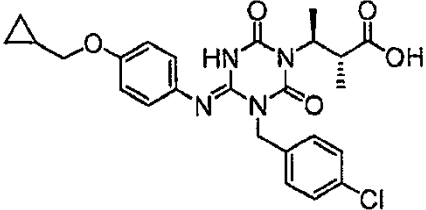
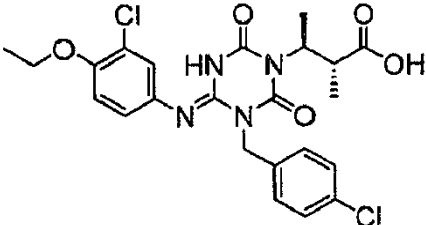
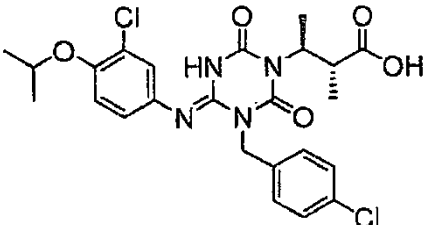
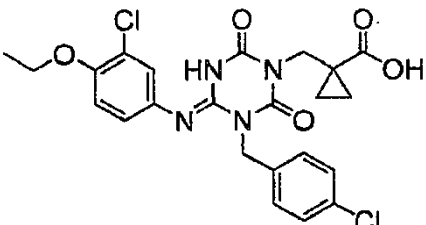
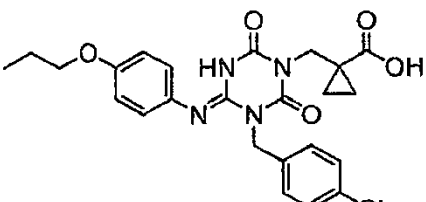
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0912	2,52	493	3
	I-0913	2,49	505	3
	I-0914	2,16	265	3
	I-0915	2,13	477	3

[Tabla 187]

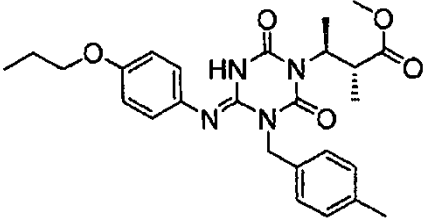
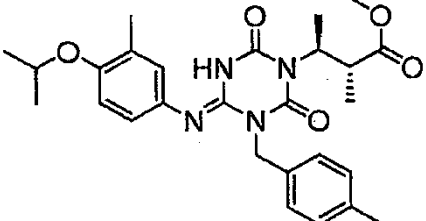
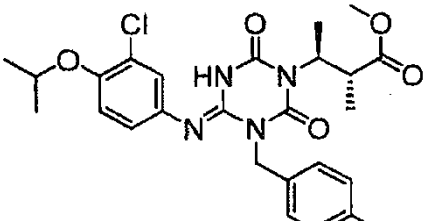
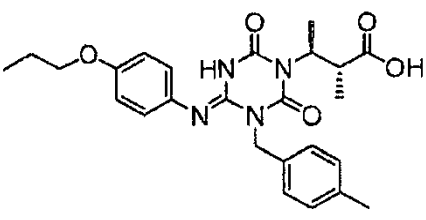
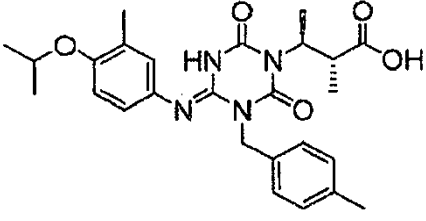
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0916	2,43	521	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-0917	2,54	535	2
	I-0918	2,44	533	2
	I-0919	2,37	513	2
	I-0920	2,09	487	2

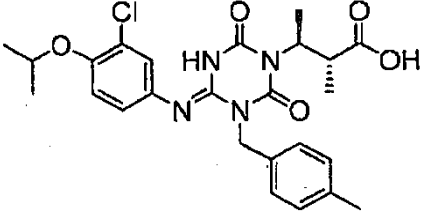
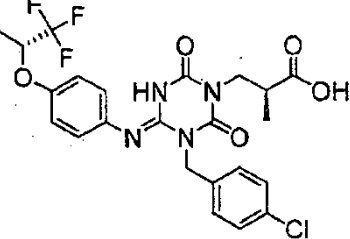
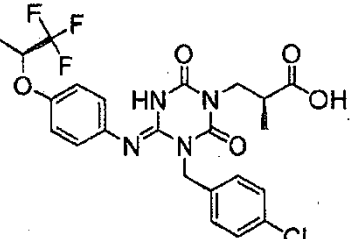
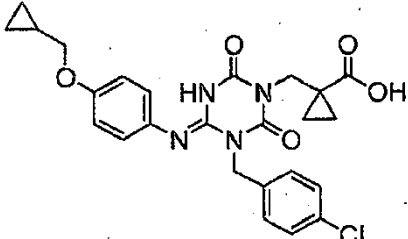
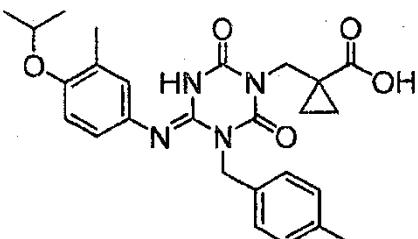
[Tabla 188]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0921	2,06	499	2
	I-0922	2,15	507	2
	I-0923	2,26	521	2
	I-0924	2,07	505	2
	I-0925	2,01	485	2

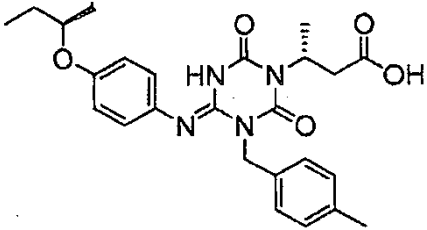
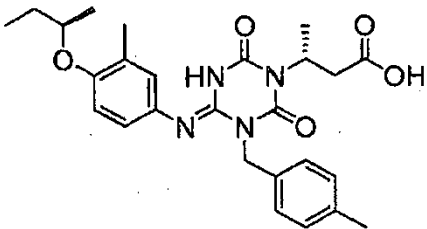
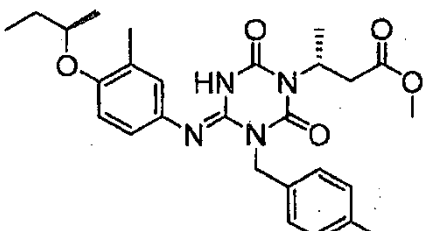
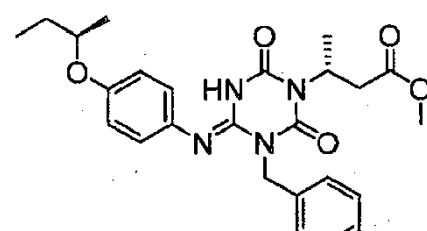
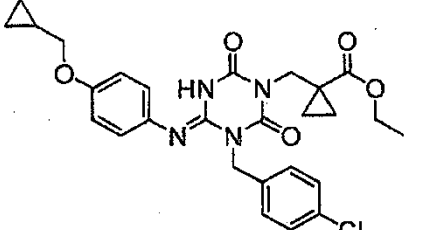
[Tabla 189]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0926	2,29	481	2
	I-0927	2,40	495	2
	I-0928	2,46	515	2
	I-0929	2,24	467	3
	I-0930	2,34	481	3

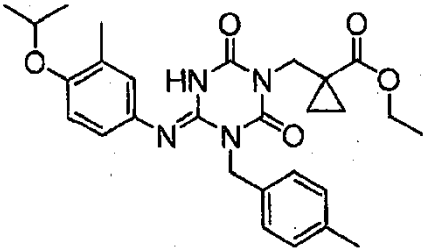
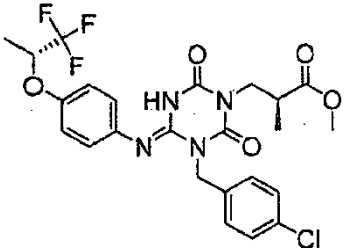
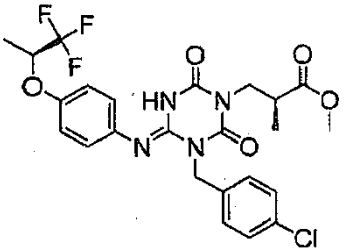
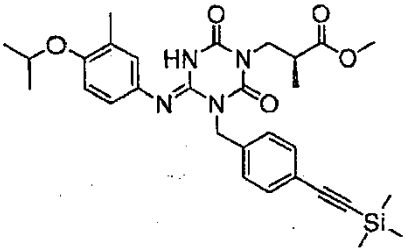
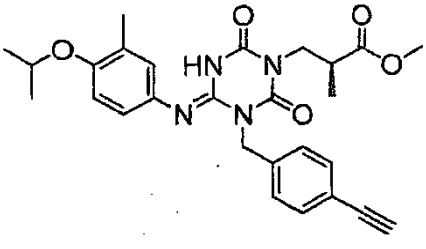
[Tabla 190]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0931	2,41	501	3
	I-0932	2,05	527	2
	I-0833	2,05	527	2
	I-0934	1,97	497	2
	I-0935	2,08	479	2

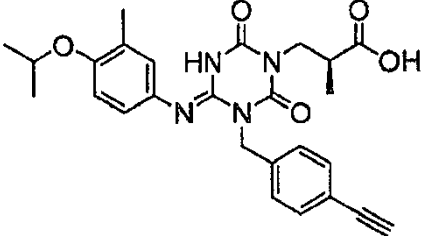
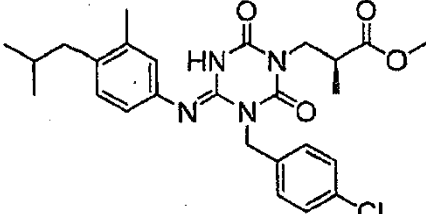
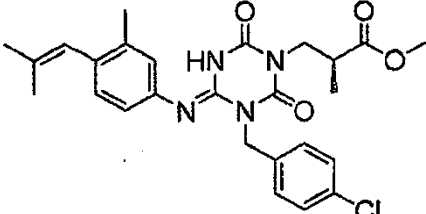
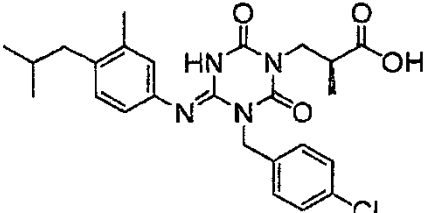
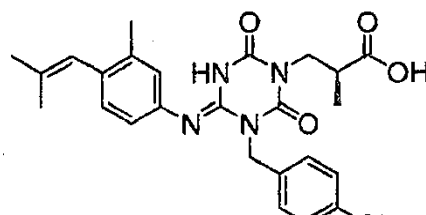
[Tabla 191]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0936	2,23	467	3
	I-0937	2,42	481	3
	I-0938	2,66	495	3
	I-0939	2,51	481	3
	I-0940	2,56	525	3

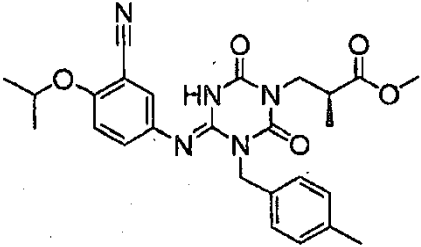
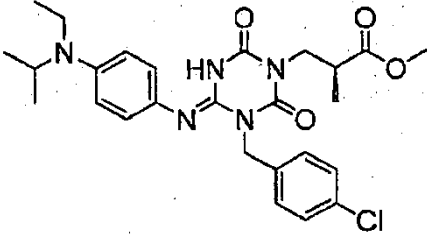
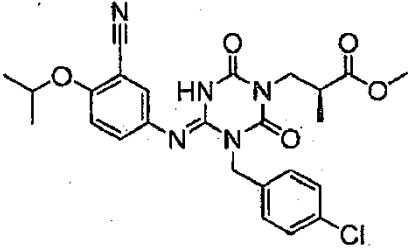
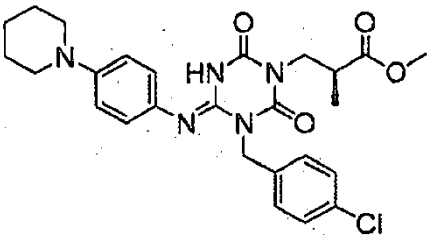
[Tabla 192]

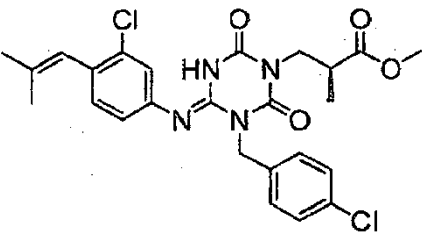
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0941	2,64	507	3
	I-0942	2,30	541	2
	I-0943	2,29	541	2
	I-0944	2,75	563	2
	I-0945	2,19	491	2

[Tabla 193]

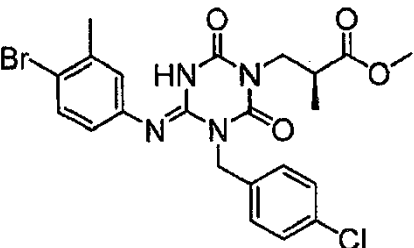
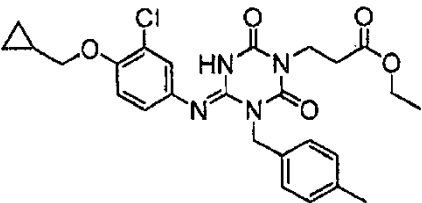
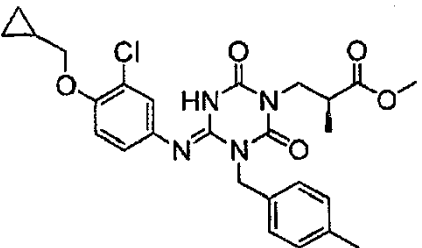
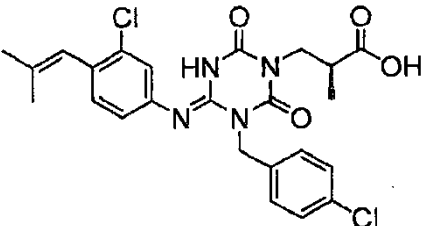
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0946	1,97	477	2
	I-0947	2,78	499	3
	I-0948	2,74	497	3
	I-0949	2,54	485	3
	I-0950	2,50	483	3

[Tabla 194]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0951	2,13	492	2
	I-0952	1,49	514	2
	I-0953	2,21	512	2
	I-0954	1,52	512	2
	I-0955	2,86	517	3

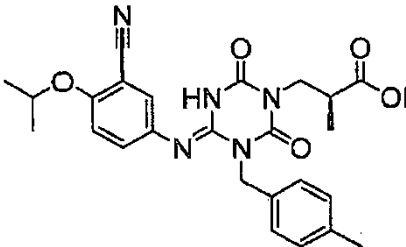
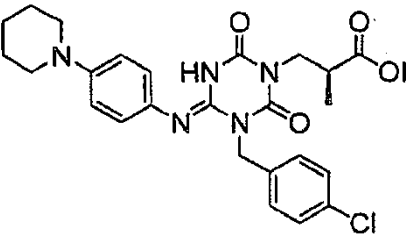
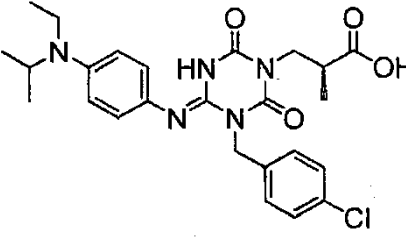
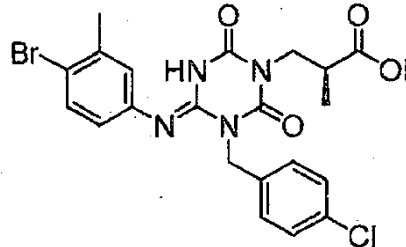
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

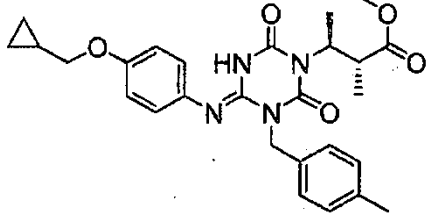
[Tabla 195]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0956	2,63	522	3
	I-0957	2,57	513	3
	I-0958	2,55	513	3
	I-0959	2,62	503	3
	I-0960	1,98	498	2

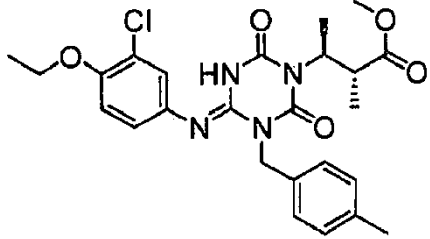
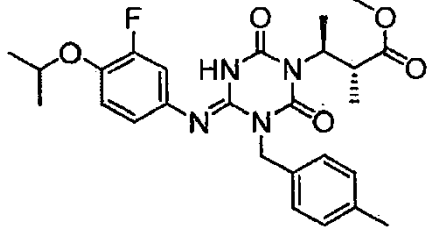
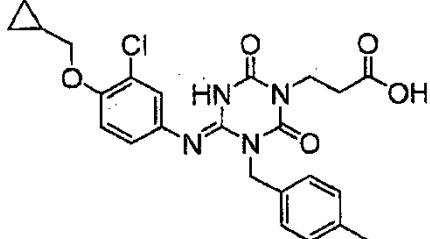
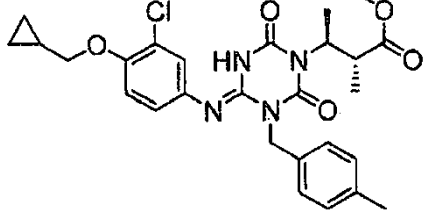
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

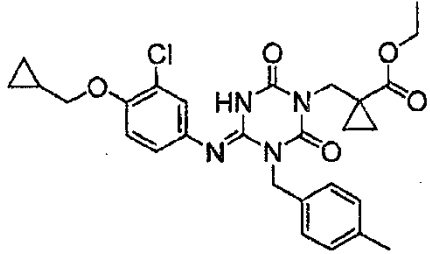
[Tabla 196]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0961	1,90	478	2
	I-0962	1,34	498	2
	I-0963	1,34	500	2
	I-0964	2,36	508	3

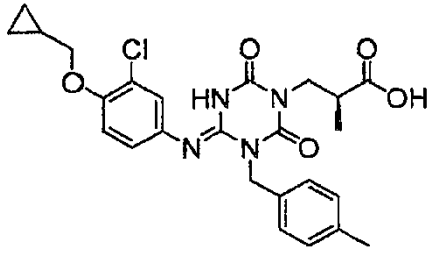
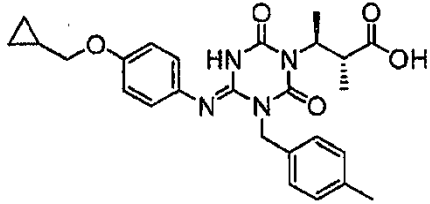
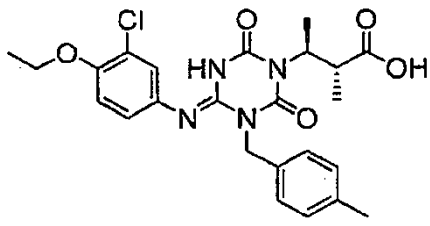
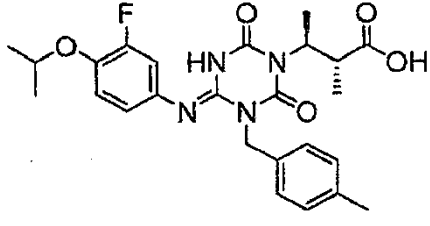
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0965	2,27	493	2

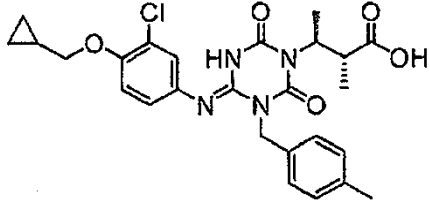
[Tabla 197]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0966	2,35	501	2
	I-0967	2,35	499	2
	I-0968	2,23	485	3
	I-0969	2,45	527	2

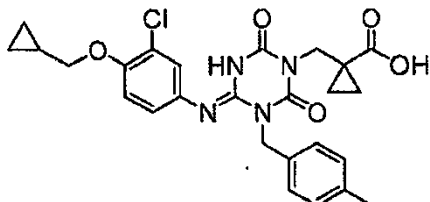
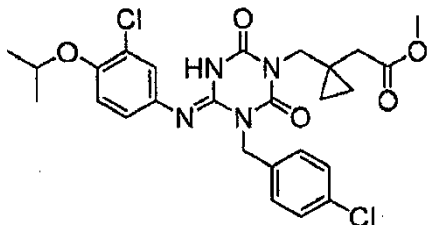
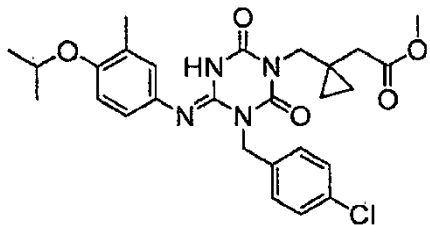
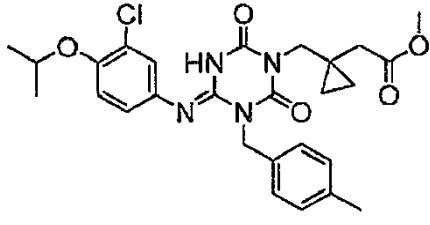
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0970	2,47	539	2

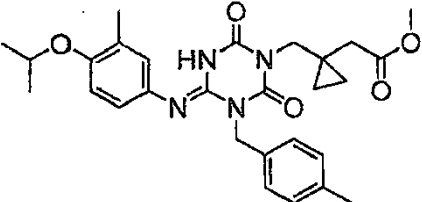
[Tabla 198]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0971	2,30	499	3
	I-0972	2,19	479	3
	I-0973	2,27	487	3
	I-0974	2,28	485	3

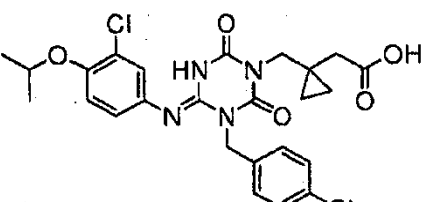
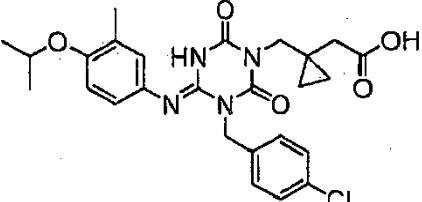
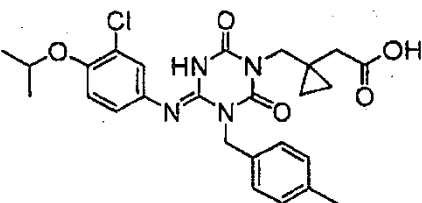
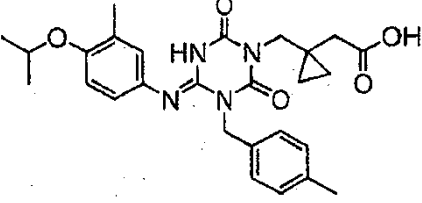
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0975	2,40	513	3

[Tabla 199]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0976	2,34	511	3
	I-0977	2,52	547	2
	I-0978	2,43	527	2
	I-0979	2,43	527	2

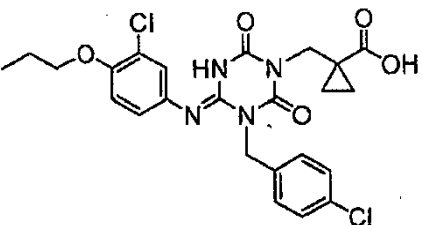
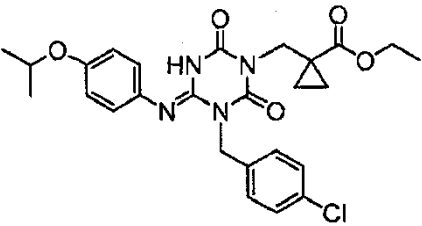
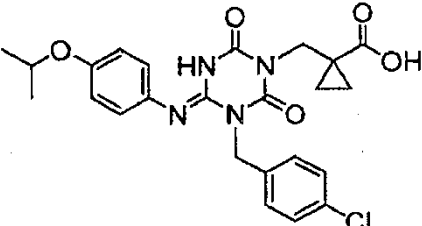
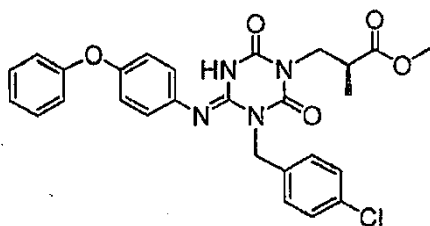
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0980	2,37	507	2

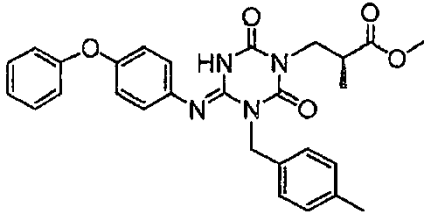
[Tabla 200]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0981	2,25	533	2
	I-0982	2,17	513	2
	I-0983	2,17	513	2
	I-0984	2,11	493	2
	I-0985	2,81	548	3

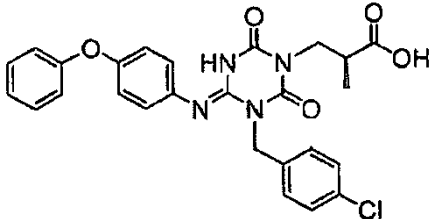
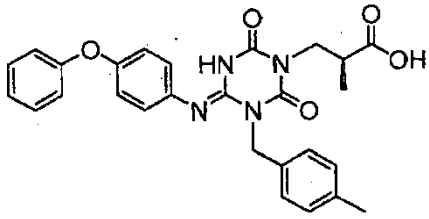
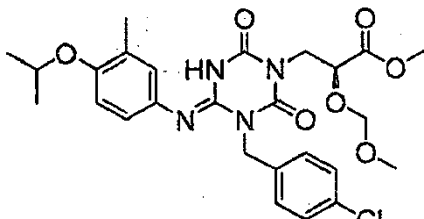
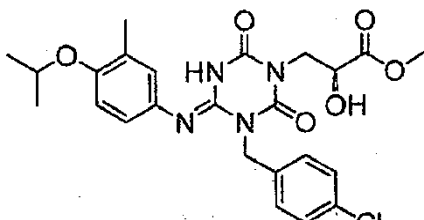
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

[Tabla 201]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0986	2,45	519	3
	I-0987	2,56	5	3
	I-0988	2,18	5	3
	I-0989	2,56	521	3
	I-0990	2,50	501	3

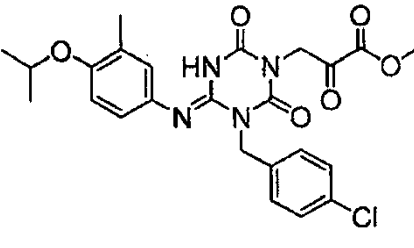
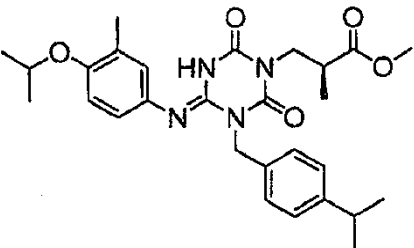
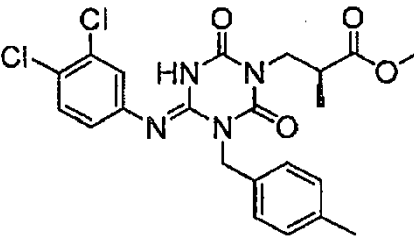
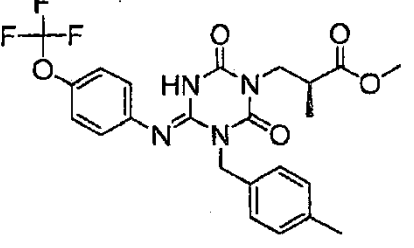
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

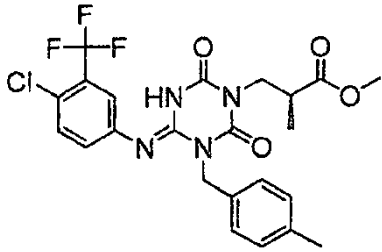
[Tabla 202]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0991	2,32	507	3
	I-0992	2,25	487	3
	I-0993	2,25	547	2
	I-0994	2,03	503	2
	I-0995	2,41	507	2

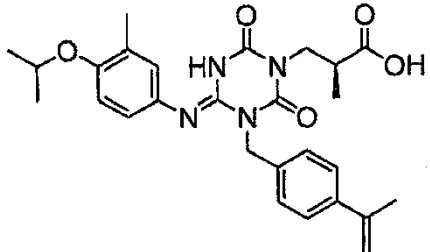
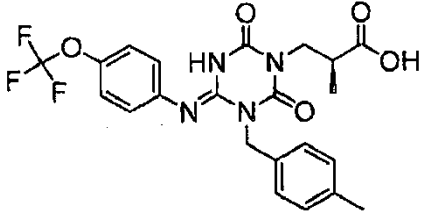
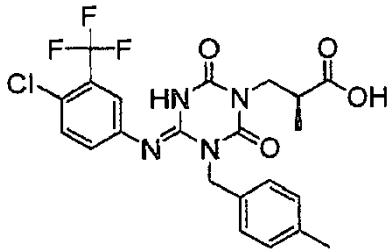
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

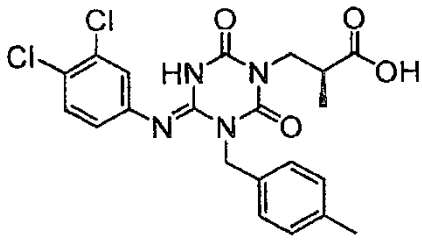
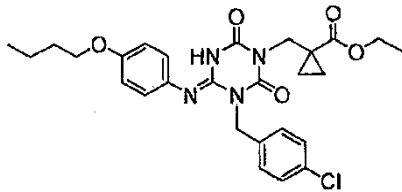
[Tabla 203]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-0996	2,21	501	2
	I-4997	2,49	509	2
	I-0998	2,39	477	2
	I-0999	2,29	493	2

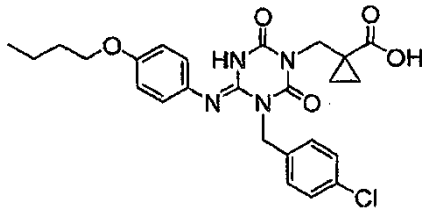
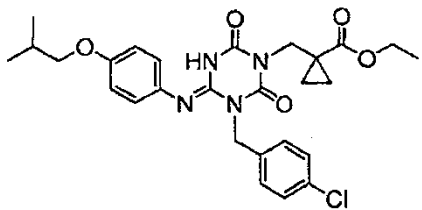
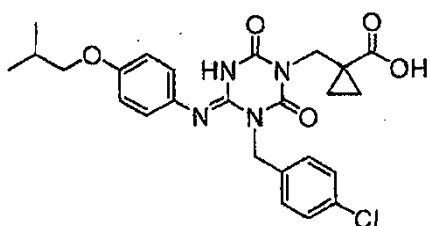
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1000	2,47	511	2

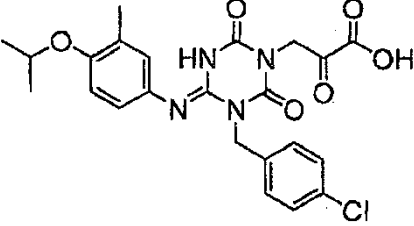
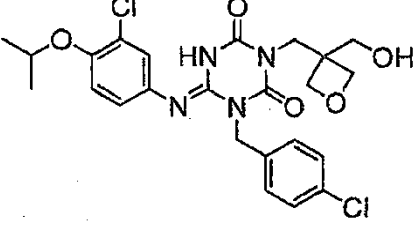
[Tabla 204]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1001	2,17	493	2
	I-1002	2,03	479	2
	I-1003	2,23	497	2
	I-1004	2,15	463	2

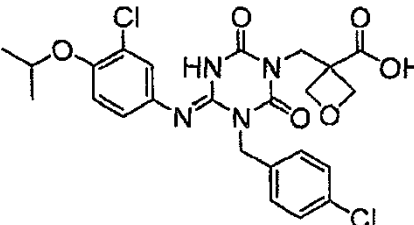
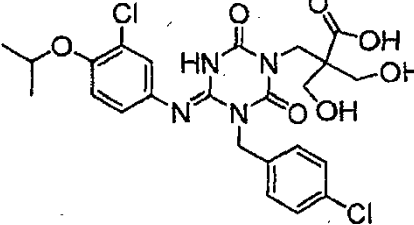
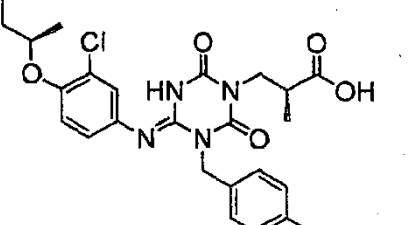
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1005	2,72	527	3

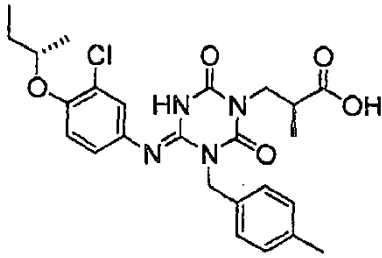
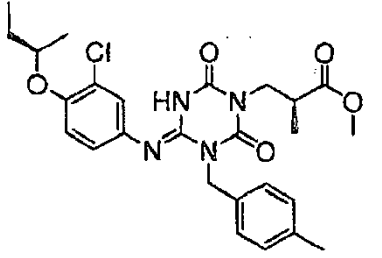
[Tabla 205]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1006	2,37	498	3
	I-1007	2,73	527	3
	I-1008	2,38	498	3
	I-1009	1,89	487	2

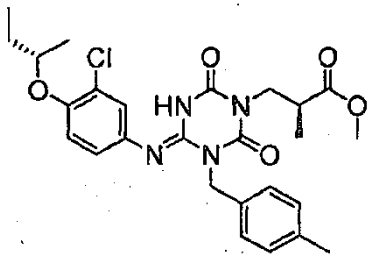
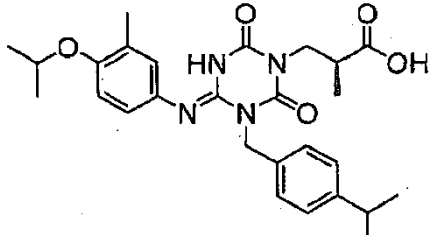
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1010	2,05	521	2

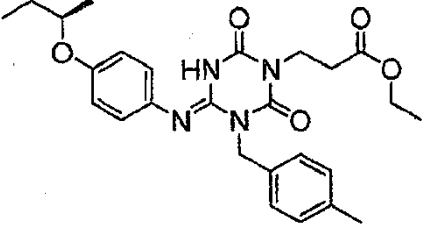
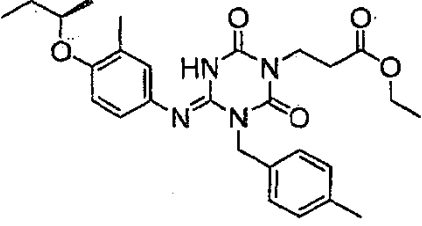
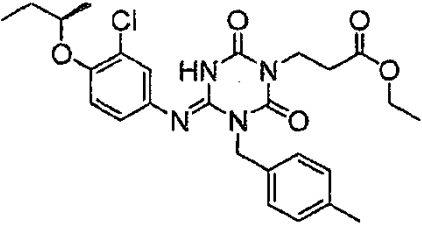
[Tabla 206]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1011	2,01	535	2
	I-1012	1,90	553	2
	I-1013	2,20	501	2

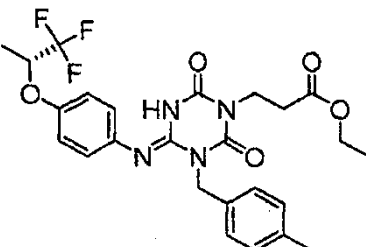
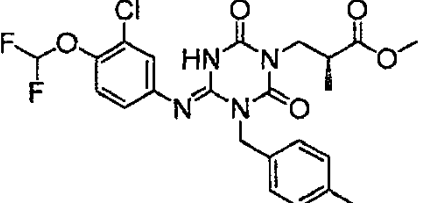
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1014	2,21	501	2
	I-1015	2,44	515	2

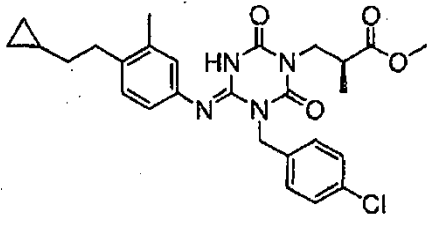
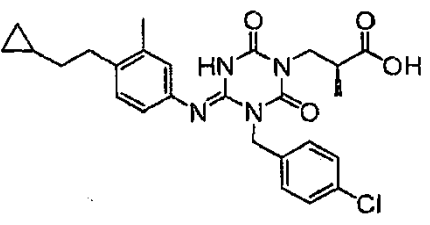
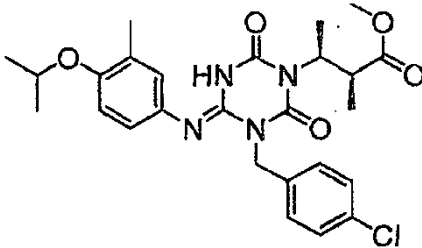
[Tabla 207]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1016	2,45	515	2
	I-1017	2,24	495	2
	I-1018	2,51	481	3

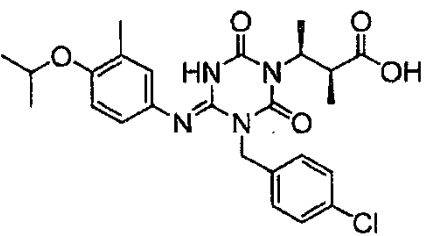
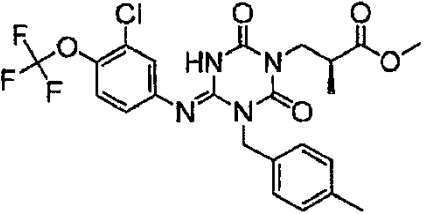
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1019	2,65	495	3
	I-1020	2,70	515	3

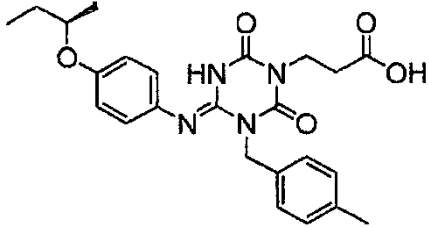
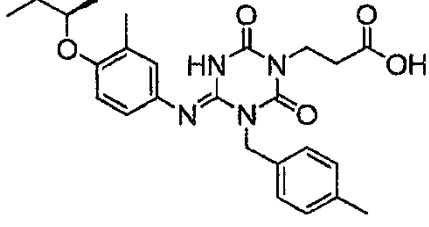
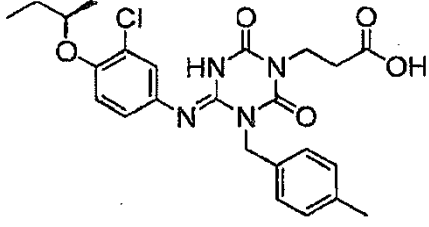
[Tabla 208]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1021	2,24	521	2
	I-1022	2,27	509	2

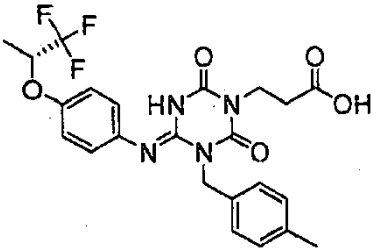
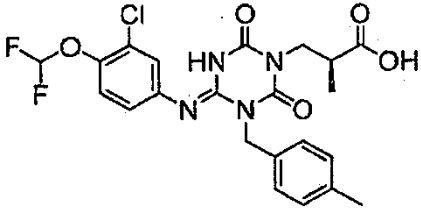
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1023	2,80	511	3
	I-1024	2,56	497	3
	I-1025	2,40	515	2

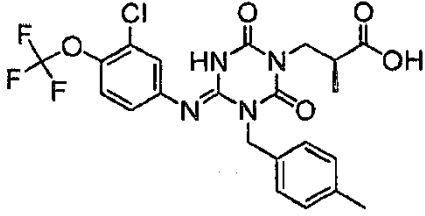
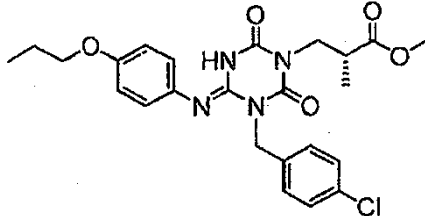
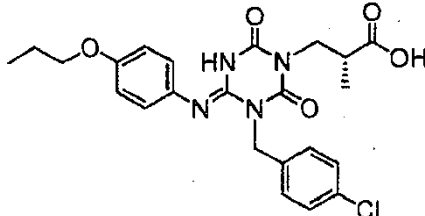
[Tabla 209]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1026	2,13	501	2
	I-1027	2,52	527	2

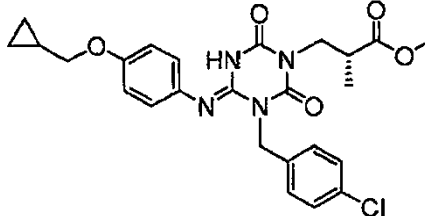
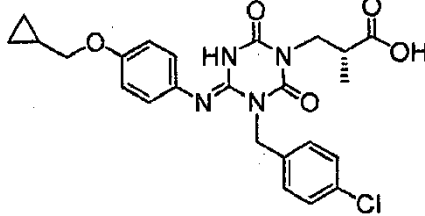
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1028	2,17	453	3
	I-1029	2,32	467	3
	I-1030	2,37	487	3

[Tabla 210]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1031	1,93	493	2
	I-1032	2,04	495	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1033	2,29	513	2
	I-1034	2,45	487	3
	I-1035	2,19	473	3

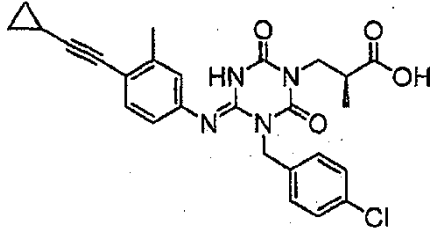
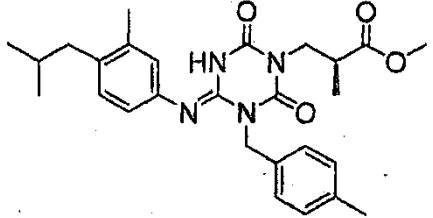
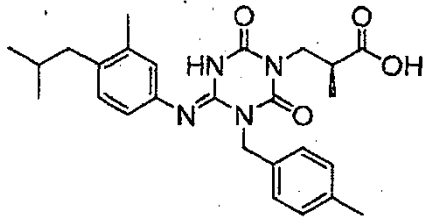
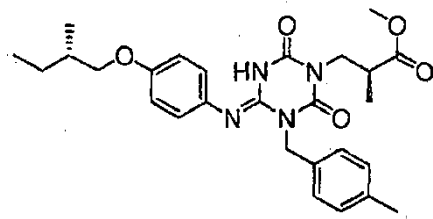
[Tabla 211]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1036	2,42	499	3
	I-1037	2,16	485	3

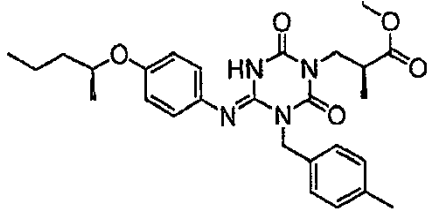
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1038	2,55	501	3
	I-1039	2,27	487	3
	I-1040	2,64	503	3

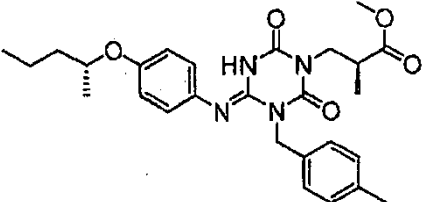
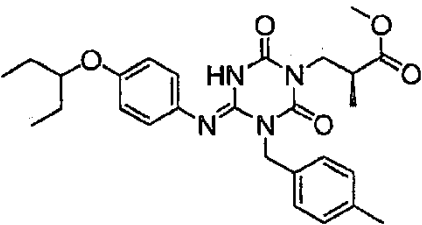
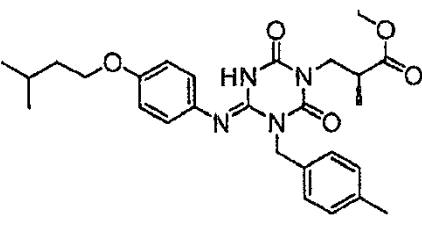
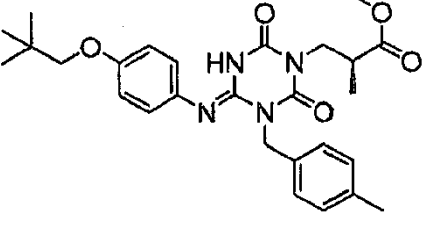
[Tabla 212]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1041	2,74	507	3
	I-1042	2,49	493	3

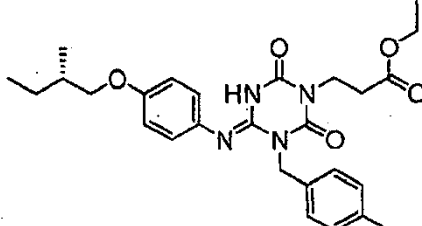
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1043	2,79	479	3
	I-1044	2,48	465	3
	I-1045	2,41	495	2

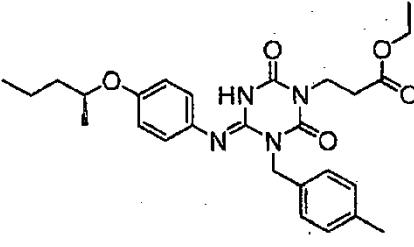
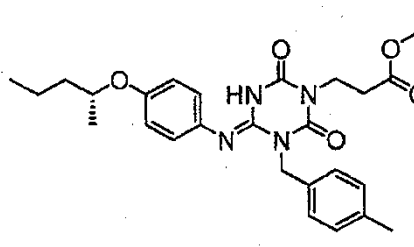
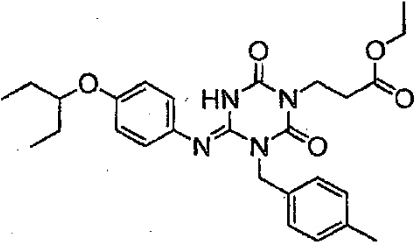
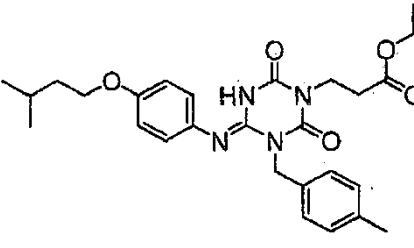
[Tabla 213]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1046	2,38	495	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1047	2,37	495	2
	I-1048	2,38	495	2
	I-1049	2,40	495	2
	I-1050	2,43	495	2

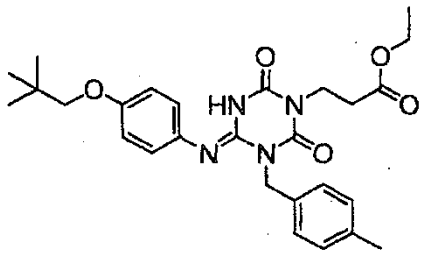
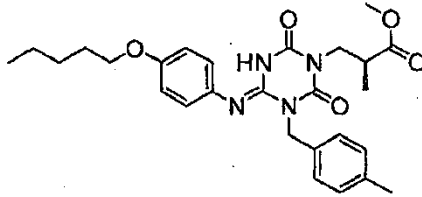
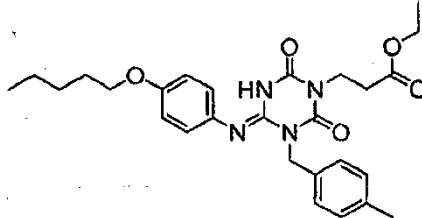
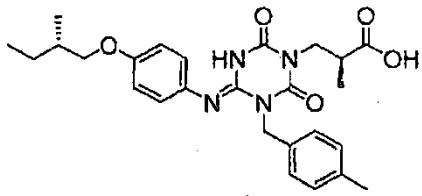
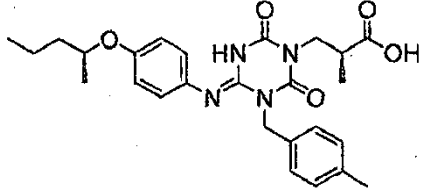
[Tabla 214]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1051	2,45	495	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1052	2,39	495	2
	I-1053	2,40	495	2
	I-1054	2,38	495	2
	I-1055	2,43	495	2

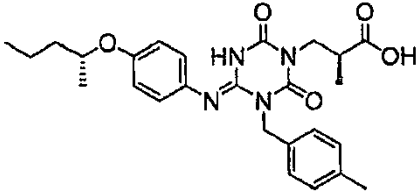
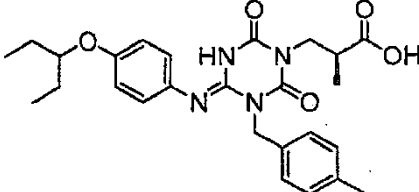
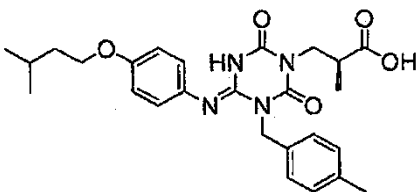
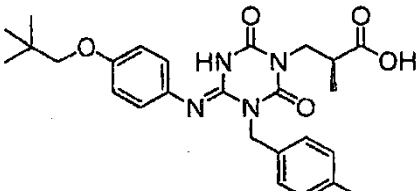
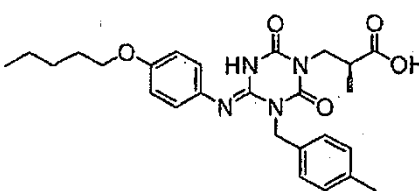
[Tabla 215]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1056	2,46	495	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1057	2,42	495	2
	I-1058	2,45	495	2
	I-1059	2,19	481	2
	I-1060	2,15	481	2

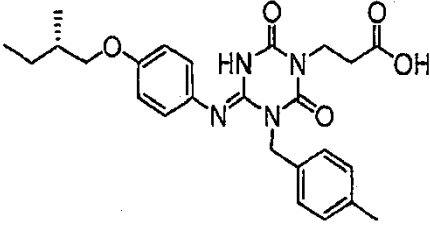
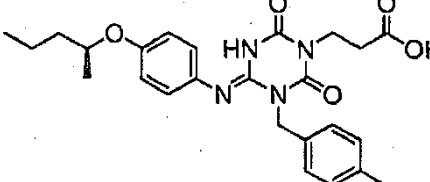
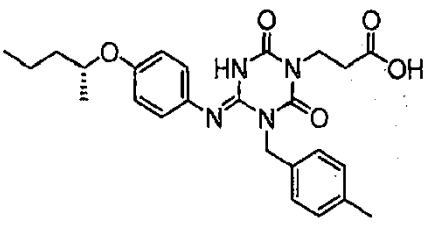
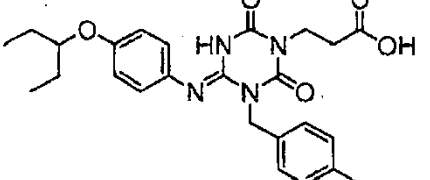
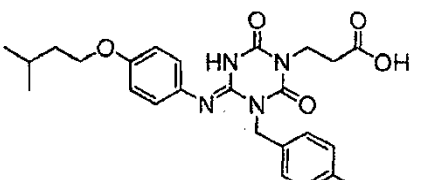
[Tabla 216]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1061	2,14	481	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1062	2,14	481	2
	I-1063	2,16	481	2
	I-1064	2,21	481	2
	I-1065	2,19	481	2

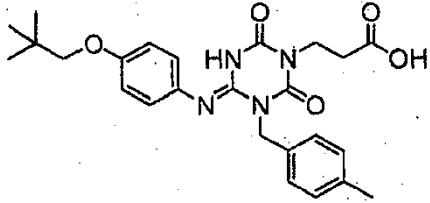
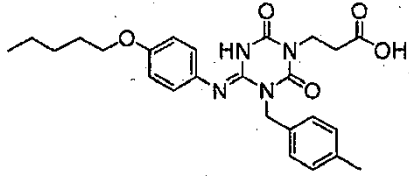
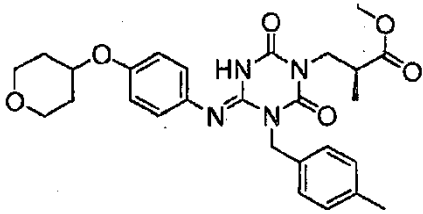
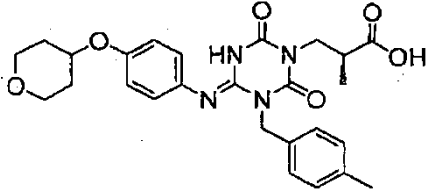
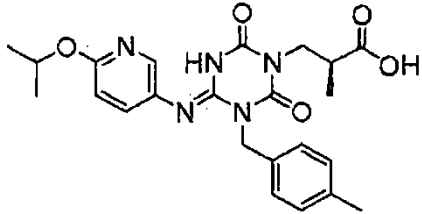
[Tabla 217]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1066	2,13	467	2

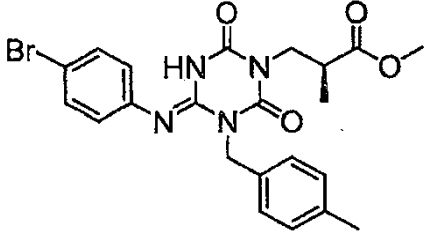
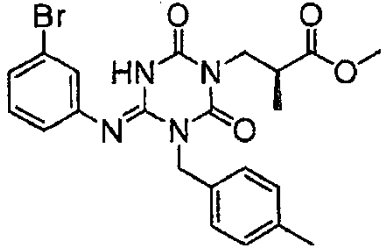
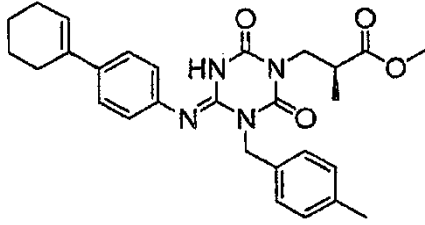
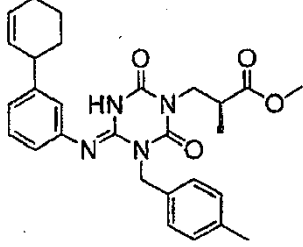
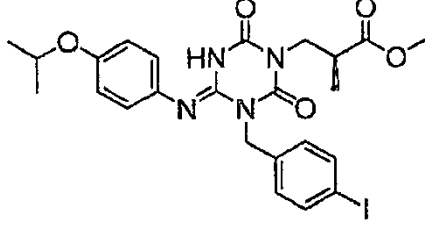
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1067	2,08	467	2
	I-1068	2,09	467	2
	I-1069	2,07	467	2
	I-1070	2,13	467	2

[Tabla 218]

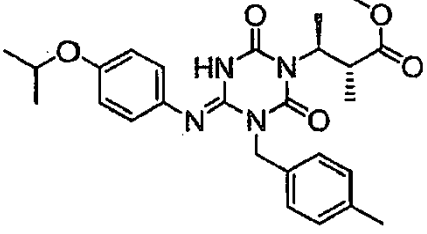
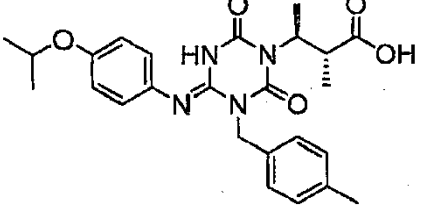
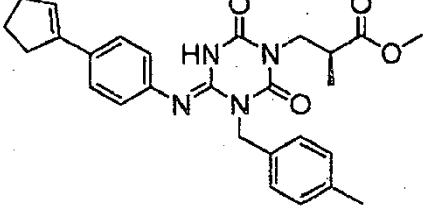
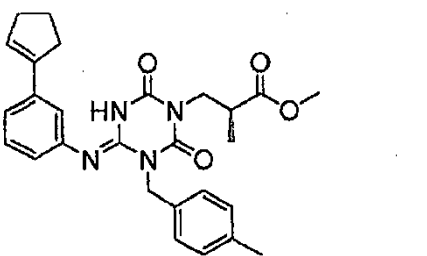
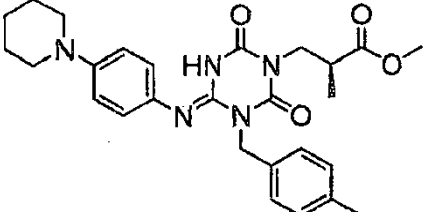
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1071	2,15	467	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1072	2,15	467	2
	I-1073	1,90	509	2
	I-1074	1,65	495	2
	I-1075	1,36	454	2

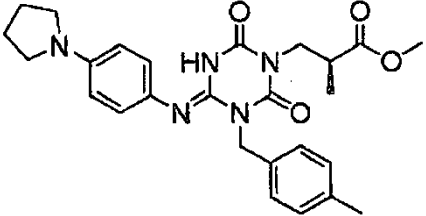
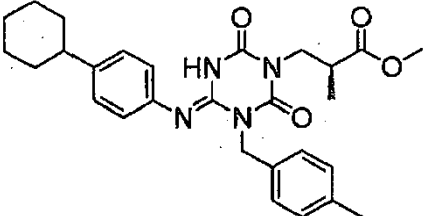
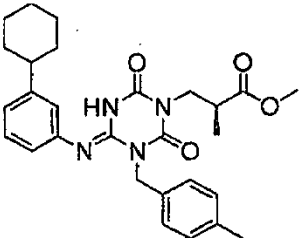
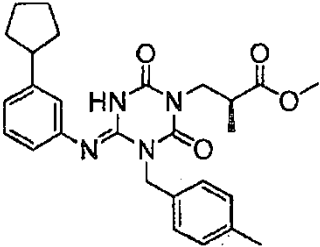
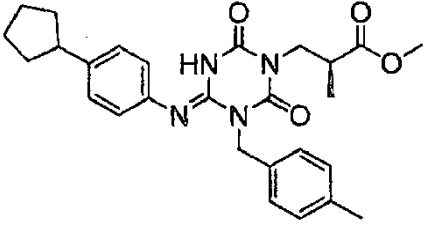
[Tabla 219]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1076	2,18	487	2
	I-1077	2,23	487	2
	I-1078	2,49	489	2
	I-1079	2,49	489	2
	I-1080	2,26	579	2

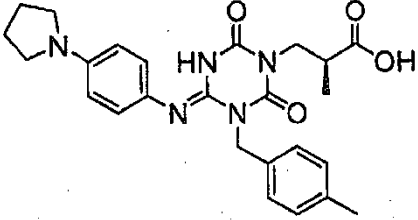
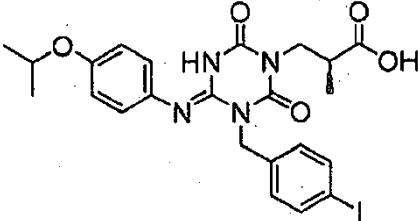
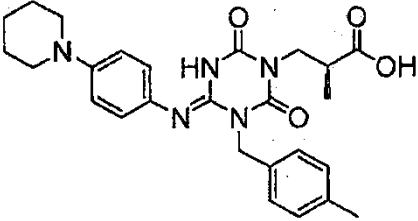
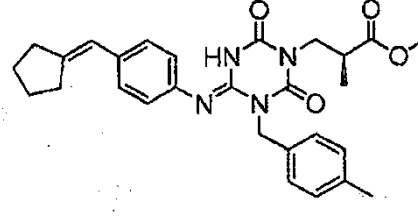
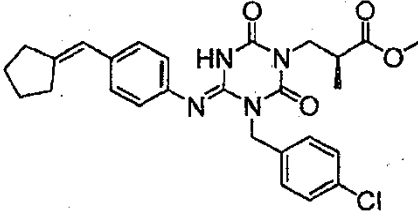
[Tabla 220]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1081	2,23	481	2
	I-1082	1,97	467	2
	I-1083	2,42	475	2
	I-1084	2,39	475	2
	I-1085	1,79	492	2

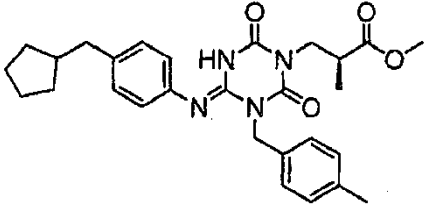
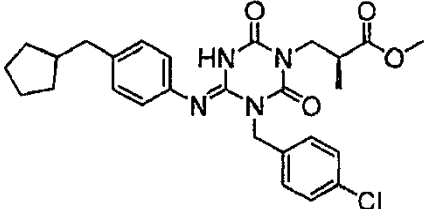
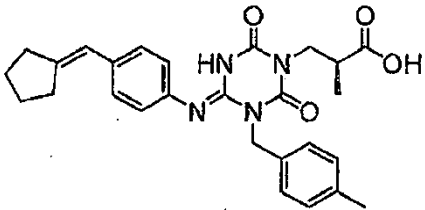
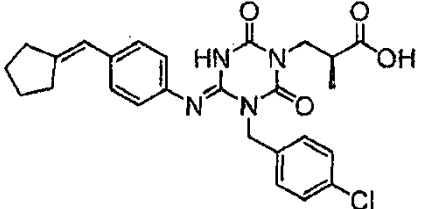
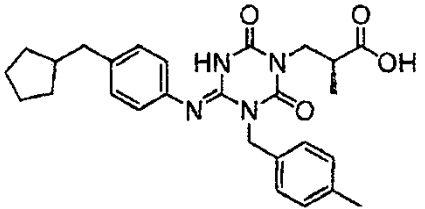
[Tabla 221]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1086	2,06	478	2
	I-1087	2,56	491	2
	I-1088	2,55	491	2
	I-1089	2,45	477	2
	I-1090	2,44	477	2

[Tabla 222]

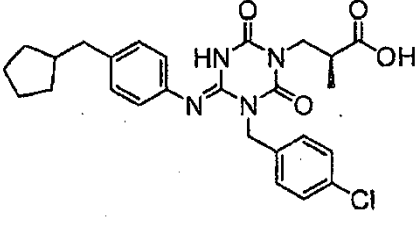
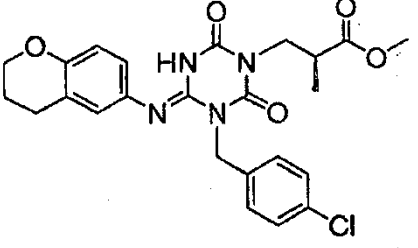
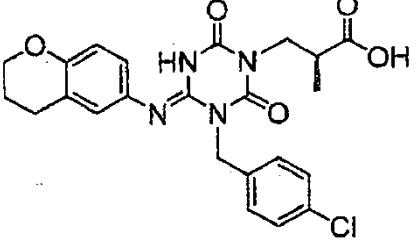
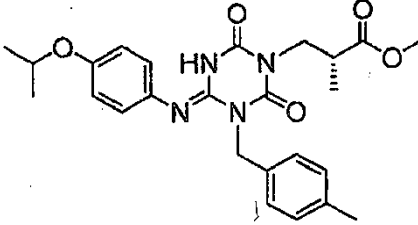
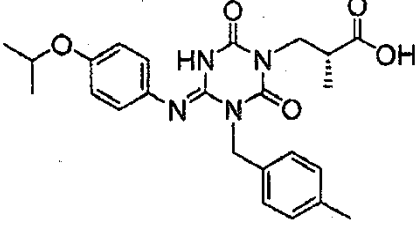
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1091	1,79	464	2
	I-1092	2,01	565	2
	I-1093	1,47	478	2
	I-1094	2,74	489	3
	I-1095	2,72	479	3

[Tabla 223]

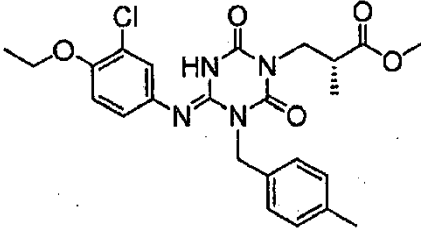
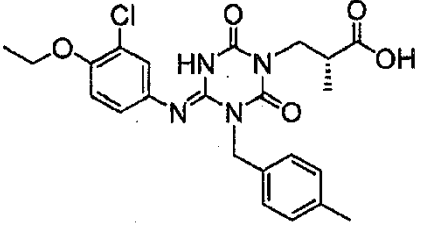
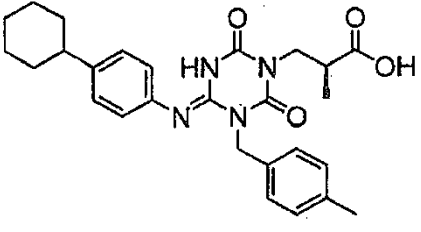
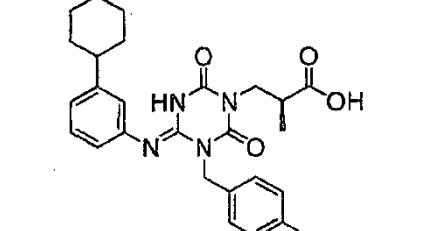
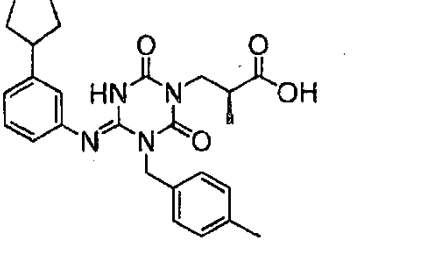
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1096	2,80	491	3
	I-1097	2,87	511	3
	I-1098	2,49	475	3
	I-1099	2,56	495	3
	I-1100	2,56	477	3

[Tabla 224]

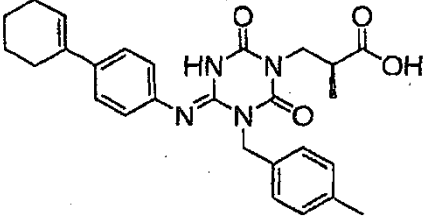
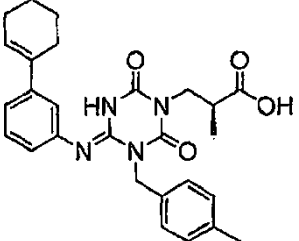
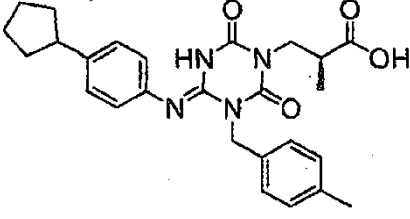
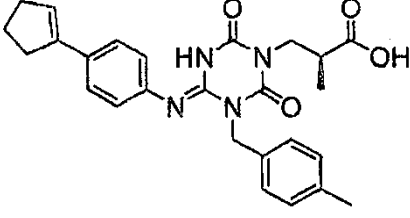
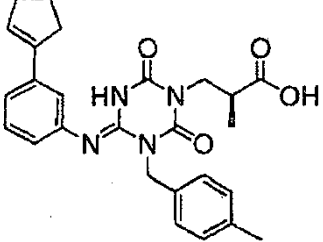
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1101	2,62	497	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1102	2,24	485	3
	I-1103	1,96	471	3
	I-1104	2,33	467	3
	I-1105	2,07	453	3

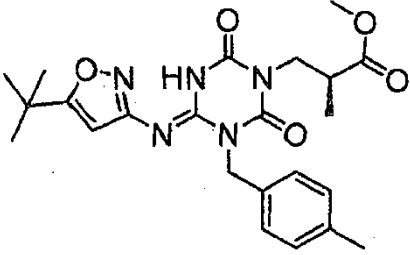
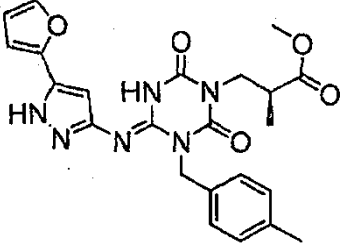
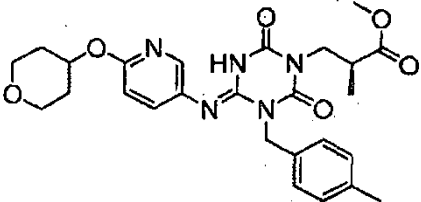
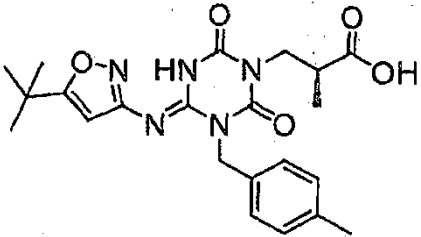
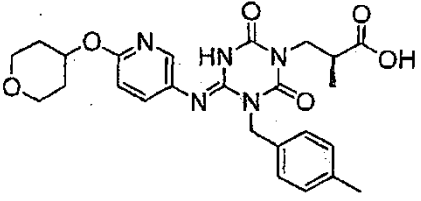
[Tabla 225]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1106	2,43	487	3
	I-1107	2,15	473	3
	I-1108	2,31	477	2
	I-1109	2,32	477	2
	I-1110	2,20	463	2

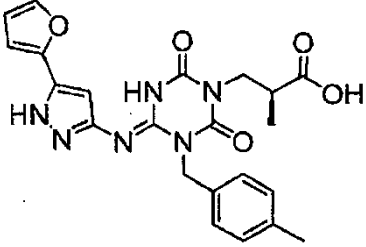
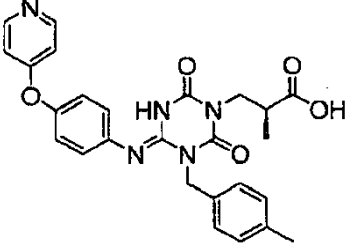
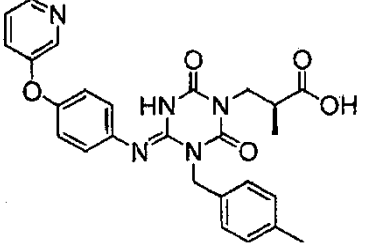
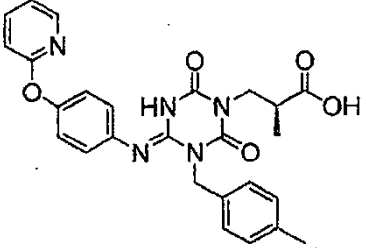
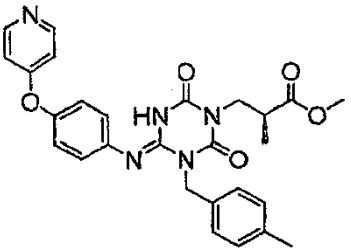
[Tabla 226]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1111	2,25	475	2
	I-1112	2,25	475	2
	I-1113	2,21	463	2
	I-1114	2,15	461	2
	I-1115	2,15	461	2

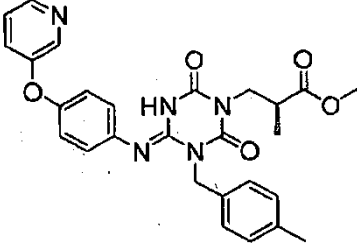
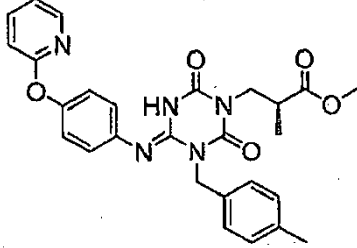
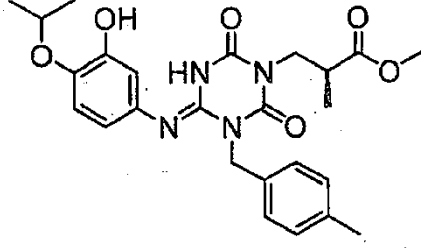
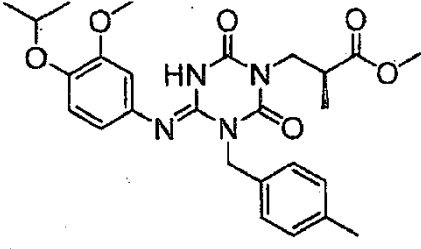
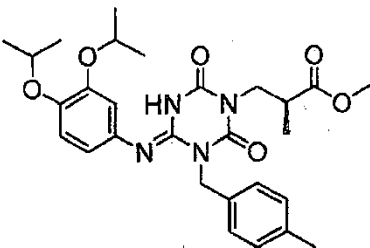
[Tabla 227]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1116	2,64	456	2
	I-1117	2,24	465	2
	I-1118	1,84	510	2
	I-1119	2,35	442	2
	I-1120	1,59	496	2

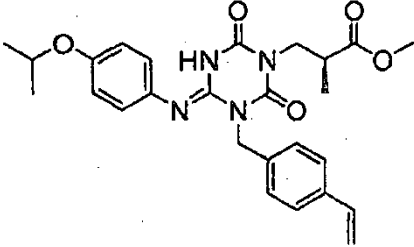
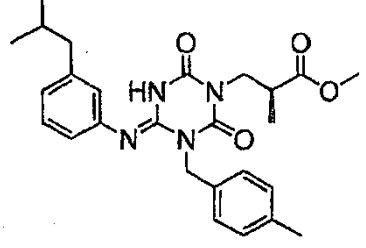
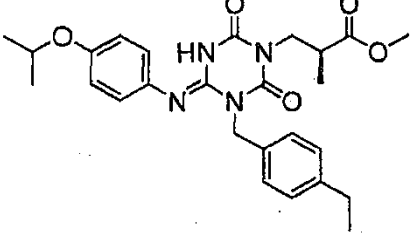
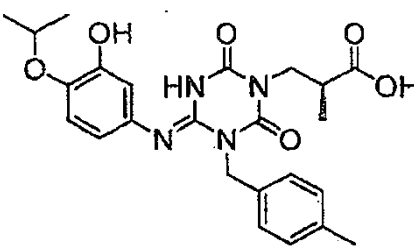
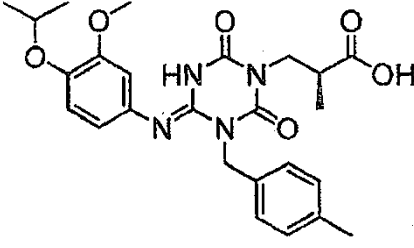
[Tabla 228]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1121	1,98	451	2
	I-1122	1,26	488	2
	I-1123	1,52	488	2
	I-1124	1,52	488	2
	I-1125	1,73	502	2

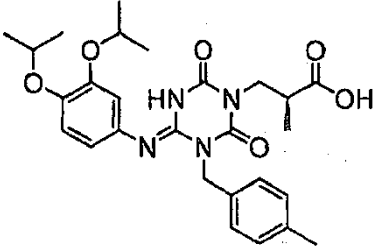
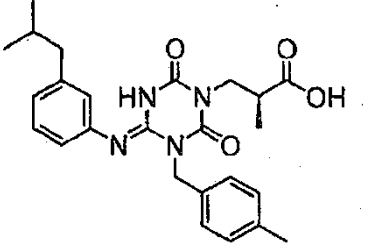
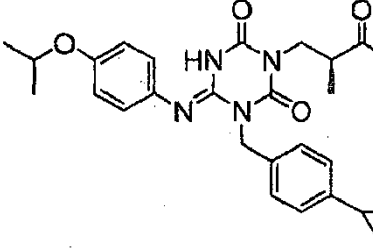
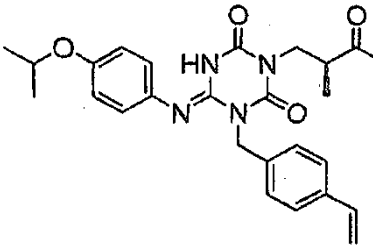
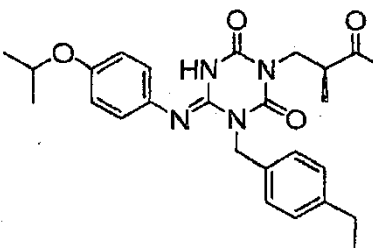
[Tabla 229]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1126	1,72	502	2
	I-1127	1,58	502	2
	I-1128	2,13	483	3
	I-1129	2,02	497	2
	I-1130	2,27	525	3

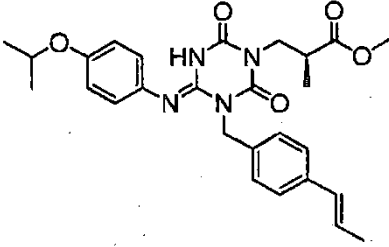
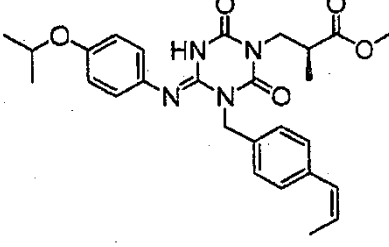
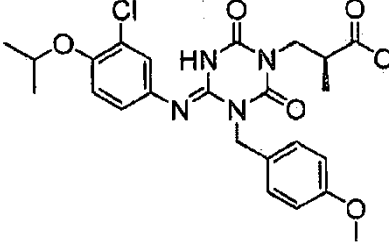
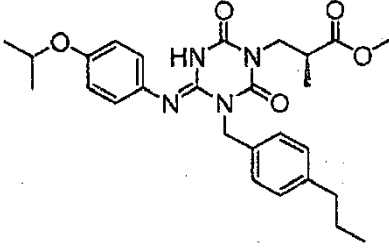
[Tabla 230]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1131	2,13	479	2
	I-1132	2,42	465	2
	I-1133	2,23	481	2
	I-1134	1,68	469	2
	I-1135	1,78	483	2

[Tabla 231]

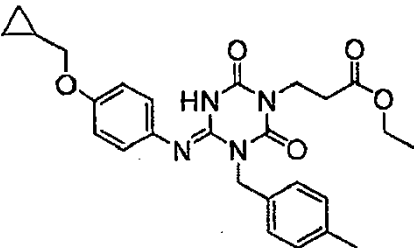
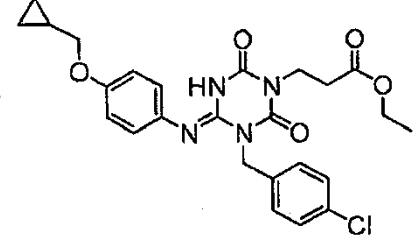
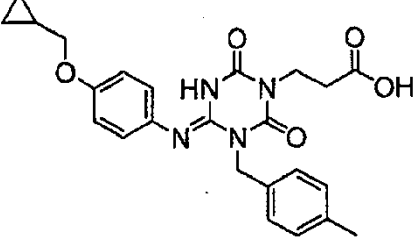
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1136	2,06	511	2
	I-1137	2,18	451	2
	I-1138	2,20	493	2
	I-1139	1,92	465	2
	I-1140	1,99	467	2

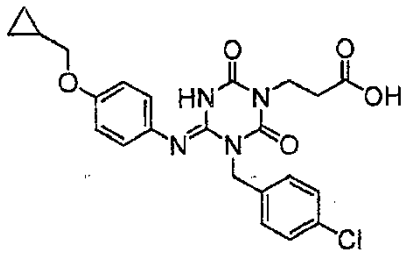
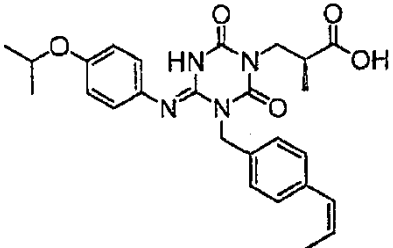
[Tabla 232]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1141	2,25	493	2
	I-1142	2,26	493	2
	I-1143	2,16	517	2
	I-1144	2,36	495	2
	I-1145	1,98	479	2

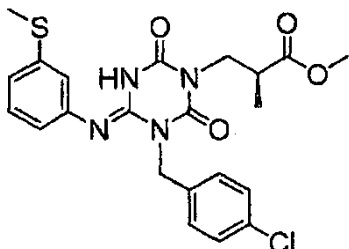
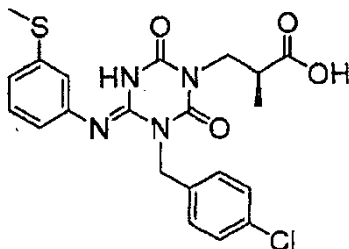
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

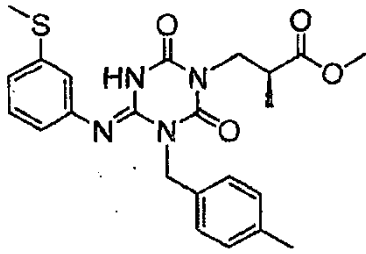
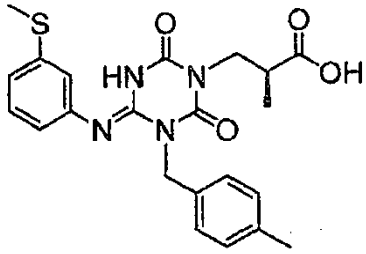
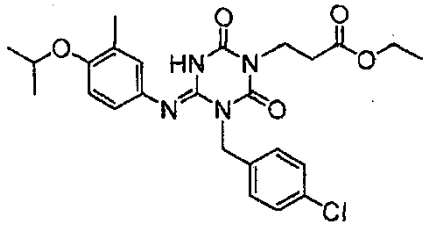
[Tabla 233]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1146	2,37	479	3
	I-1147	2,43	499	3
	I-1148	2,30	451	3
	I-1149	2,08	471	3

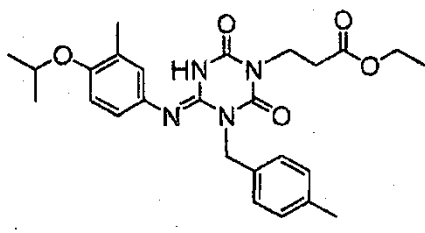
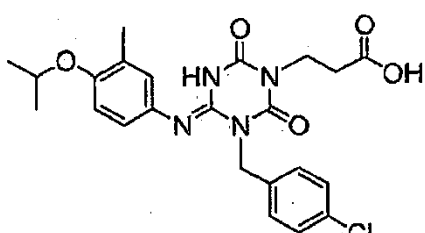
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1150	2,03	479	2

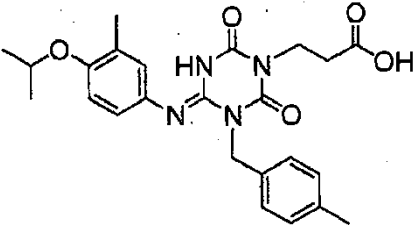
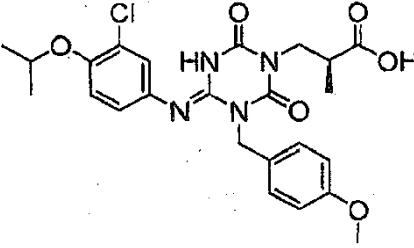
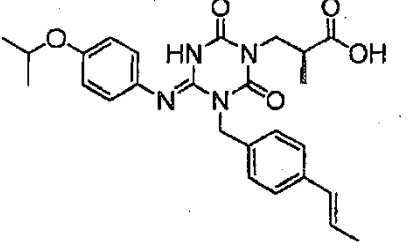
[Tabla 234]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1151	2,19	475	2
	I-1152	2,15	461	3
	I-1153	2,11	455	2

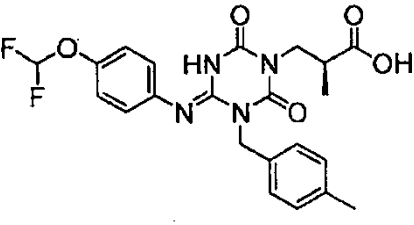
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1154	2,07	441	3
	I-1155	2,55	501	3

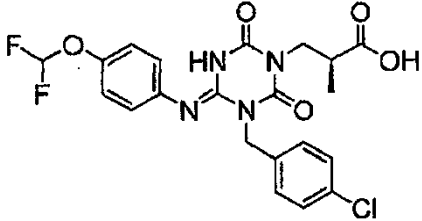
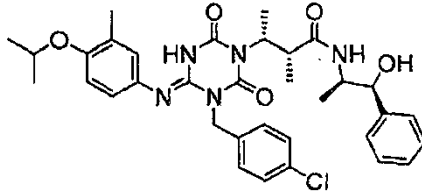
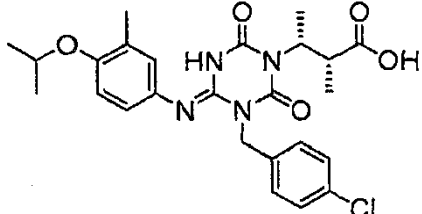
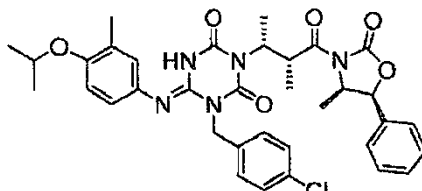
[Tabla 235]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1156	2,49	481	3
	I-1157	2,22	473	3

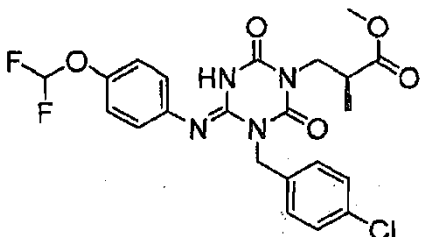
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1158	2,14	453	3
	I-1159	1,92	503	2
	I-1160	2,03	479	2

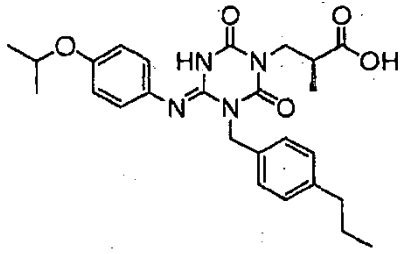
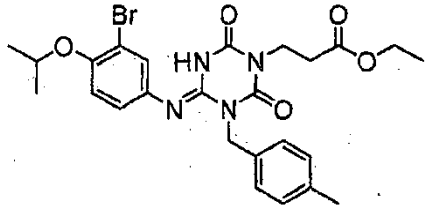
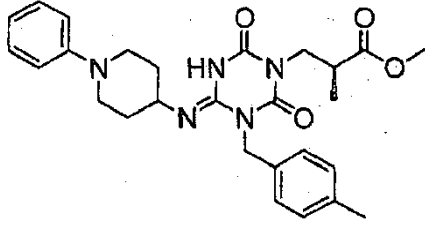
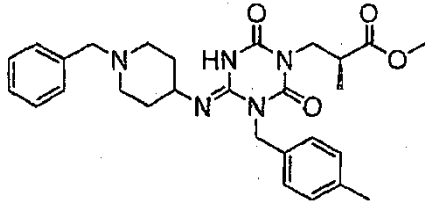
[Tabla 236]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1161	1,82	461	2
	I-1162	1,89	481	2

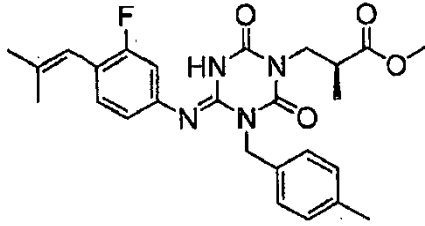
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1163	2,36	634	2
	I-1164	2,13	501	2
	I-1165	2,66	660	2

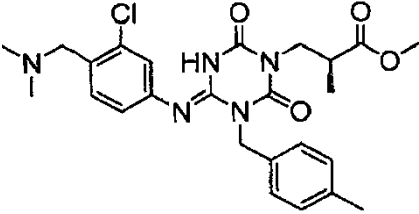
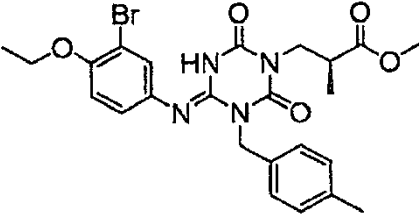
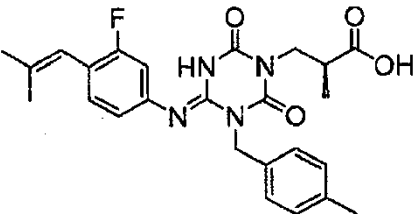
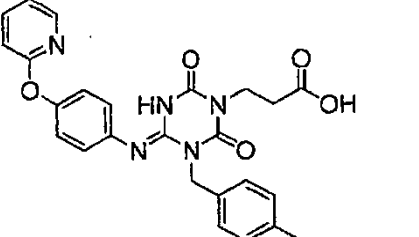
[Tabla 237]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1166	2,14	495	2
	I-1167	2,13	481	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1168	2,37	545	2
	I-1169	1,91	492	2
	I-1170	1,53	506	2

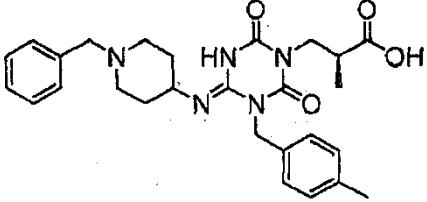
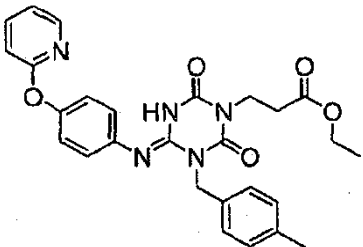
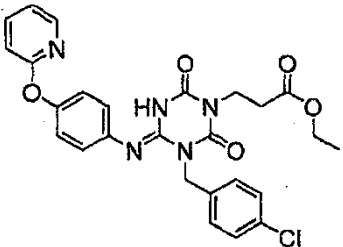
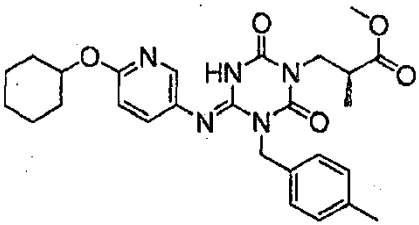
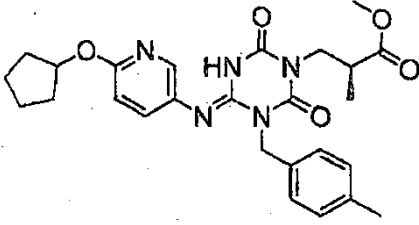
[Tabla 238]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1171	2,68	481	3
	I-1172	1,63	500	2

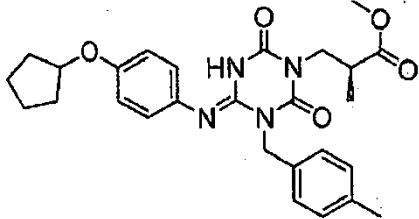
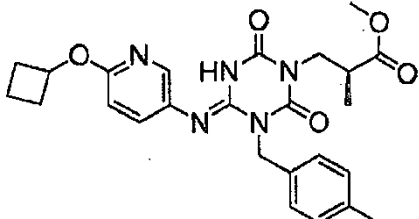
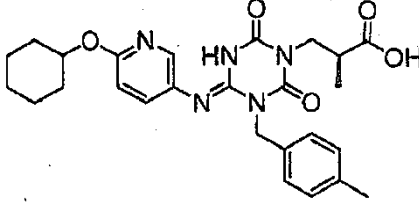
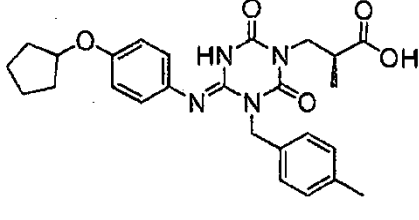
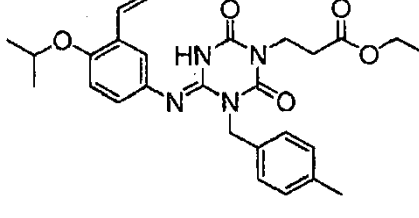
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1173	2,23	531	2
	I-1174	2,42	467	3
	I-1175	1,66	474	3

[Tabla 239]

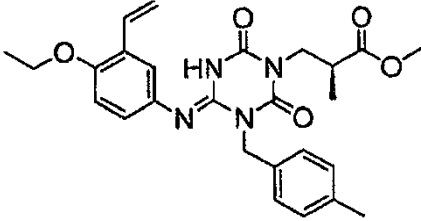
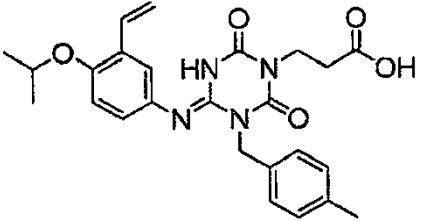
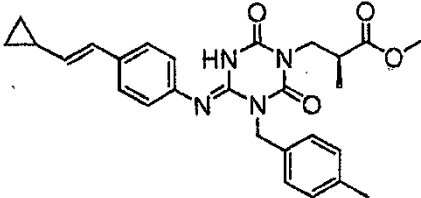
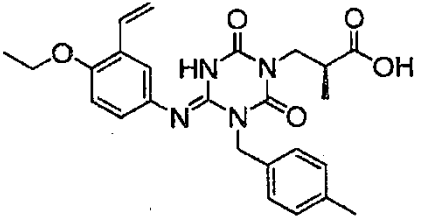
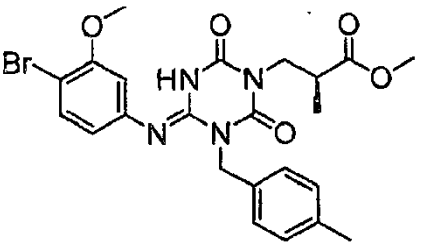
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1176	1,75	494	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1181	1,43	492	2
	I-1182	1,76	502	2
	I-1183	1,86	522	2
	I-1184	2,34	508	2
	I-1185	2,19	494	2

[Tabla 241]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1186	2,28	493	2
	I-1187	2,32	480	3
	I-1188	2,09	494	2
	I-1189	2,05	479	2
	I-1190	2,34	493	2

[Tabla 242]

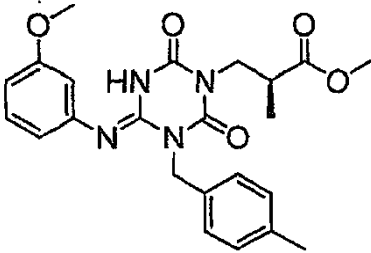
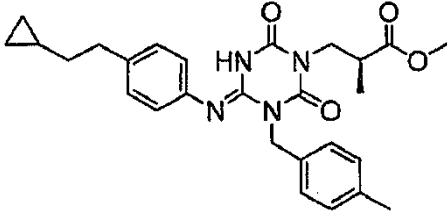
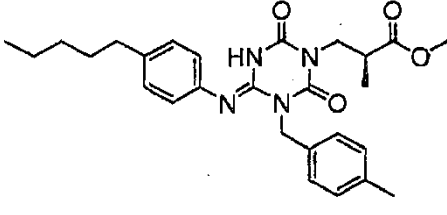
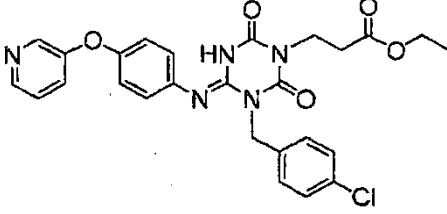
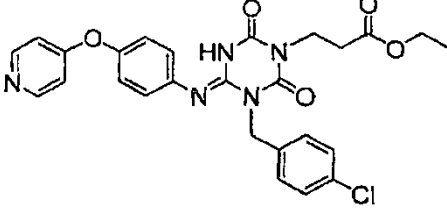
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1191	2,21	479	2
	I-1192	2,02	465	2
	I-1193	2,32	475	2
	I-1194	1,98	465	2
	I-1195	2,22	517	2

[Tabla 243]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1196	1,97	444	2
	I-1197	2,44	495	2
	I-1198	2,30	481	2
	I-1199	2,11	467	2
	I-1200	2,12	461	2

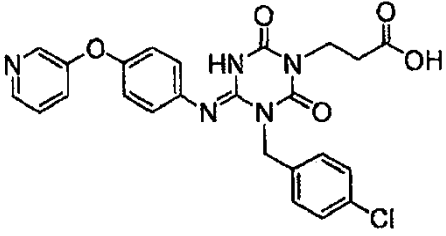
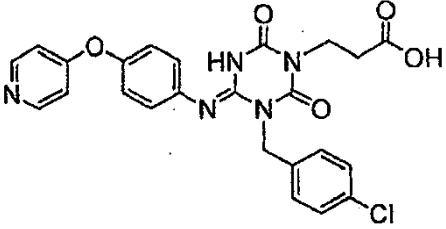
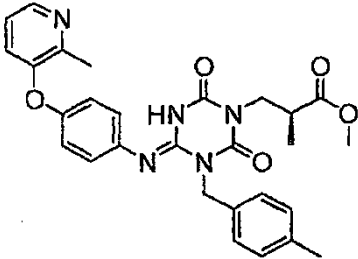
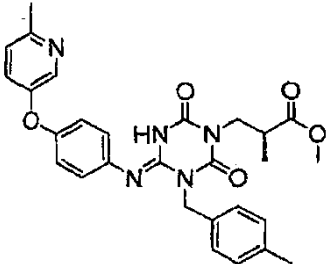
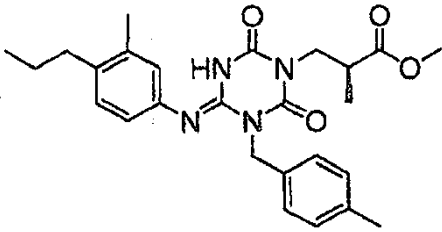
[Tabla 244]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1201	1,99	439	2

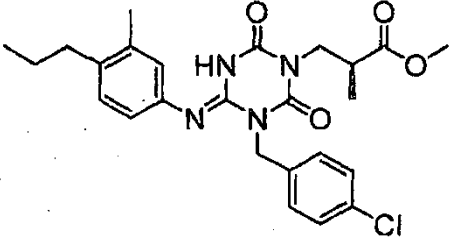
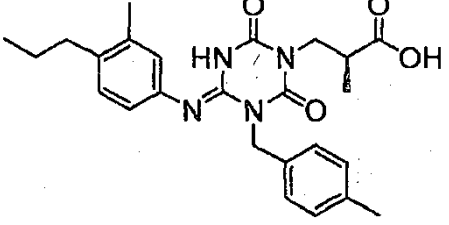
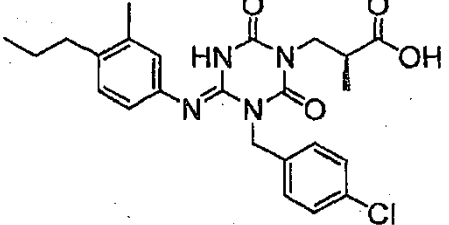
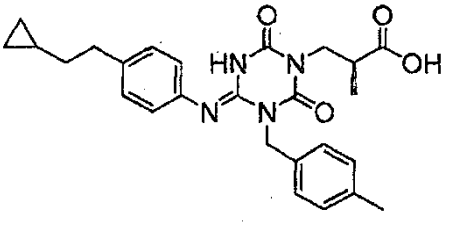
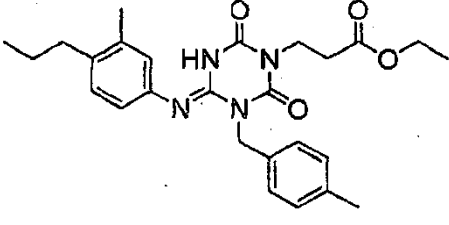
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1202	2,44	477	2
	I-1203	2,59	479	2
	I-1204	2,04	522	3
	I-1205	1,50	522	3

[Tabla 245]

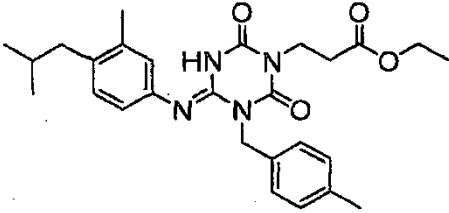
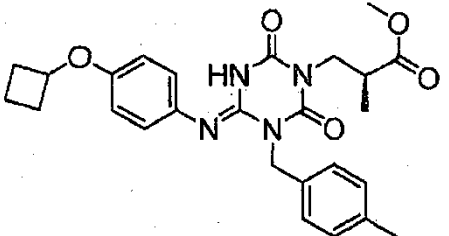
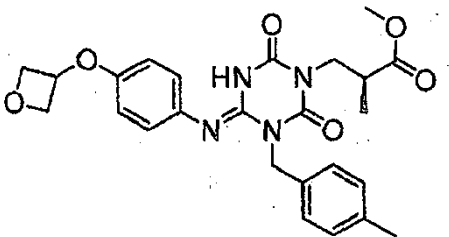
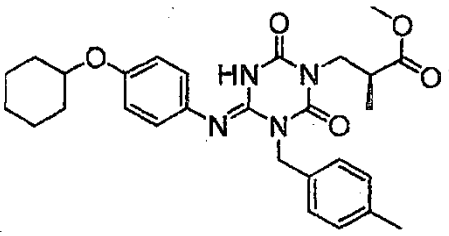
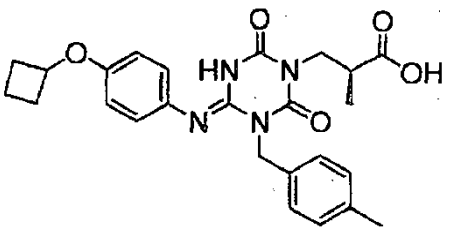
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1206	1,67	494	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1207	1,22	494	3
	I-1208	1,75	516	3
	I-1209	1,80	516	3
	I-1210	2,61	465	3

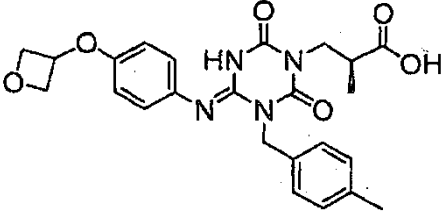
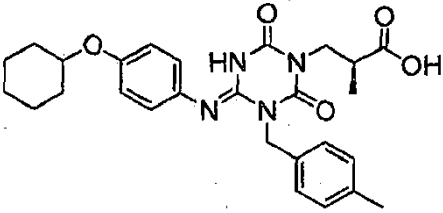
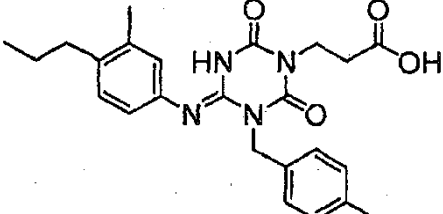
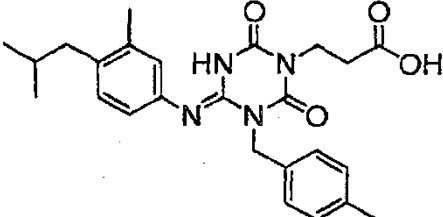
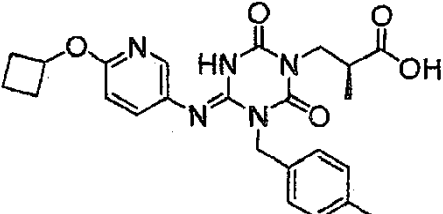
[Tabla 246]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1211	2,67	485	3
	I-1212	2,35	451	3
	I-1213	2,42	471	3
	I-1214	2,20	463	2
	I-1215	2,63	465	3

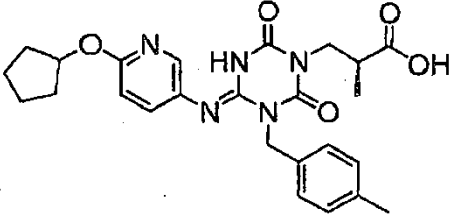
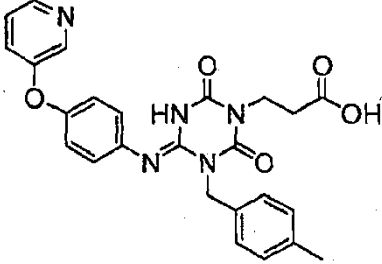
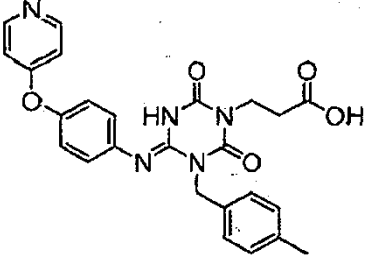
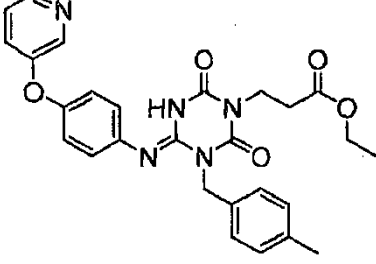
[Tabla 247]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1216	2,74	479	3
	I-1217	2,41	479	3
	I-1218	1,77	481	2
	I-1219	2,63	507	3
	I-1220	1,96	465	2

[Tabla 248]

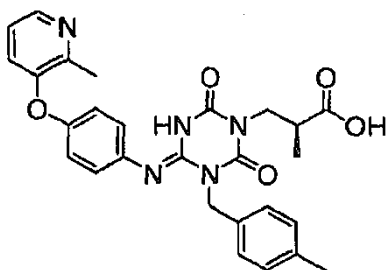
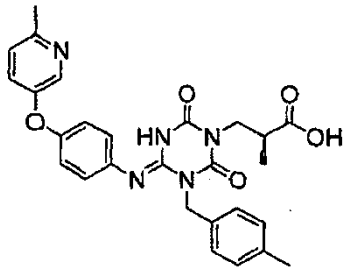
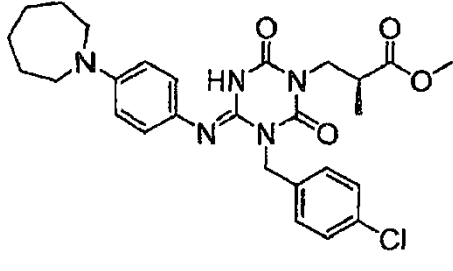
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1221	1,54	467	2
	I-1222	2,17	493	2
	I-1223	2,28	437	3
	I-1224	2,41	451	3
	I-1225	1,86	466	2

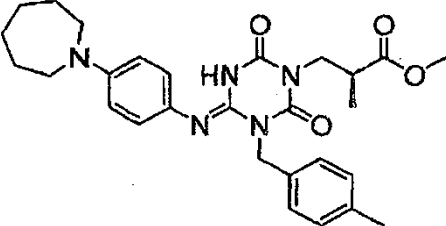
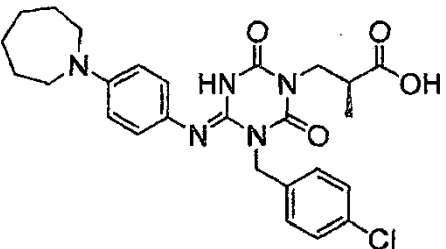
[Tabla 249]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1226	1,96	480	2
	I-1227	1,40	474	2
	I-1228	1,17	474	2
	I-1229	1,76	502	2
	I-1230	1,35	502	2

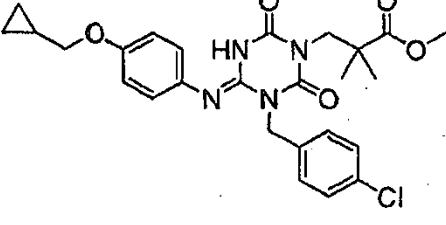
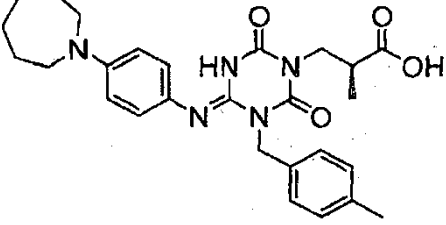
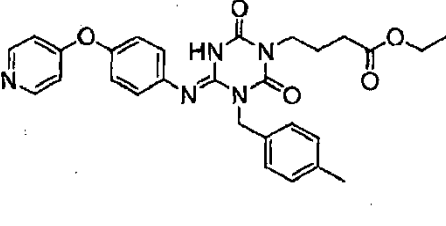
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

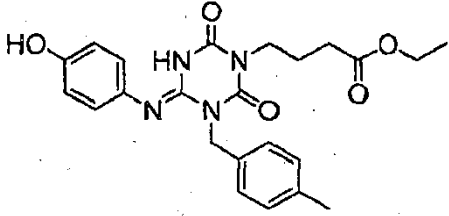
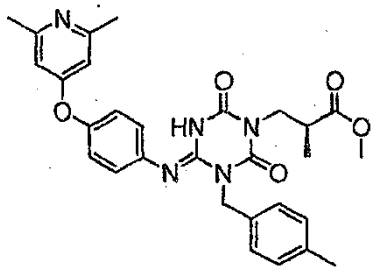
[Tabla 250]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1231	1,34	502	2
	I-1232	1,37	502	2
	I-1233	2,29	526	2
	I-1234	2,25	506	2

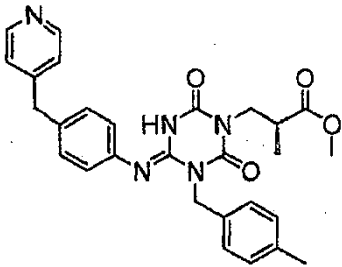
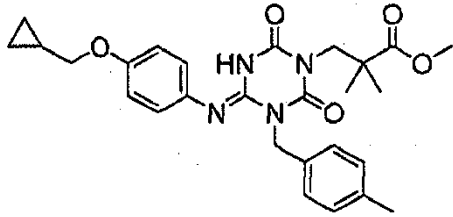
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1235	2,02	512	2

[Tabla 251]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1236	2,30	513	2
	I-1237	1,98	492	2
	I-1238	1,50	516	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1239	1,72	439	2
	I-1240	1,35	530	2

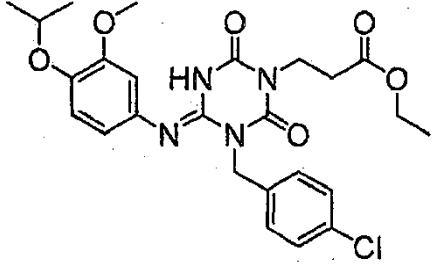
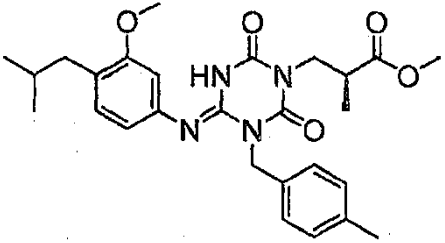
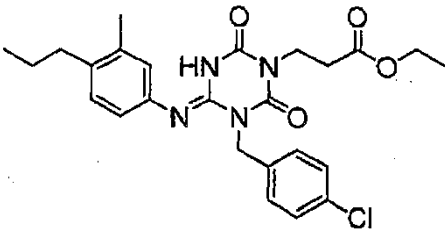
[Tabla 252]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1241	1,29	500	2
	I-1242	2,24	493	2
	I-1243	1,23	488	2

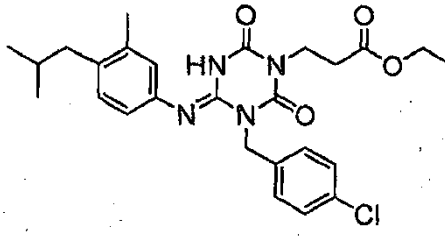
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1244	1,98	503	2
	I-1245	1,47	522	2

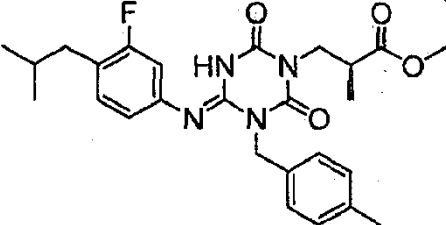
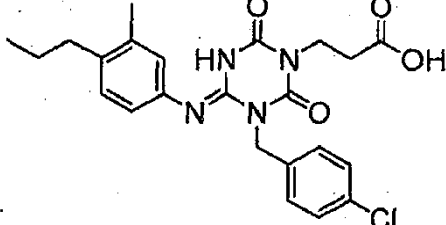
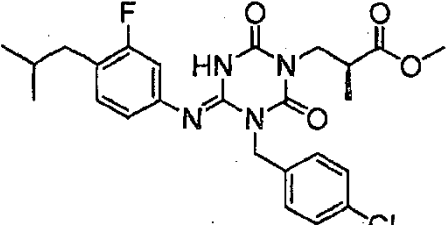
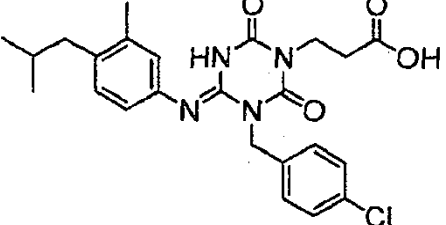
[Tabla 253]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1246	2,30	497	3
	I-1247	2,58	515	2

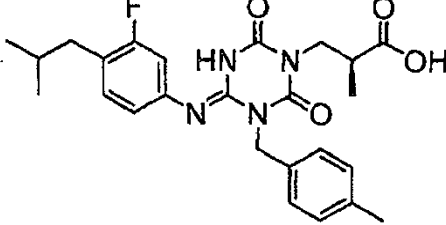
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1248	2,37	517	3
	I-1249	2,52	495	2
	I-1250	2,69	485	3

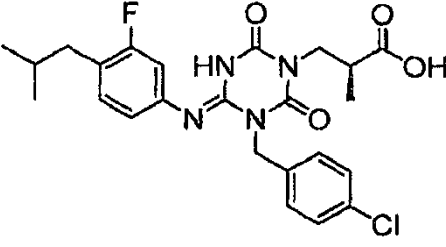
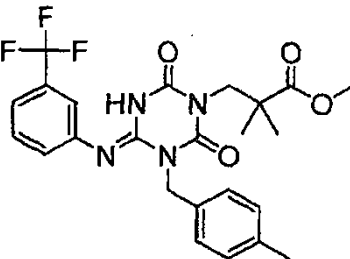
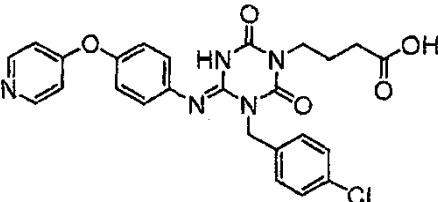
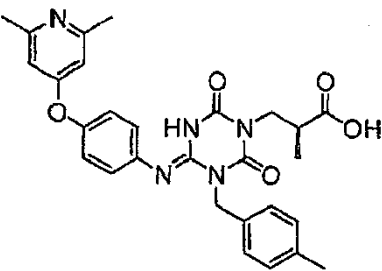
[Tabla 254]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1251	2,80	499	3
	I-1252	2,74	483	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1253	2,35	457	3
	I-1254	2,81	503	3
	I-1255	2,47	471	3

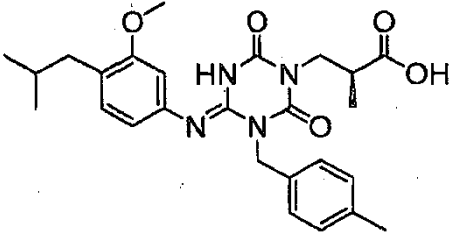
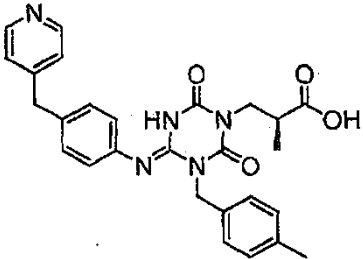
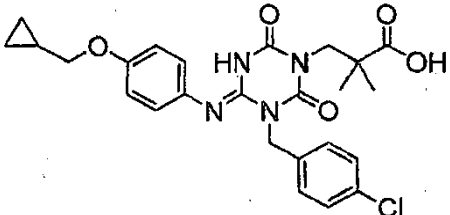
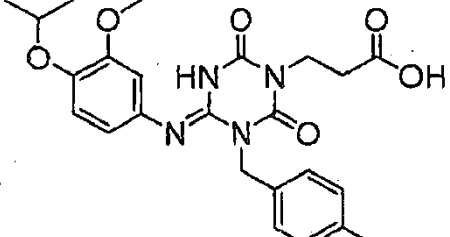
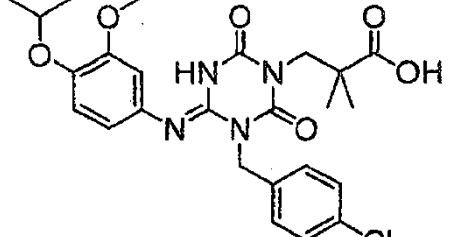
[Tabla 255]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1256	2,50	469	3

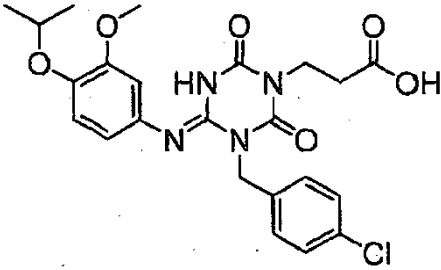
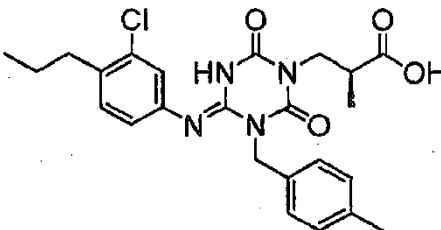
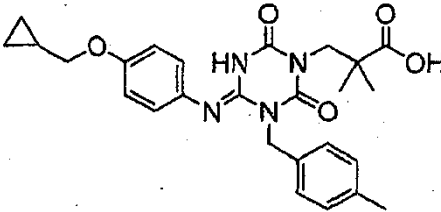
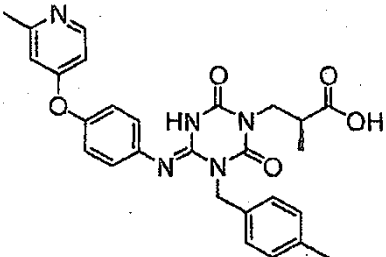
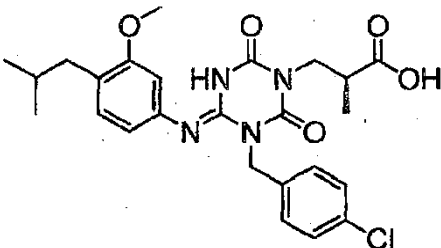
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1257	2,57	489	3
	I-1258	2,40	491	2
	I-1259	1,28	508	2
	I-1260	1,25	516	3

[Tabla 256]

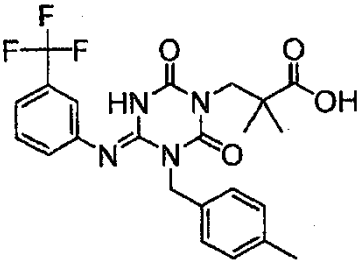
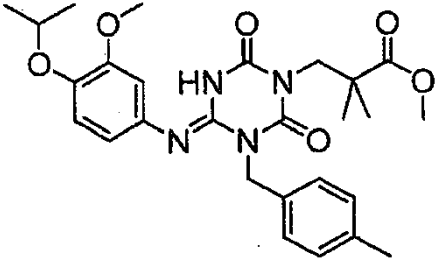
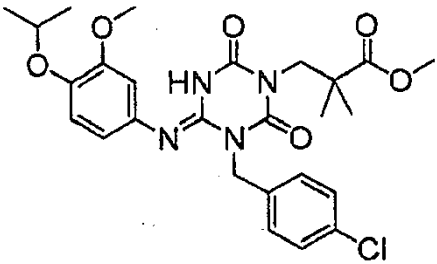
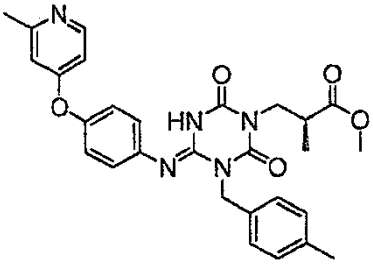
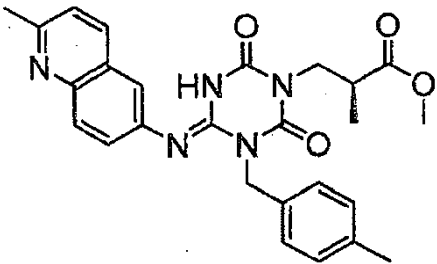
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1261	2,28	481	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1262	1,23	486	3
	I-1263	2,02	499	2
	I-1264	1,95	469	3
	I-1265	1,96	517	2

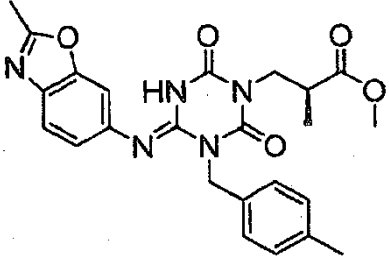
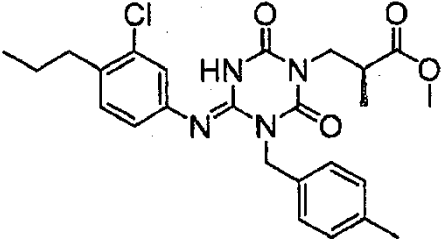
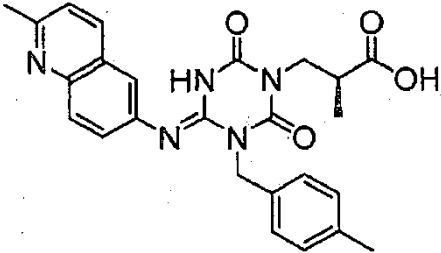
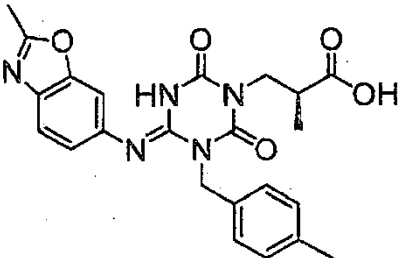
[Tabla 257]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1266	1,81	489	2
	I-1267	2,52	471	3
	I-1268	1,97	479	2
	I-1269	1,22	502	3
	I-1270	2,34	501	2

[Tabla 258]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1271	2,13	477	2
	I-1272	2,17	511	2
	I-1273	2,25	531	2
	I-1274	1,34	516	2
	I-1275	1,33	474	2

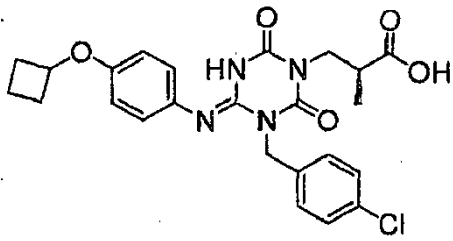
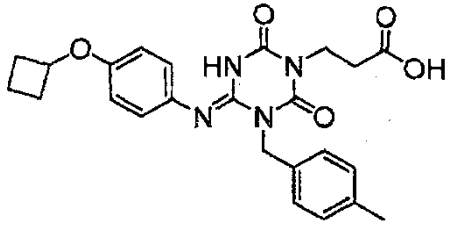
[Tabla 259]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1276	1,84	464	2
	I-1277	2,55	485	2
	I-1278	1,19	460	2
	I-1279	1,57	450	2
	I-1280	1,87	497	2

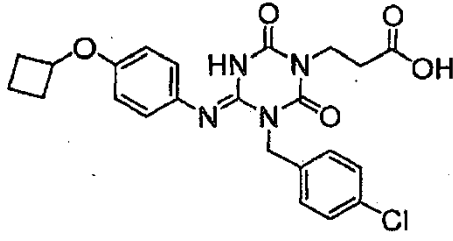
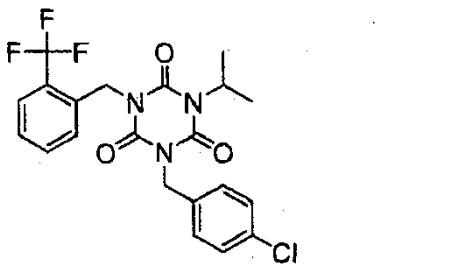
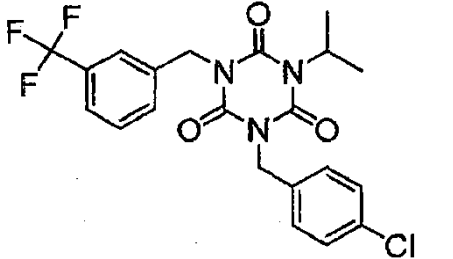
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método

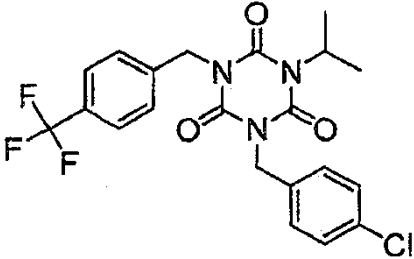
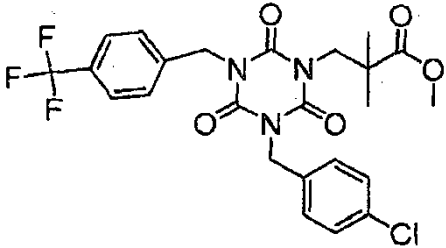
[Tabla 260]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1281	2,26	499	2
	I-1282	2,21	479	2
	I-1283	2,28	499	2
	I-1284	2,01	485	2

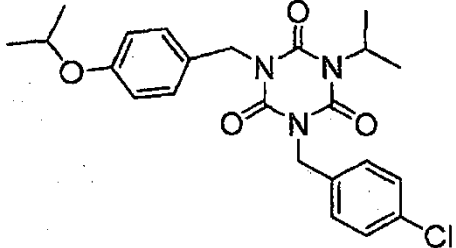
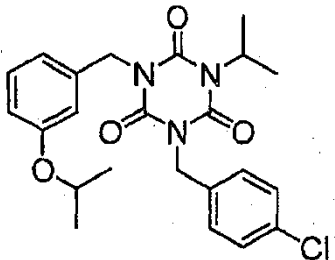
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1285	1,89	451	2

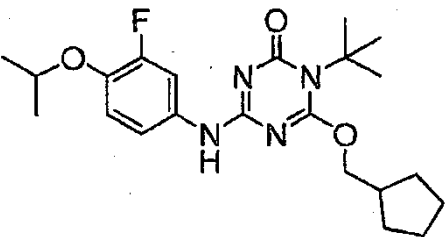
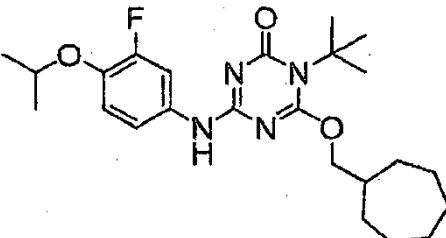
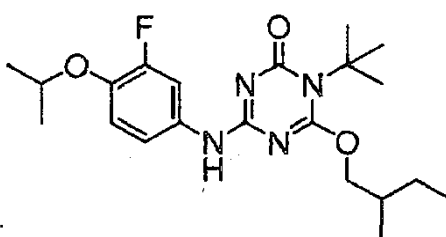
[Tabla 261]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1286	1,95	471	2
	I-1287	2,82	453	3
	I-1288	2,83	454	3

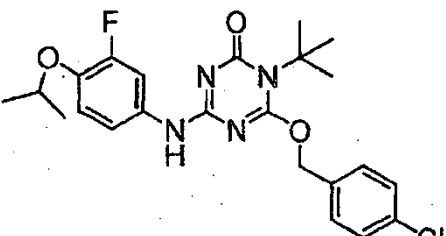
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1289	2,85	454	3
	I-1290	2,67	526	2

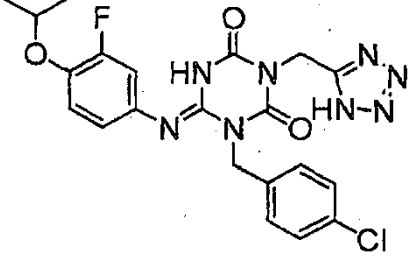
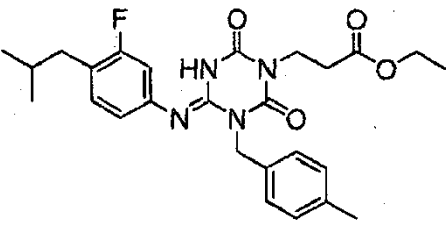
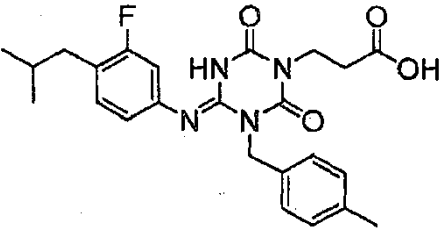
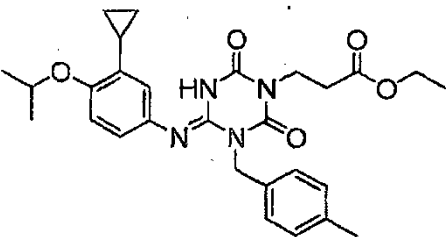
[Tabla 262]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1291	2,07	443	3
	I-1292	2,05	444	3
	I-1293	2,54	419	2

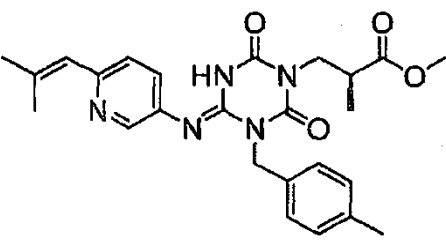
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1294	2,77	447	2
	I-1295	2,65	433	2

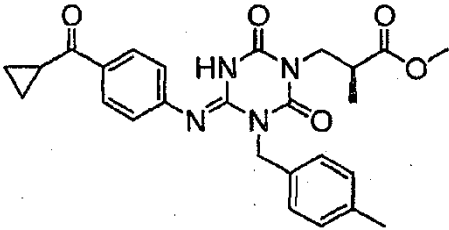
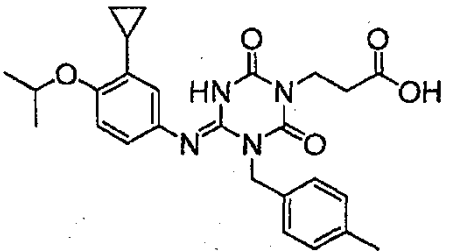
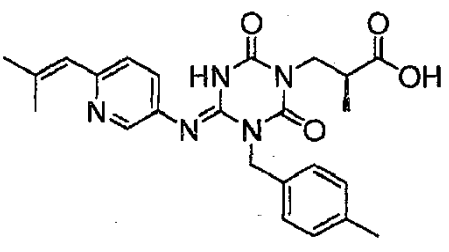
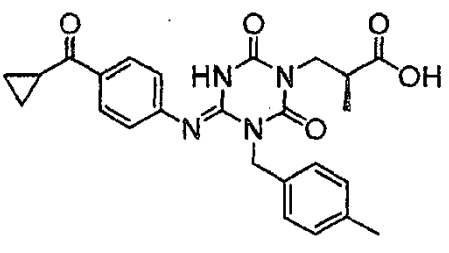
[Tabla 263]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1296	2,45	462	2
	I-1297	1,89	487	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1298	2,76	483	3
	I-1299	2,44	455	3
	I-1300	2,40	507	2

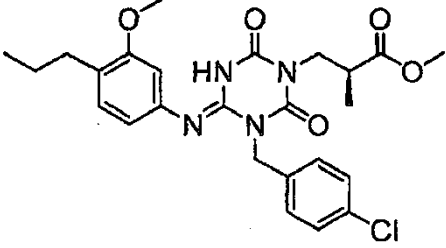
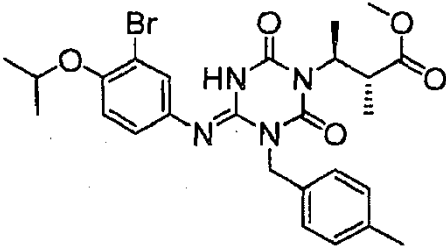
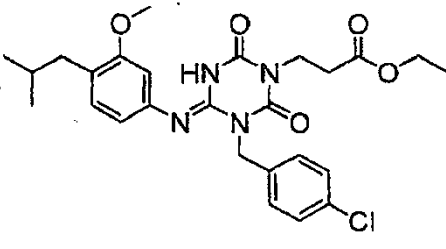
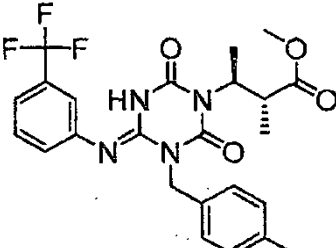
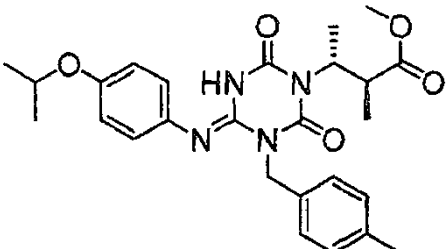
[Tabla 264]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1301	1,63	464	2

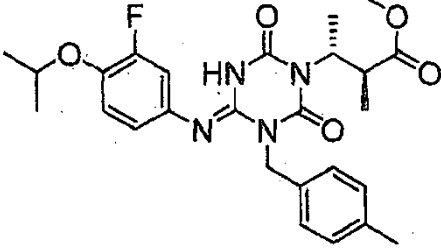
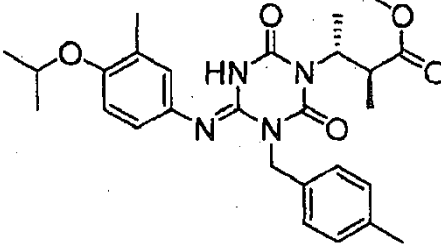
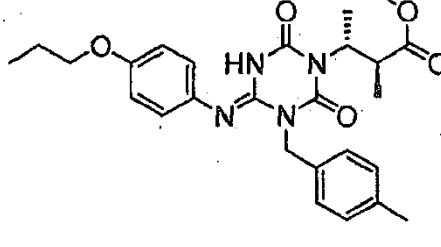
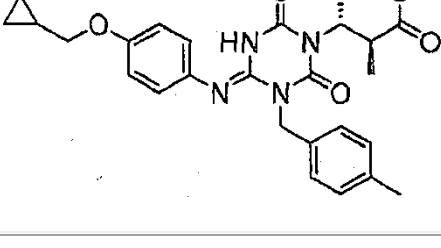
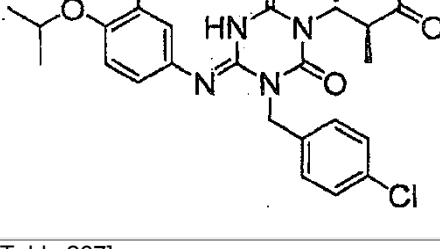
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1302	2,10	477	2
	I-1303	2,08	479	2
	I-1304	1,43	450	2
	I-1305	1,87	463	2

[Tabla 265]

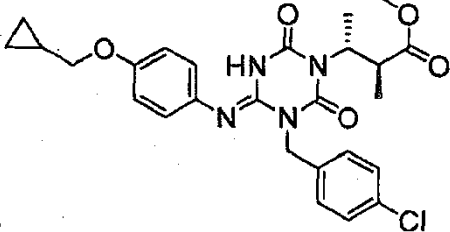
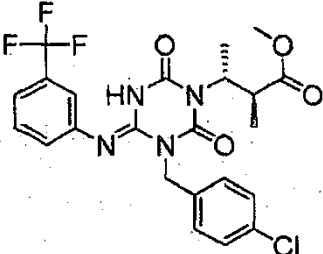
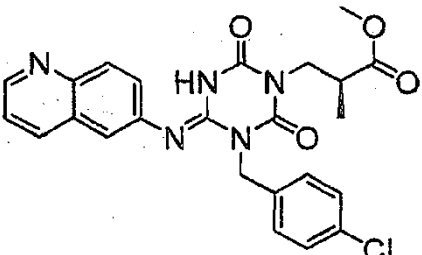
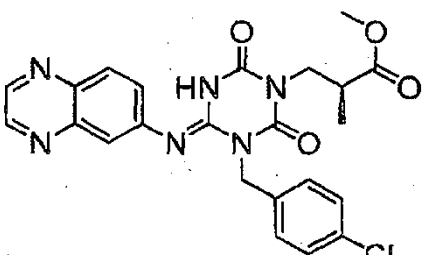
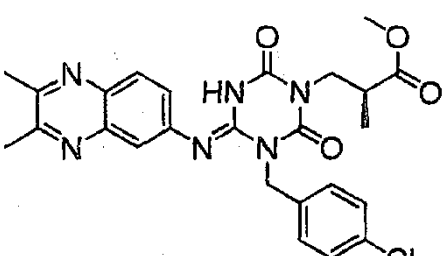
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1306	2,46	501	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1307	2,52	561	2
	I-1308	2,60	515	2
	I-1309	2,44	491	2
	I-1310	2,27	481	2

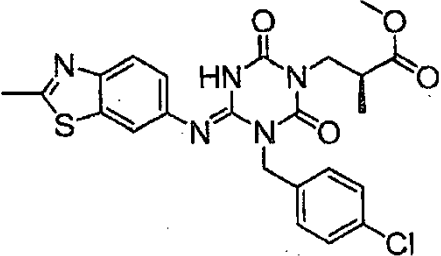
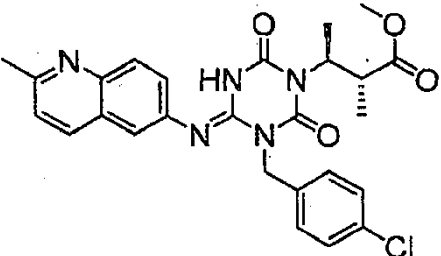
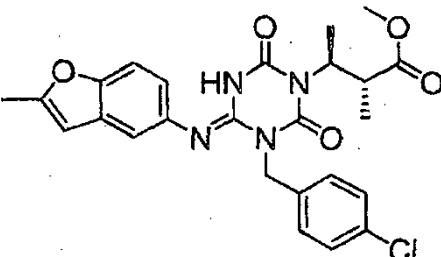
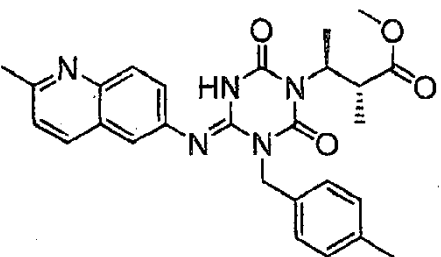
[Tabla 266]

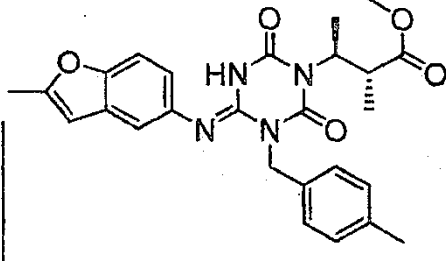
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1311	2,37	499	2
	I-1312	2,43	495	2
	I-1313	2,32	481	2
	I-1314	2,28	493	2
	I-1315	2,45	519	2

[Tabla 267]

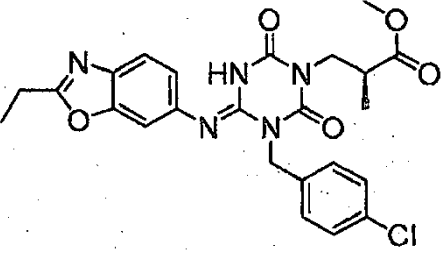
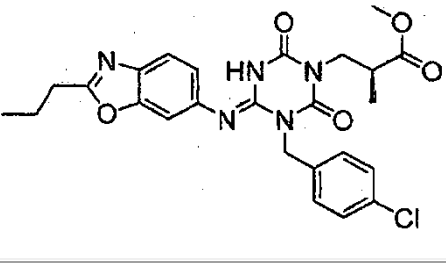
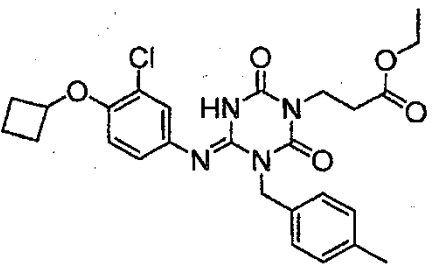
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1316	2,34	513	2
	I-1317	2,52	511	2
	I-1318	1,57	480	2
	I-1319	1,88	481	2
	I-1320	1,95	509	2

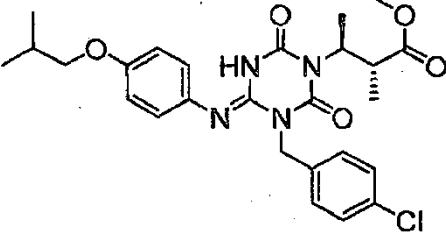
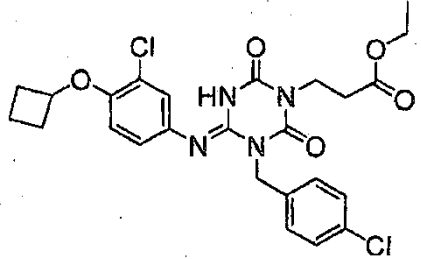
[Tabla 268]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1321	2,02	500	2
	I-1322	1,59	508	2
	I-1323	2,33	497	2
	I-1324	1,50	488	2
	I-1325	2,25	477	2

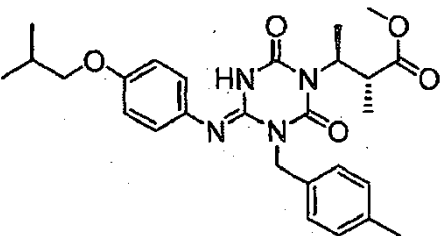
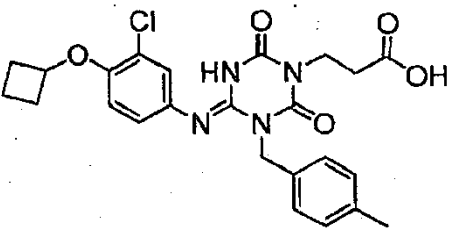
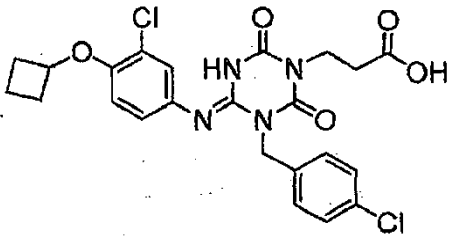
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

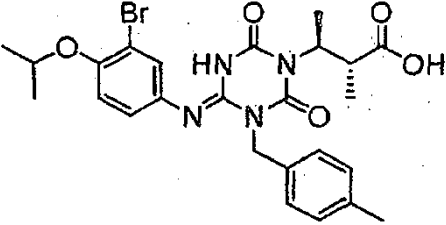
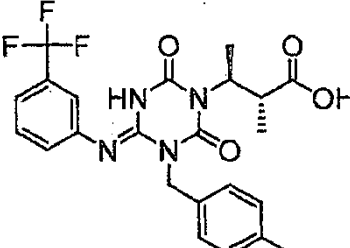
[Tabla 269]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1326	2,01	498	2
	I-1327	2,20	512	2
	I-1328	2,42	513	2
	I-1329	2,51	515	2

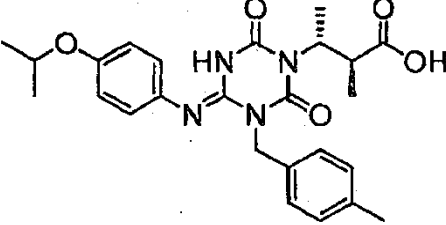
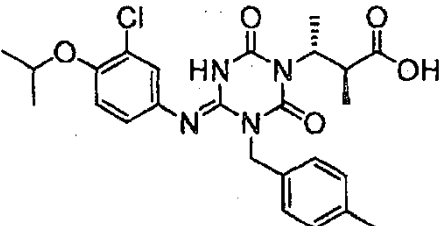
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1330	2,49	533	2

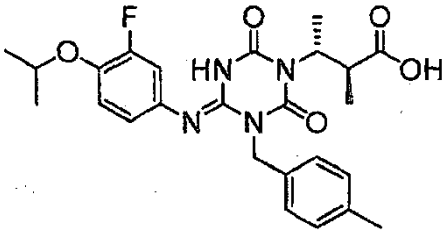
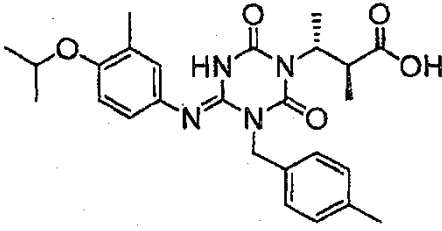
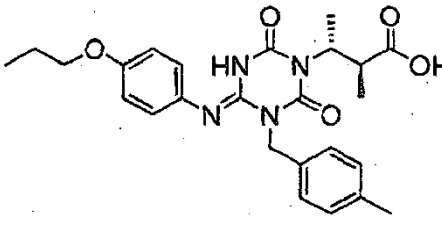
[Tabla 270]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1331	2,46	495	2
	I-1332	2,09	485	2
	I-1333	2,16	505	2

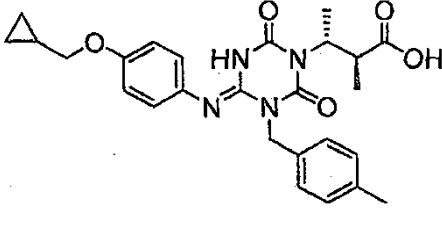
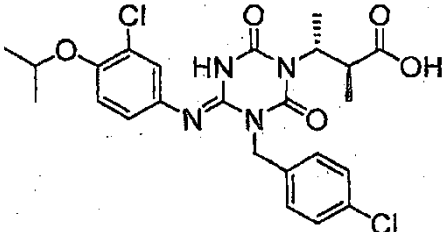
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1334	2,23	547	2
	I-1335	2,15	477	2

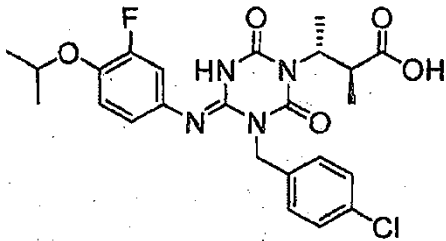
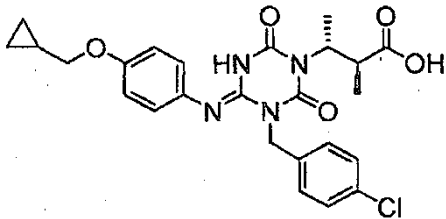
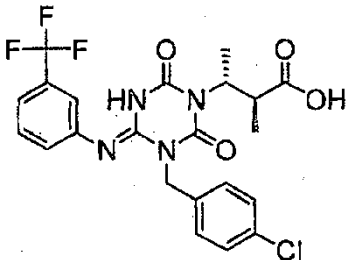
[Tabla 271]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1336	1,98	467	2
	I-1337	2,20	501	2
	I-1338	2,08	485	2

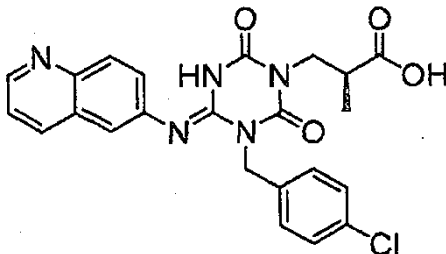
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1339	2,13	481	2
	I-1340	2,03	467	2

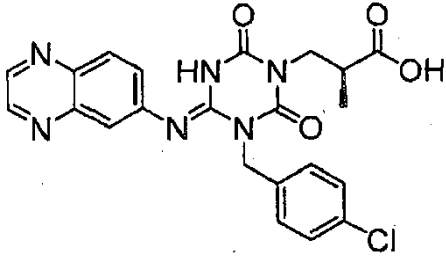
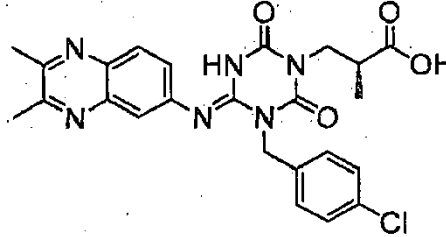
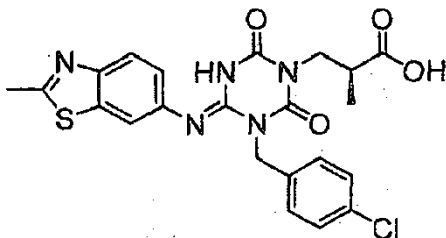
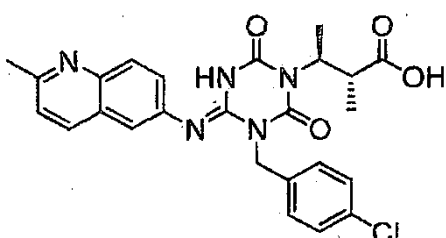
[Tabla 272]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1341	1,99	479	2
	I-1342	2,28	521	2
	I-1343	2,17	505	2

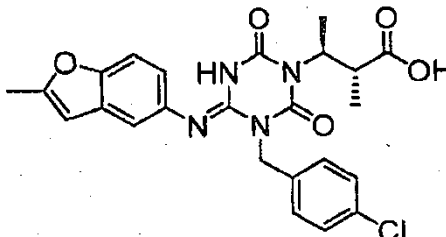
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1344	2,06	499	2
	I-1345	2,25	497	2

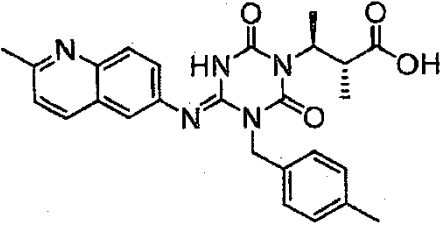
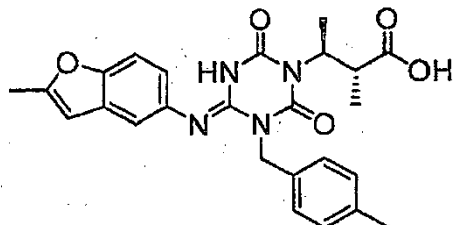
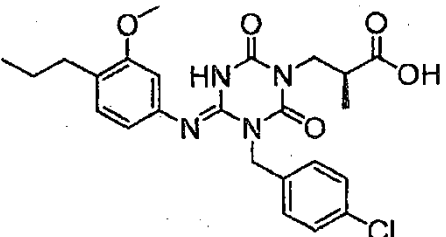
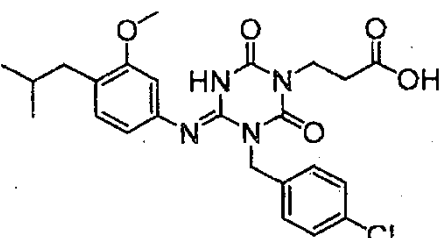
[Tabla 273]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1346	1,35	466	2
	I-1347	1,62	467	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1348	1,71	495	2
	I-1349	1,75	486	2
	I-1350	1,37	494	2

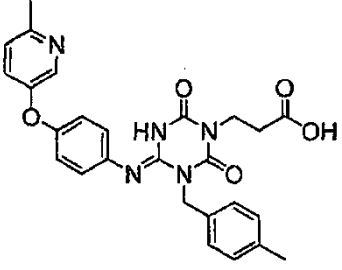
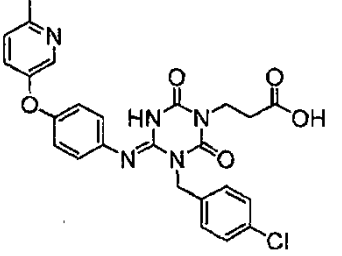
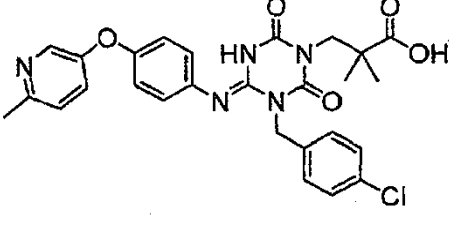
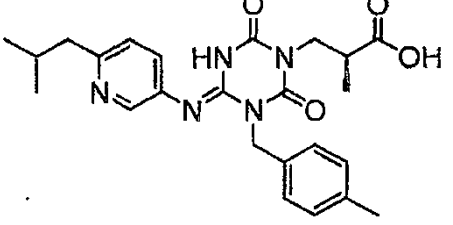
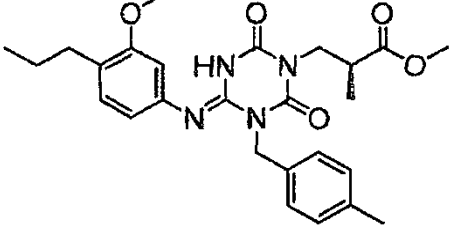
[Tabla 274]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1351	2,04	483	2

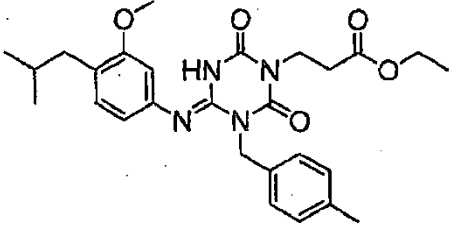
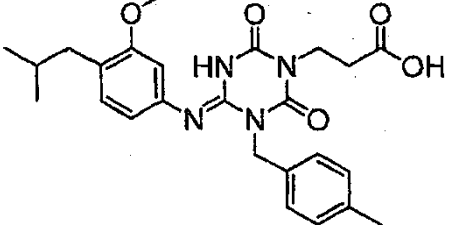
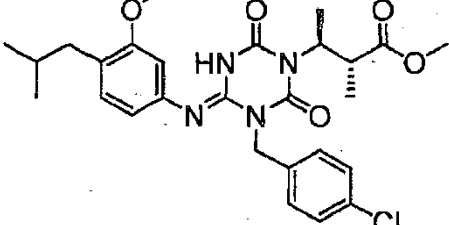
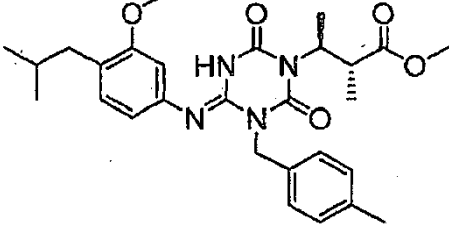
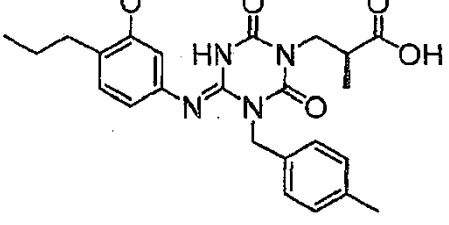
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1352	1,28	474	2
	I-1353	1,96	463	2
	I-1354	2,22	487	2
	I-1355	2,29	487	2

[Tabla 275]

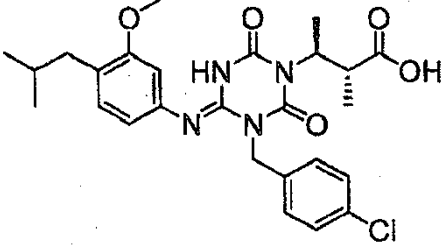
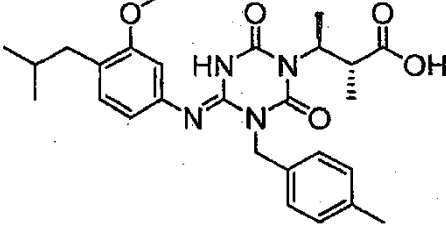
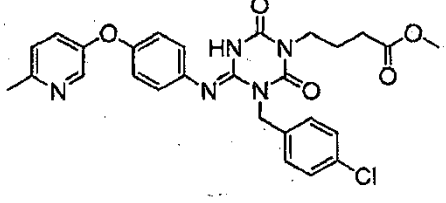
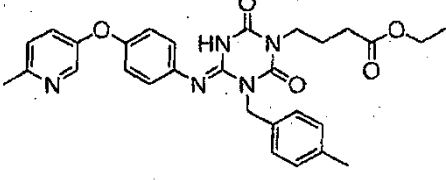
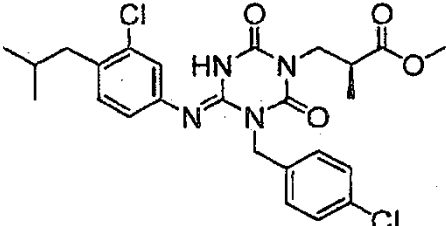
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1356	1,43	488	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1357	1,52	508	3
	I-1358	1,70	536	3
	I-1359	1,44	452	2
	I-1360	2,39	481	2

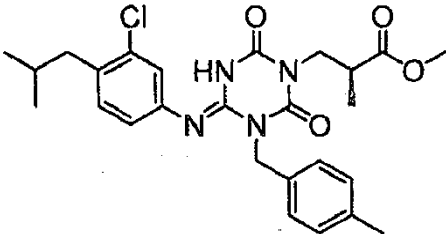
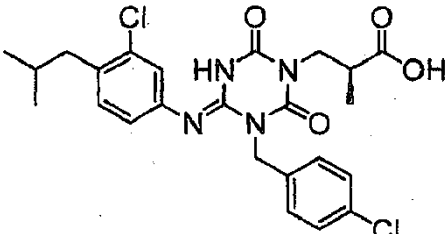
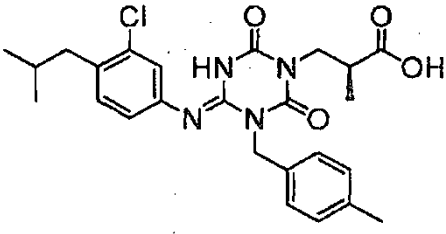
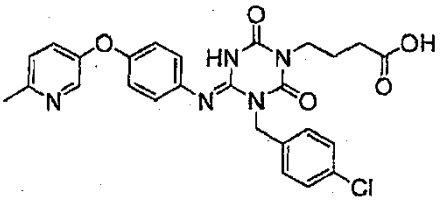
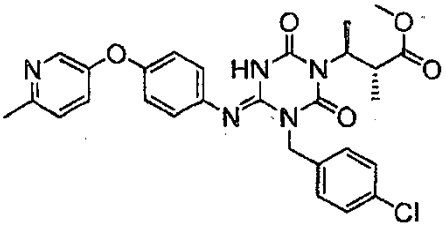
[Tabla 276]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1361	2,53	495	2
	I-1362	2,22	467	2
	I-1363	2,71	529	2
	I-1364	2,65	509	2
	I-1365	2,14	467	2

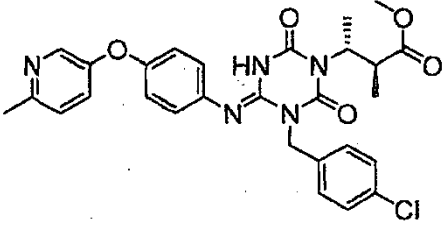
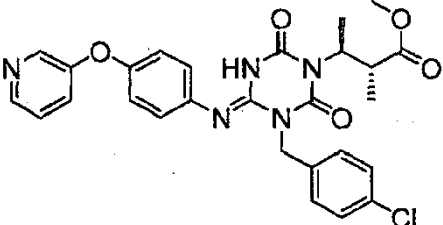
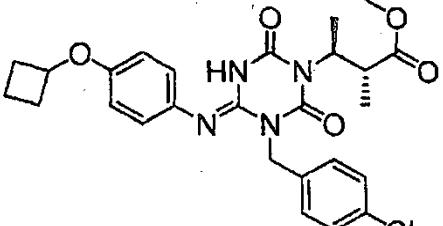
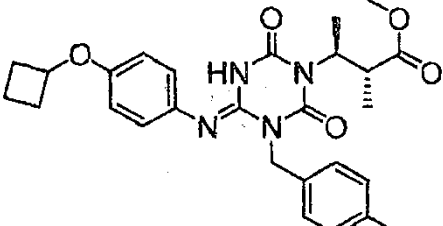
[Tabla 277]

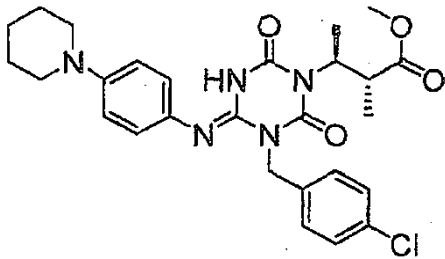
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1366	2,46	515	2
	I-1367	2,40	495	2
	I-1368	1,65	536	2
	I-1369	1,69	530	2
	I-1370	2,93	519	3

[Tabla 278]

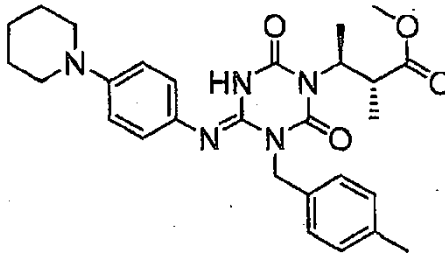
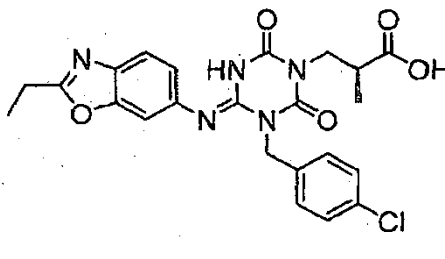
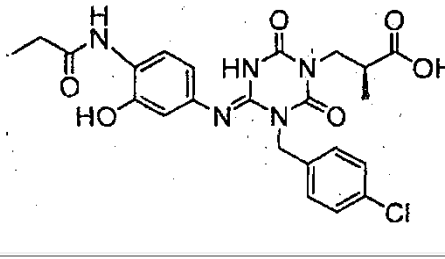
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1371	2,86	499	3
	I-1372	2,69	505	3
	I-1373	2,62	485	3
	I-1374	1,43	522	2
	I-1375	1,84	550	2

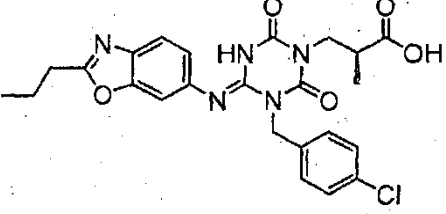
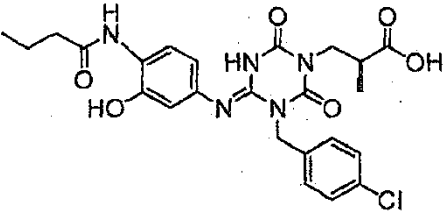
[Tabla 279]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1376	1,84	550	2
	I-1377	1,98	536	2
	I-1378	2,40	513	2
	I-1379	2,34	493	2
	I-1380	1,65	526	2

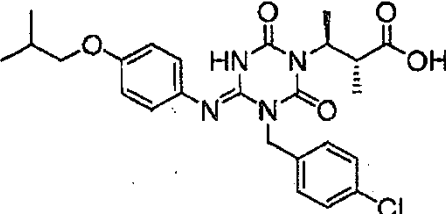
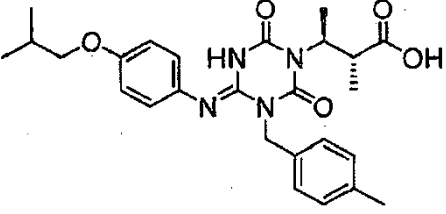
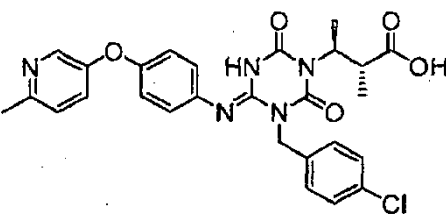
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

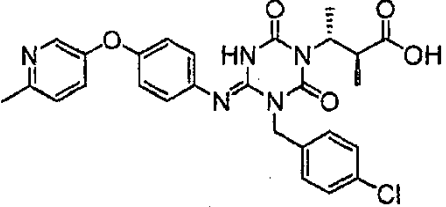
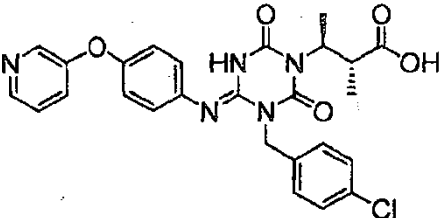
[Tabla 280]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1381	1,58	506	2
	I-1382	1,77	484	2
	I-1383	1,51	502	2
	I-1384	1,94	498	2

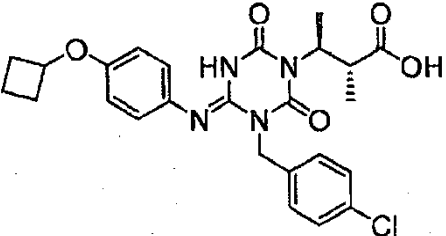
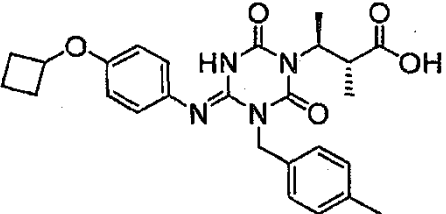
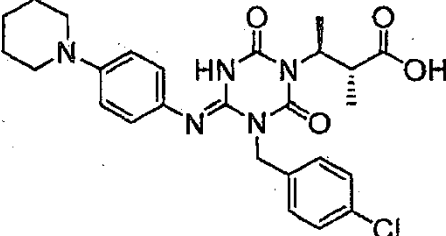
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1385	1,65	516	2

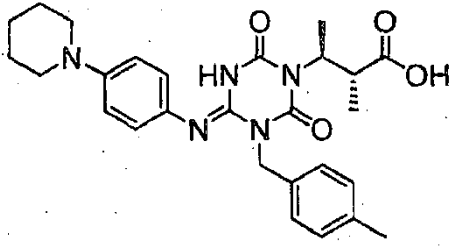
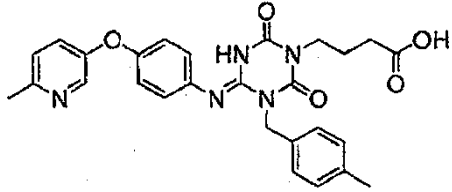
[Tabla 281]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1386	2,24	501	2
	I-1387	2,18	481	2
	I-1388	1,55	536	2

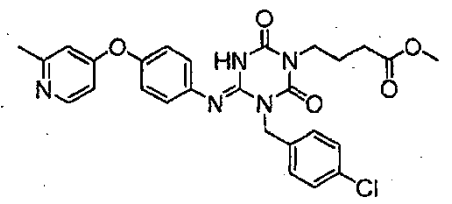
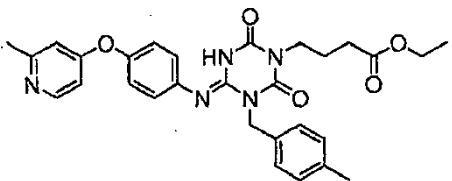
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1389	1,56	536	2
	I-1390	1,67	522	2

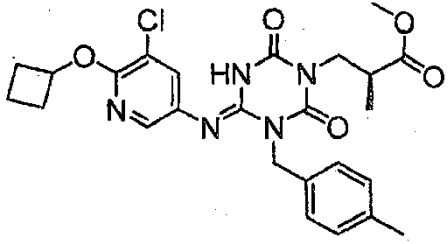
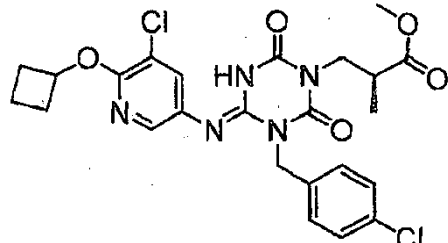
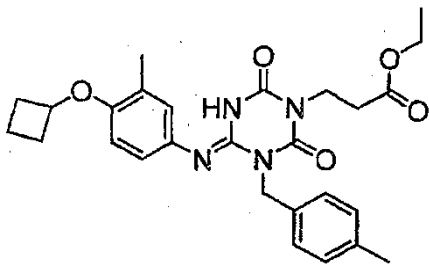
[Tabla 282]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1391	2,12	499	2
	I-1392	2,06	479	2
	I-1393	1,40	512	2

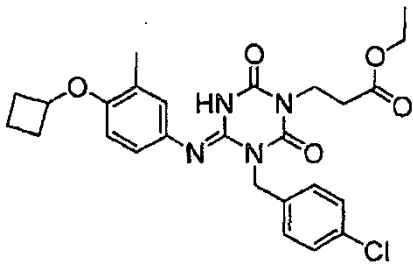
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1394	1,31	492	2
	I-1395	1,34	502	2

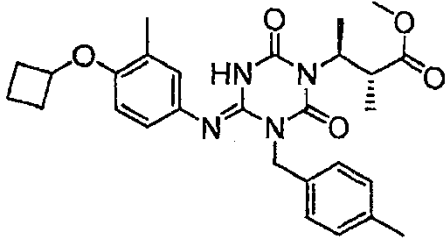
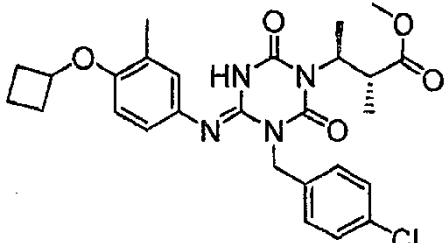
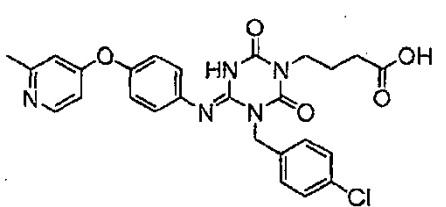
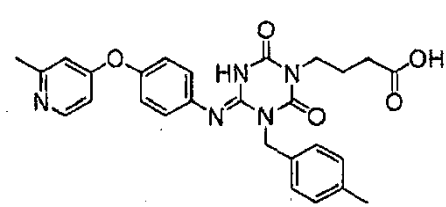
[Tabla 283]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1396	1,51	536	2
	I-1397	1,55	530	2
	I-1398	2,46	514	2

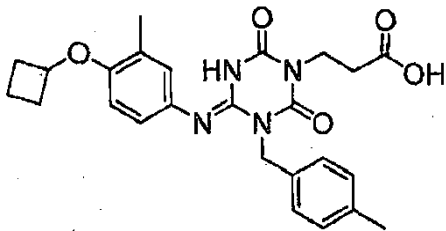
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1399	2,54	534	2
	I-1400	2,58	493	3

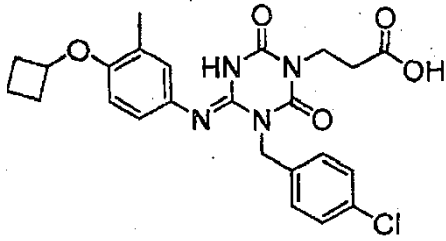
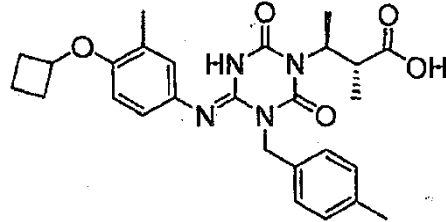
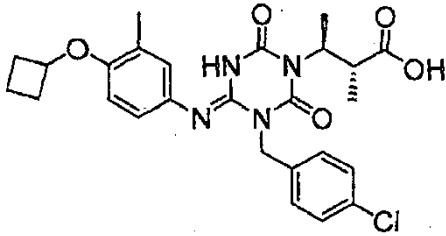
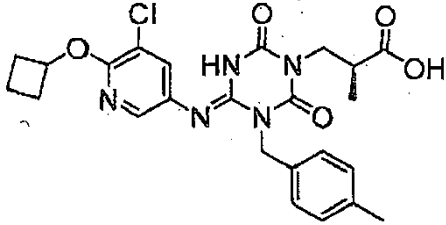
[Tabla 284]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1401	2,63	513	3
	I-1402	2,69	507	3

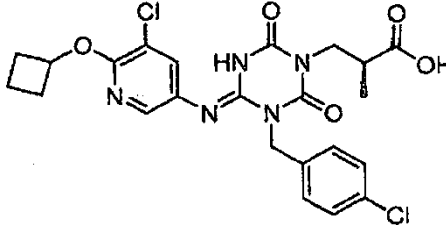
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1403	2,74	527	3
	I-1404	1,30	522	2
	I-1405	1,24	502	2

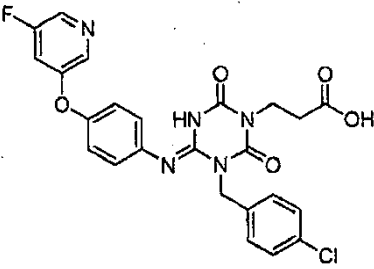
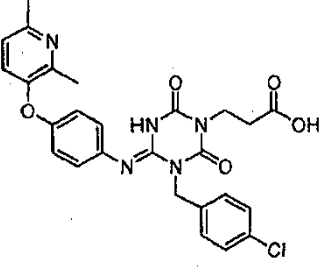
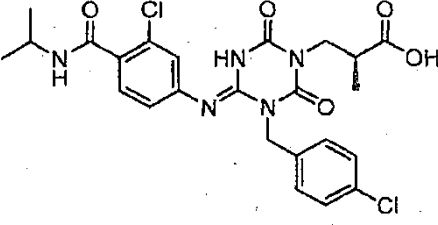
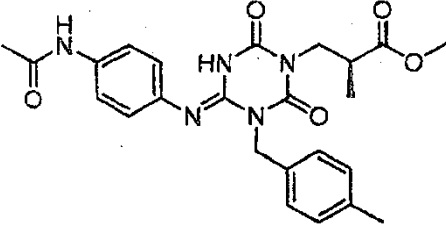
[Tabla 285]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1406	2,06	465	2
	I-1407	2,11	485	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1408	2,22	493	2
	I-1409	2,28	513	2
	I-1410	2,21	500	2

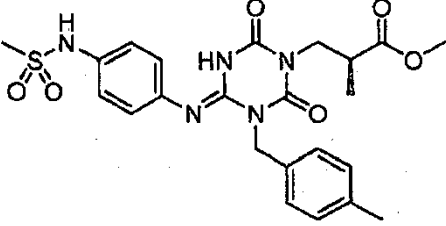
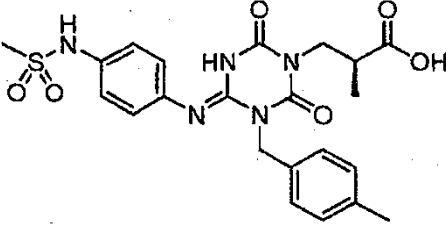
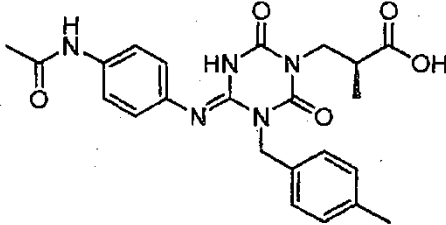
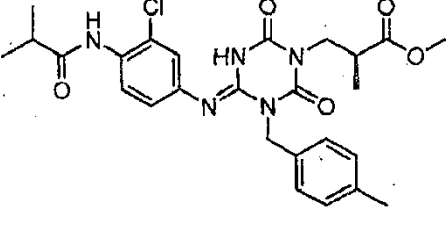
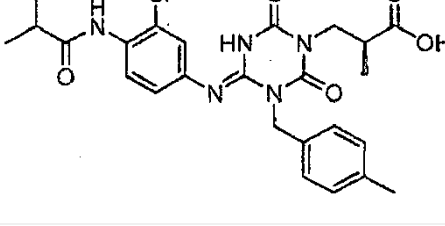
[Tabla 286]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1411	2,29	520	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1412	1,82	512	2
	I-1413	1,33	522	2
	I-1414	2,01	534	3
	I-1415	1,79	466	3

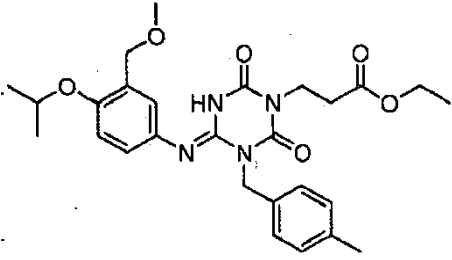
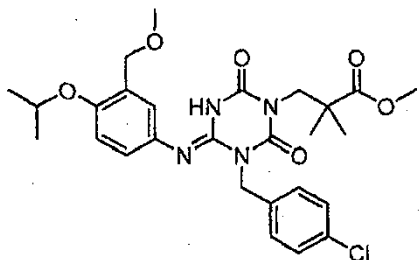
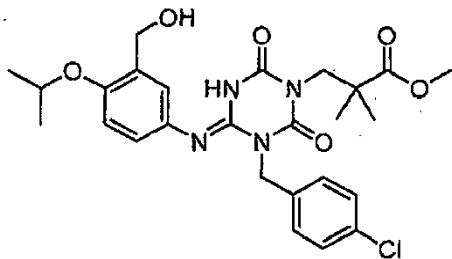
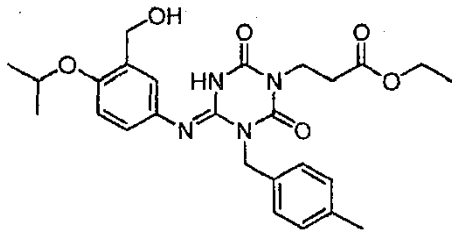
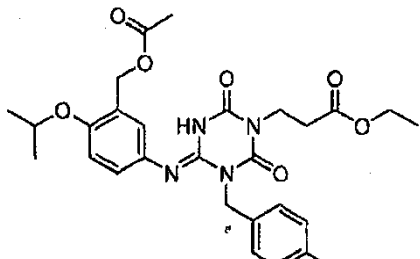
[Tabla 287]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1416	1,87	502	3

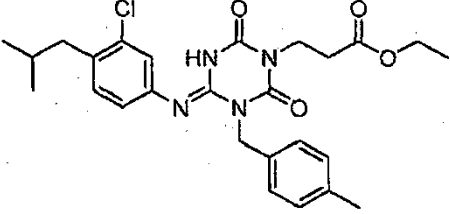
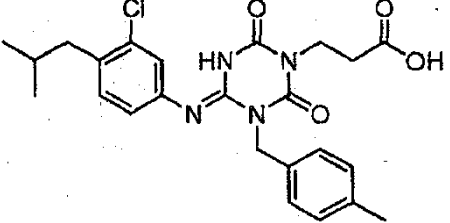
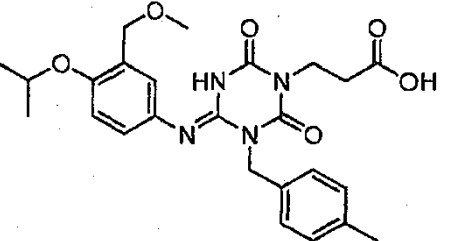
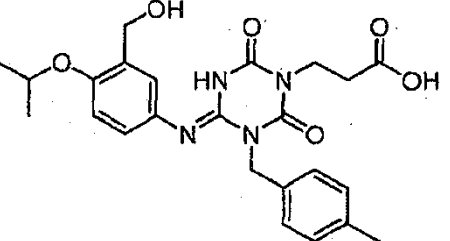
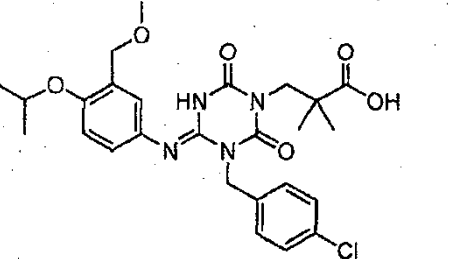
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1417	1,63	488	3
	I-1418	1,55	452	3
	I-1419	2,26	528	3
	I-1420	2,01	514	3

[Tabla 288]

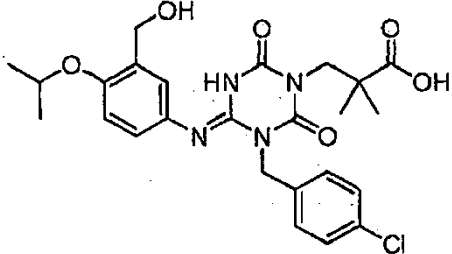
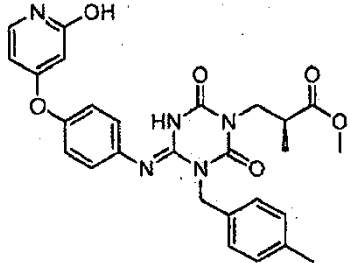
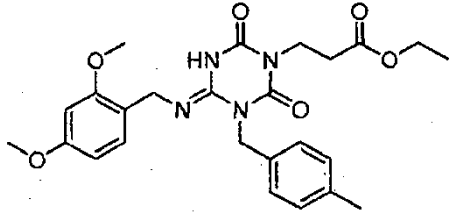
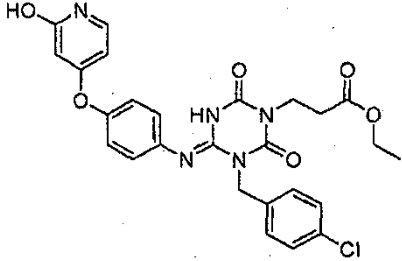
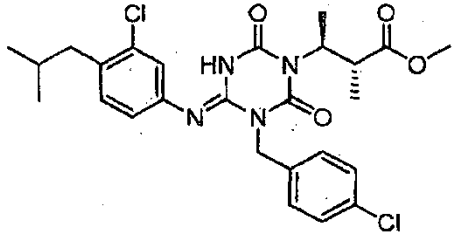
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1421	2,19	511	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1422	2,34	545	2
	I-1423	2,05	531	2
	I-1424	1,91	497	2
	I-1425	2,17	539	2

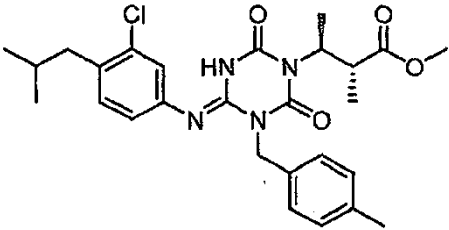
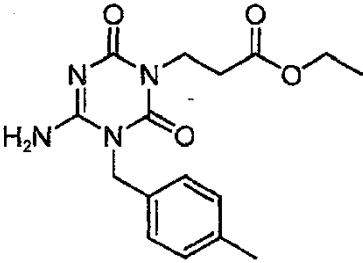
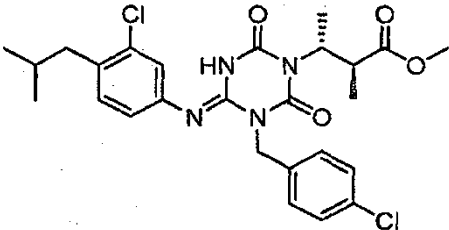
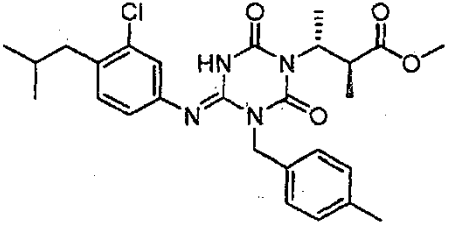
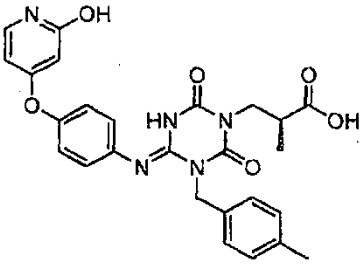
[Tabla 289]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1426	2,87	499	3
	I-1427	2,55	471	3
	I-1428	1,86	483	2
	I-1429	1,59	469	2
	I-1430	2,06	531	2

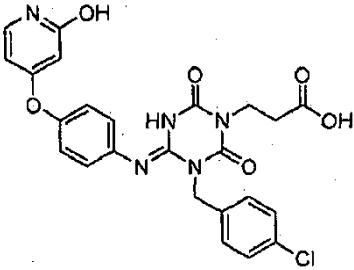
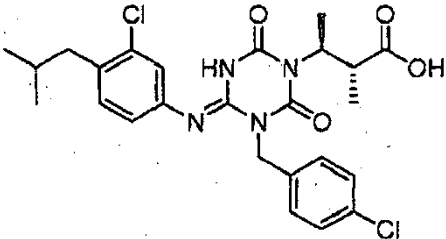
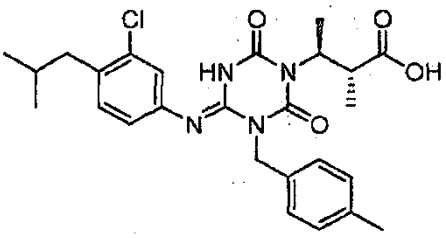
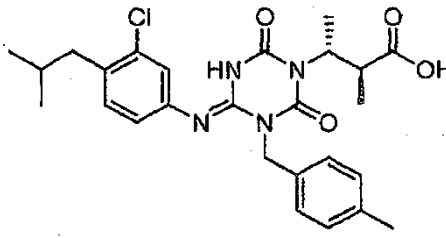
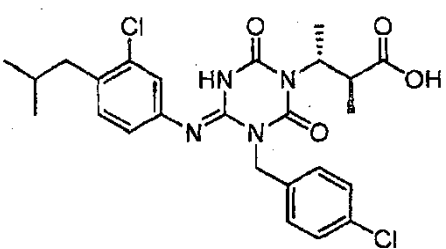
[Tabla 290]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1431	1,80	517	2
	I-1432	1,66	518	2
	I-1433	1,94	483	2
	I-1434	1,76	538	2
	I-1435	2,86	533	2

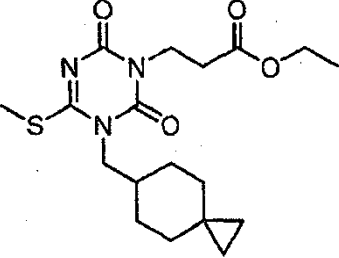
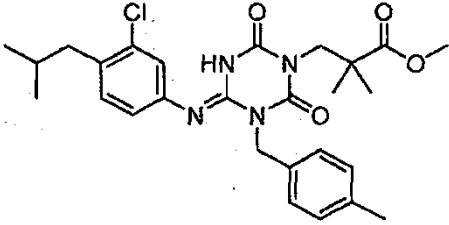
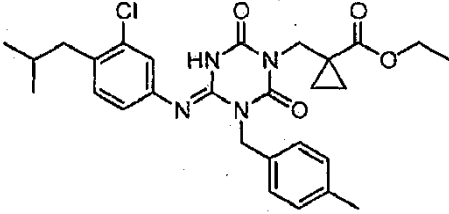
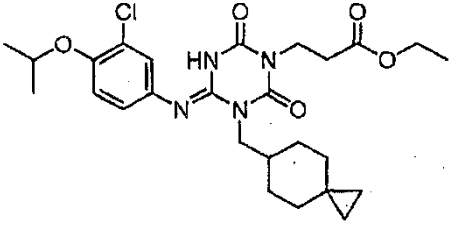
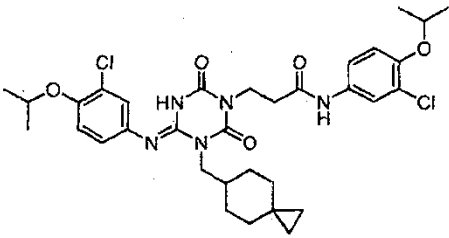
[Tabla 291]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1436	2,77	513	2
	I-1437	1,39	333	2
	I-1438	2,84	533	2
	I-1439	2,78	513	2
	I-1440	1,47	504	2

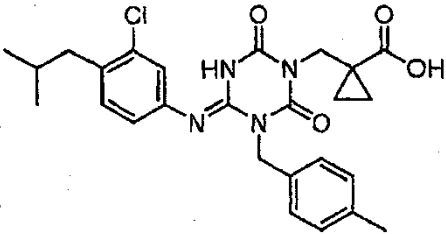
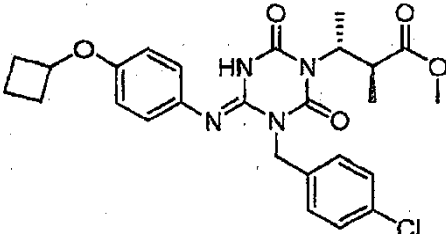
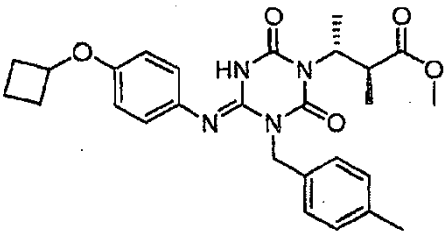
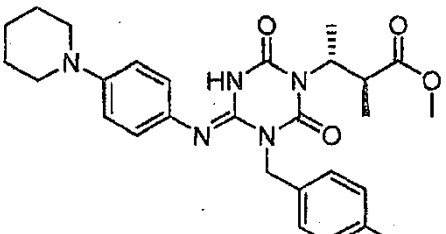
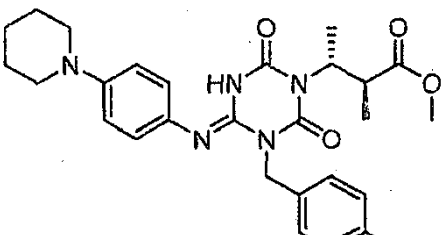
[Tabla 292]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1441	1,45	510	2
	I-1442	2,58	519	2
	I-1443	2,51	499	2
	I-1444	2,51	499	2
	I-1445	2,62	519	2

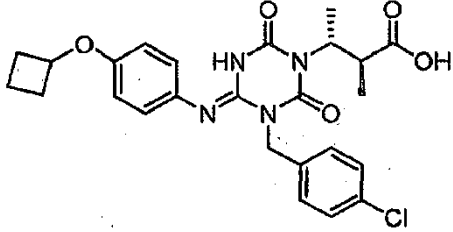
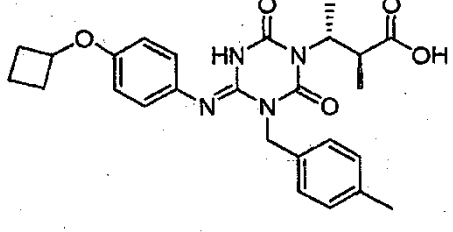
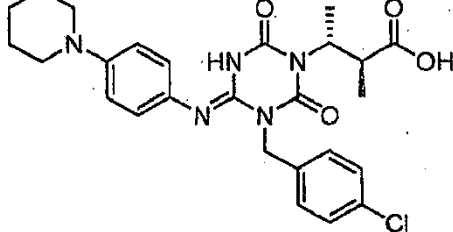
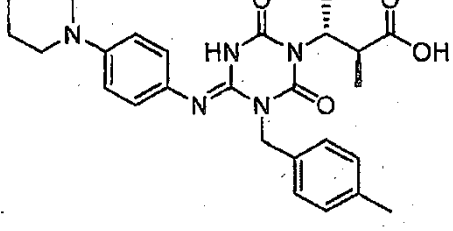
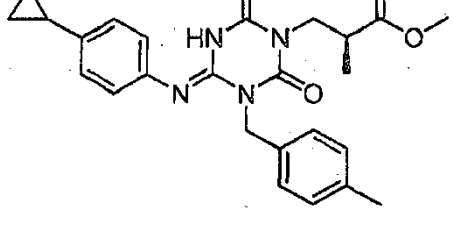
[Tabla 293]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1446	2,23	382	2
	I-1447	2,74	513	2
	I-1448	2,75	525	2
	I-1449	2,55	519	2
	I-1450	2,64	658	2

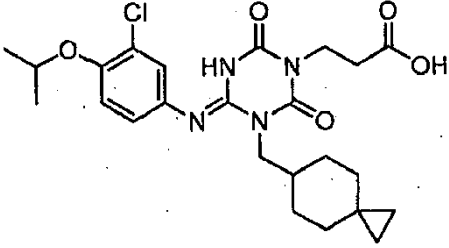
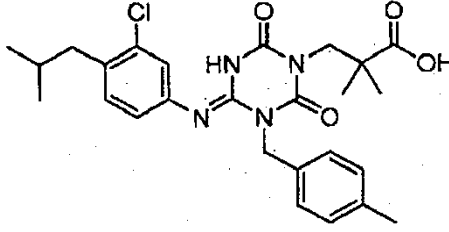
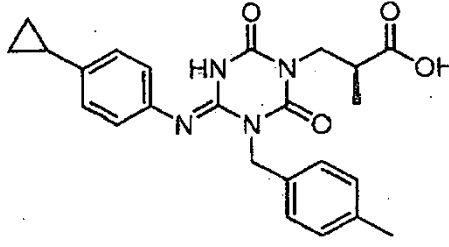
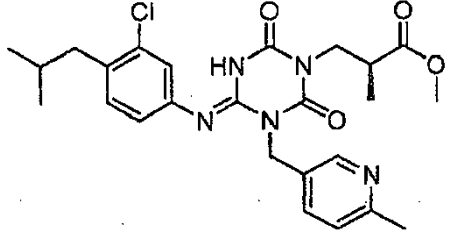
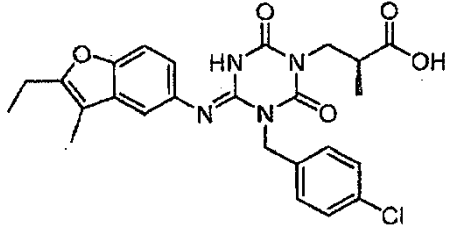
[Tabla 294]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1451	2,45	497	2
	I-1452	2,36	513	2
	I-1453	2,32	493	2
	I-1454	1,66	526	2
	I-1455	1,58	506	2

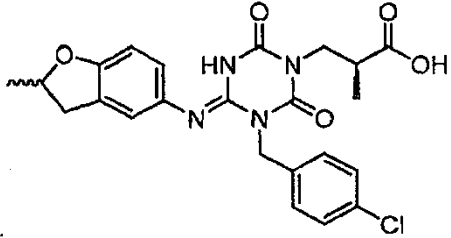
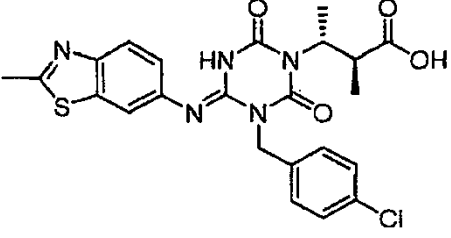
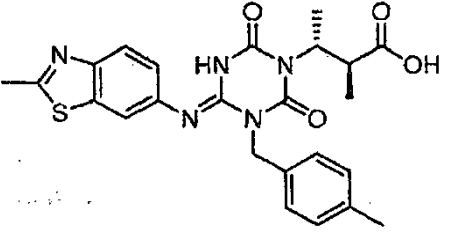
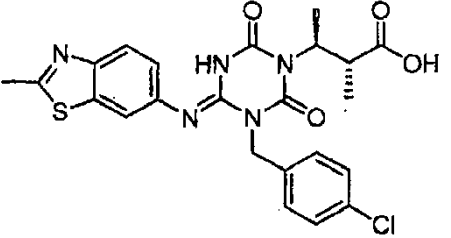
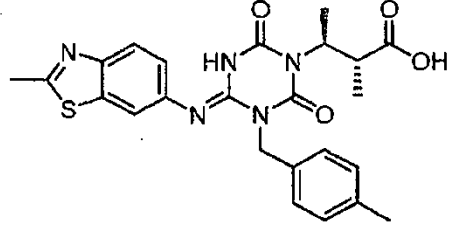
[Tabla 295]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1456	2,11	499	2
	I-1457	2,03	479	2
	I-1458	1,39	512	2
	I-1459	1,32	492	2
	I-1460	2,15	449	2

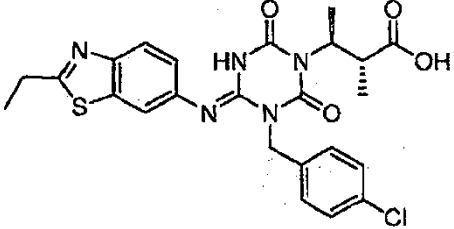
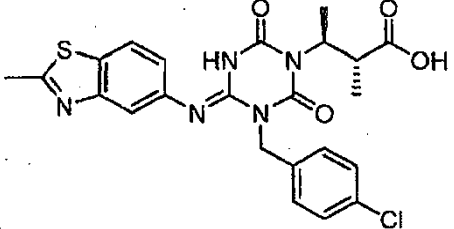
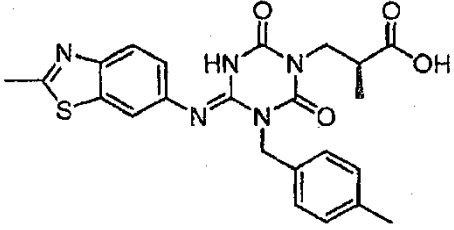
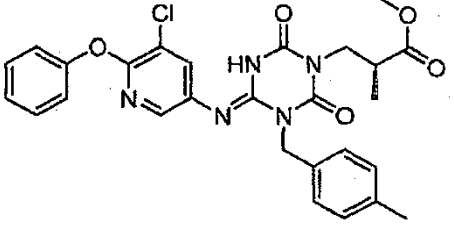
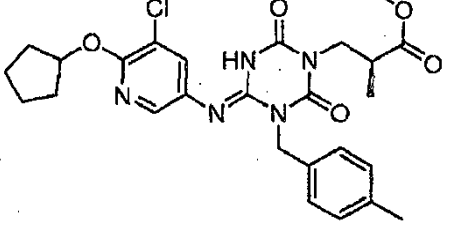
[Tabla 296]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1461	2,18	491	2
	I-1462	2,48	499	2
	I-1463	1,88	435	2
	I-1464	1,67	500	2
	I-1465	2,15	497	2

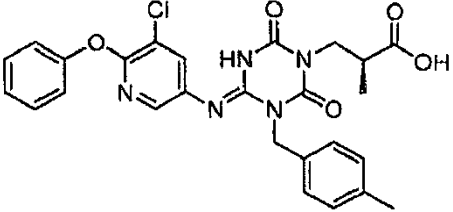
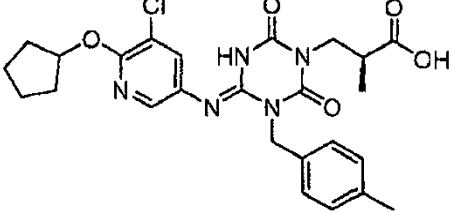
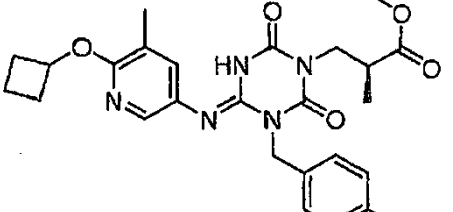
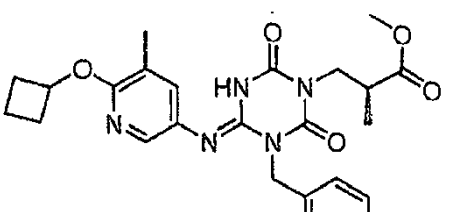
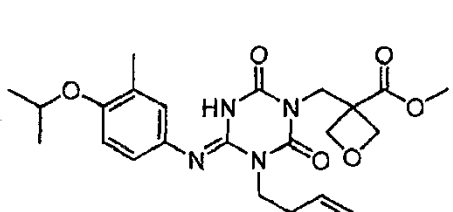
[Tabla 297]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1466	1,76	471	2
	I-1467	1,85	500	2
	I-1468	1,76	480	2
	I-1469	1,84	500	2
	I-1470	1,75	480	2

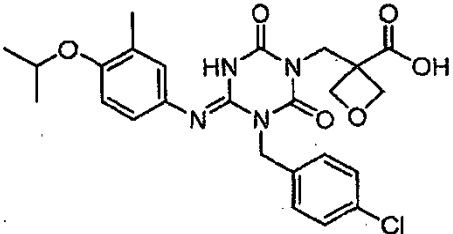
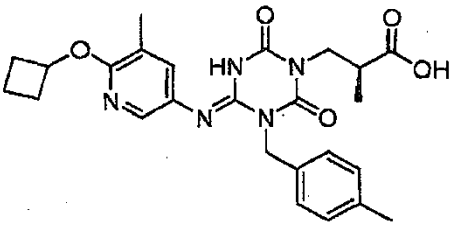
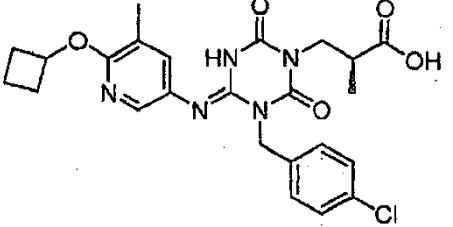
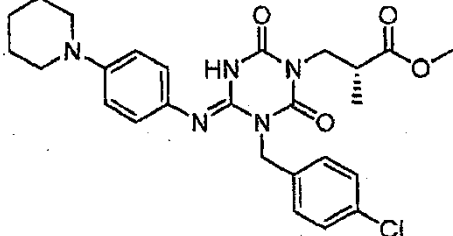
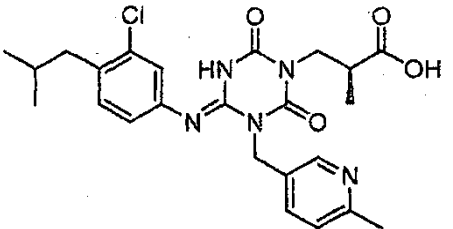
[Tabla 298]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1471	1,99	514	2
	I-1472	1,86	500	2
	I-1473	1,63	466	2
	I-1474	2,39	536	2
	I-1475	2,56	528	2

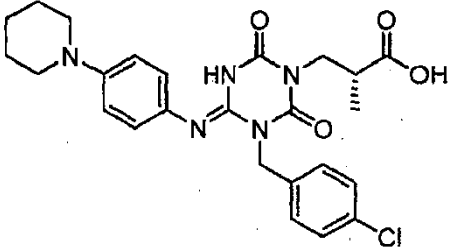
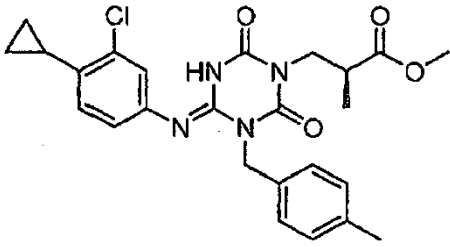
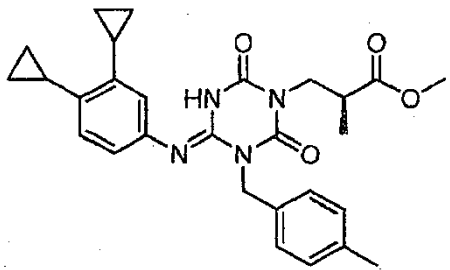
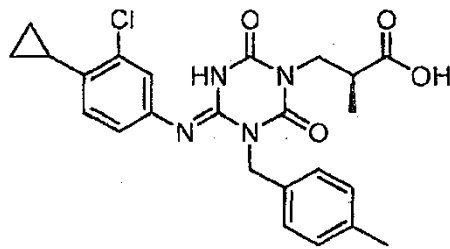
[Tabla 299]

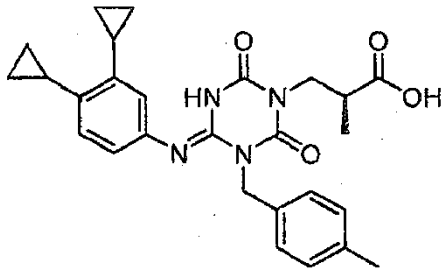
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1476	2,15	522	2
	I-1477	2,31	514	2
	I-1478	2,28	494	2
	I-1479	2,33	514	2
	I-1480	2,18	529	2

[Tabla 300]

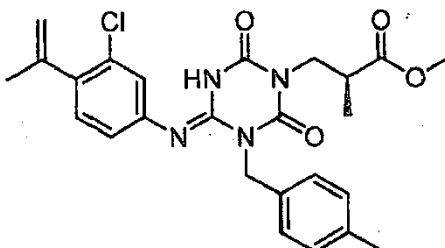
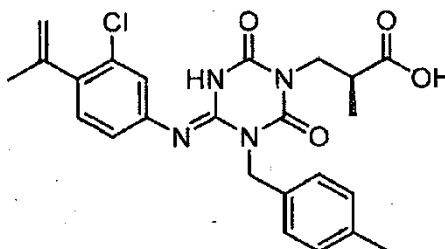
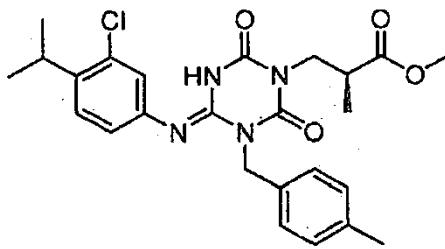
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1481	1,94	515	2
	I-1482	2,03	480	2
	I-1483	2,08	500	2
	I-1484	1,50	512	2
	I-1485	1,49	486	2

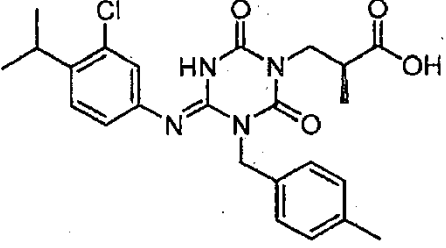
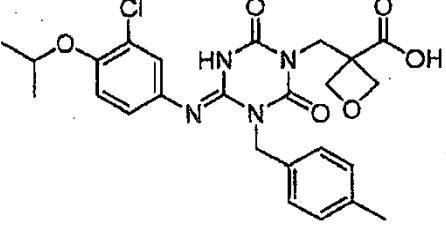
[Tabla 301]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1486	1,31	498	2
	I-1487	2,40	483	2
	I-1488	2,36	489	2
	I-1489	2,13	469	2
	I-1490	2,14	475	2

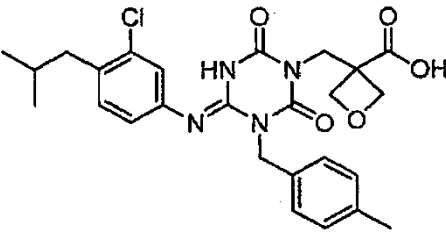
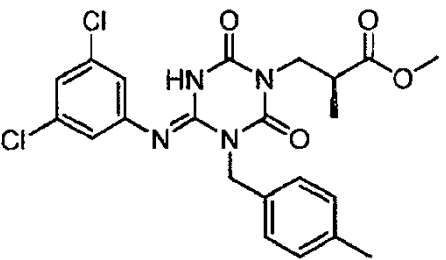
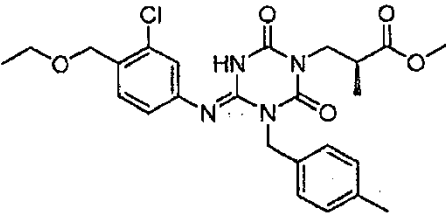
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

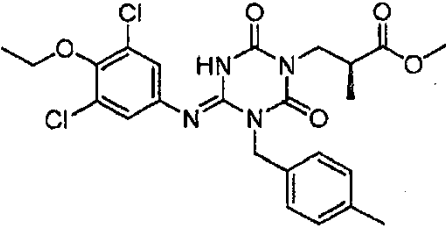
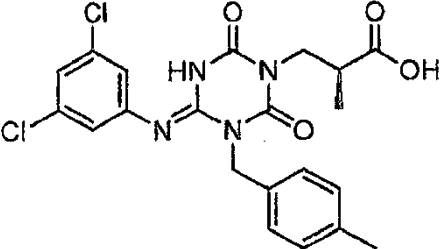
[Tabla 302]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1491	2,44	483	2
	I-1492	2,19	469	2
	I-1493	2,48	485	2
	I-1494	2,25	471	2

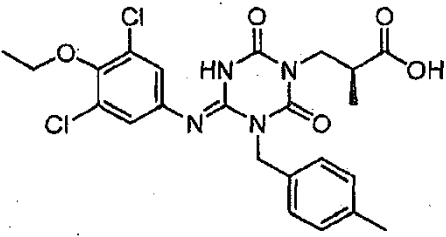
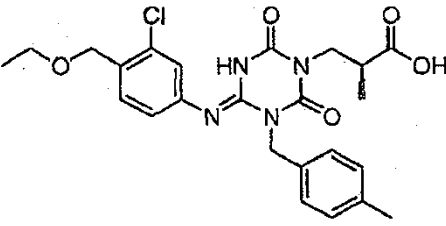
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1495	1,91	515	2

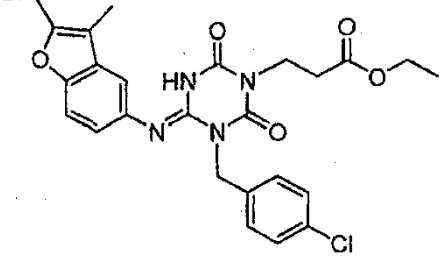
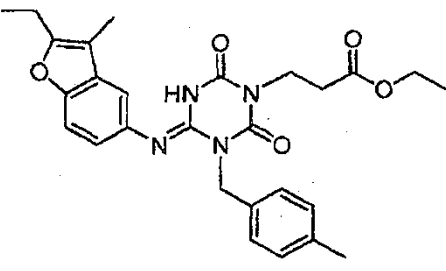
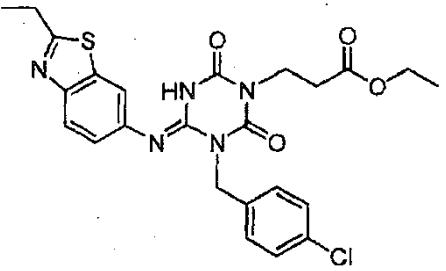
[Tabla 303]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1496	2,26	513	2
	I-1497	2,50	477	2
	I-1498	2,28	501	2
	I-1499	2,51	521	2

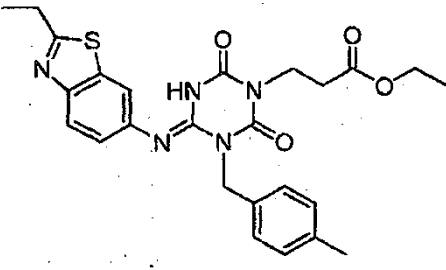
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1500	2,24	463	2

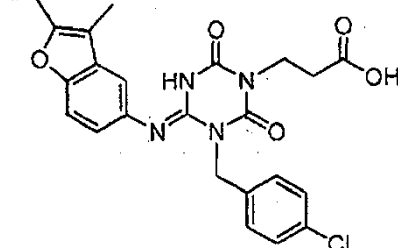
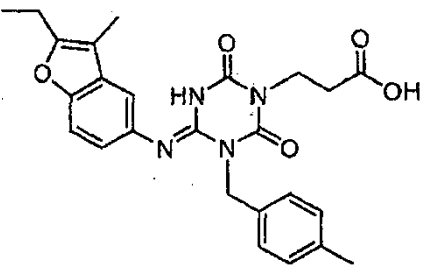
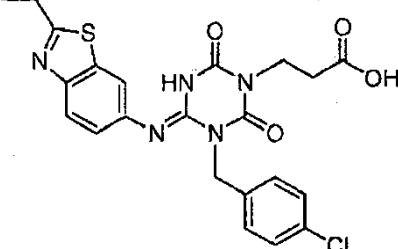
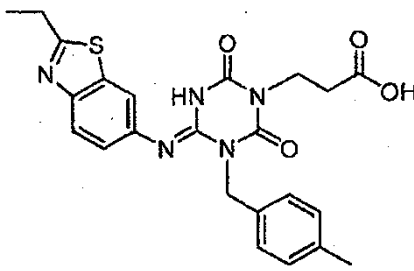
[Tabla 304]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1501	2,29	507	2
	I-1502	2,02	487	2
	I-1503	2,63	511	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1504	2,56	491	3
	I-1505	2,41	514	3

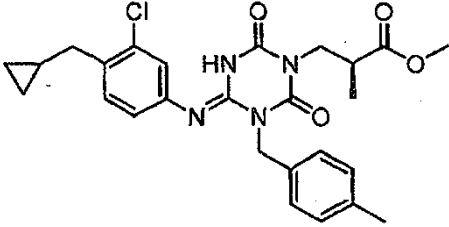
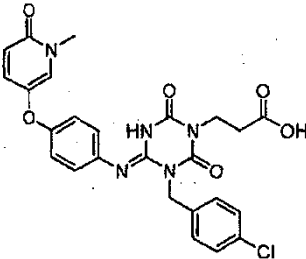
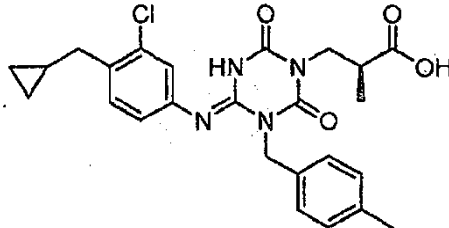
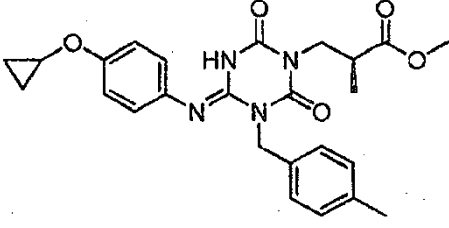
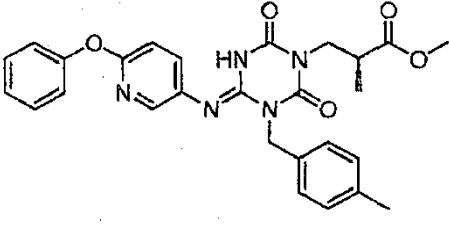
[Tabla 305]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1506	2,32	494	3
	I-1507	2,30	483	3

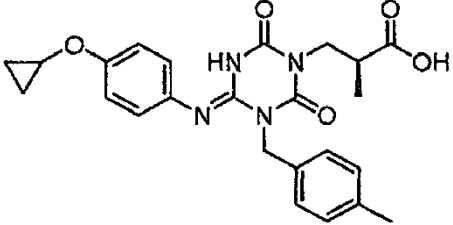
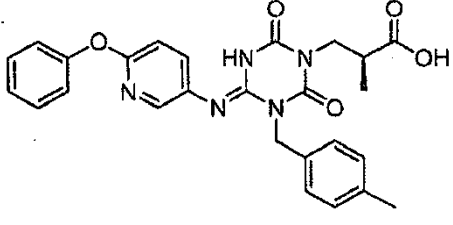
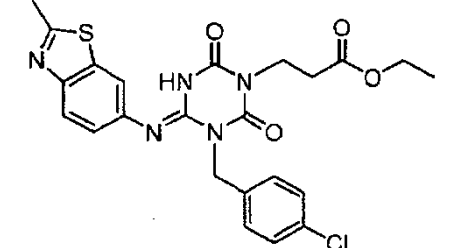
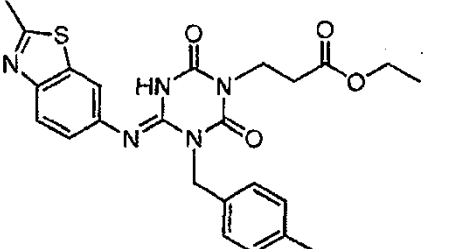
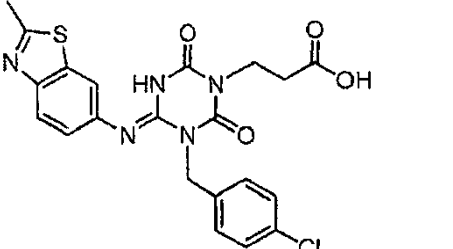
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1508	2,22	463	3
	I-1509	2,03	486	3
	I-1510	1,94	466	3

[Tabla 306]

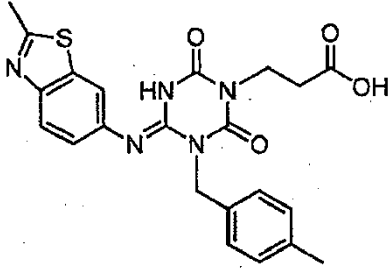
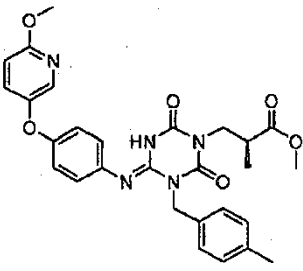
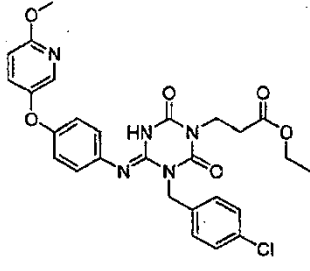
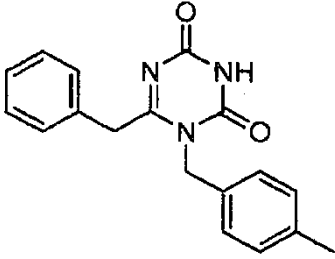
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1511	2,49	497	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1512	1,78	524	2
	I-1513	2,24	483	2
	I-1514	2,00	465	2
	I-1515	2,06	502	2

[Tabla 307]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1516	1,76	451	2
	I-1517	1,84	488	2
	I-1518	2,27	500	3
	I-1519	2,17	480	3
	I-1520	1,92	472	3

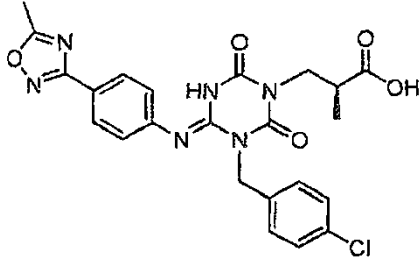
[Tabla 308]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1521	1,84	452	3
	I-1522	2,42	532	3
	I-1523	2,51	552	3
	I-1524	1,67	308	2
	I-1525	2,05	428	2

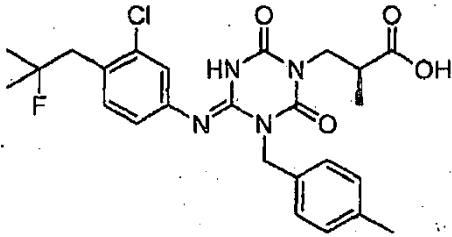
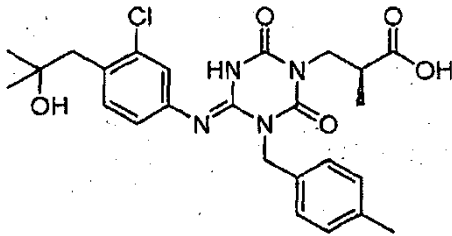
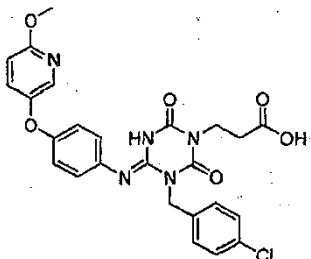
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método

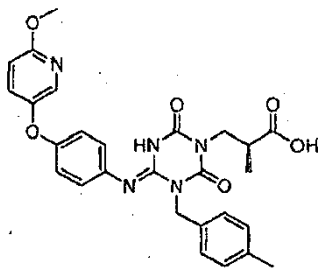
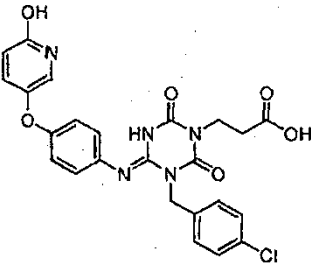
[Tabla 309]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1526	2,20	496	2
	I-1527	2,32	515	3
	I-1528	2,67	517	3
	I-1529	2,35	511	3

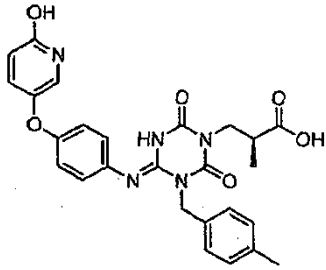
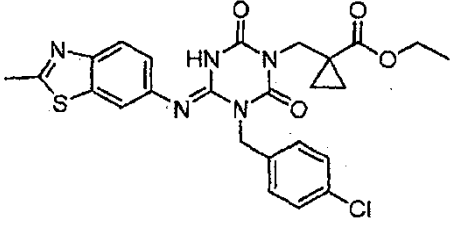
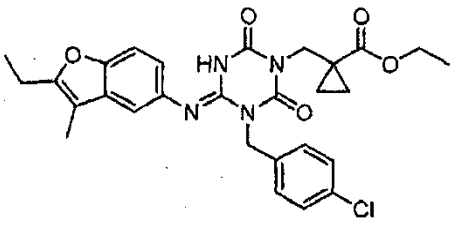
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1530	2,07	497	3

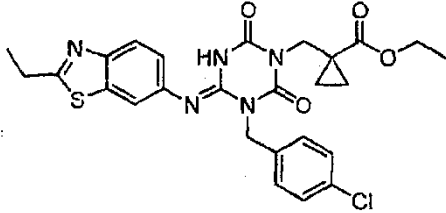
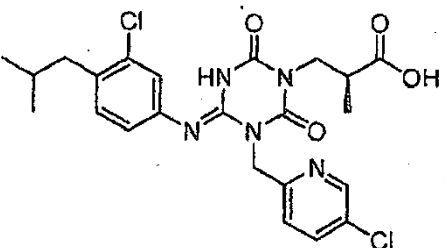
[Tabla 310]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1531	2,41	503	3
	I-1532	2,05	501	3
	I-1533	1,84	524	2
	I-1534	1,85	518	2

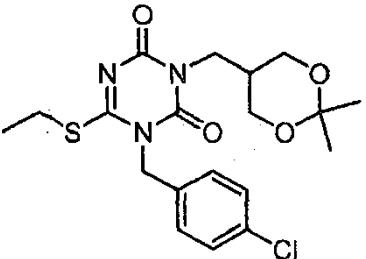
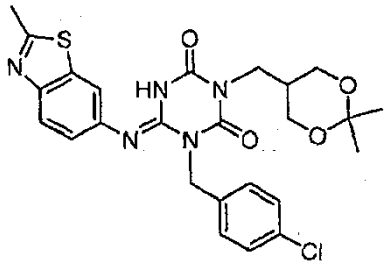
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1535	1,38	510	2

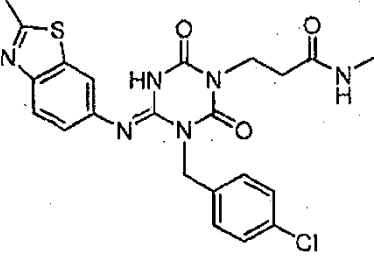
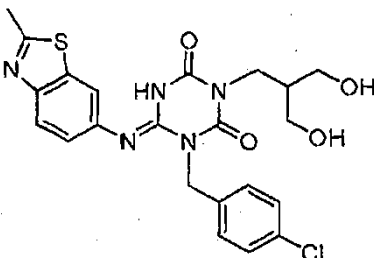
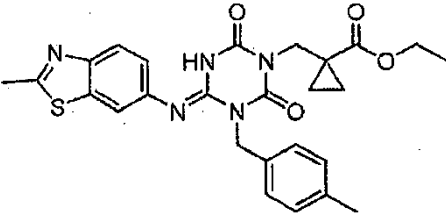
[Tabla 311]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1536	1,36	504	2
	I-1537	2,44	526	3
	I-1538	2,78	537	3

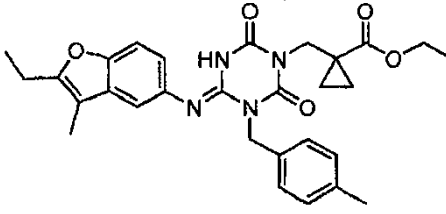
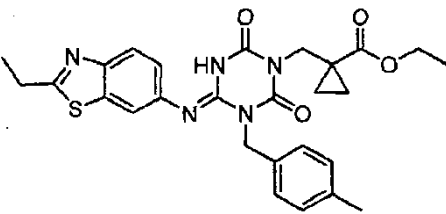
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1539	2,58	540	3
	I-1540	2,11	506	2

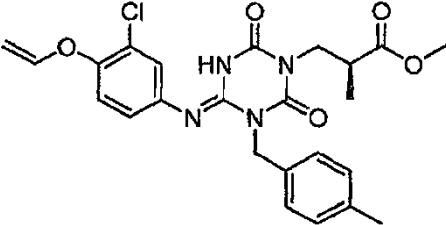
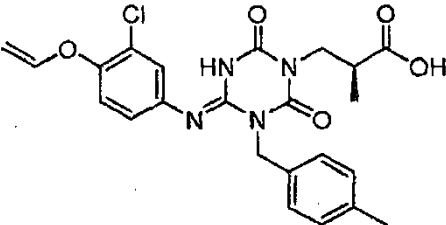
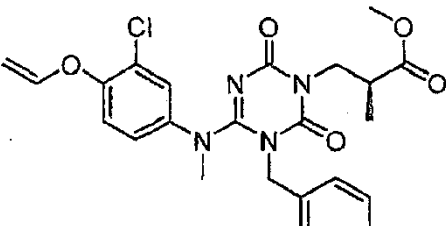
[Tabla 312]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1541	1,84	426	2
	I-1542	1,81	528	2
	I-1543	1,80	485	3

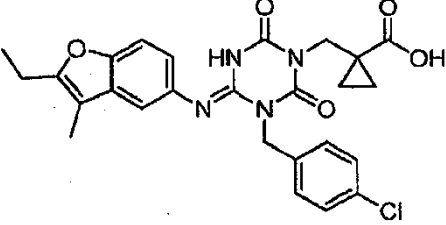
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1544	1,75	488	3
	I-1545	2,34	506	3

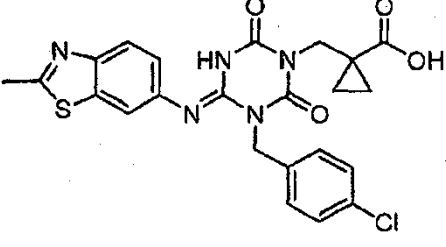
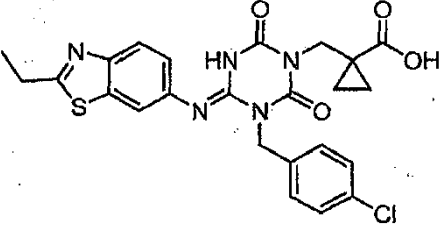
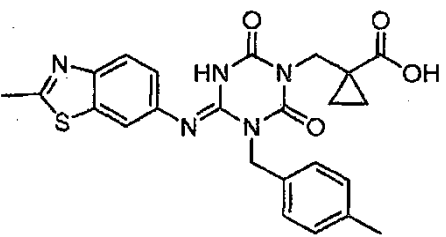
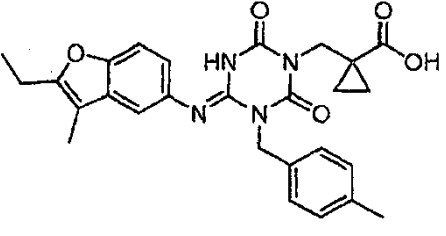
[Tabla 313]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1546	2,71	517	3
	I-1547	2,49	520	3

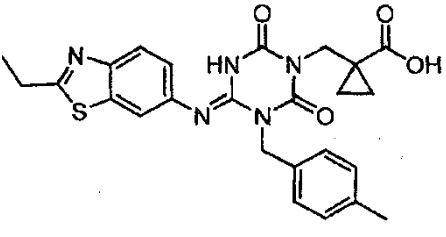
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1548	2,07	485	2
	I-1549	1,86	471	2
	I-1550	2,02	499	2

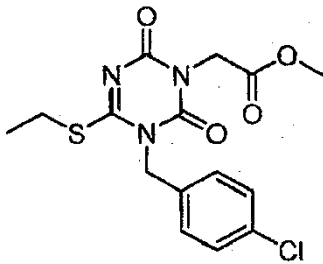
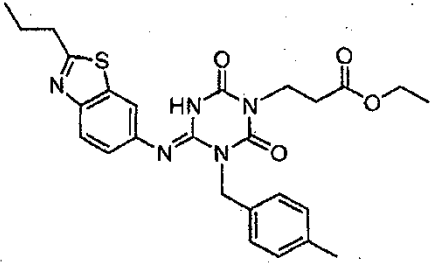
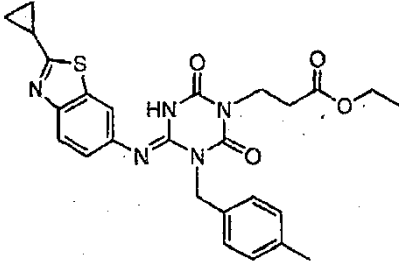
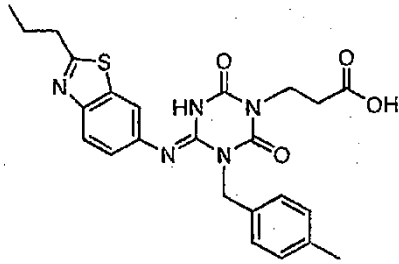
[Tabla 314]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1551	1,99	509	2
	I-1552	1,63	498	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1553	1,76	512	2
	I-1554	1,57	478	2
	I-1555	1,92	489	2

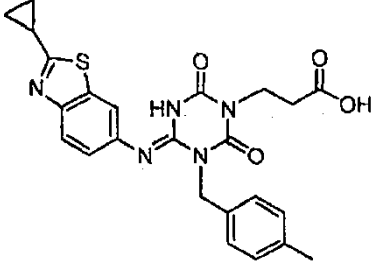
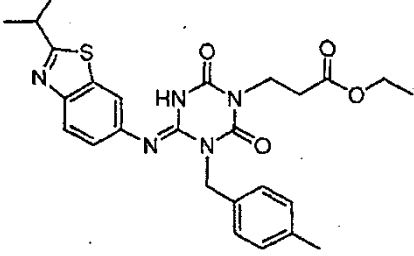
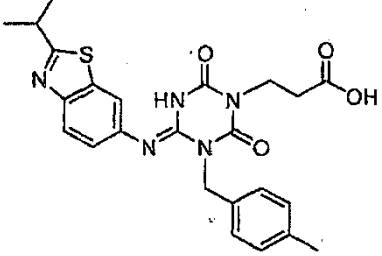
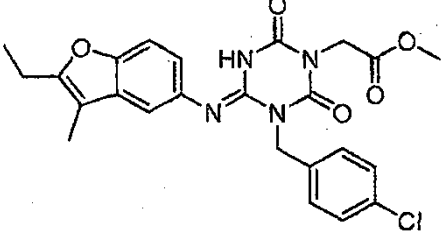
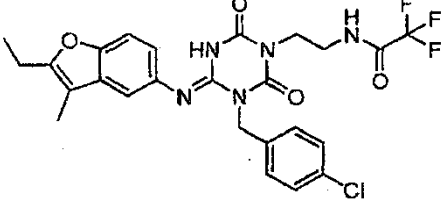
[Tabla 315]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1556	1,68	492	2
	I-1557	2,14	370	3

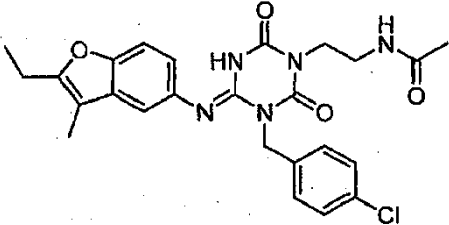
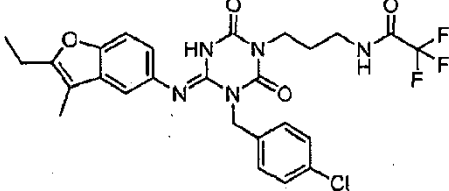
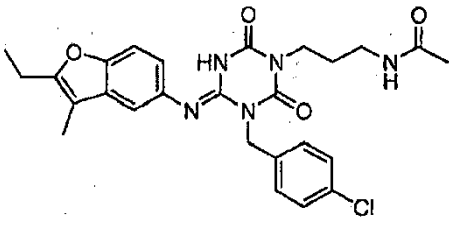
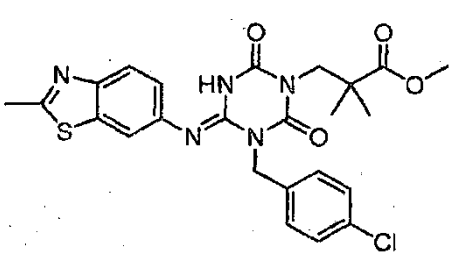
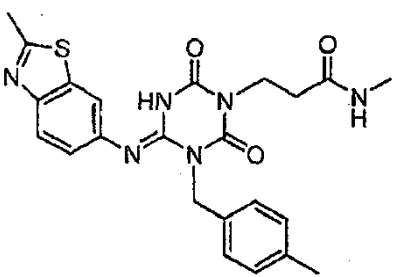
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1558	2,42	508	3
	I-1559	2,38	506	3
	I-1560	2,10	480	3

[Tabla 316]

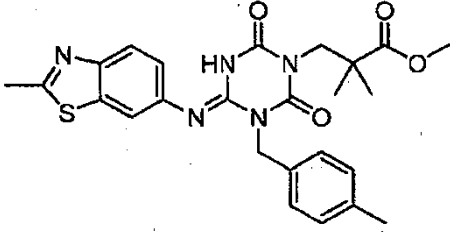
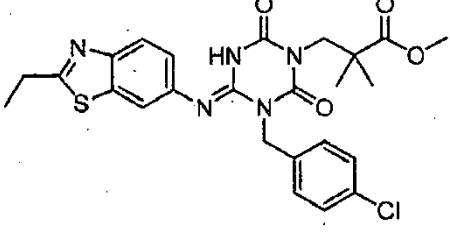
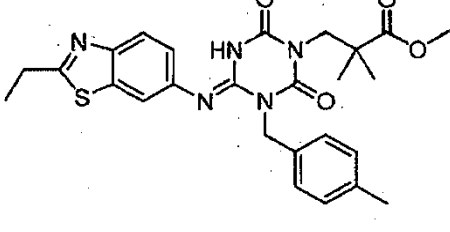
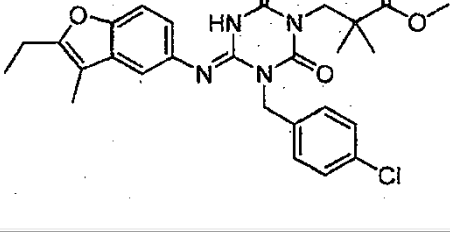
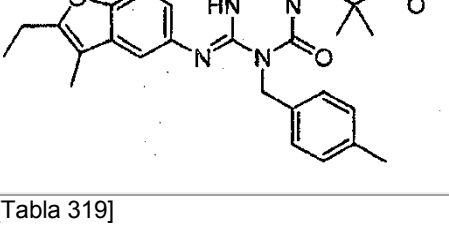
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1561	2,00	478	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1562	2,49	508	3
	I-1563	2,10	480	3
	I-1564	2,49	483	3
	I-1565	2,54	550	3

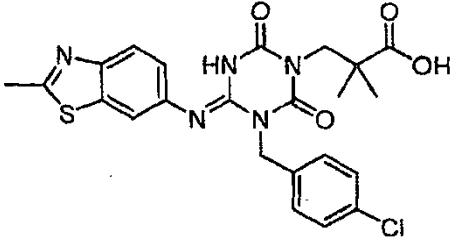
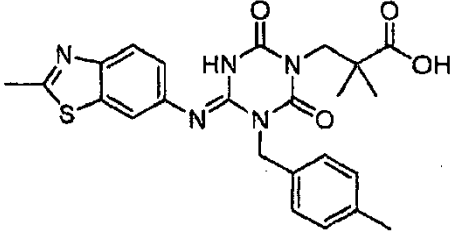
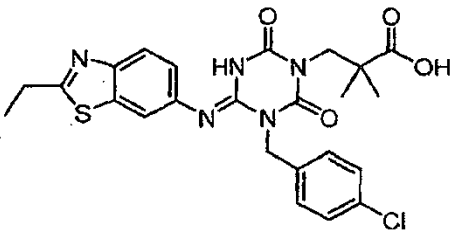
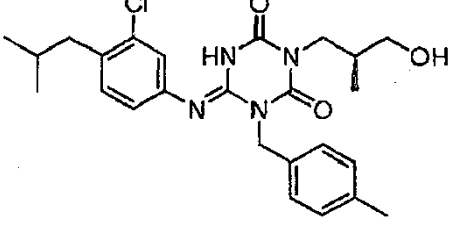
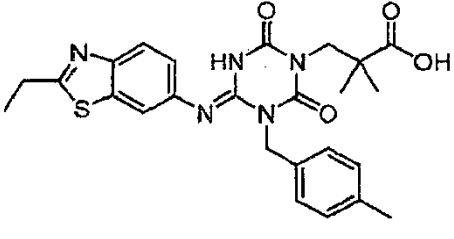
[Tabla 317]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1566	2,22	496	3
	I-1567	2,59	564	3
	I-1568	2,25	510	3
	I-1569	2,37	514	3
	I-1570	1,71	465	3

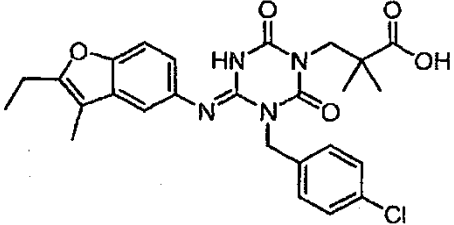
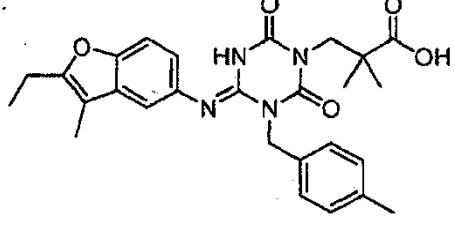
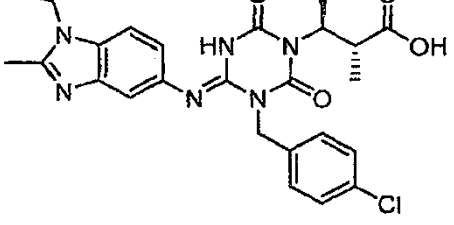
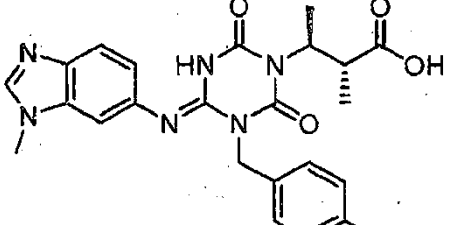
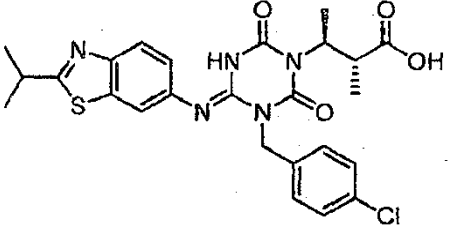
[Tabla 318]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1571	2,28	494	3
	I-1572	2,52	528	3
	I-1573	2,43	508	3
	I-1574	2,73	525	3
	I-1575	2,66	505	3

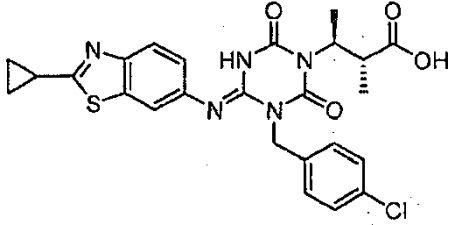
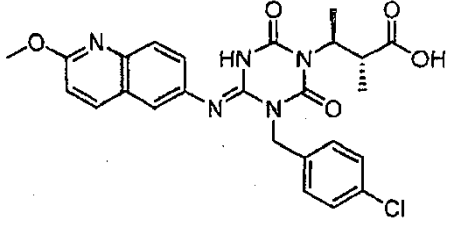
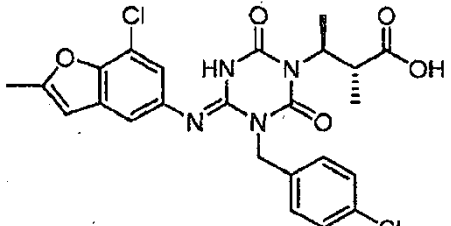
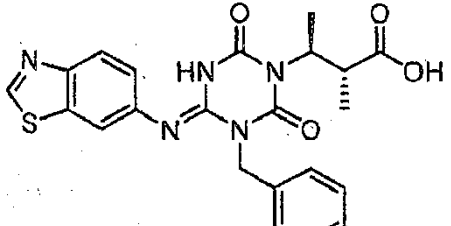
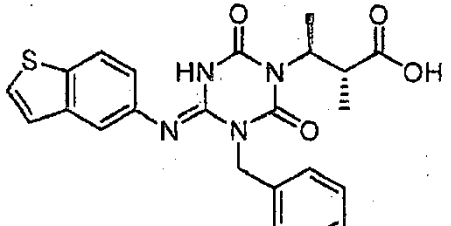
[Tabla 319]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1576	2,06	500	3
	I-1577	1,98	480	3
	I-1578	2,21	514	3
	I-1579	2,70	471	3
	I-1580	2,21	494	3

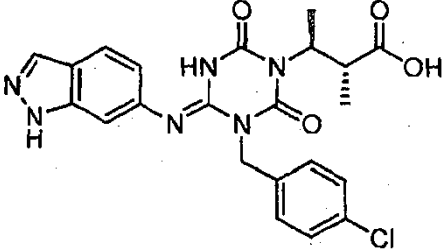
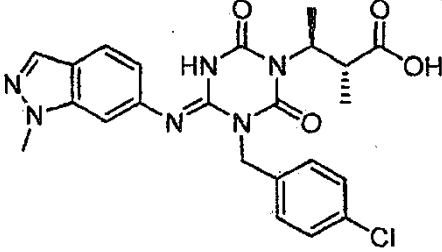
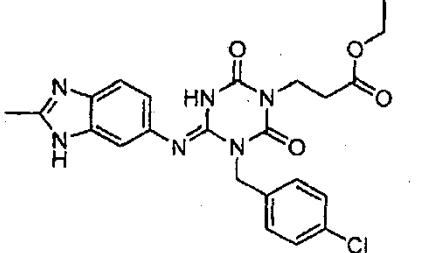
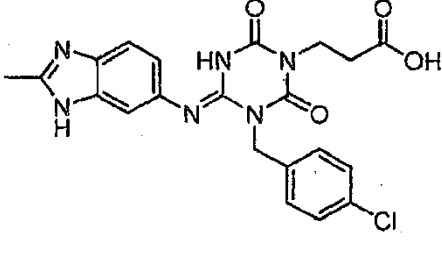
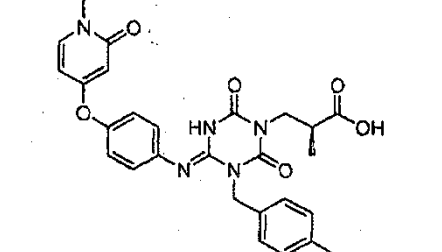
[Tabla 320]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1581	2,45	511	3
	I-1582	2,38	491	3
	I-1583	1,24	511	2
	I-1584	1,15	483	2
	I-1585	1,99	528	2

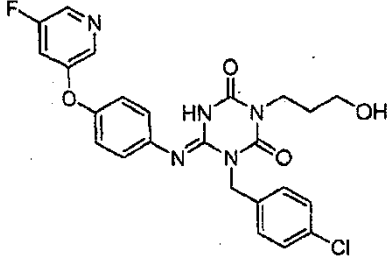
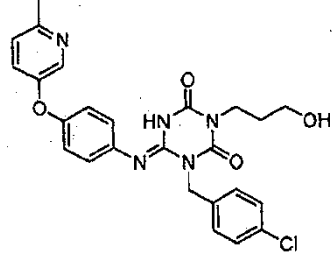
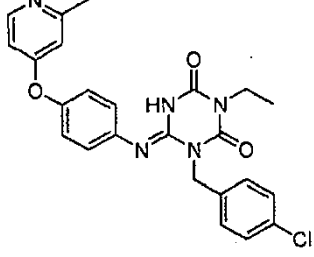
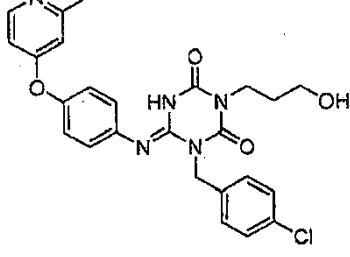
[Tabla 321]

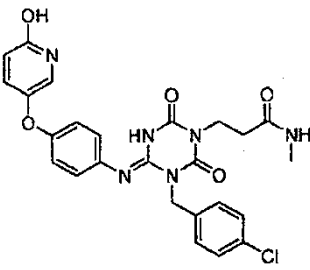
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1586	1,89	526	2
	I-1587	1,87	510	2
	I-1588	2,09	517	2
	I-1589	1,66	486	2
	I-1590	1,90	485	2

[Tabla 322]

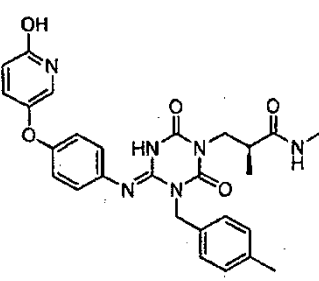
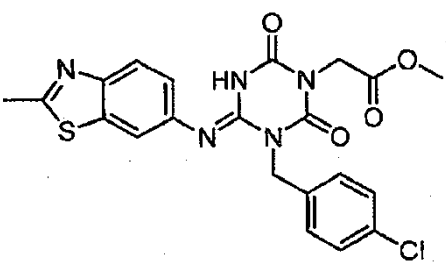
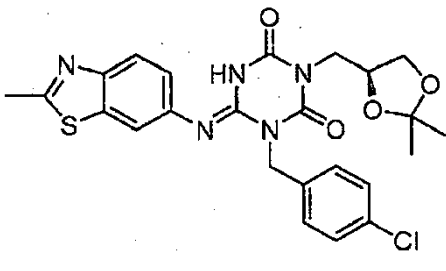
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1591	1,53	469	2
	I-1592	1,64	483	2
	I-1593	1,20	483	2
	I-1594	0,99	455	2
	I-1595	2,02	518	3

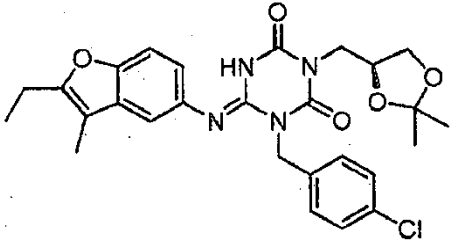
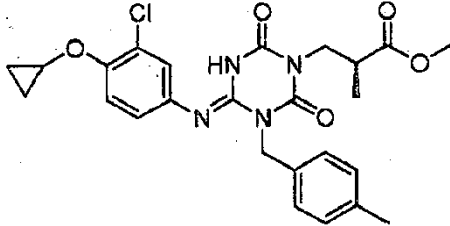
[Tabla 323]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1596	2,04	498	3
	I-1597	1,54	494	3
	I-1598	1,27	464	2
	I-1599	1,16	494	2
	I-1600	1,49	523	3

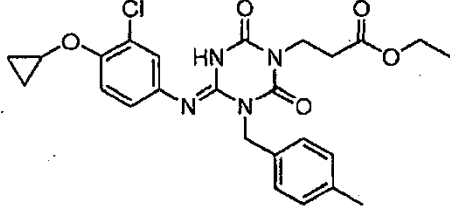
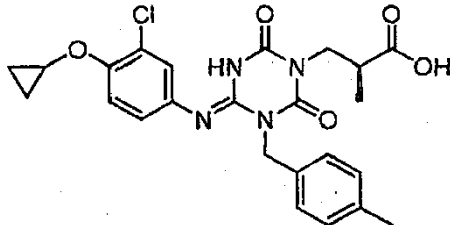
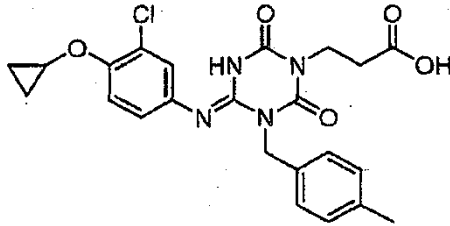
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

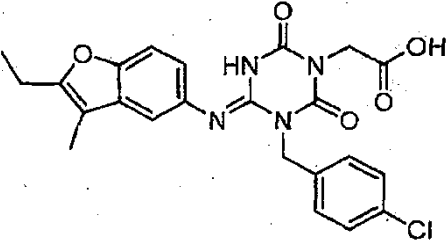
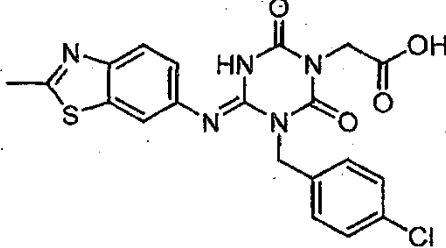
[Tabla 324]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1601	1,48	517	3
	I-1602	2,09	472	3
	I-1603	2,29	514	3
	I-1604	2,67	525	3

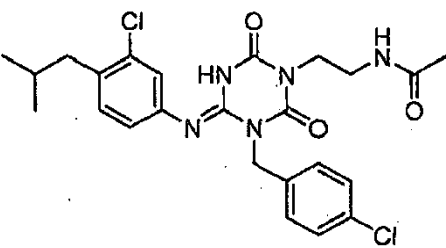
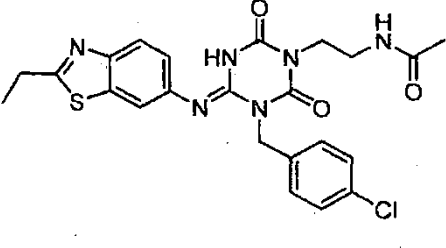
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1605	2,07	499	2

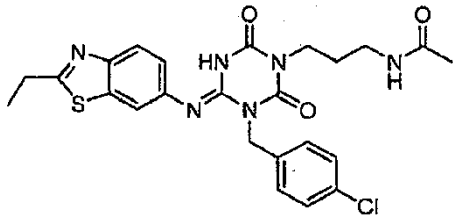
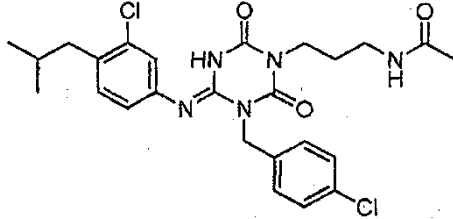
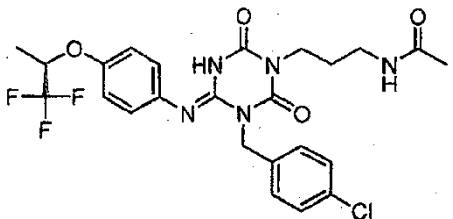
[Tabla 325]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1606	2,09	499	2
	I-1607	1,85	485	2
	I-1608	1,80	471	2

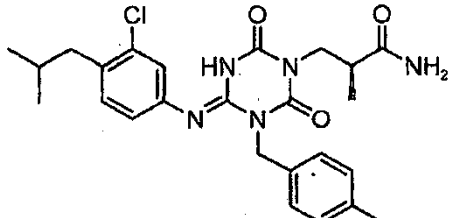
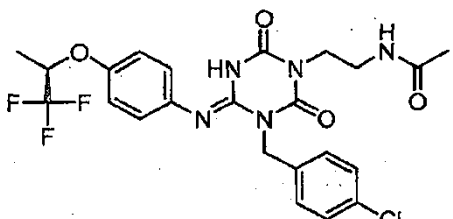
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1609	2,27	469	3
	I-1610	1,84	458	3

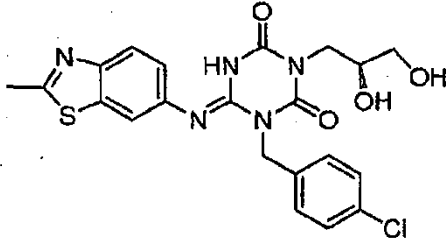
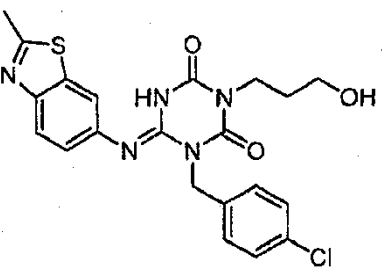
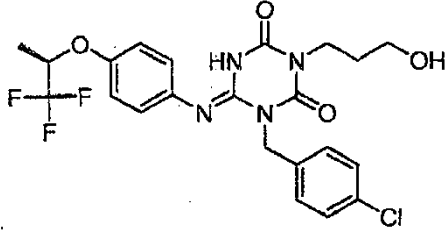
[Tabla 326]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1611	2,56	504	3
	I-1612	1,94	499	3
	I-1613	2,00	513	3

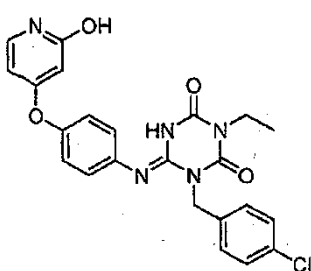
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1614	2,61	518	3
	I-1615	2,15	540	3

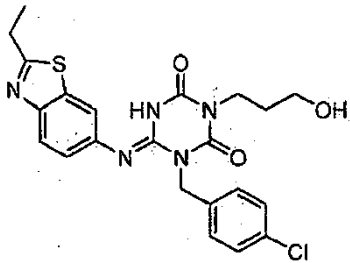
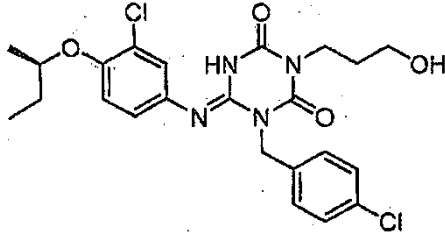
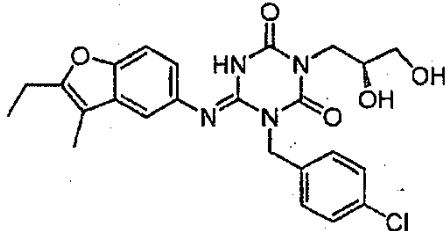
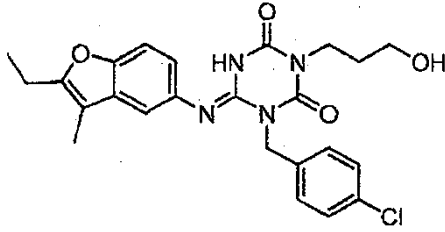
[Tabla 327]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1616	2,47	484	3
	I-1617	2,11	526	3

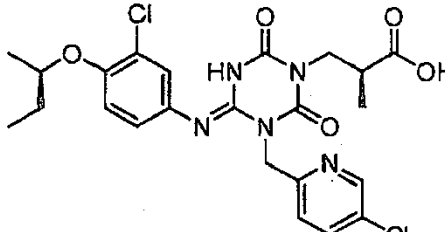
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1618	1,72	474	3
	I-1619	1,56	458	2
	I-1620	1,83	499	2

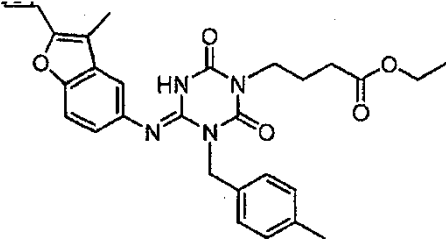
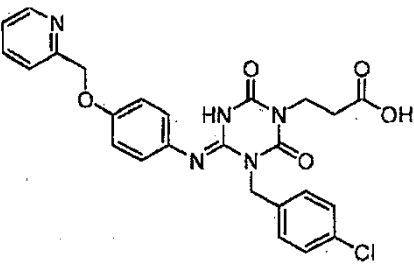
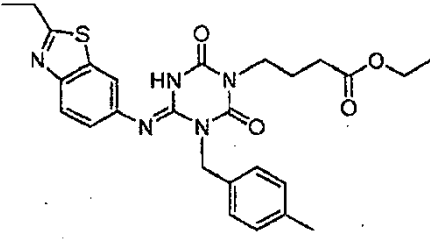
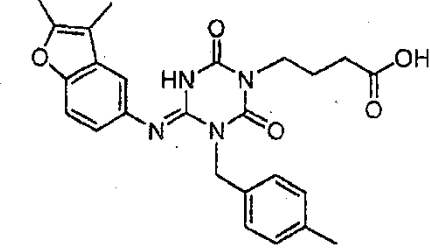
[Tabla 328]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1621	1,90	466	3
	I-1622	1,67	472	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1623	2,06	493	2
	I-1624	2,15	485	3
	I-1625	1,91	469	2

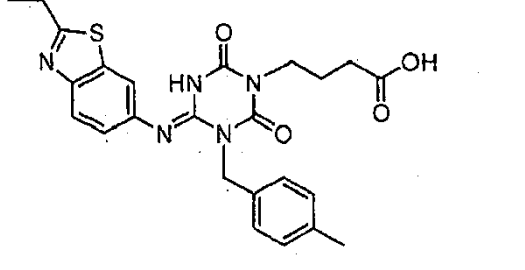
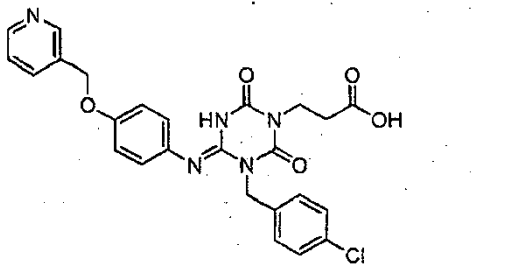
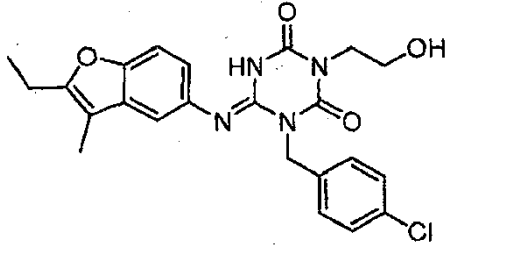
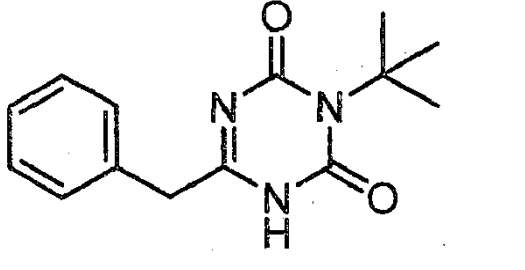
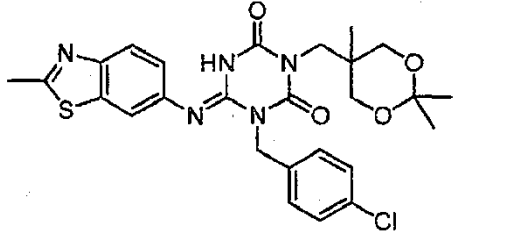
[Tabla 329]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1626	1,96	522	2

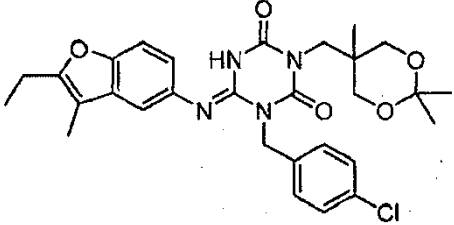
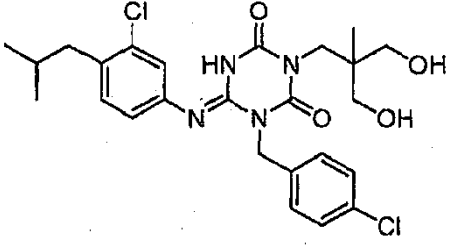
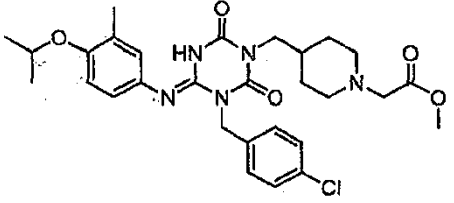
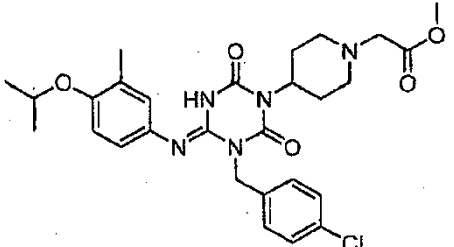
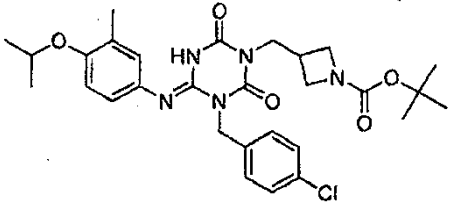
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1627	2,65	505	3
	I-1628	1,37	508	2
	I-1629	2,42	508	3
	I-1630	2,28	477	3

[Tabla 330]

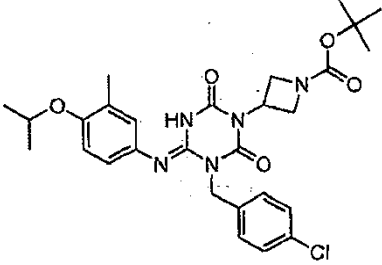
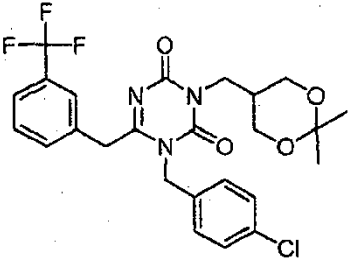
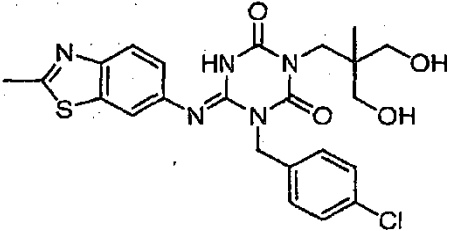
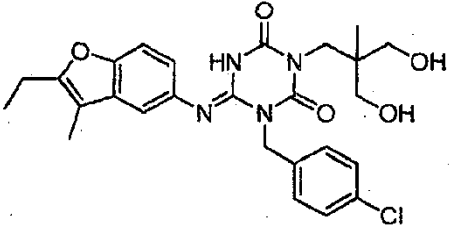
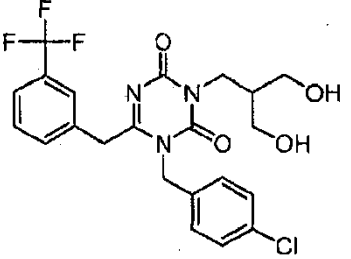
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1631	2,01	480	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1632	1,18	508	2
	I-1633	1,89	455	2
	I-1634	1,34	260	2
	I-1635	2,00	542	2

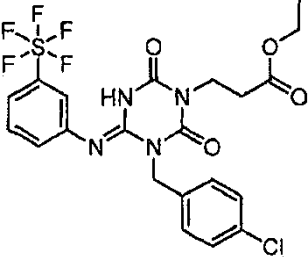
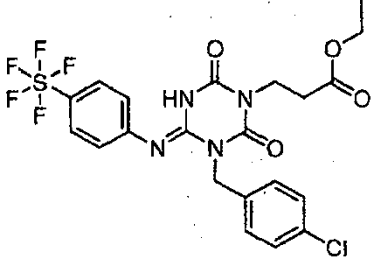
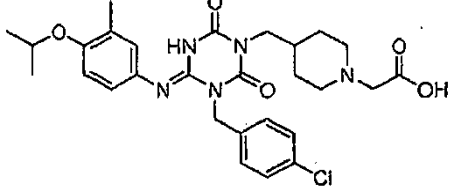
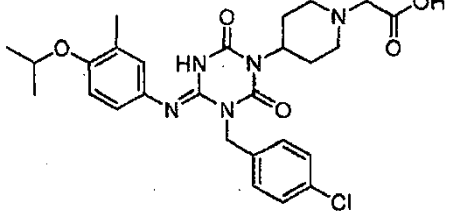
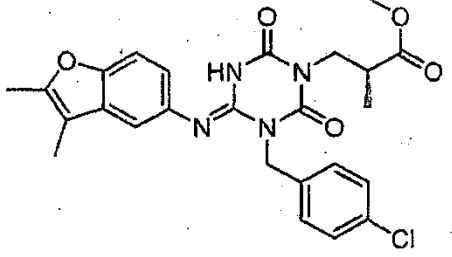
[Tabla 331]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1636	2,35	553	2
	I-1637	2,24	521	2
	I-1638	1,51	570	2
	I-1639	1,49	556	2
	I-1640	2,35	570	2

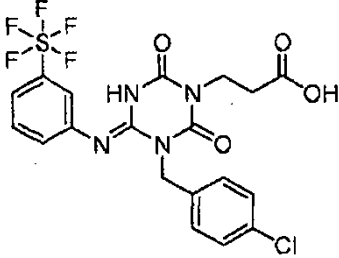
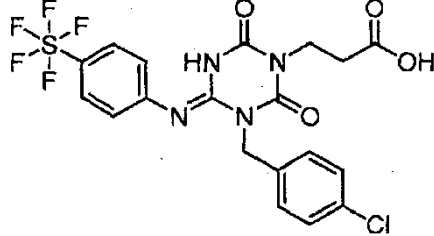
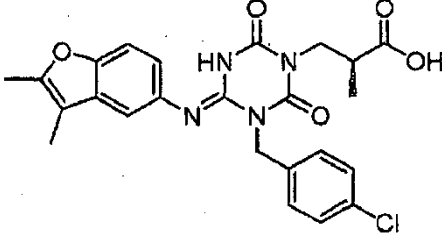
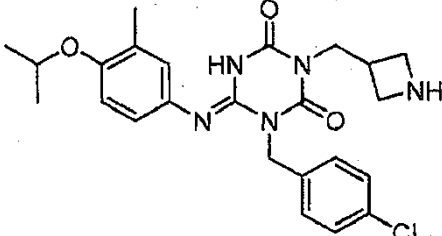
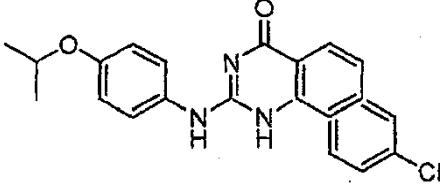
[Tabla 332]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1641	2,33	556	2
	I-1642	2,10	524	2
	I-1643	1,56	502	2
	I-1644	1,94	513	2
	I-1645	1,68	484	2

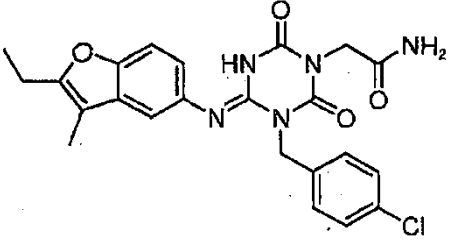
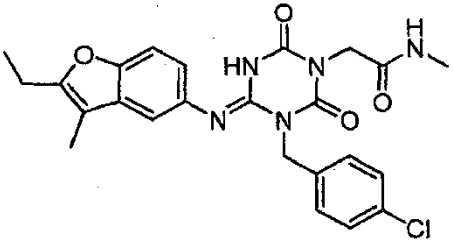
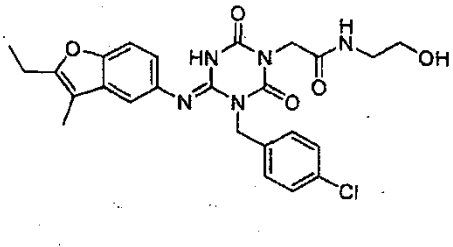
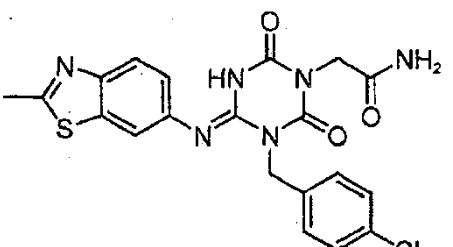
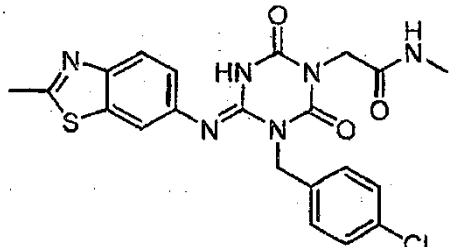
[Tabla 333]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1646	2,34	555	2
	I-1647	2,37	555	2
	I-1648	1,57	556	2
	I-1649	1,56	542	2
	I-1650	2,12	497	2

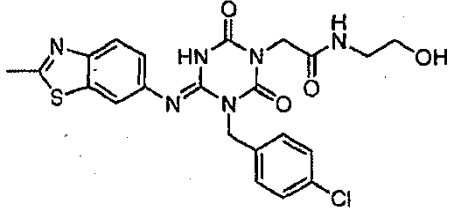
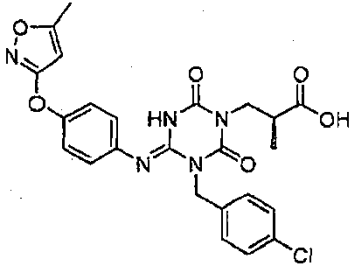
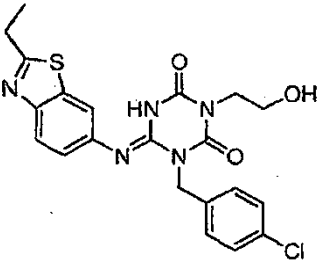
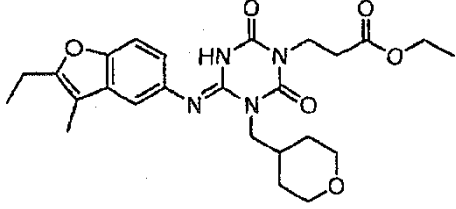
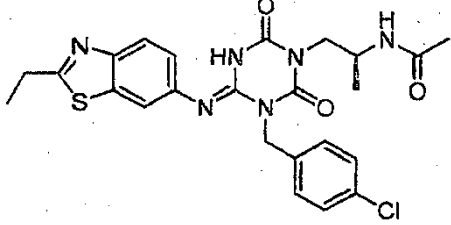
[Tabla 334]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1651	2,02	527	2
	I-1652	2,07	527	2
	I-1653	1,90	483	2
	I-1654	1,39	470	2
	I-1655	2,46	422	3

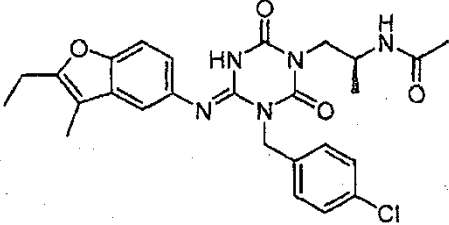
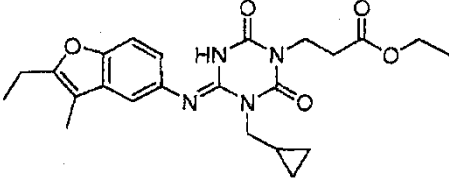
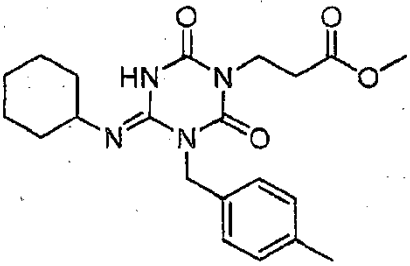
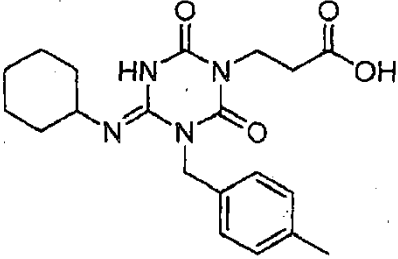
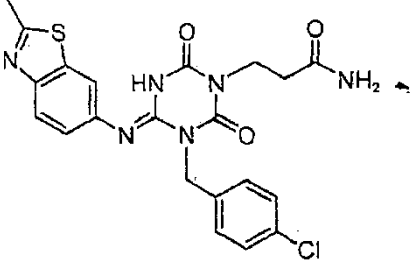
[Tabla 335]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1656	2,15	468	3
	I-1657	2,22	482	3
	I-1658	2,10	512	3
	I-1659	1,72	457	3
	I-1660	1,79	471	3

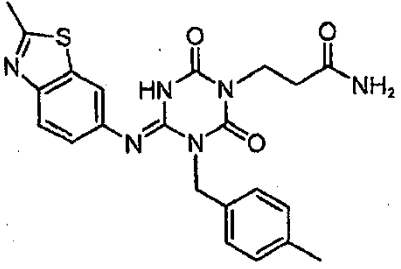
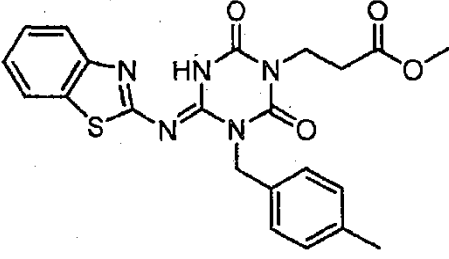
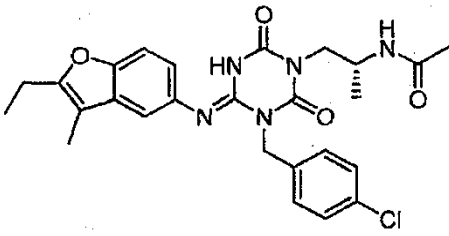
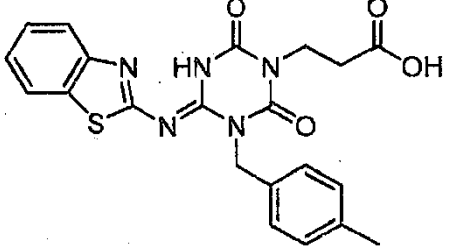
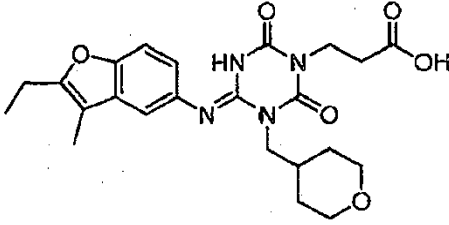
[Tabla 336]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1661	1,68	501	3
	I-1662	2,10	512	3
	I-1663	1,63	458	2
	I-1664	2,13	485	3
	I-1665	2,01	513	3

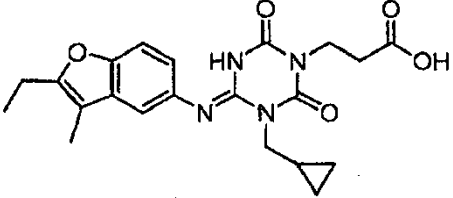
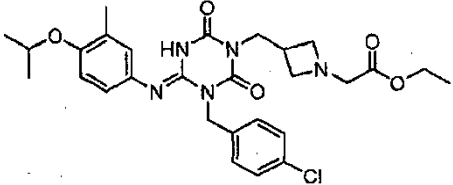
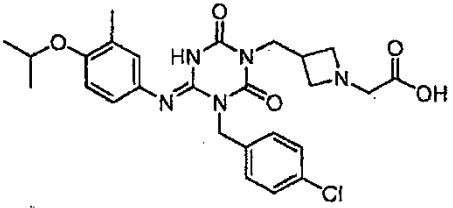
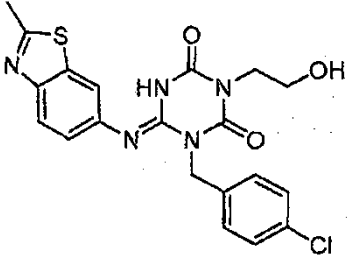
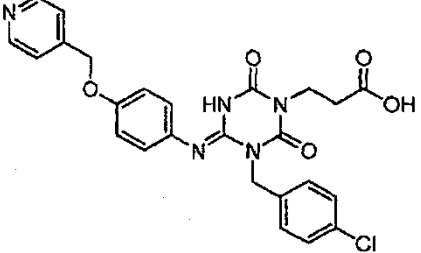
[Tabla 337]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1666	2,28	510	3
	I-1667	2,33	441	3
	I-1668	2,11	401	3
	I-1669	1,86	387	3
	I-1670	1,73	471	3

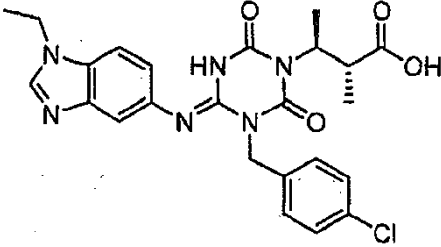
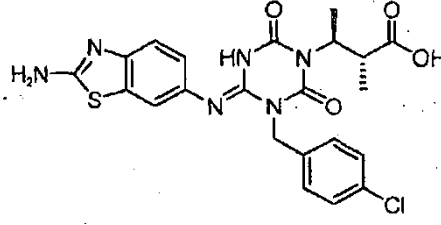
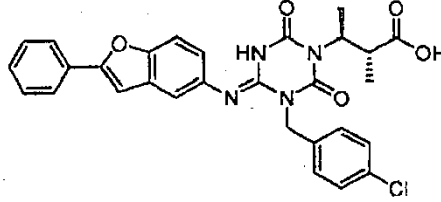
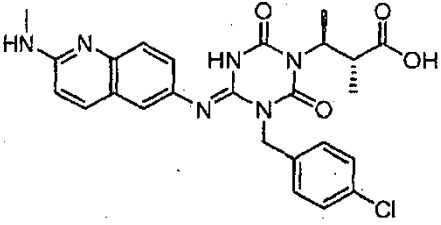
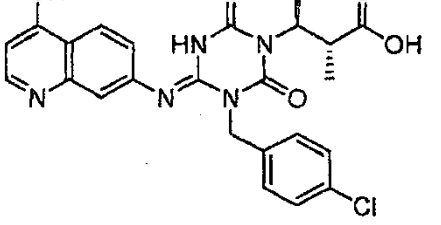
[Tabla 338]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1671	1,65	451	3
	I-1672	2,36	452	3
	I-1673	2,28	510	3
	I-1674	2,07	438	3
	I-1675	2,31	488	2

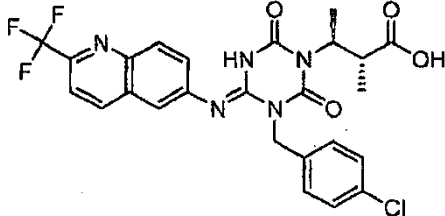
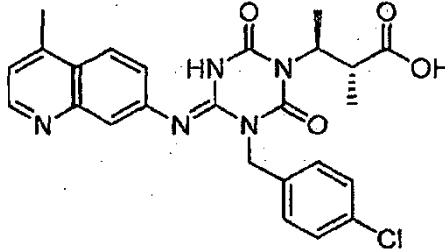
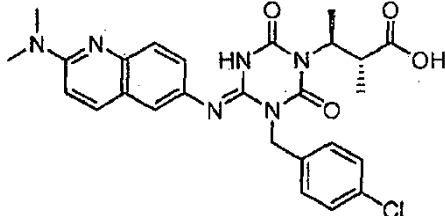
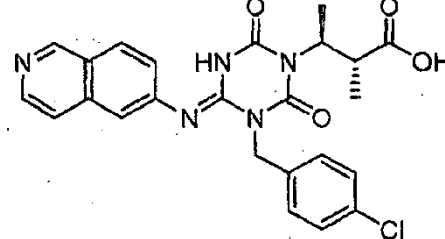
[Tabla 339]

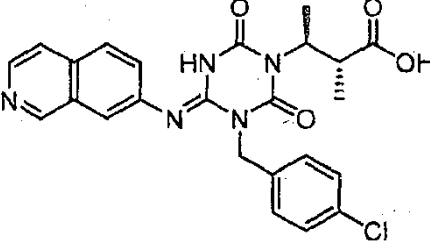
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1676	1,95	388	2
	I-1677	1,78	457	3
	I-1678	1,95	413	3
	I-1679	1,61	386	2
	I-1680	1,95	414	2

[Tabla 340]

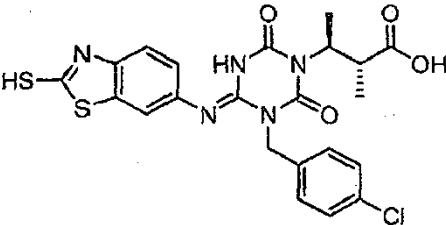
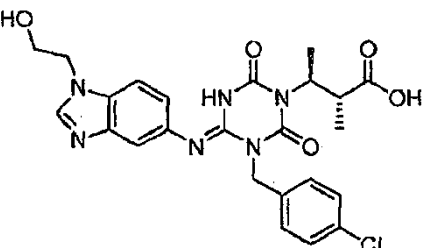
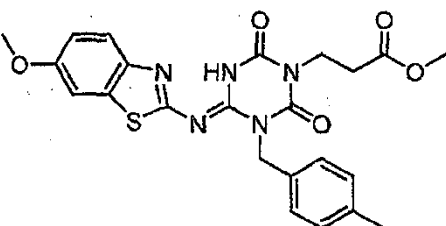
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1681	2,51	476	3
	I-1682	1,13	508	2
	I-1683	1,46	497	5
	I-1684	1,52	501	5
	I-1685	2,63	545	5

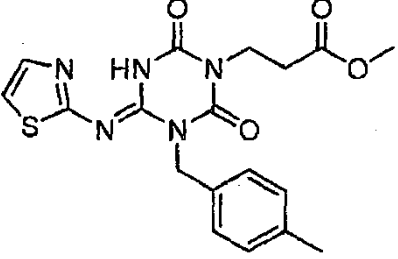
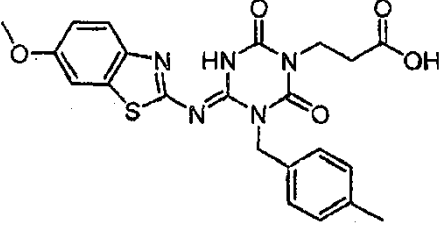
[Tabla 341]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1686	1,49	509	5
	I-1687	1,56	496	5
	I-1688	2,46	548	5
	I-1689	1,57	494	5
	I-1690	1,43	523	5

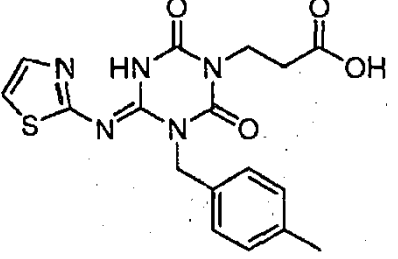
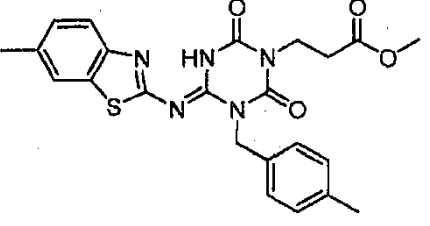
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

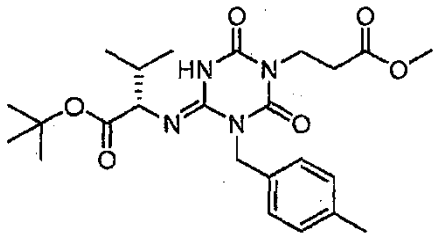
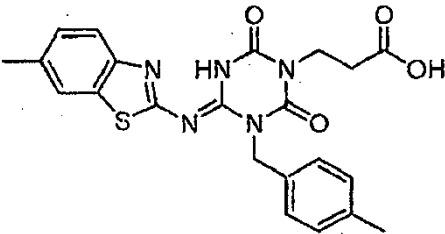
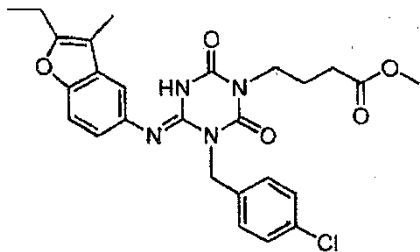
[Tabla 342]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1691	1,48	480	5
	I-1692	1,34	480	5
	I-1693	2,44	482	3
	I-1694	1,93	402	3

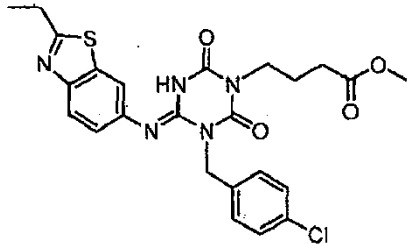
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1695	2,14	468	3

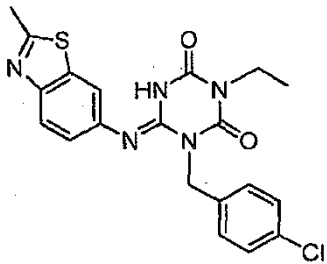
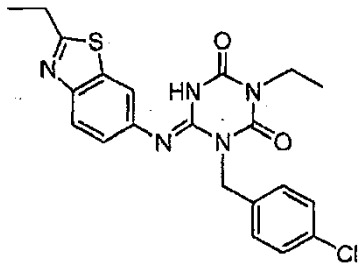
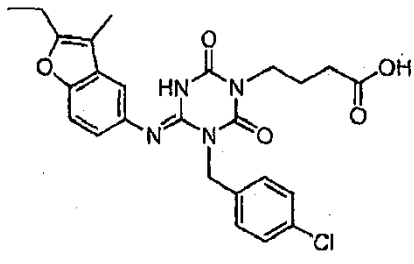
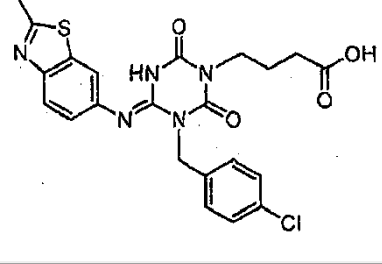
[Tabla 343]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1696	1,64	388	3
	I-1697	2,55	466	3
	I-1698	2,41	475	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1699	2,26	452	3
	I-1700	2,62	511	3

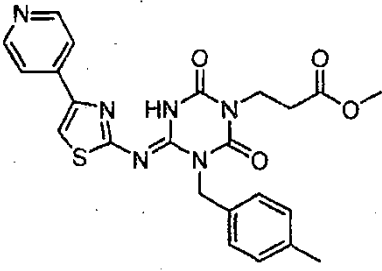
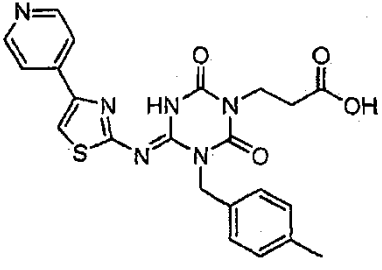
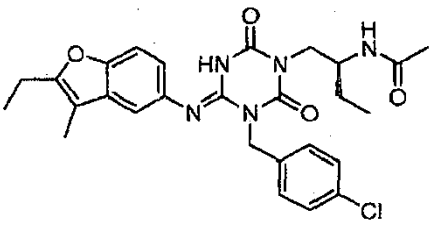
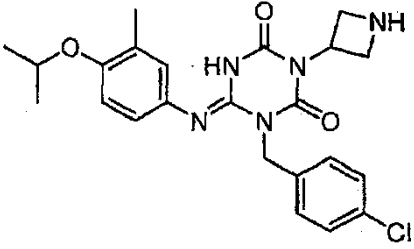
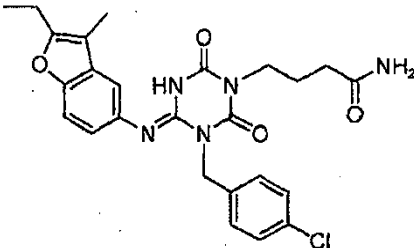
[Tabla 344]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1701	2,39	515	3
	I-1702	2,25	428	3

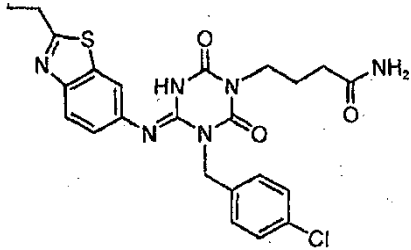
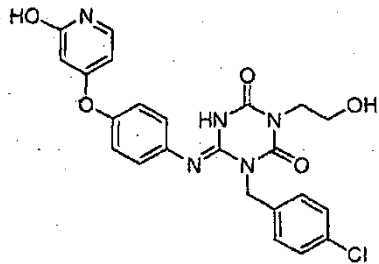
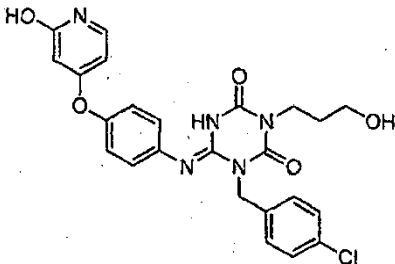
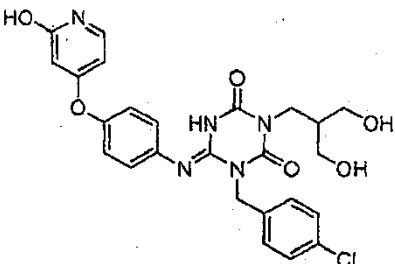
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1703	2,41	442	3
	I-1704	2,37	497	3
	I-1705	2,12	500	3

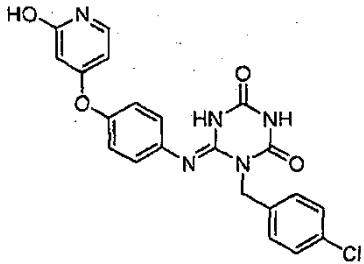
[Tabla 345]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1706	1,77	479	3

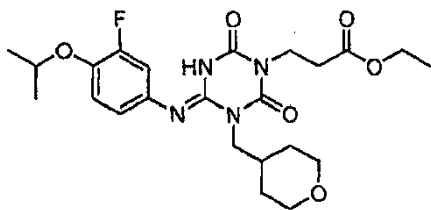
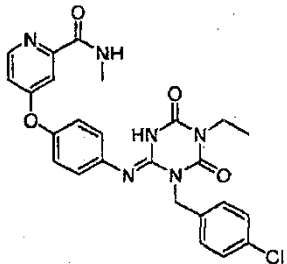
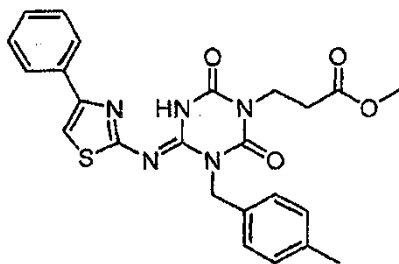
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1707	1,55	465	3
	I-1708	2,37	524	3
	I-1709	1,51	456	2
	I-1710	2,23	496	3

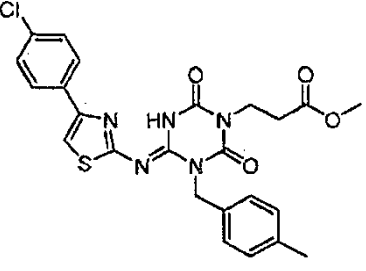
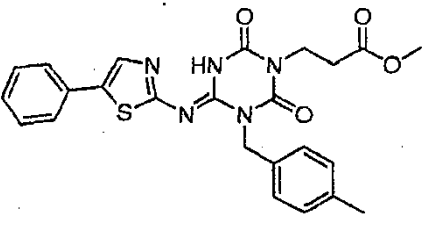
[Tabla 346]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1711	1,96	499	3
	I-1712	1,62	482	3
	I-1713	1,68	496	3
	I-1714	1,26	526	2
	I-1715	1,34	437	2

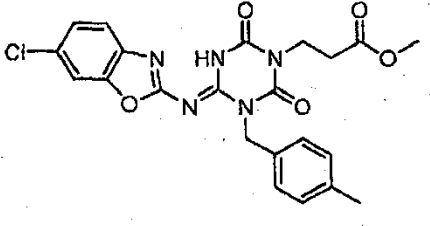
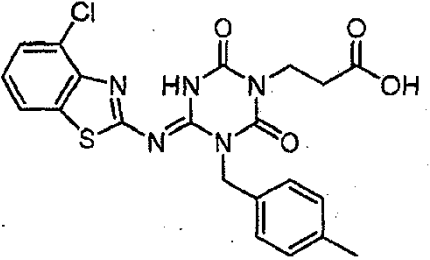
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

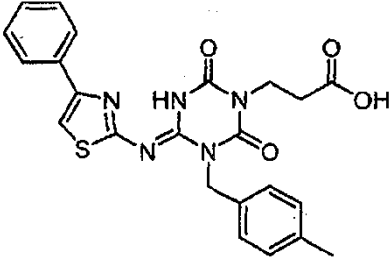
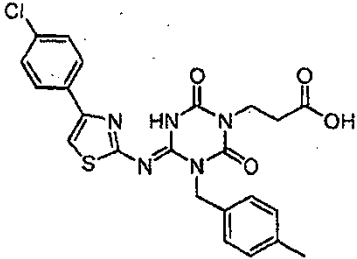
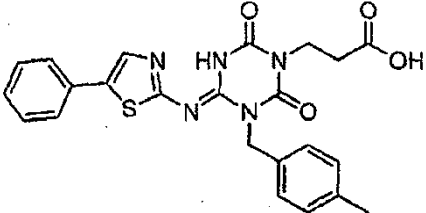
[Tabla 347]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1716	2,01	479	3
	I-1717	2,23	507	3
	I-1718	2,77	478	3
	I-1719	2,94	512	3

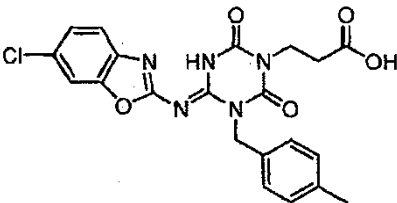
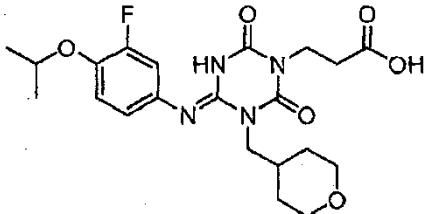
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1720	2,56	478	3

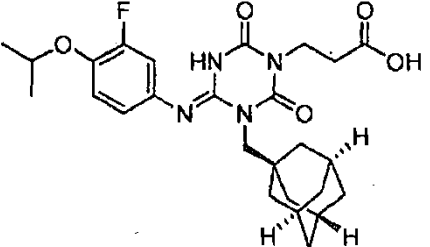
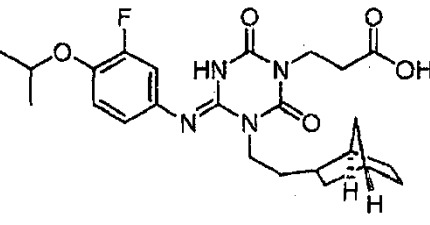
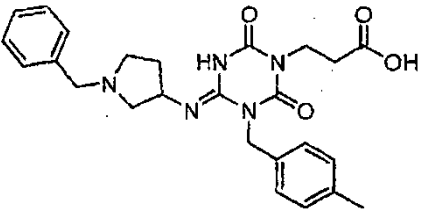
[Tabla 348]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1721	2,83	470	3
	I-1722	2,52	472	3
	I-1723	2,47	464	3

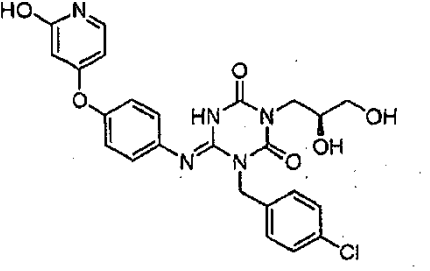
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1724	2,67	498	3
	I-1725	2,27	464	3

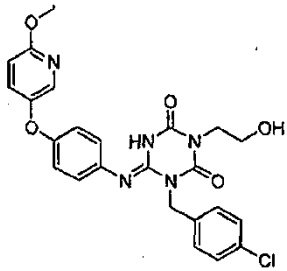
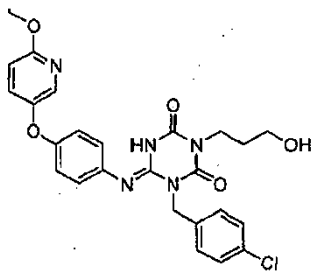
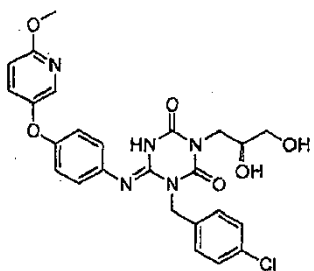
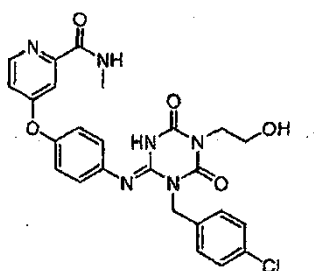
[Tabla 349]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1726	2,57	456	3
	I-1727	1,66	451	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1728	2,48	501	3
	I-1729	2,39	475	3
	I-1730	1,20	464	3

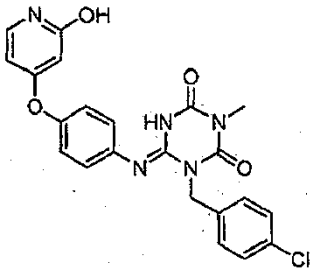
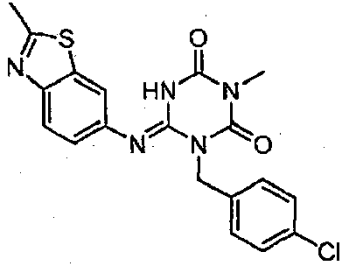
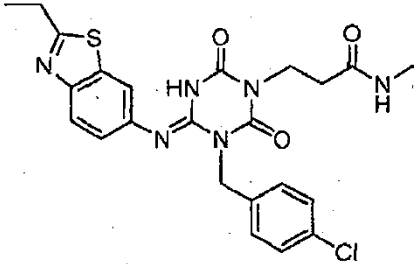
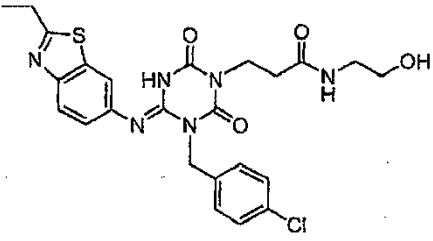
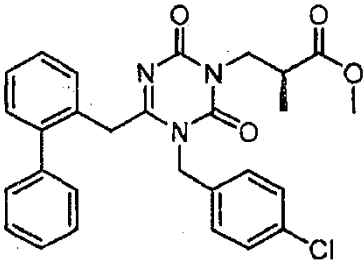
[Tabla 350]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1731	1,26	512	2
	I-1732	1,86	496	2

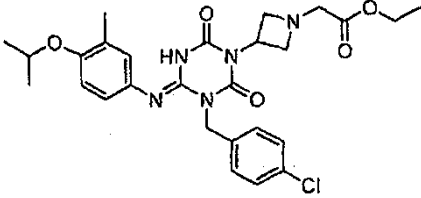
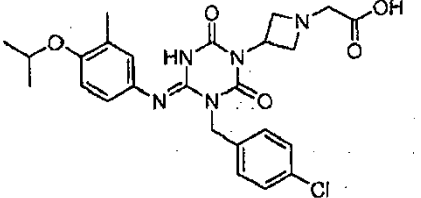
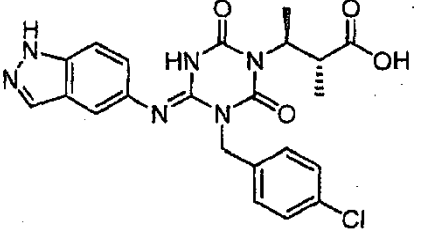
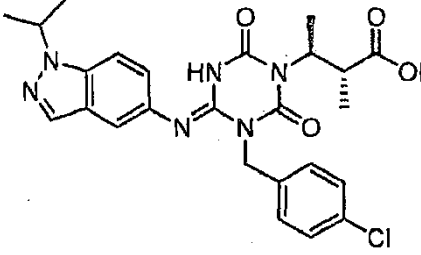
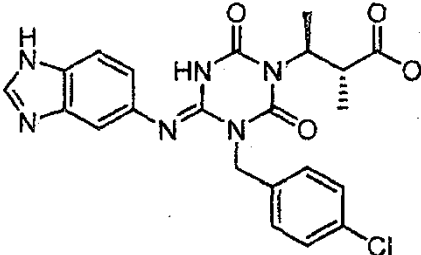
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1733	1,90	510	2
	I-1734	1,72	526	2
	I-1735	1,64	523	2

[Tabla 351]

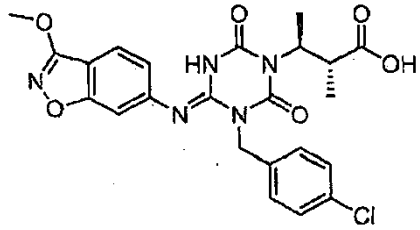
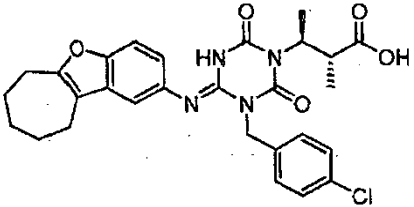
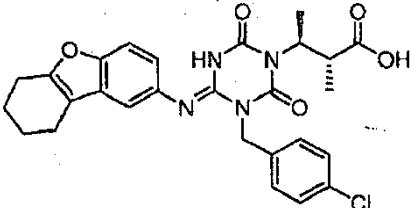
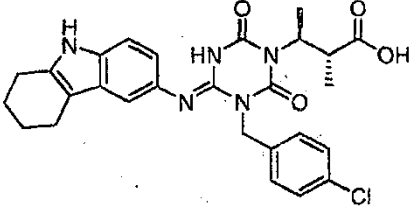
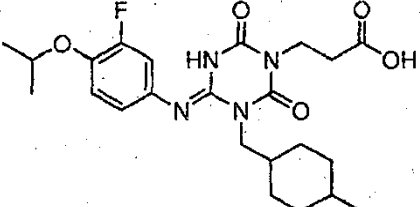
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1736	1,57	452	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1737	1,81	414	2
	I-1738	1,97	499	3
	I-1739	1,86	529	3
	I-1740	2,42	504	2

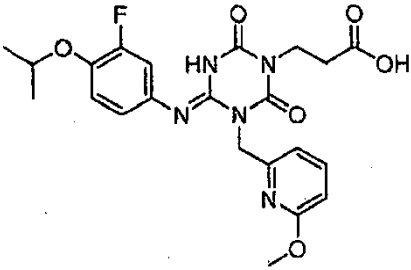
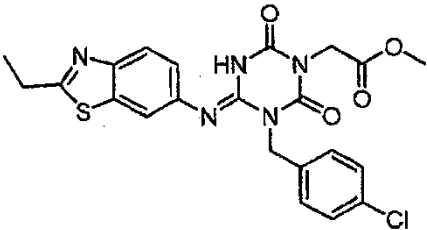
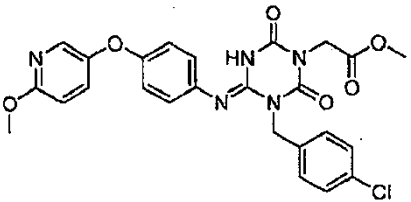
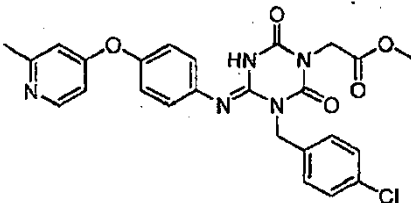
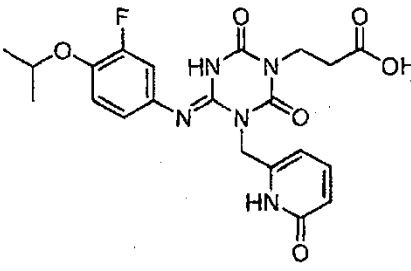
[Tabla 352]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1741	1,58	542	2
	I-1742	1,61	514	2
	I-1743	1,70	469	5
	I-1744	2,10	511	5
	I-1745	1,30	469	5

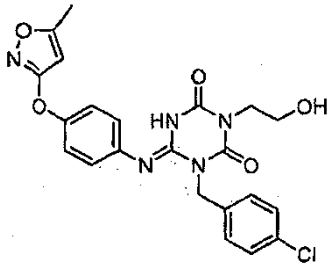
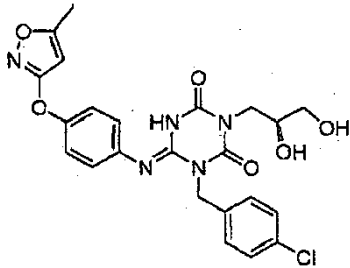
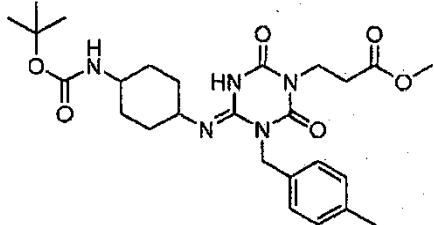
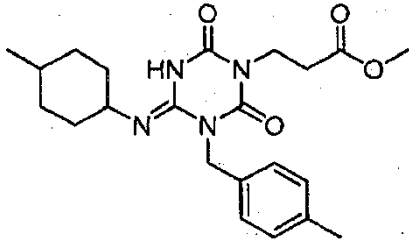
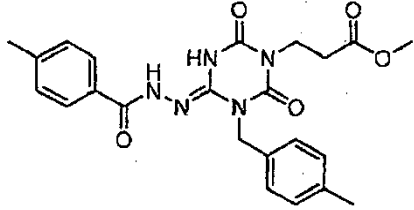
[Tabla 353]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1746	2,28	500	5
	I-1747	2,67	537	5
	I-1748	2,55	523	5
	I-1749	2,26	522	5
	I-1750	2,33	463	3

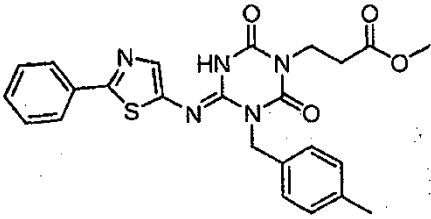
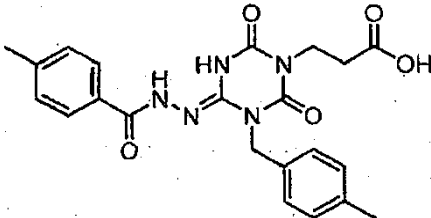
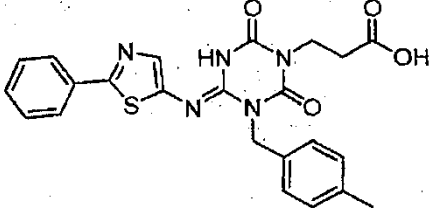
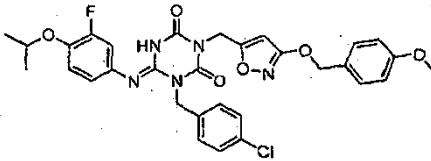
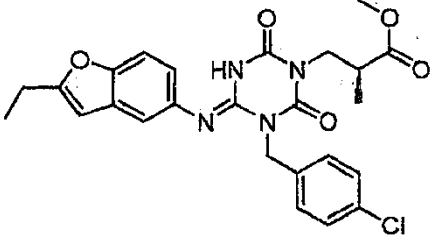
[Tabla 354]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1751	1,95	474	3
	I-1752	2,26	486	3
	I-1753	2,32	524	3
	I-1754	1,40	508	3
	I-1755	1,46	460	3

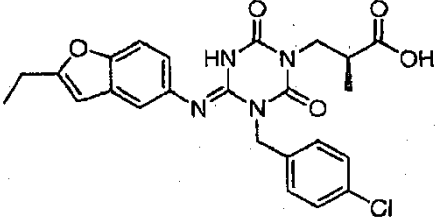
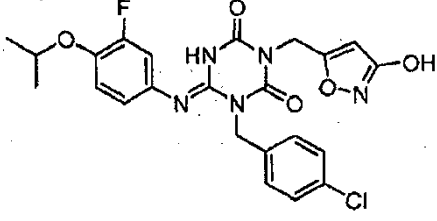
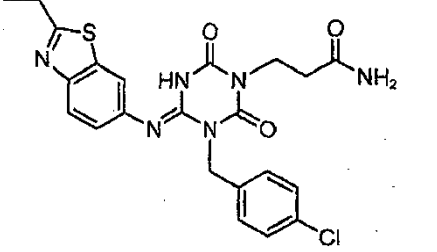
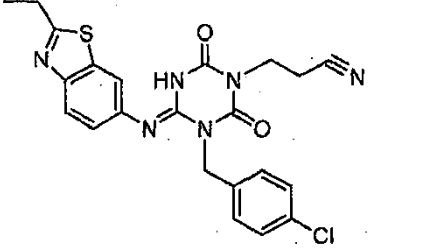
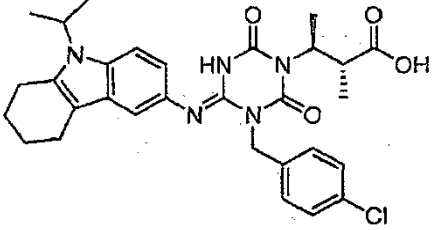
[Tabla 355]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1756	2,10	470	3
	I-1757	1,88	500	3
	I-1758	2,16	516	3
	I-1759	2,28	415	3
	I-1760	1,95	452	3

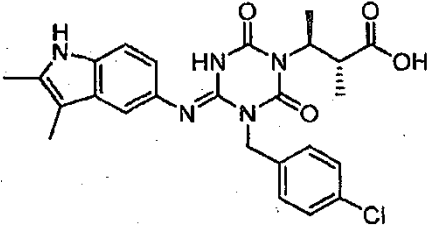
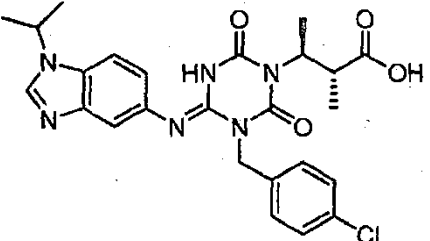
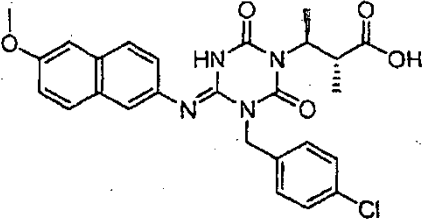
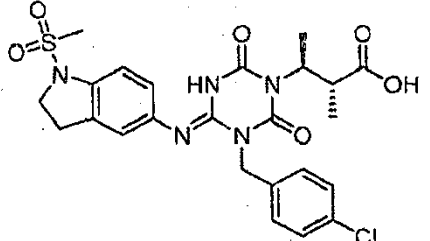
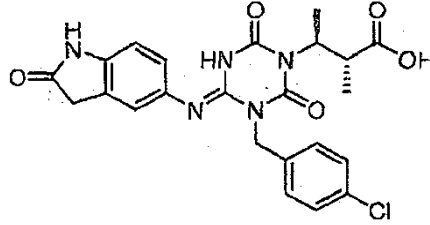
[Tabla 356]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1761	2,42	478	3
	I-1762	1,73	438	3
	I-1763	2,16	464	3
	I-1764	2,20	622	2
	I-1765	2,30	497	2

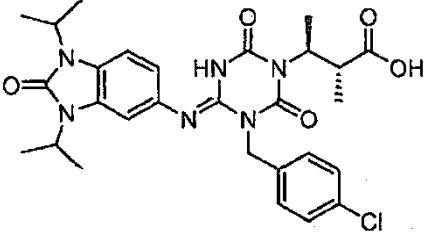
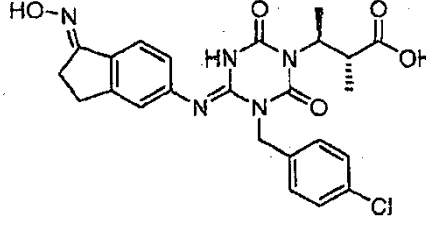
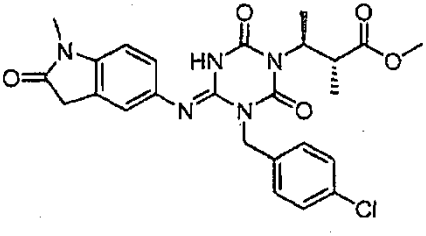
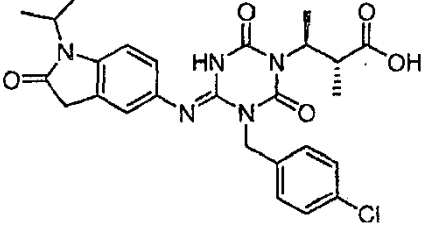
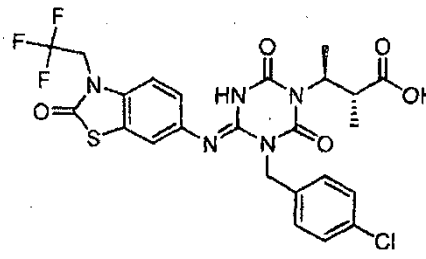
[Tabla 357]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1766	2,05	483	2
	I-1767	2,00	502	2
	I-1768	1,91	485	3
	I-1769	2,21	467	3
	I-1770	2,63	564	5

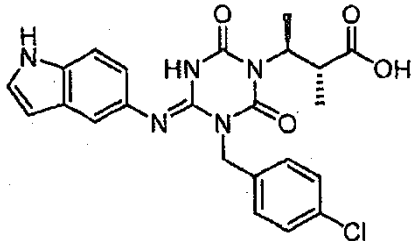
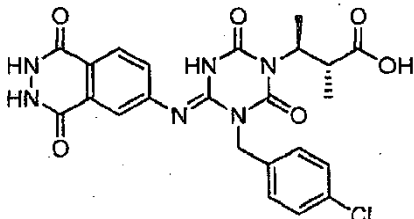
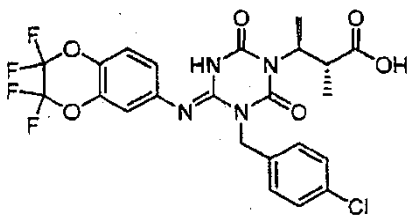
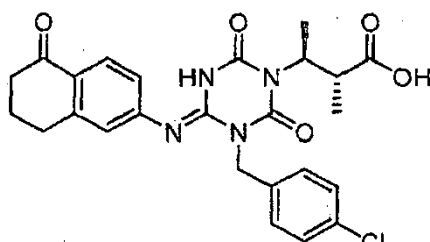
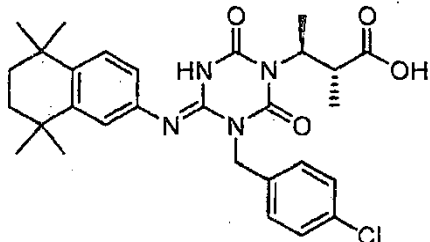
[Tabla 358]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1771	2,05	496	5
	I-1772	2,05	511	5
	I-1773	2,28	509	5
	I-1774	1,92	548	5
	I-1775	1,56	484	5

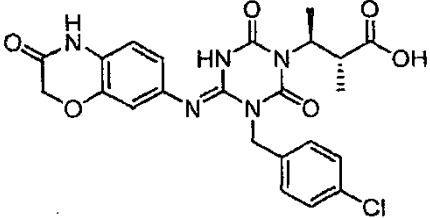
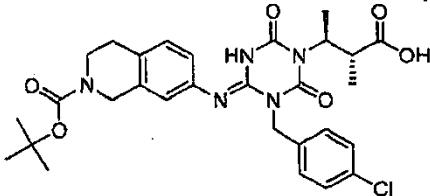
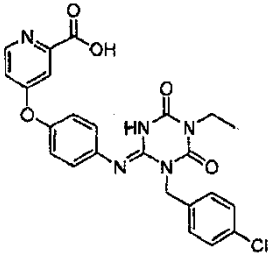
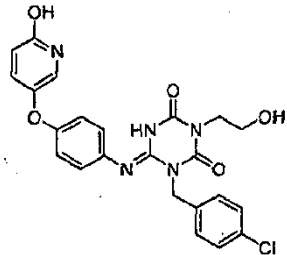
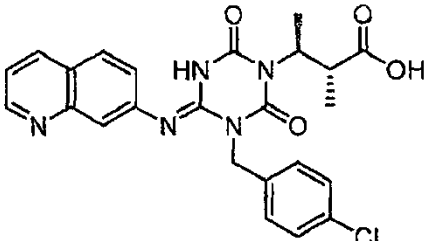
[Tabla 359]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1776	2,09	569	5
	I-1777	1,87	498	5
	I-1778	1,81	512	5
	I-1779	2,22	526	5
	I-1780	2,24	584	5

[Tabla 360]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1781	1,85	468	5
	I-1782	1,66	513	5
	I-1783	2,68	559	5
	I-1784	2,13	497	5
	I-1785	2,82	539	5

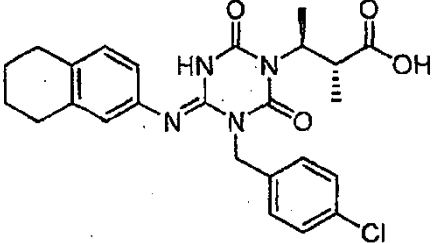
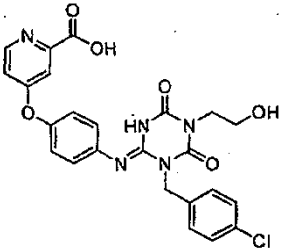
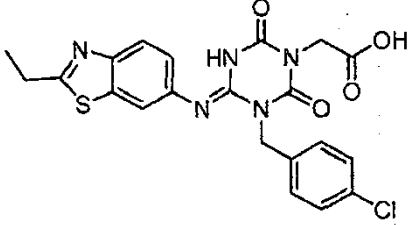
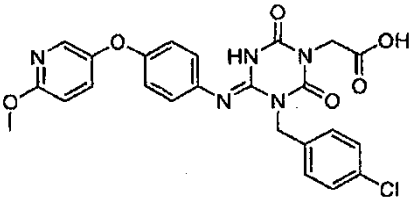
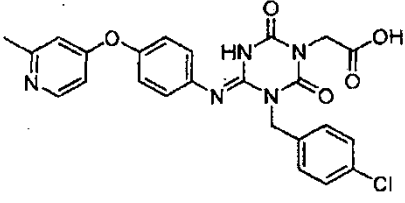
[Tabla 361]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1786	1,69	500	5
	I-1787	2,41	584	5
	I-1788	1,51	494	2
	I-1789	1,34	482	2
	I-1790	1,53	480	5

[Tabla 362]

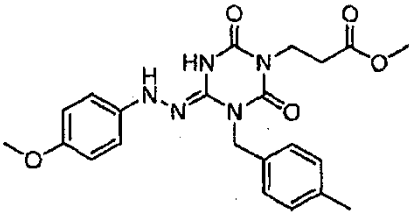
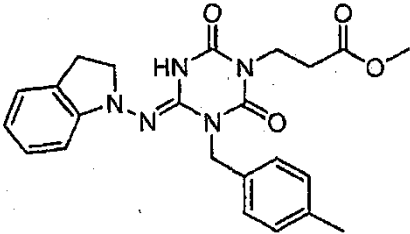
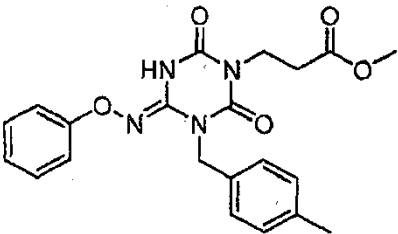
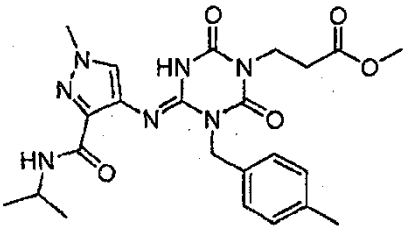
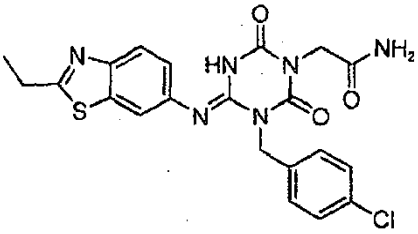
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1791	1,41	511	5
	I-1792	2,35	528	5
	I-1793	1,82	543	5
	I-1794	1,89	537	5
	I-1795	1,52	497	5

[Tabla 363]

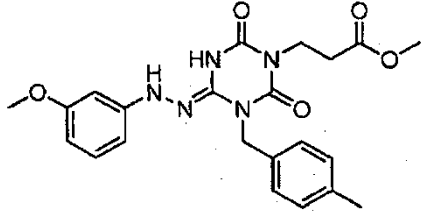
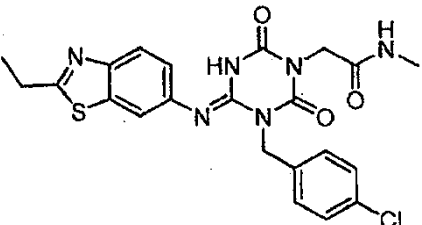
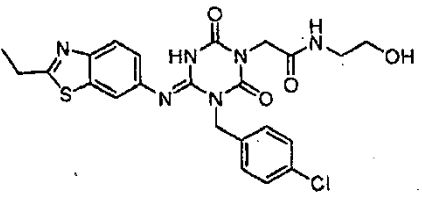
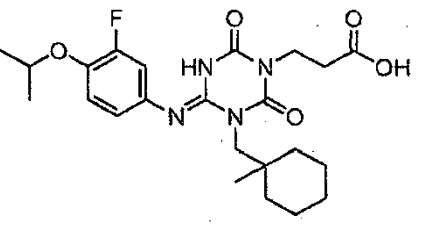
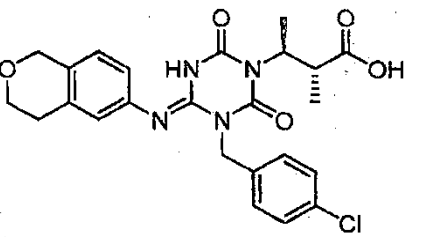
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1796	2,41	483	5
	I-1797	1,25	510	2
	I-1798	2,03	472	3
	I-1799	2,11	510	3
	I-1800	1,29	494	3

[Tabla 364]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
------------	--------------	----------------------------	-------	--------

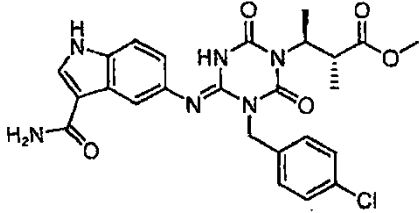
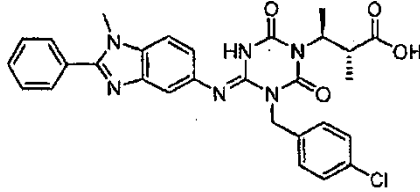
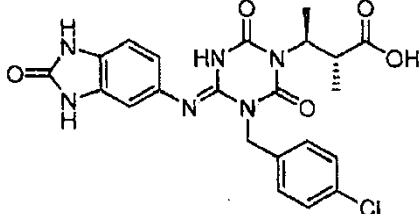
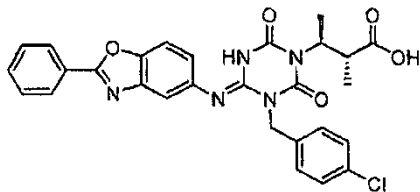
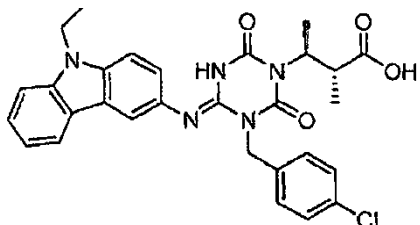
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1801	2,11	440	3
	I-1802	2,50	436	3
	I-1803	1,95	452	3
	I-1804	2,19	484	3
	I-1805	1,87	471	3

[Tabla 365]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1806	2,17	440	3
	I-1807	1,95	485	3
	I-1808	1,83	515	3
	I-1809	2,33	463	3
	I-1810	1,94	485	5

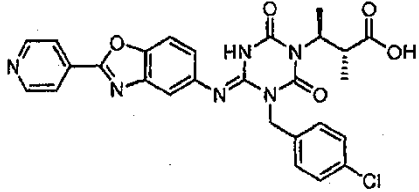
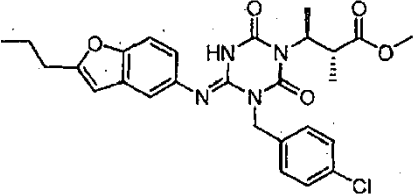
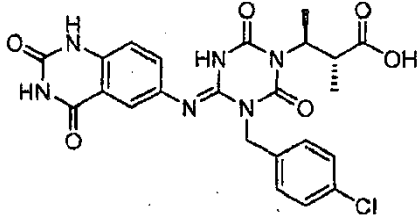
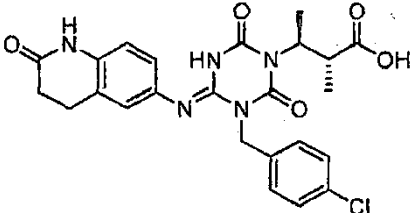
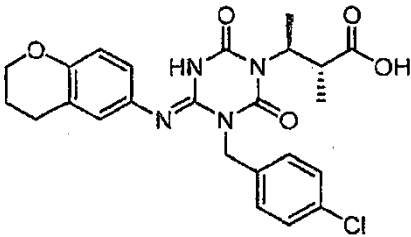
[Tabla 366]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
------------	--------------	----------------------------	-------	--------

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1811	1,81	525	5
	I-1812	1,57	559	5
	I-1813	1,49	485	5
	I-1814	2,40	546	5
	I-1815	2,44	546	5

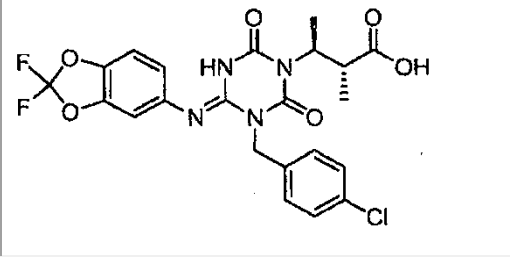
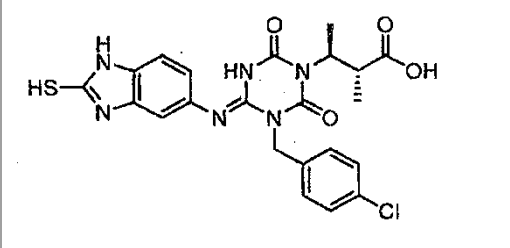
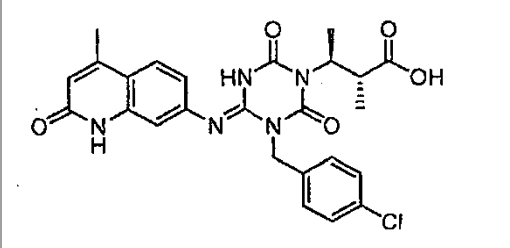
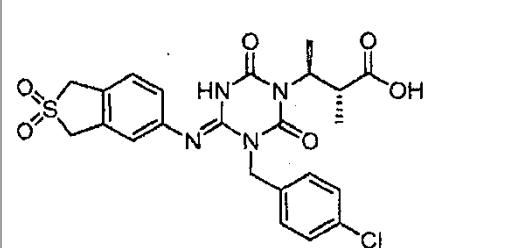
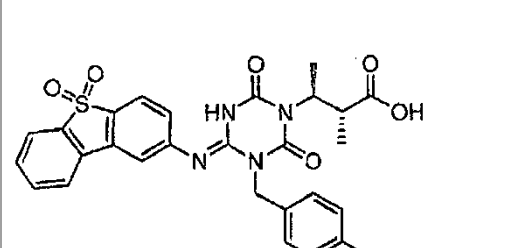
[Tabla 367]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1816	1,90	547	5

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1817	2,81	525	5
	I-1818	1,53	513	5
	I-1819	1,63	498	5
	I-1820	2,03	485	5

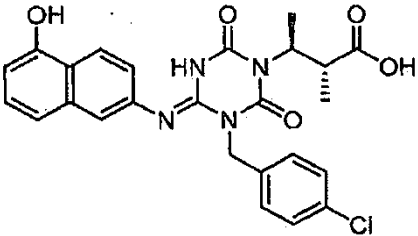
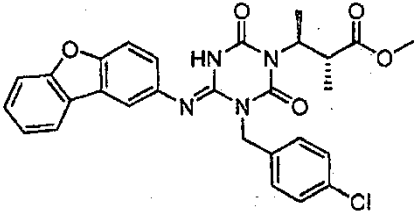
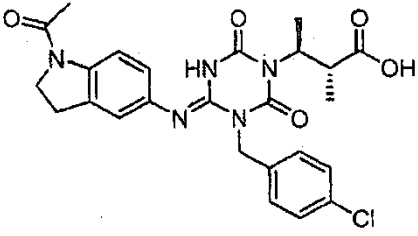
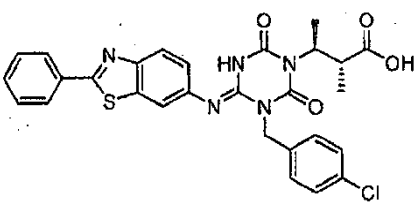
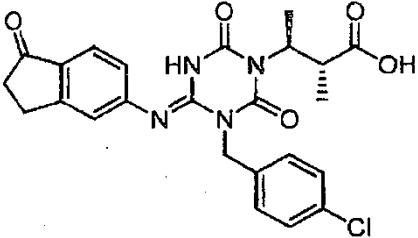
[Tabla 368]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1821	2,41	509	5

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1822	1,60	501	5
	I-1823	1,82	510	5
	I-1824	1,81	519	5
	I-1825	2,28	567	5

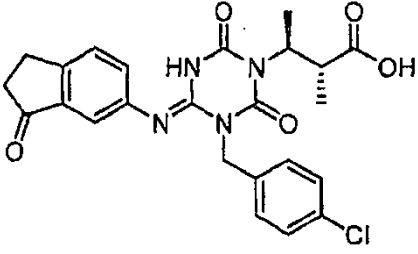
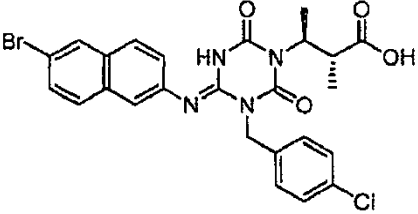
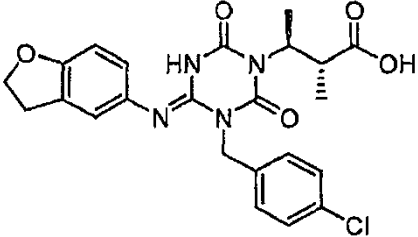
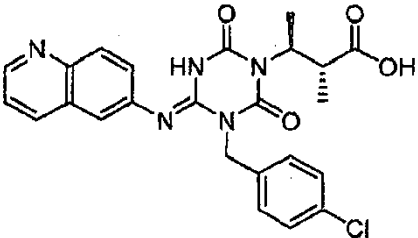
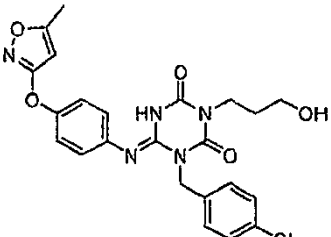
[Tabla 369]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1826	2,03	495	5

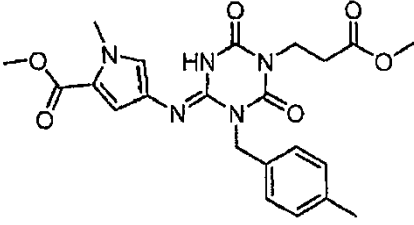
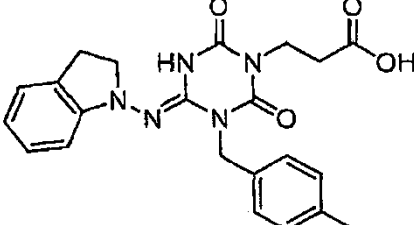
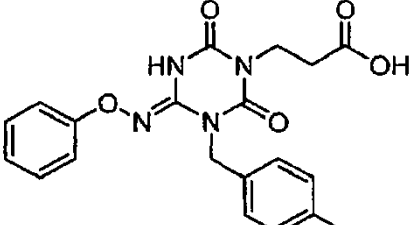
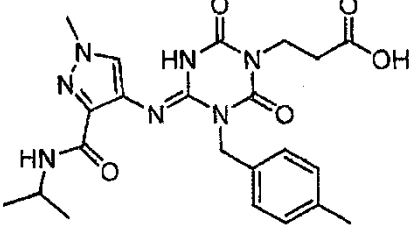
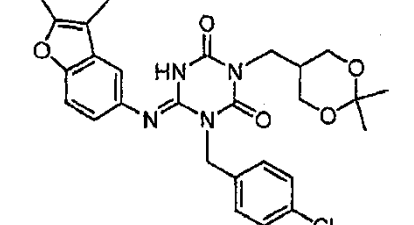
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1827	2,86	533	5
	I-1828	1,77	512	5
	I-1829	2,59	562	5
	I-1830	2,00	483	5

[Tabla 370]

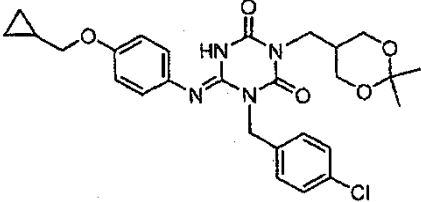
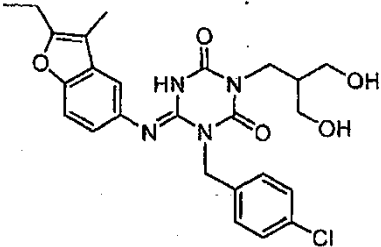
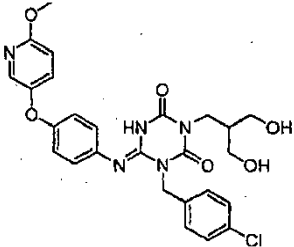
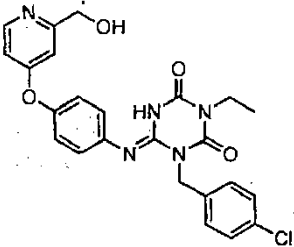
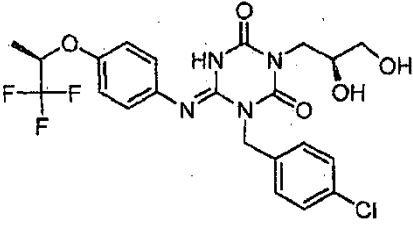
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1831	1,92	483	5

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1832	2,63	559	5
	I-1833	1,91	471	5
	I-1834	1,57	480	5
	I-1835	2,05	484	3

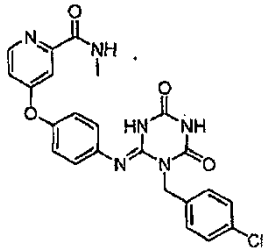
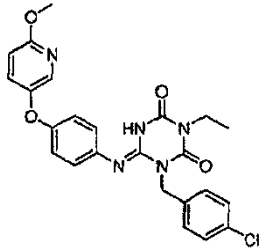
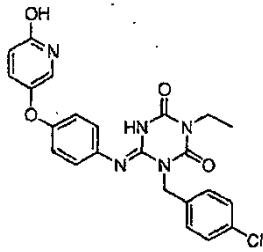
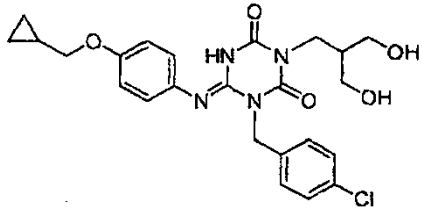
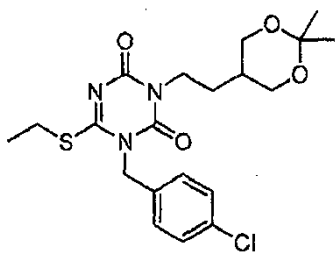
[Tabla 371]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1836	1,93	456	3
	I-1837	2,22	422	3
	I-1838	2,17	397	3
	I-1839	1,92	470	3
	I-1840	2,66	539	3

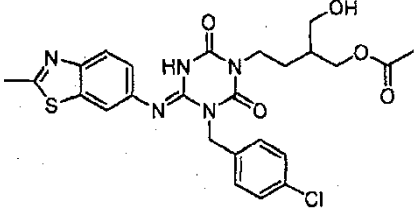
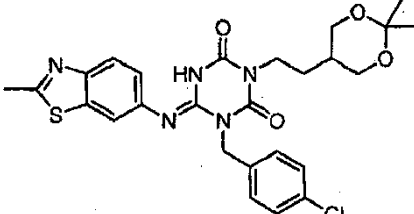
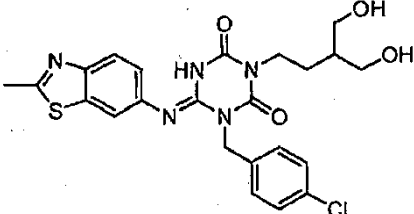
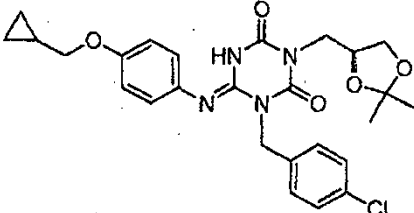
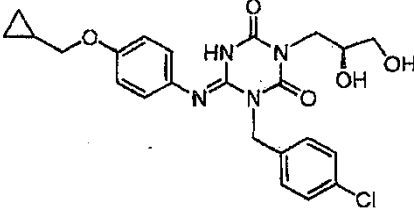
[Tabla 372]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1841	2,43	527	3
	I-1842	2,19	499	3
	I-1843	1,77	540	2
	I-1844	1,41	480	2
	I-1845	1,85	515	2

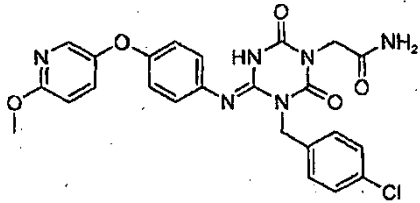
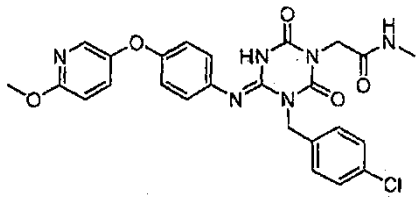
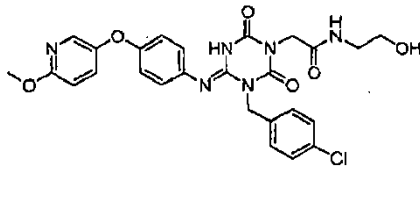
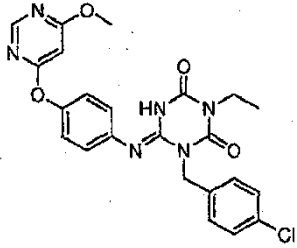
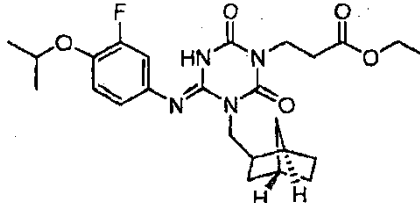
[Tabla 373]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1846	1,71	479	2
	I-1847	2,18	480	2
	I-1848	1,61	466	2
	I-1849	1,98	487	2
	I-1850	2,10	440	2

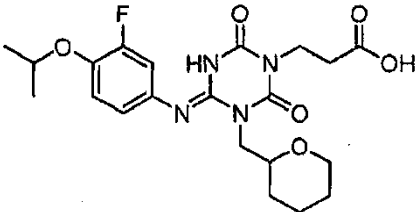
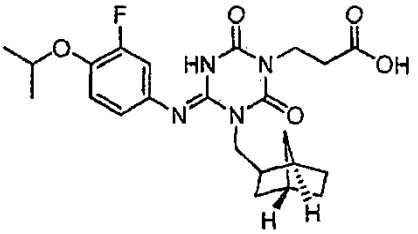
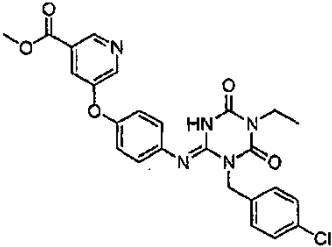
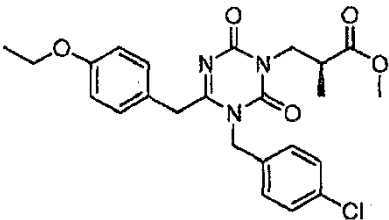
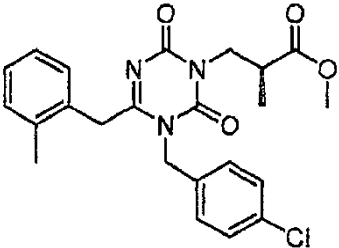
[Tabla 374]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1851	1,79	544	2
	I-1852	2,06	542	2
	I-1853	1,55	502	2
	I-1854	2,46	513	3
	I-1855	1,93	473	3

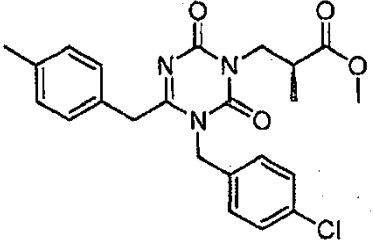
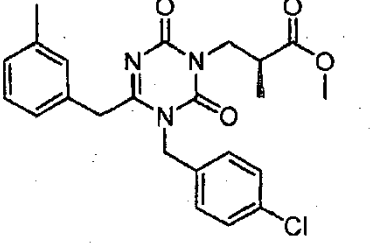
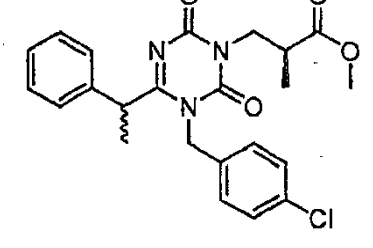
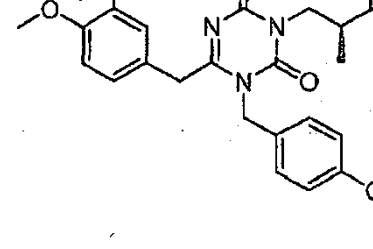
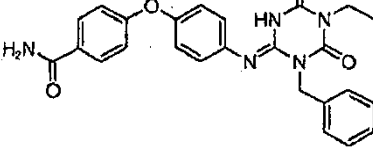
[Tabla 375]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1856	1,96	509	3
	I-1857	2,03	523	3
	I-1858	1,92	553	3
	I-1859	2,39	481	3
	I-1860	2,64	489	3

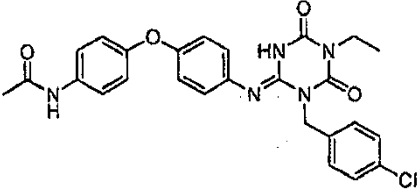
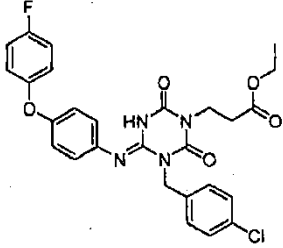
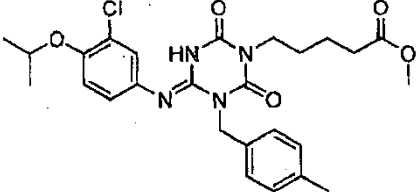
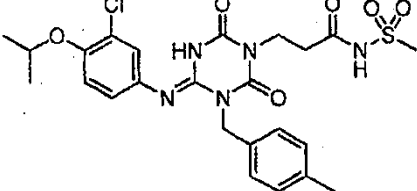
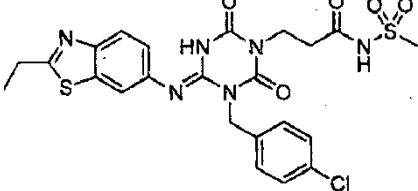
[Tabla 376]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1861	2,04	451	3
	I-1862	2,25	461	3
	I-1863	2,07	508	2
	I-1864	2,26	472	5
	I-1865	2,28	442	5

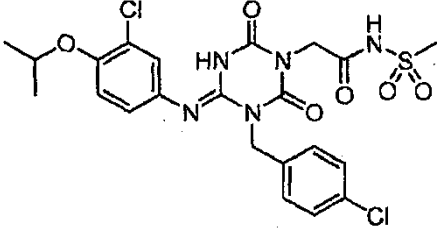
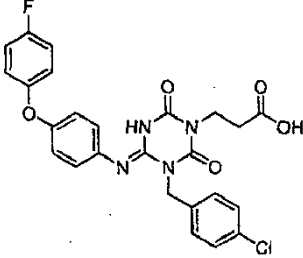
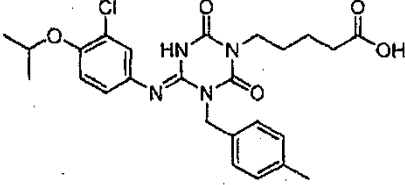
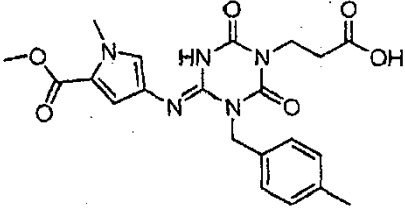
[Tabla 377]

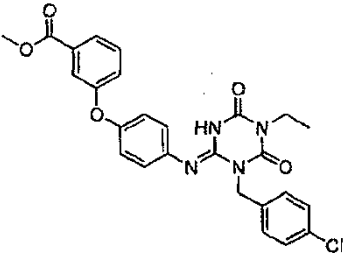
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1866	2,31	442	5
	I-1867	2,29	442	5
	I-1868	2,31	442	5
	I-1869	2,12	476	5
	I-1870	2,06	492	3

[Tabla 378]

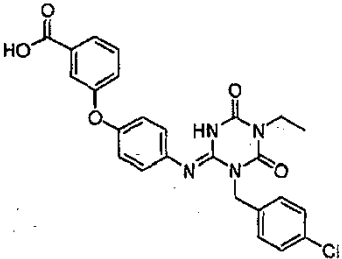
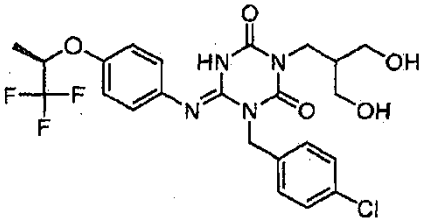
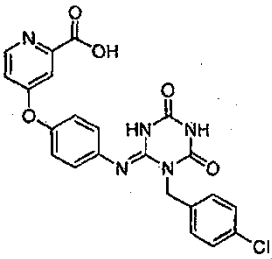
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1871	2,16	506	3
	I-1872	2,42	539	2
	I-1873	2,38	515	2
	I-1874	2,23	550	3
	I-1875	2,05	563	3

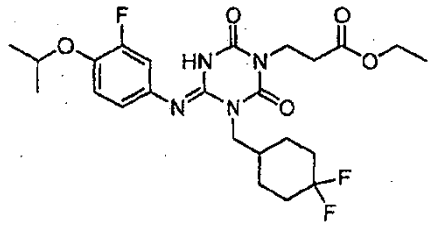
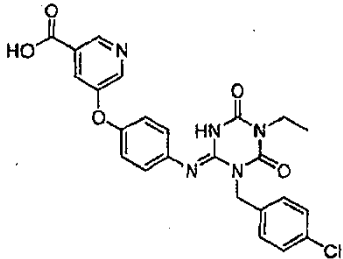
[Tabla 379]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1876	2,07	556	2
	I-1877	2,10	511	2
	I-1878	2,11	501	2
	I-1879	1,69	442	3
	I-1880	2,57	507	3

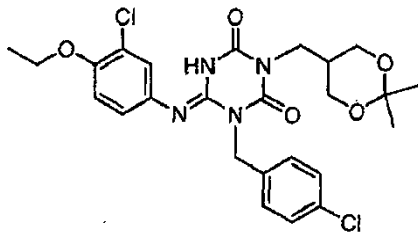
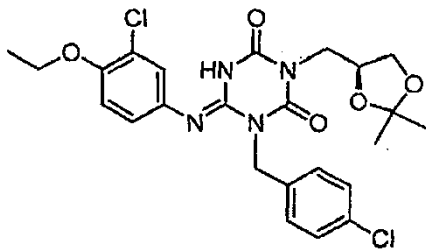
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

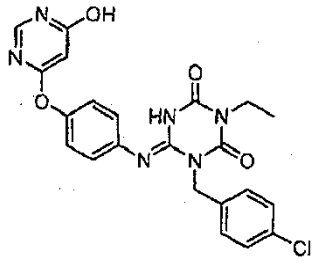
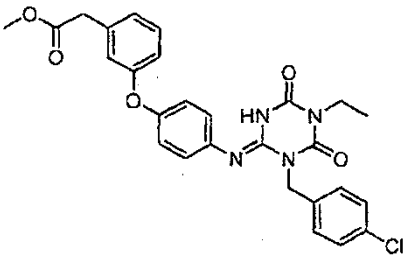
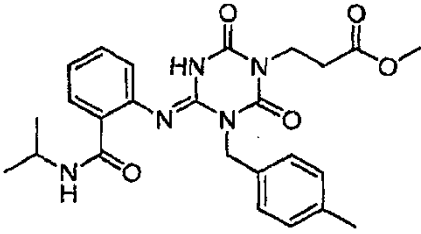
[Tabla 380]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1881	2,25	493	3
	I-1882	1,88	529	2
	I-1883	1,26	466	2
	I-1884	2,23	513	3

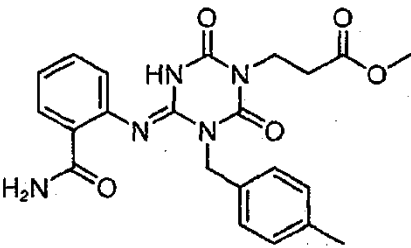
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1885	1,80	494	2

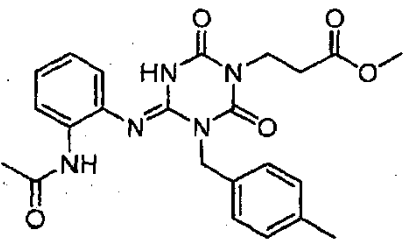
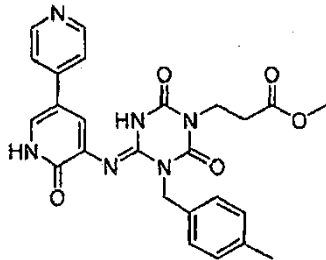
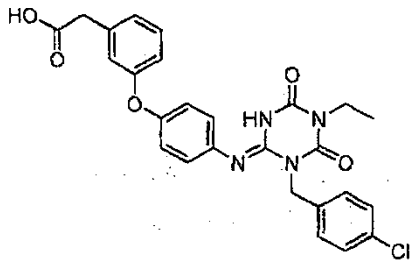
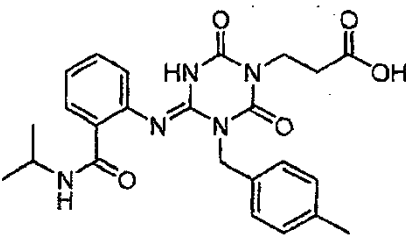
[Tabla 381]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1886	2,54	535	3
	I-1887	2,56	521	3
	I-1888	1,86	467	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1889	2,50	521	3
	I-1890	2,22	480	3

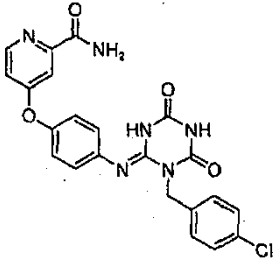
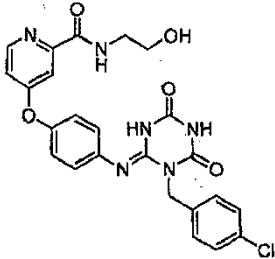
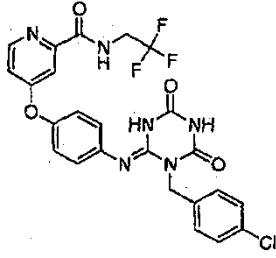
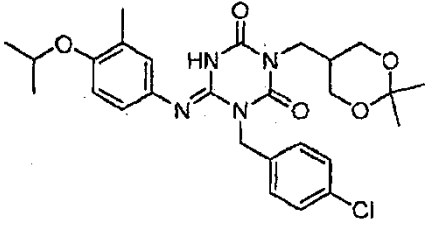
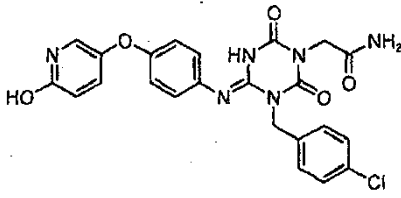
[Tabla 382]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1891	1,81	438	3
	I-1892	1,86	452	3

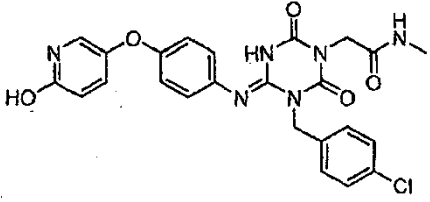
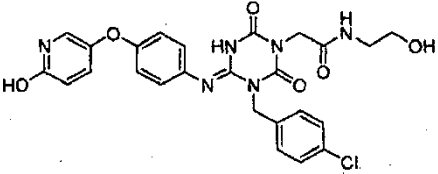
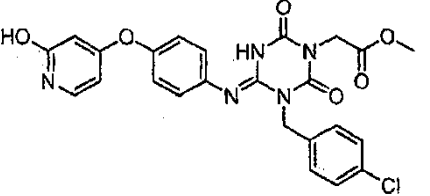
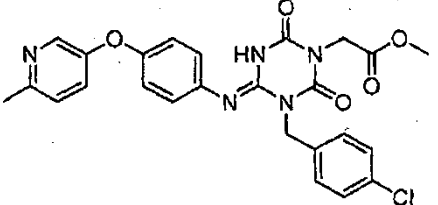
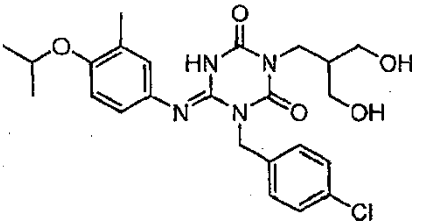
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1893	1,21	489	3
	I-1894	2,22	507	3
	I-1895	1,95	466	3

[Tabla 383]

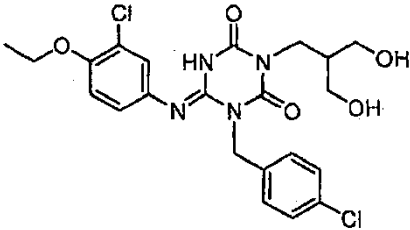
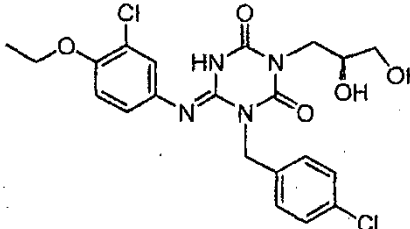
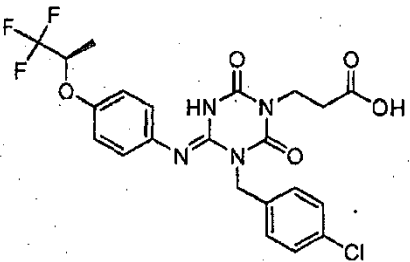
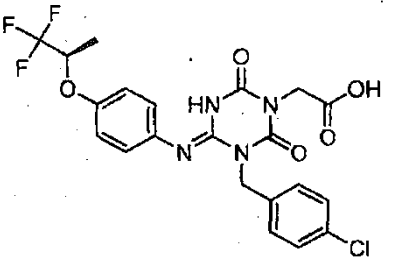
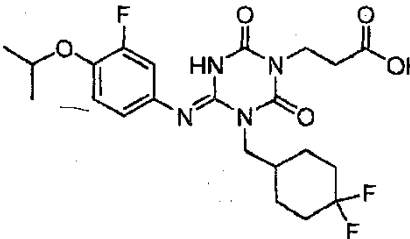
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1896	1,60	465	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1897	1,54	509	2
	I-1898	2,02	547	2
	I-1899	2,58	529	3
	I-1900	1,43	495	3

[Tabla 384]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1901	1,49	509	3
	I-1902	1,40	539	3
	I-1903	1,81	510	3
	I-1904	1,71	508	3
	I-1905	2,11	489	3

[Tabla 385]

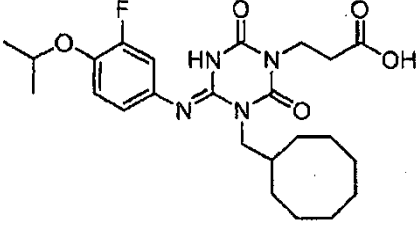
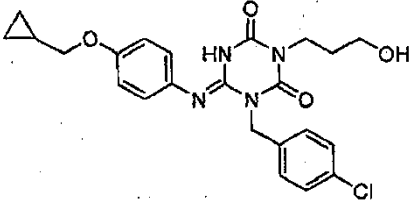
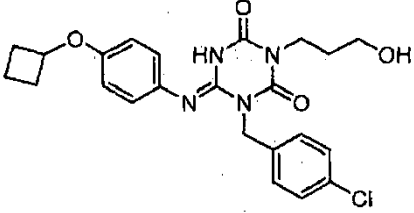
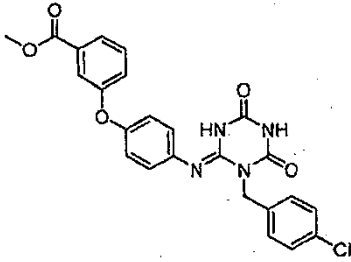
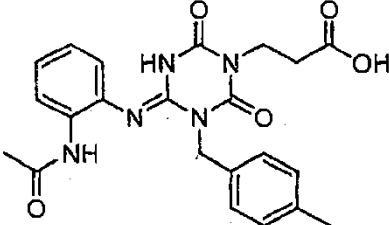
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1906	2,04	495	3
	I-1907	2,01	481	3
	I-1908	2,00	513	2
	I-1909	1,98	497	2
	I-1910	2,04	485	3

[Tabla 386]

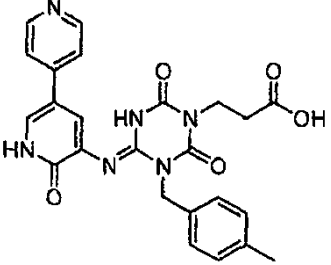
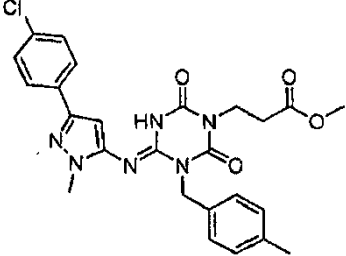
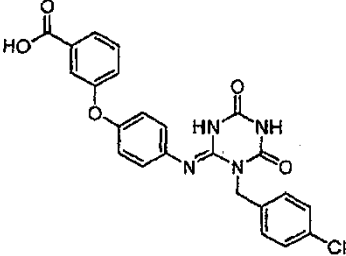
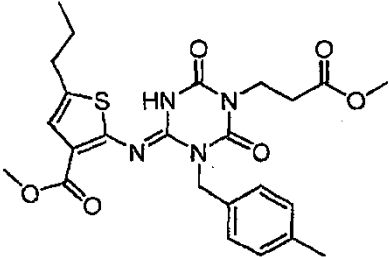
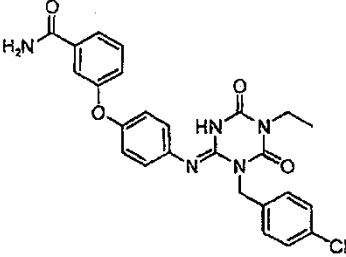
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1911	2,76	505	3
	I-1912	2,00	484	3
	I-1913	2,06	484	3
	I-1914	1,94	470	3
	I-1915	2,00	470	3

[Tabla 387]

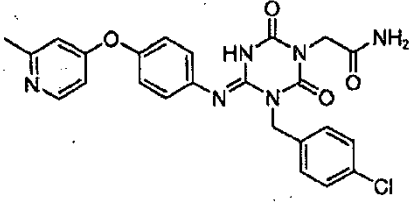
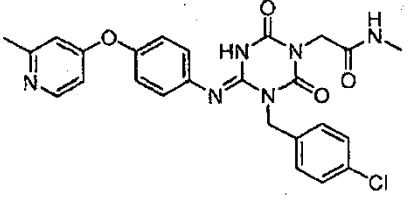
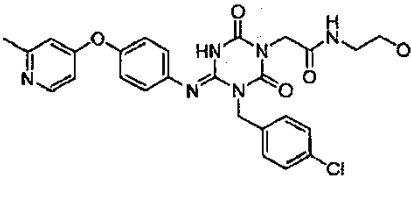
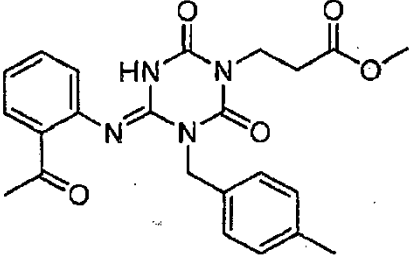
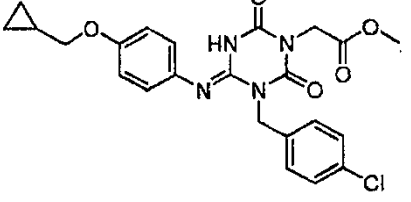
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1916	2,41	477	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1917	2,08	457	3
	I-1918	2,14	457	3
	I-1919	2,29	479	3
	I-1920	1,61	438	3

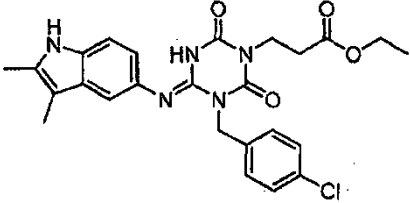
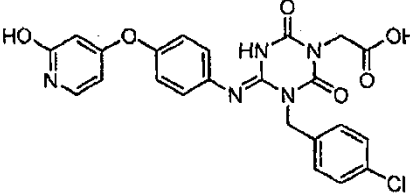
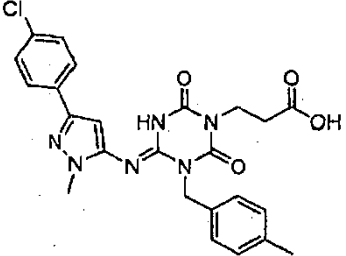
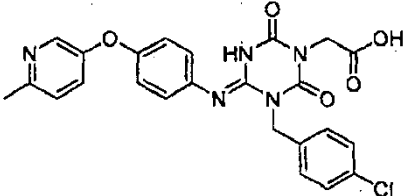
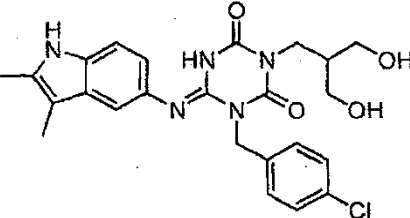
[Tabla 388]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1921	1,03	475	3
	I-1922	2,57	509	3
	I-1923	1,96	465	3
	I-1924	2,71	501	3
	I-1925	2,05	492	3

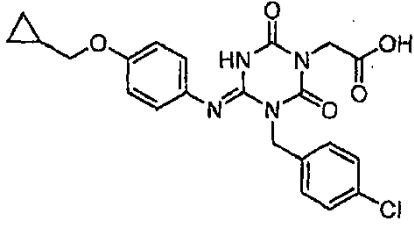
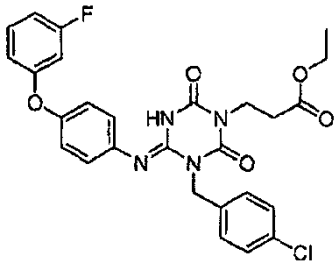
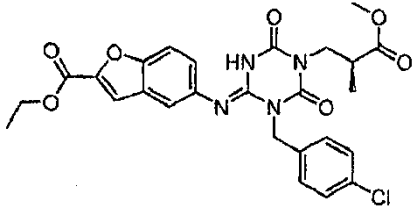
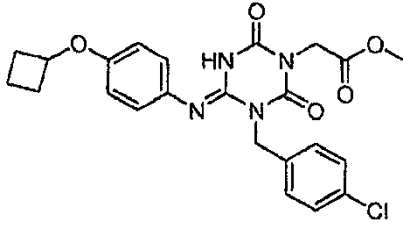
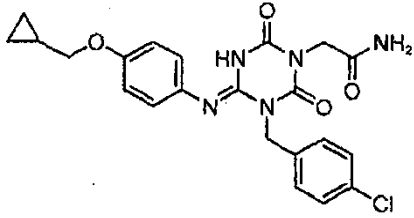
[Tabla 389]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1926	1,18	493	3
	I-1927	1,21	507	3
	I-1928	1,16	537	3
	I-1929	2,23	437	3
	I-1930	2,29	471	3

[Tabla 390]

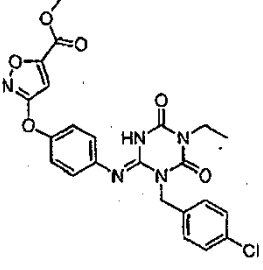
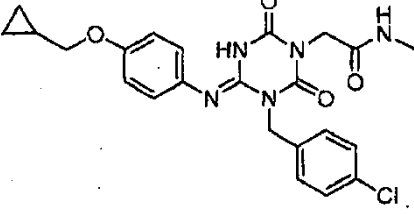
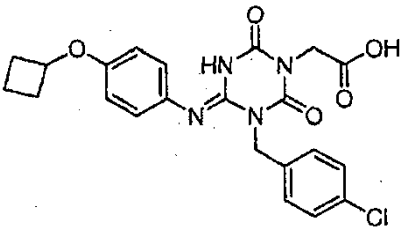
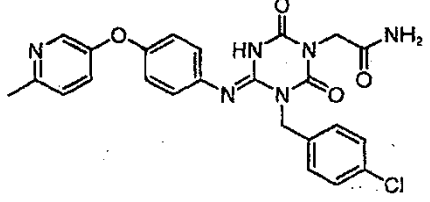
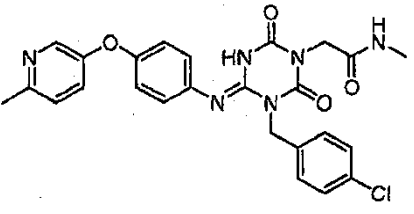
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1931	2,07	496	2
	I-1932	1,62	496	3
	I-1933	2,32	495	3
	I-1934	1,49	494	3
	I-1935	1,61	484	2

[Tabla 391]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1936	2,07	457	3
	I-1937	2,46	539	2
	I-1938	2,21	541	2
	I-1939	2,35	471	3
	I-1940	1,93	456	3

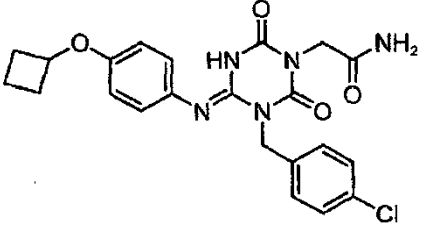
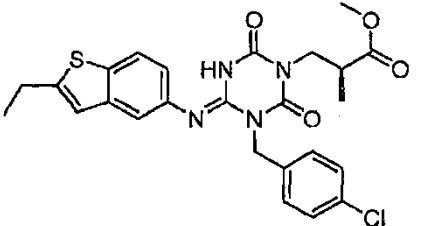
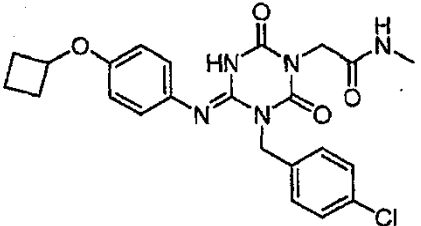
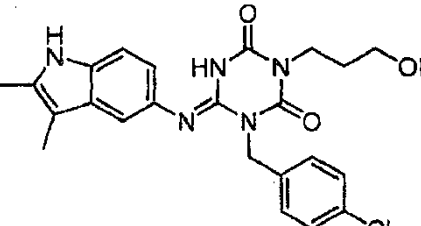
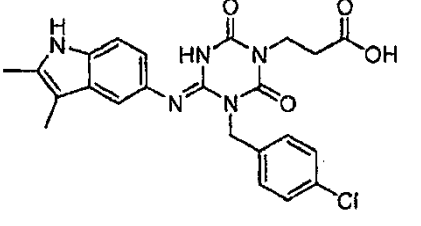
[Tabla 392]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1941	2,17	498	2

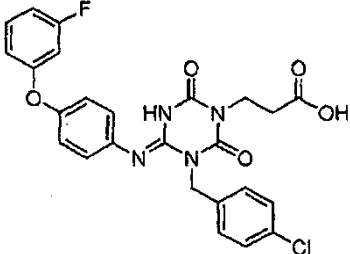
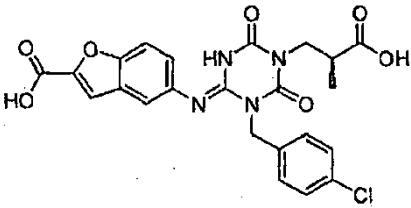
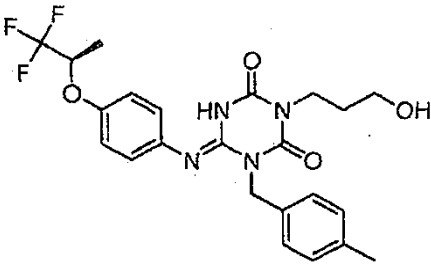
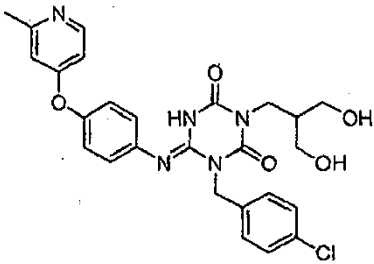
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1942	1,99	470	3
	I-1943	2,12	457	3
	I-1944	1,37	493	3
	I-1945	1,42	507	3

[Tabla 393]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1946	1,98	456	3

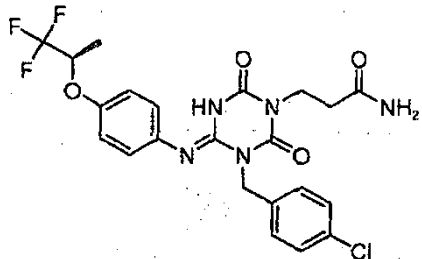
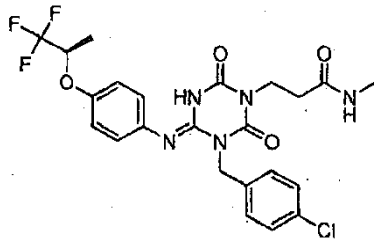
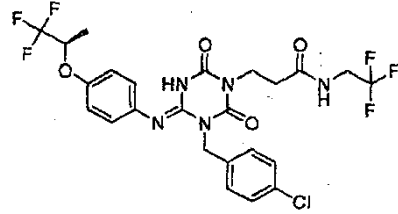
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1947	2,47	513	2
	I-1948	2,06	470	3
	I-1949	1,73	454	2
	I-1950	1,74	468	2

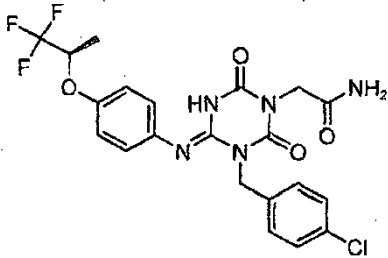
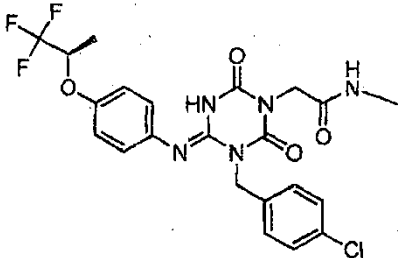
[Tabla 394]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1951	2,12	511	2
	I-1952	1,54	499	2
	I-1953	1,92	479	2
	I-1954	1,10	524	2
	I-1955	1,18	436	2

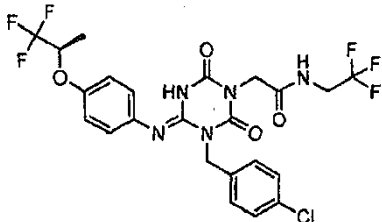
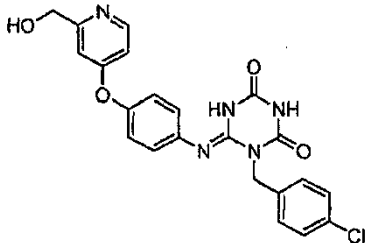
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

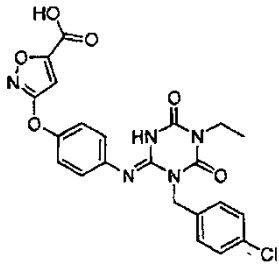
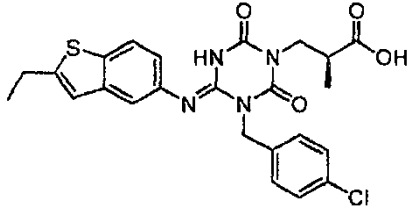
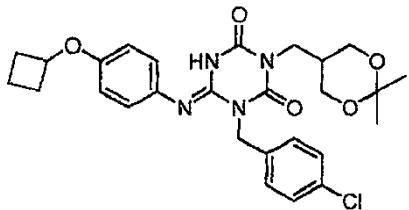
[Tabla 395]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1956	1,87	512	2
	I-1957	1,91	526	2
	I-1958	2,15	594	2
	I-1959	1,86	498	2

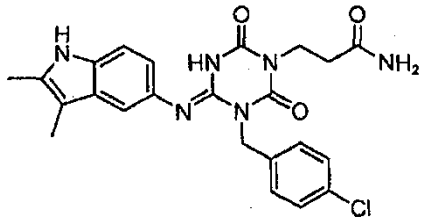
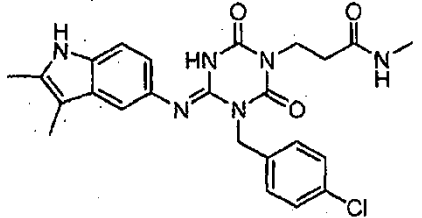
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1960	1,89	512	2

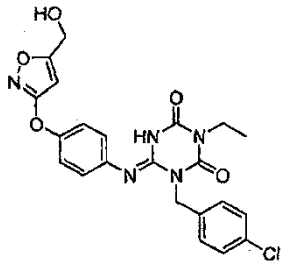
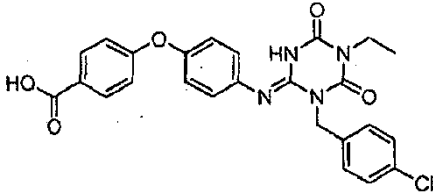
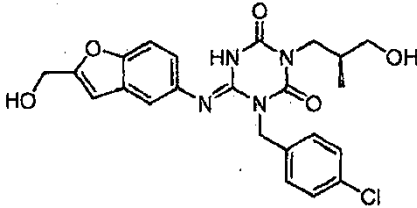
[Tabla 396]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1961	2,14	582	2
	I-1962	1,11	452	2
	I-1963	1,74	484	2

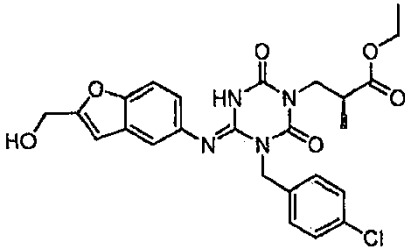
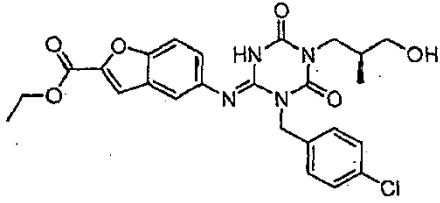
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1964	2,22	499	2
	I-1965	2,25	527	2

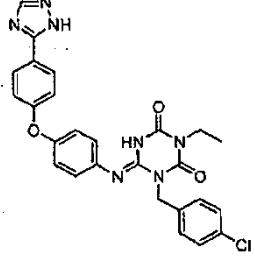
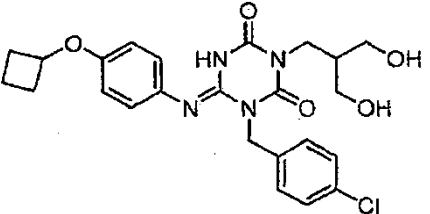
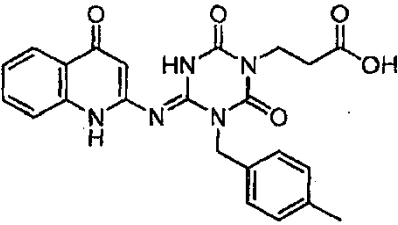
[Tabla 397]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1966	1,61	467	2
	I-1967	1,65	481	2
	I-1968	1,84	470	2

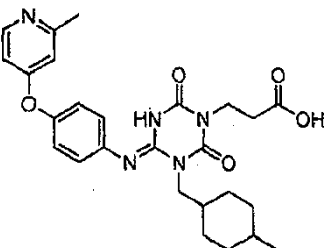
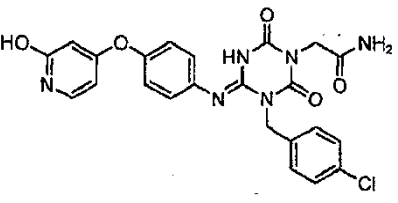
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1969	2,02	493	2
	I-1970	1,57	471	2

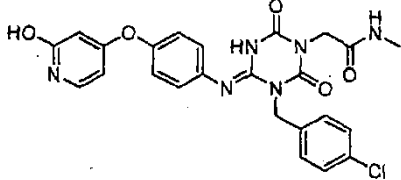
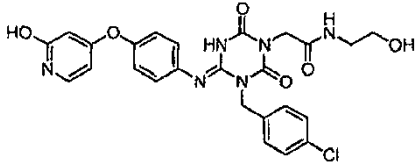
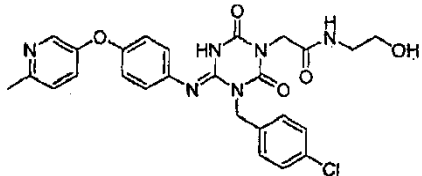
[Tabla 398]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1971	1,90	513	2
	I-1972	2,00	513	2
	I-1973	1,86	516	2

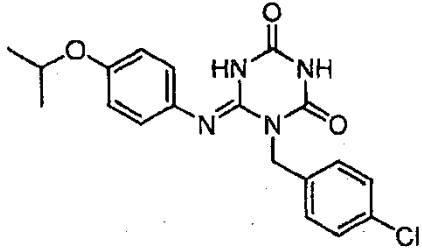
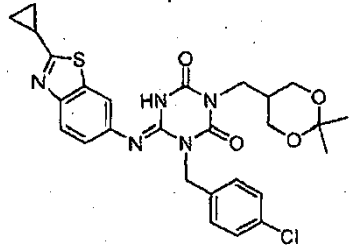
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1974	1,81	487	2
	I-1975	1,63	448	3

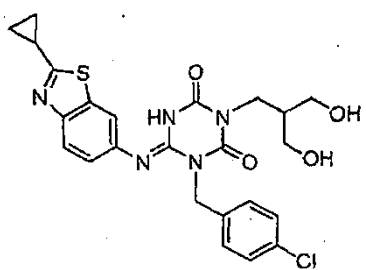
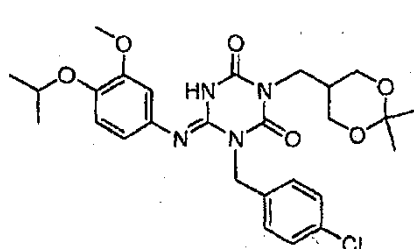
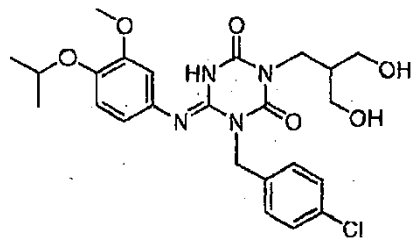
[Tabla 399]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1976	1,38	494	3
	I-1977	1,50	495	3

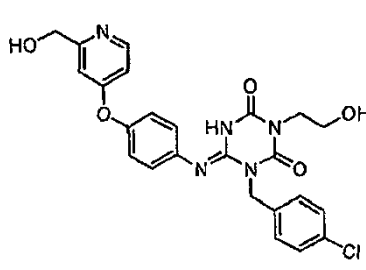
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1978	1,56	509	3
	I-1979	1,46	539	3
	I-1980	1,32	537	3

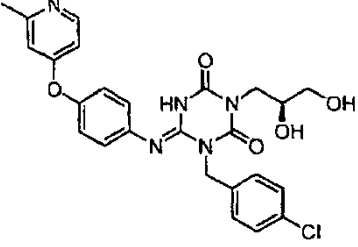
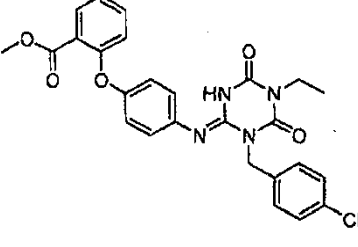
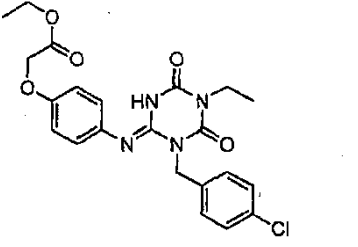
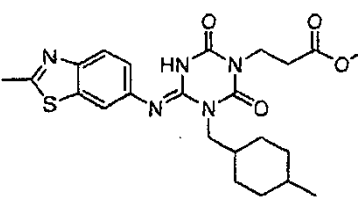
[Tabla 400]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1981	2,05	387	3
	I-1982	2,20	554	2

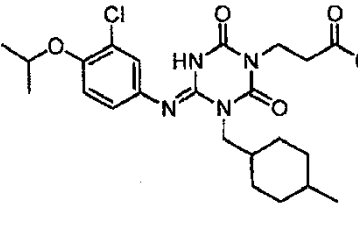
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1983	1,94	514	3
	I-1984	2,12	545	2
	I-1985	1,88	505	3

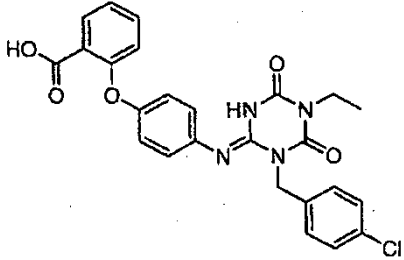
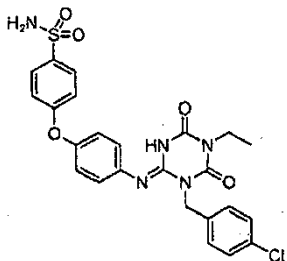
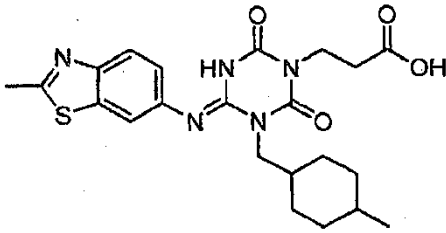
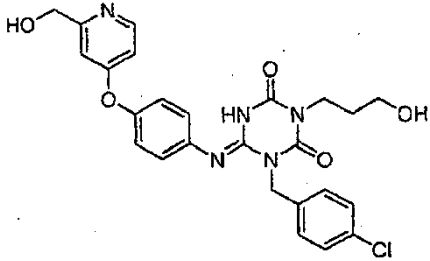
[Tabla 401]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1986	1,05	496	2
	I-1987	1,08	510	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-1988	2,45	507	3
	I-1989	2,20	459	3
	I-1990	2,43	486	3

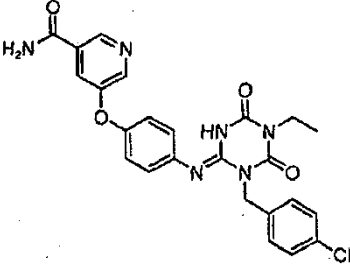
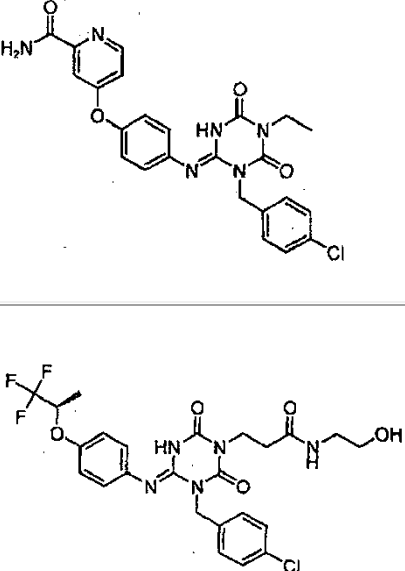
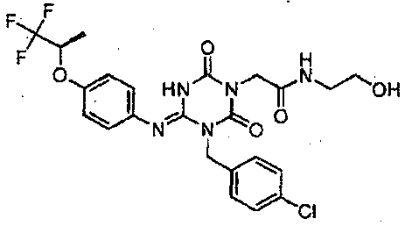
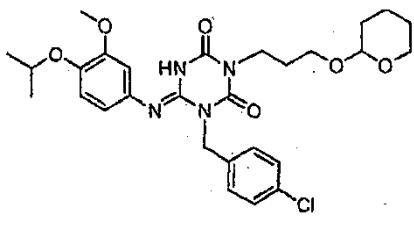
[Tabla 402]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1991	2,82	508	3

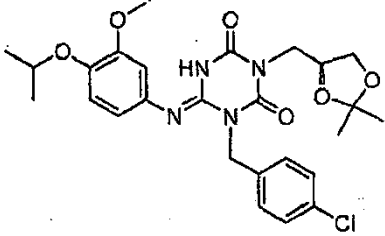
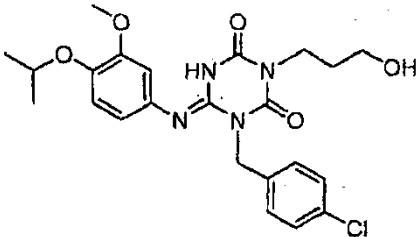
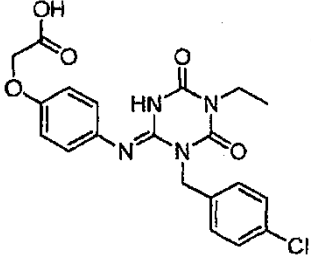
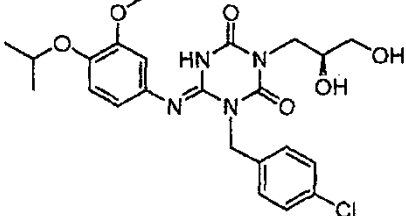
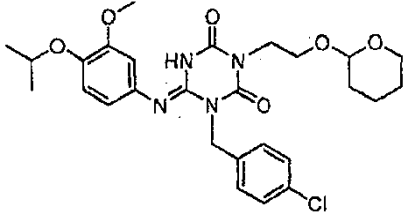
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1992	2,18	493	3
	I-1993	2,10	528	3
	I-1994	2,01	458	3
	I-1995	1,10	510	2

[Tabla 403]

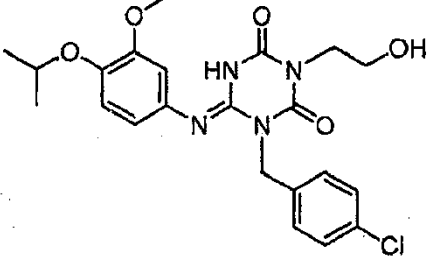
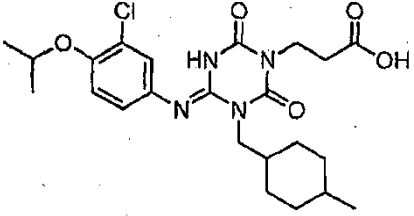
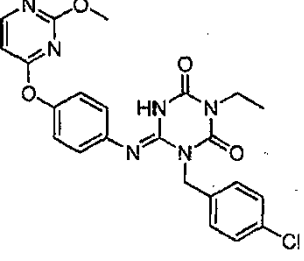
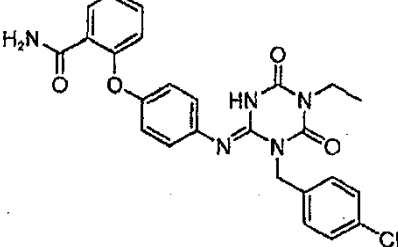
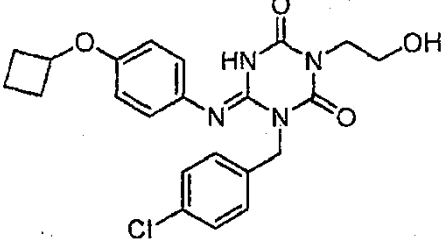
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1996	1,67	493	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-1997	1,47	494	2
	I-1998	2,01	556	3
	I-1999	1,99	542	3
	I-2000	2,29	559	2

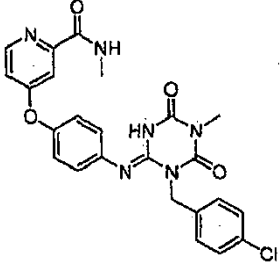
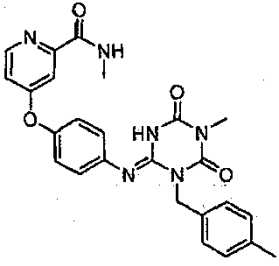
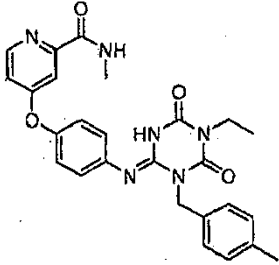
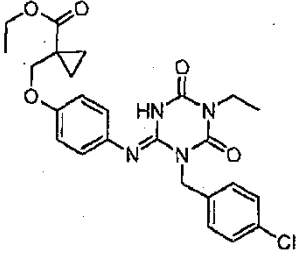
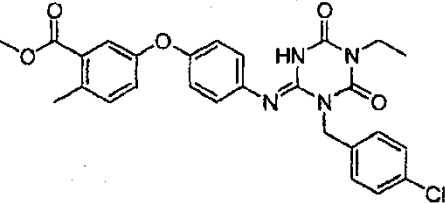
[Tabla 404]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2001	2,15	531	2
	I-2002	2,02	475	3
	I-2003	1,84	431	3
	I-2004	1,84	491	3
	I-2005	2,22	545	2

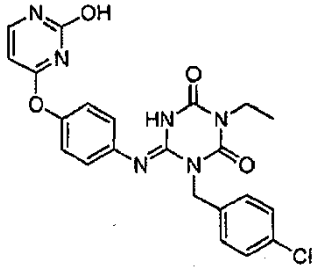
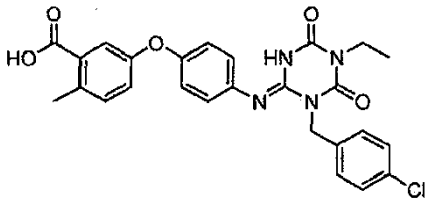
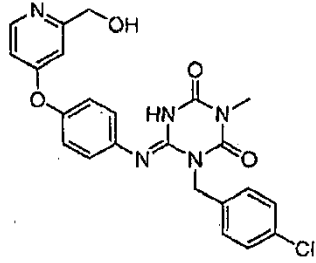
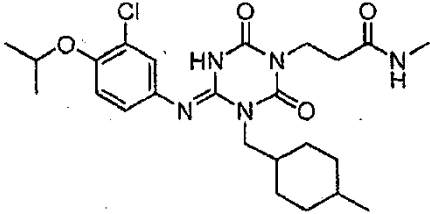
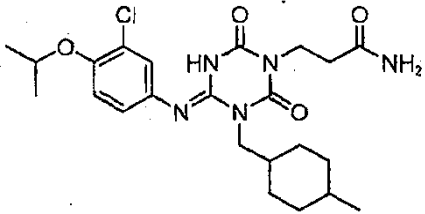
[Tabla 405]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2006	1,97	461	3
	I-2007	2,46	479	3
	I-2008	2,29	481	3
	I-2009	2,07	492	3
	I-2010	2,10	443	3

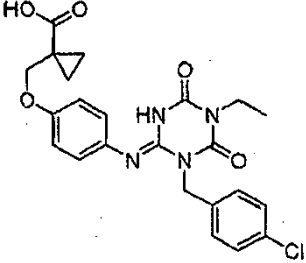
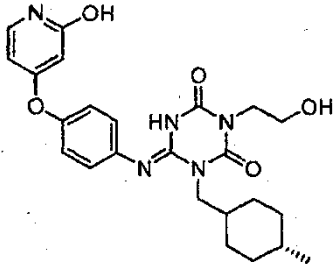
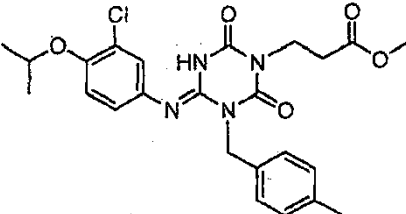
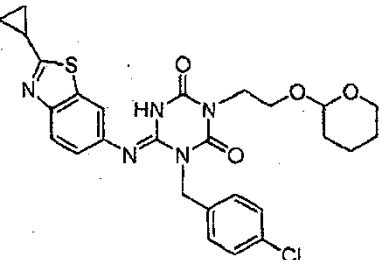
[Tabla 406]

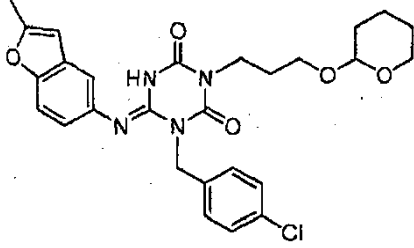
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2011	1,83	493	2
	I-2012	1,74	473	2
	I-2013	1,88	487	2
	I-2014	2,42	499	3
	I-2015	2,46	521	2

[Tabla 407]

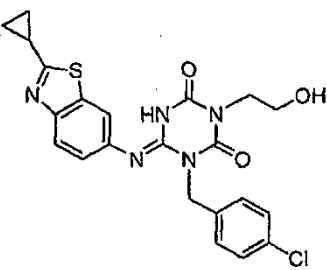
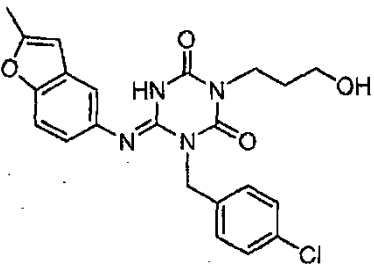
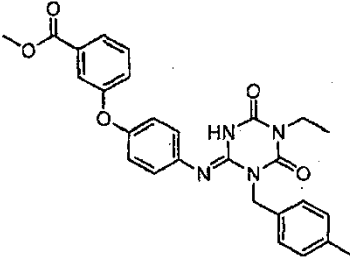
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2016	1,92	467	3
	I-2017	2,11	507	2
	I-2018	1,34	466	3
	I-2019	2,37	492	3
	I-2020	2,30	478	3

[Tabla 408]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2021	2,02	471	3
	I-2022	1,71	468	3
	I-2023	2,26	487	3
	I-2024	2,31	554	2
	I-2025	2,33	525	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

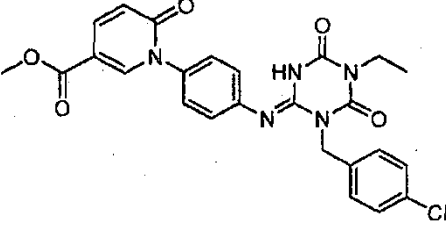
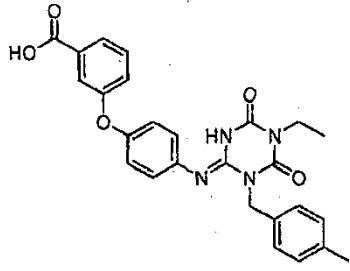
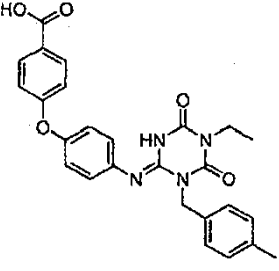
[Tabla 409]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2026	2,04	470	3
	I-2027	2,05	441	3
	I-2028	2,48	487	3
	I-2029	2,48	487	3

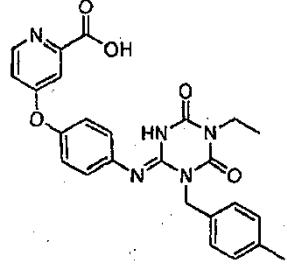
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2030	2,35	473	3

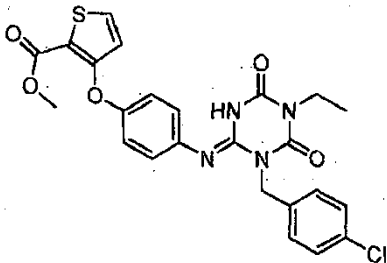
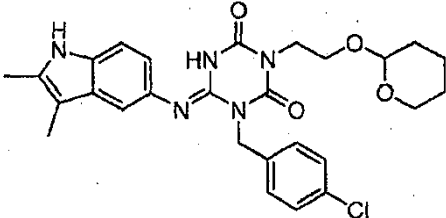
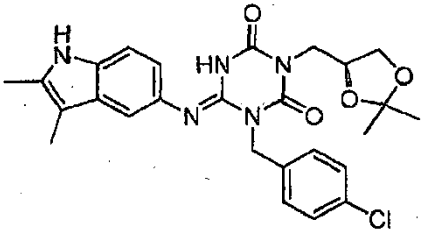
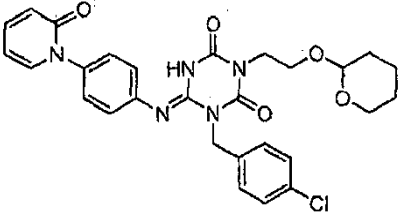
[Tabla 410]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2031	2,35	473	3
	I-2032	2,02	508	3
	I-2033	2,15	508	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2034	2,14	473	3
	I-2035	2,13	473	3

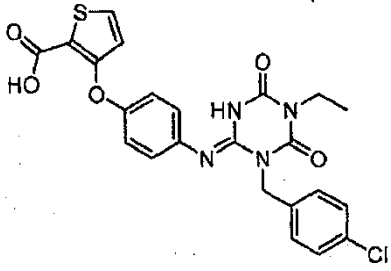
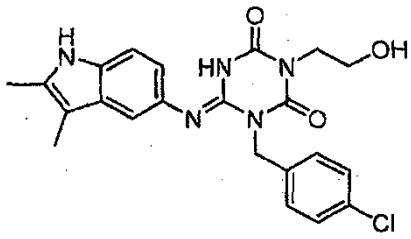
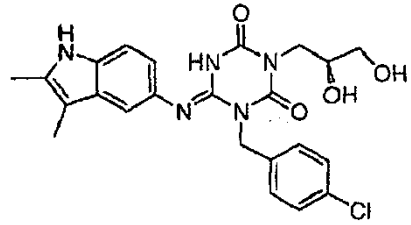
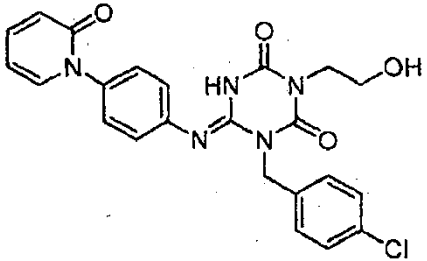
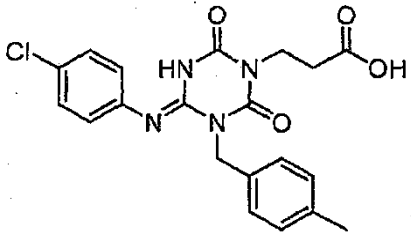
[Tabla 411]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2036	1,42	473	2
	I-2037	2,20	513	2

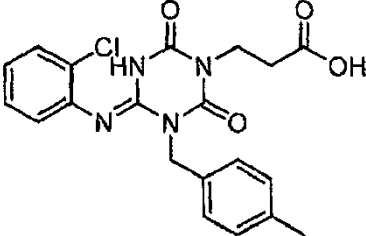
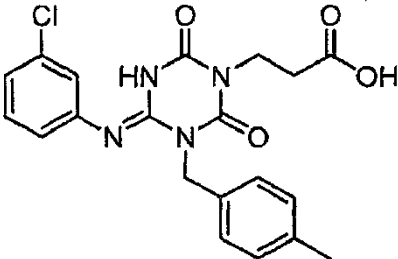
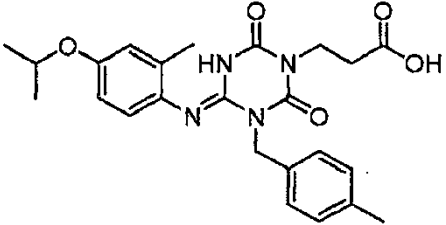
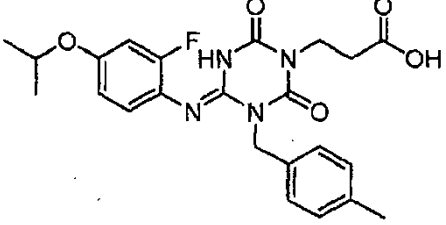
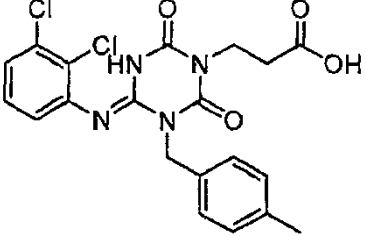
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2038	2,13	524	2
	I-2039	2,08	510	2
	I-2040	1,93	550	2

[Tabla 412]

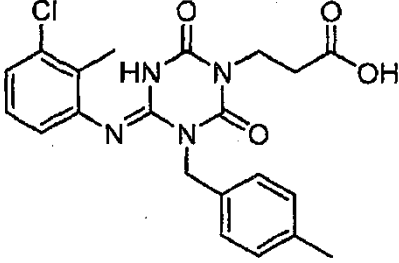
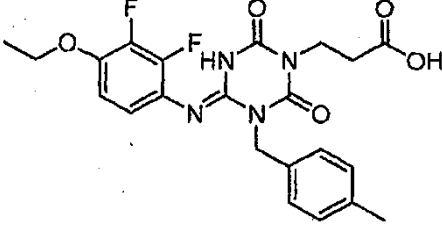
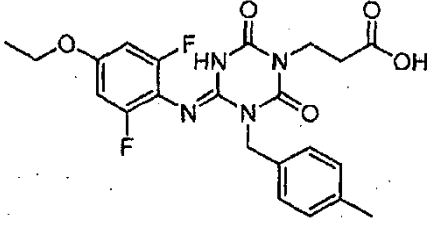
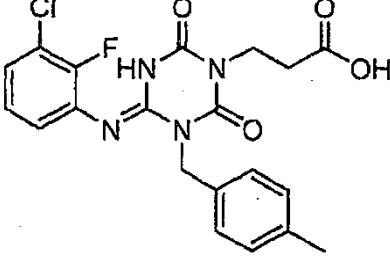
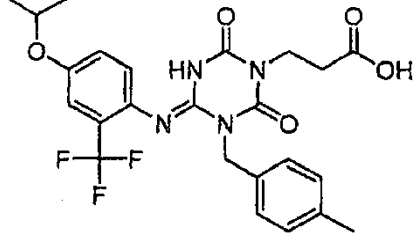
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2041	1,93	499	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2042	1,69	440	2
	I-2043	1,58	470	2
	I-2044	1,49	466	2
	I-2045	1,97	415	5

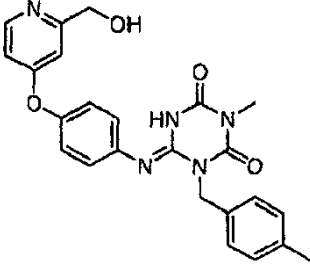
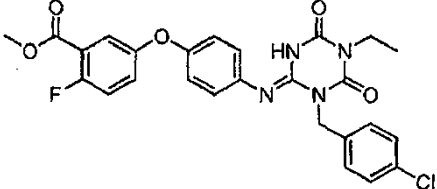
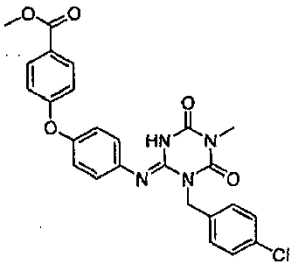
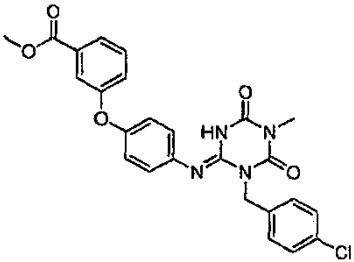
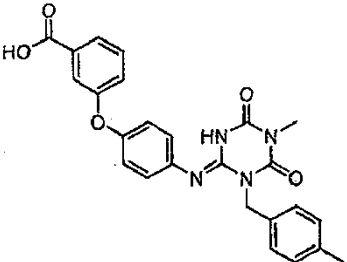
[Tabla 413]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2046	2,00	415	5
	I-2047	2,02	415	5
	I-2048	2,02	453	5
	I-2049	2,06	457	5
	I-2050	2,30	449	5

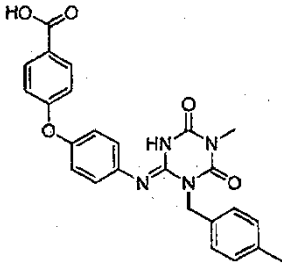
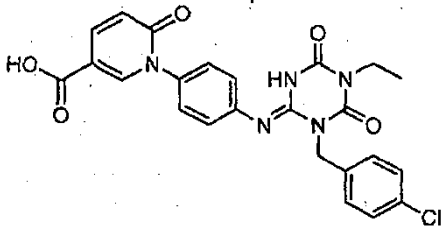
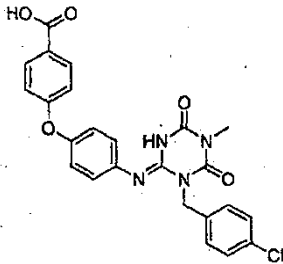
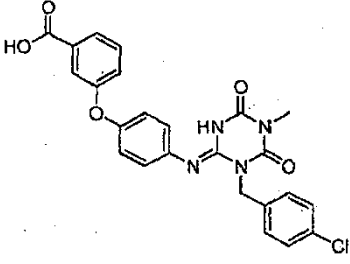
[Tabla 414]

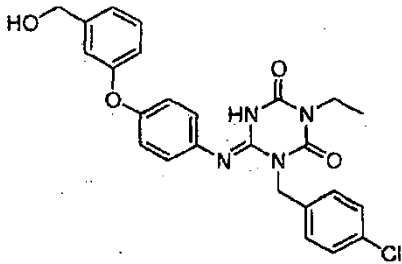
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2051	2,19	429	5
	I-2052	2,09	461	5
	I-2053	2,10	461	5
	I-2054	2,15	433	5
	I-2055	2,45	507	5

[Tabla 415]

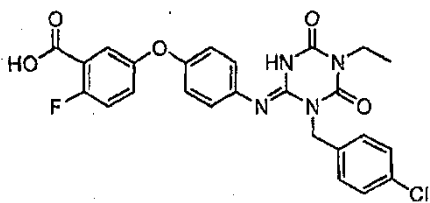
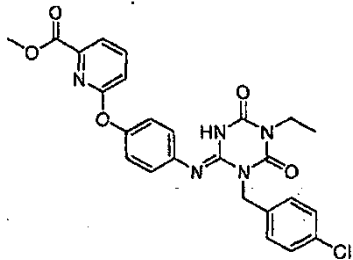
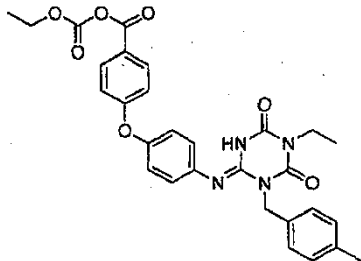
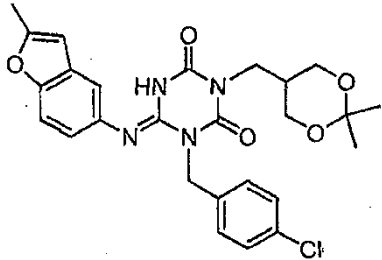
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2056	1,26	446	3
	I-2057	2,32	525	2
	I-2058	2,42	493	3
	I-2059	2,42	493	3
	I-2060	2,01	459	3

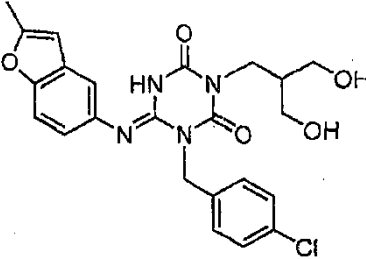
[Tabla 416]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2061	1,99	459	3
	I-2062	1,84	494	3
	I-2063	2,08	479	3
	I-2064	2,09	479	3
	I-2065	2,19	479	3

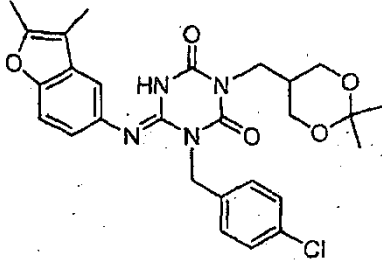
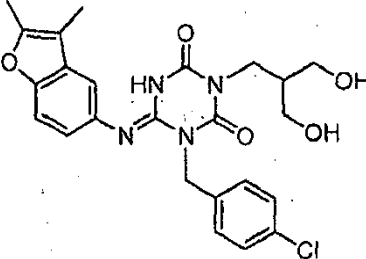
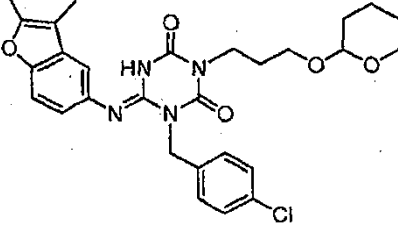
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

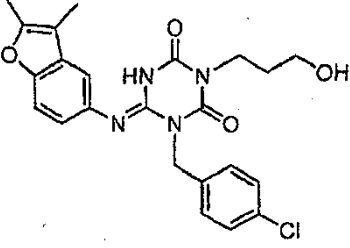
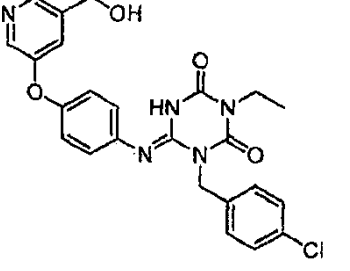
[Tabla 417]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2066	2,02	511	2
	I-2067	2,38	508	3
	I-2068	2,61	545	3
	I-2069	2,16	511	2

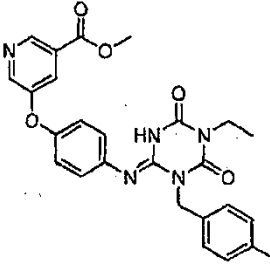
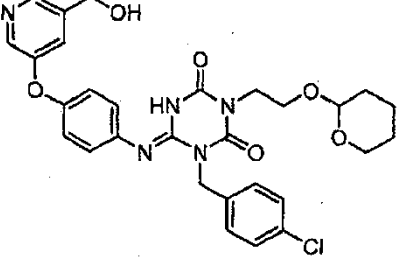
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2070	1,72	471	2

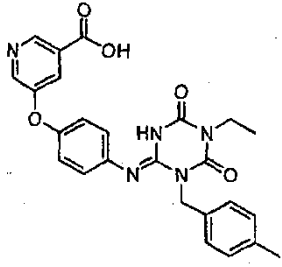
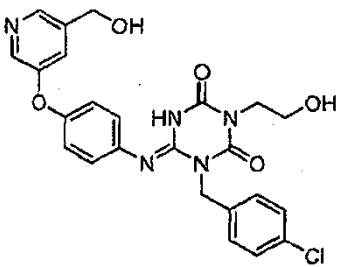
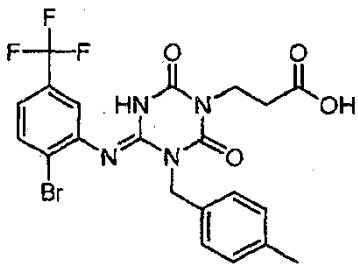
[Tabla 418]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2071	2,27	525	2
	I-2072	1,80	485	2
	I-2073	2,45	539	2
	I-2074	2,17	455	3

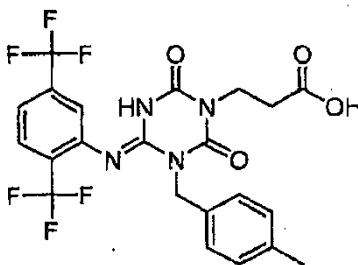
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2075	1,60	480	2

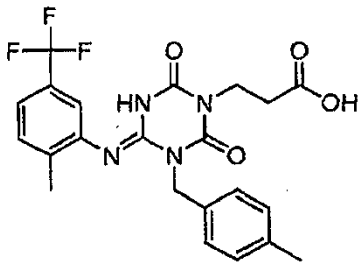
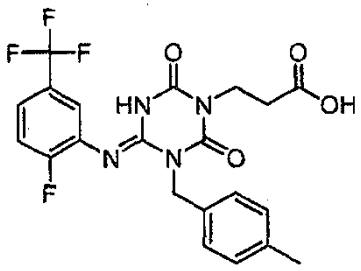
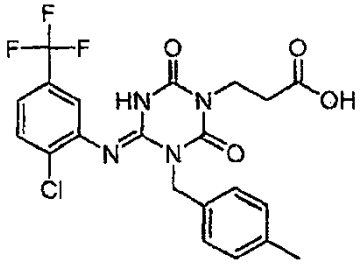
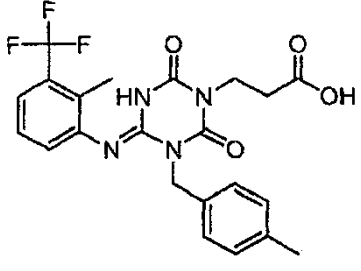
[Tabla 419]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2076	1,99	488	2
	I-2077	1,69	580	2
	I-2078	1,71	474	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2079	1,26	496	2
	I-2080	2,48	527	5

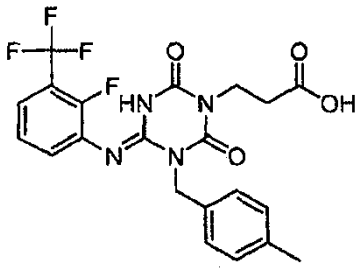
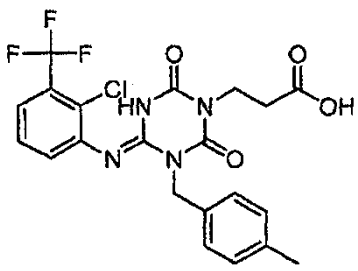
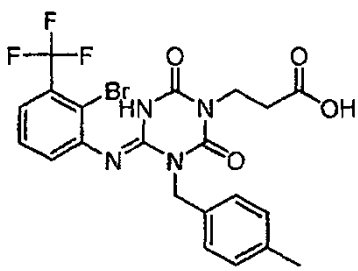
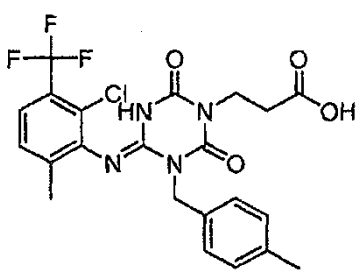
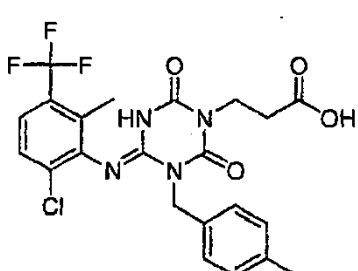
[Tabla 420]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2081	2,54	517	5
	I-2082	2,28	463	5

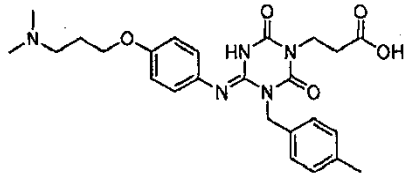
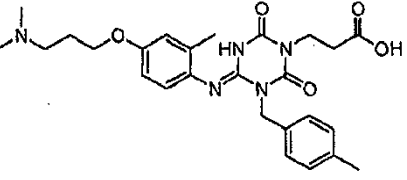
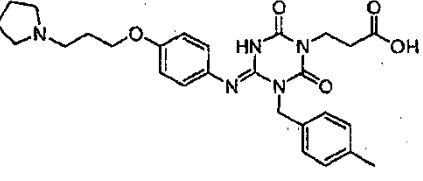
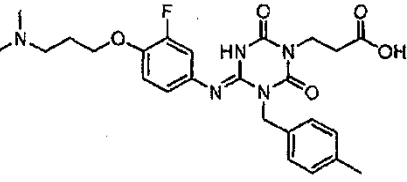
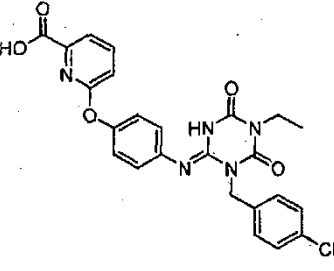
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2083	2,29	467	5
	I-2084	2,44	483	5
	I-2085	2,30	463	5

[Tabla 421]

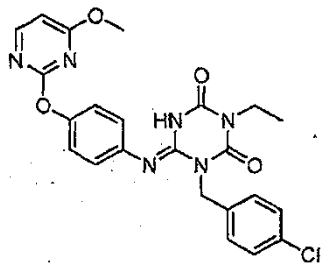
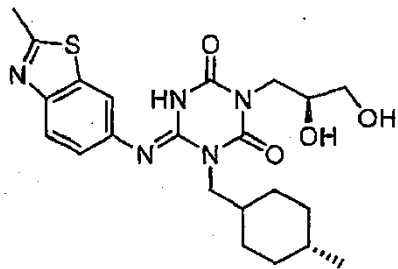
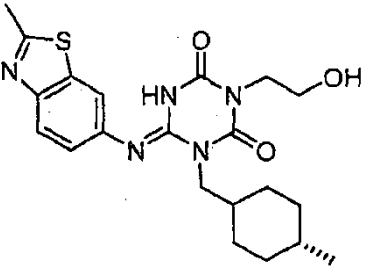
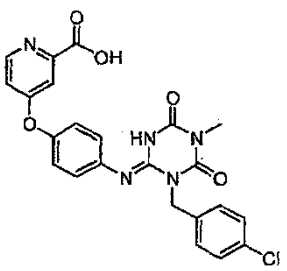
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2086	2,26	467	5

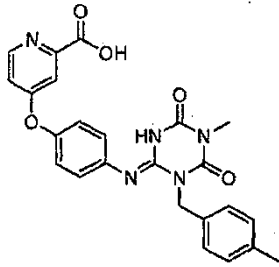
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2087	2,39	483	5
	I-2088	2,42	529	5
	I-2089	2,48	497	3
	I-2090	2,57	497	5

[Tabla 422]

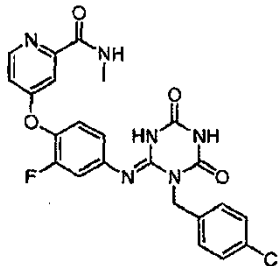
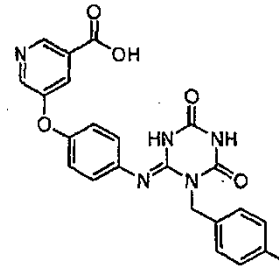
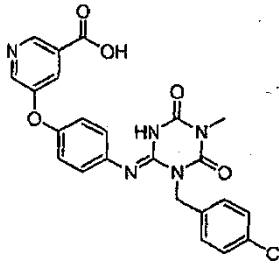
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2091	1,21	482	5
	I-2092	1,25	496	5
	I-2093	1,19	508	5
	I-2094	1,26	500	5
	I-2095	2,17	494	3

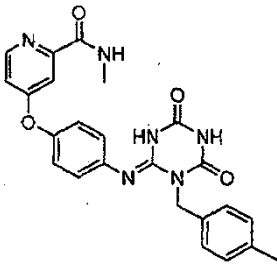
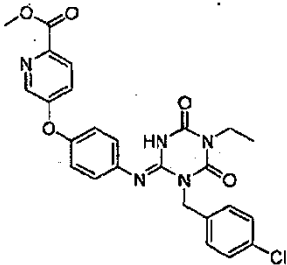
[Tabla 423]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2096	2,30	481	3
	I-2097	1,82	460	3
	I-2098	1,97	430	3
	I-2099	1,38	480	2
	I-2100	1,29	460	2

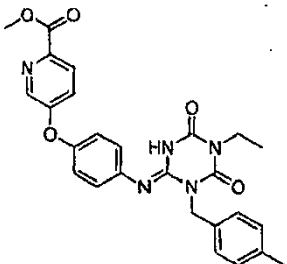
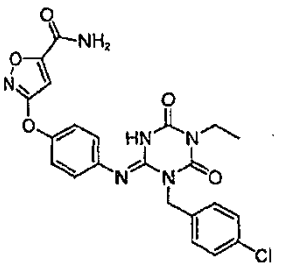
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

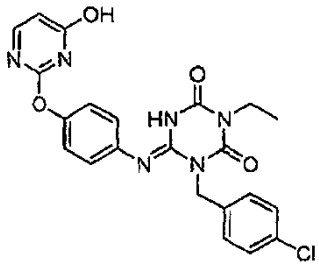
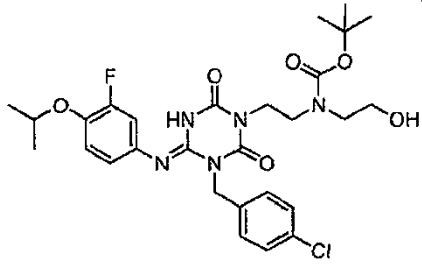
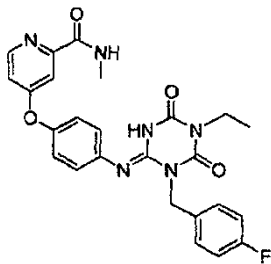
[Tabla 424]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2101	1,86	497	2
	I-2102	1,44	446	2
	I-2103	1,65	480	2
	I-2104	1,64	457	2

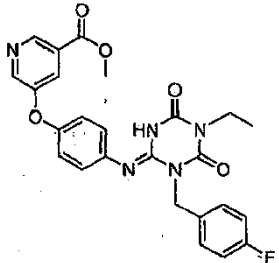
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2105	2,00	508	2

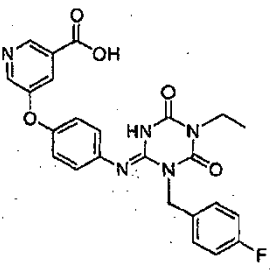
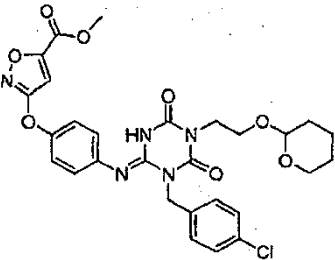
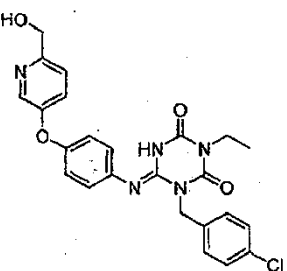
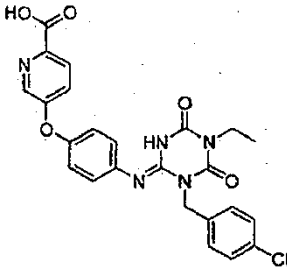
[Tabla 425]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2106	1,90	488	2
	I-2107	1,79	483	2
	I-2108	1,84	467	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2109	2,47	592	3
	I-2110	2,05	491	3

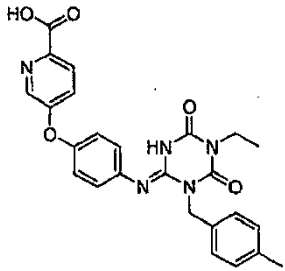
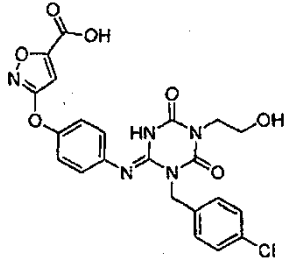
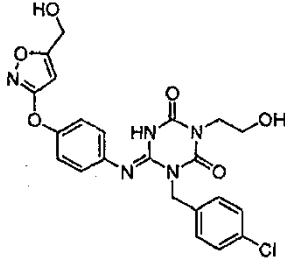
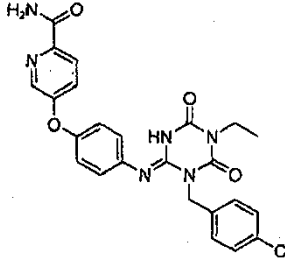
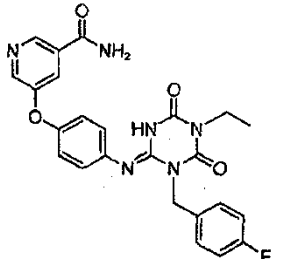
[Tabla 426]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2111	2,16	492	3
	I-2112	1,85	478	3

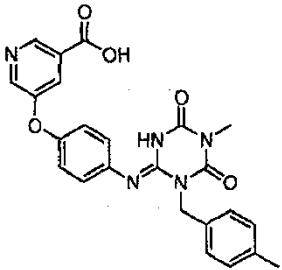
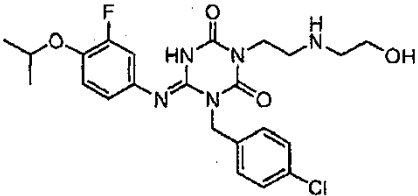
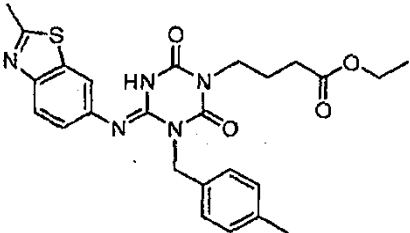
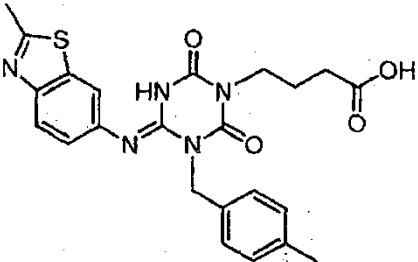
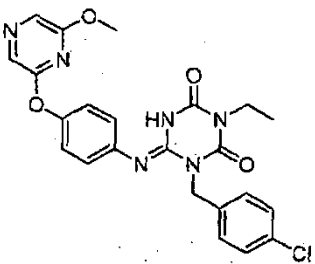
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2113	2,27	598	2
	I-2114	1,62	480	2
	I-2115	1,78	494	2

[Tabla 427]

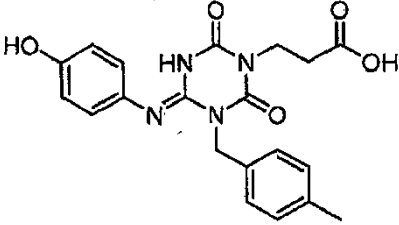
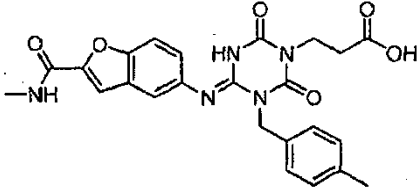
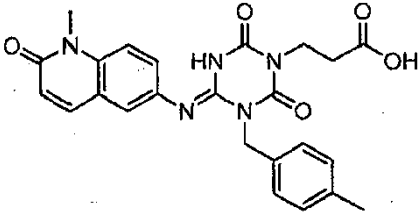
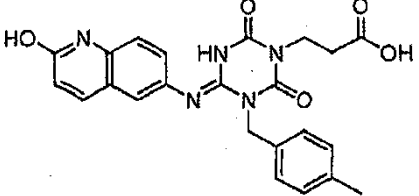
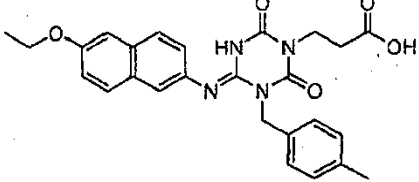
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2116	1,70	474	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2117	1,38	500	2
	I-2118	1,52	486	2
	I-2119	1,84	493	2
	I-2120	1,73	477	3

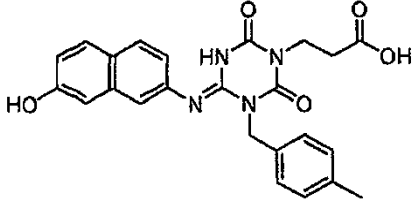
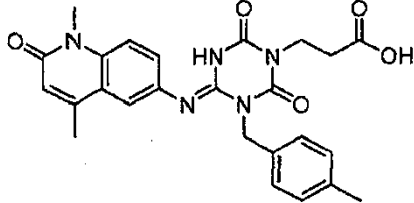
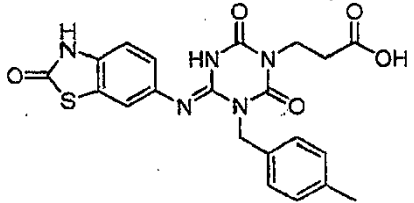
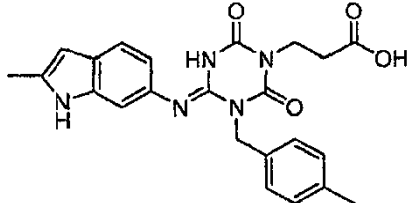
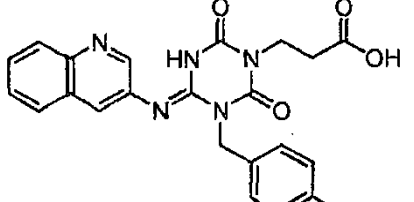
[Tabla 428]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2121	1,57	460	2
	I-2122	1,49	492	3
	I-2123	2,25	494	3
	I-2124	1,84	466	3
	I-2125	2,34	481	3

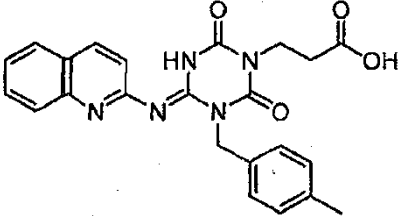
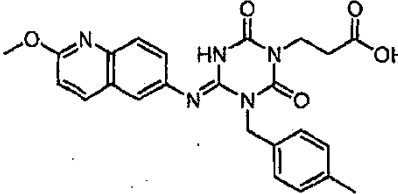
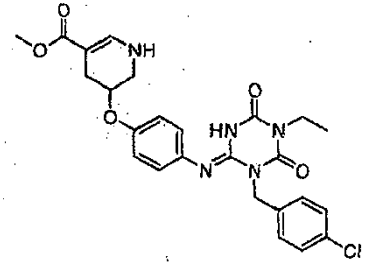
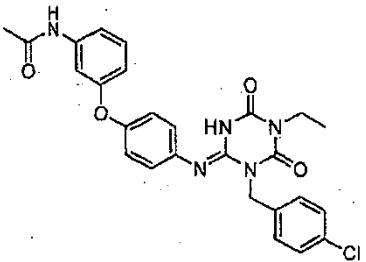
[Tabla 429]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2126	1,40	397	5
	I-2127	1,37	478	2
	I-2128	1,56	462	3
	I-2129	1,35	448	5
	I-2130	2,17	475	5

[Tabla 430]

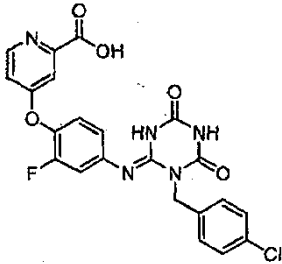
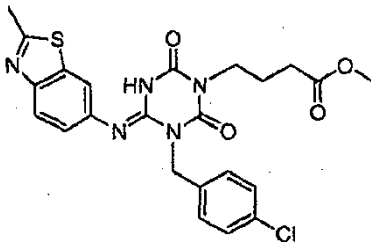
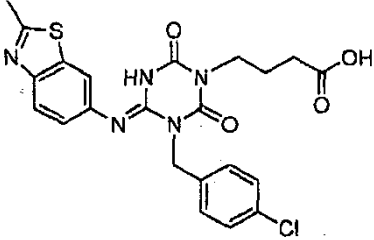
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2131	1,74	447	5
	I-2132	1,54	476	5
	I-2133	1,52	454	5
	I-2134	1,81	434	5
	I-2135	1,62	432	5

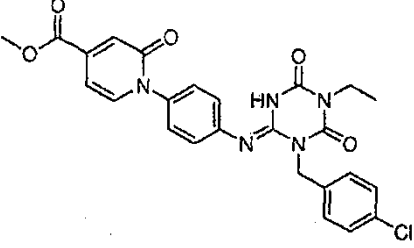
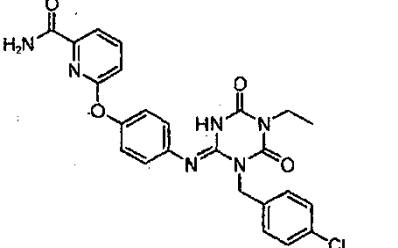
[Tabla 431]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2136	2,11	432	5
	I-2137	1,96	462	3
	I-2138	2,04	512	3
	I-2139	2,19	506	3
	I-2140	1,19	446	2

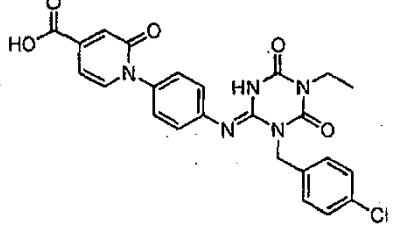
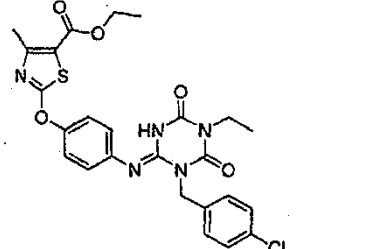
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

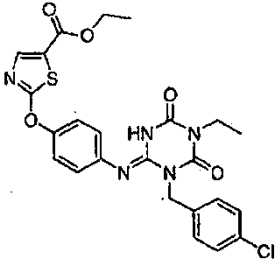
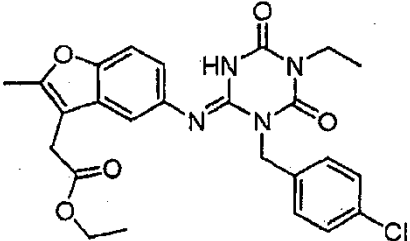
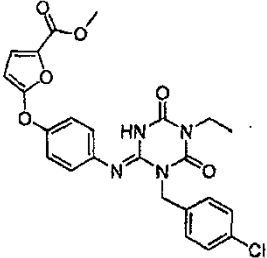
[Tabla 432]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2141	1,41	484	2
	I-2142	2,20	500	3
	I-2143	1,92	486	3
	I-2144	2,14	508	3

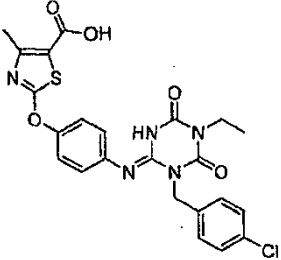
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2145	2,05	493	3

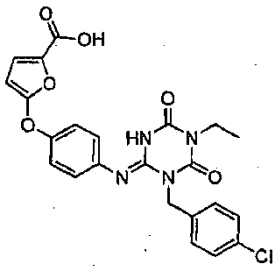
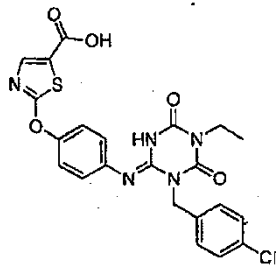
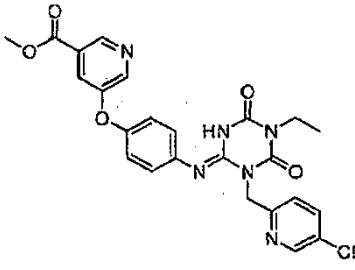
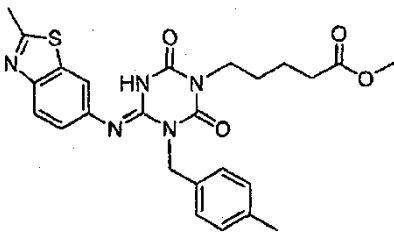
[Tabla 433]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2146	1,93	494	3
	I-2147	2,53	542	2
	I-2148	2,41	528	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2149	2,25	497	3
	I-2150	2,23	497	2

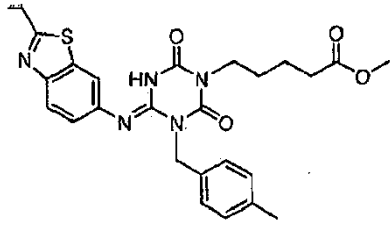
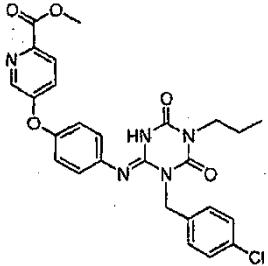
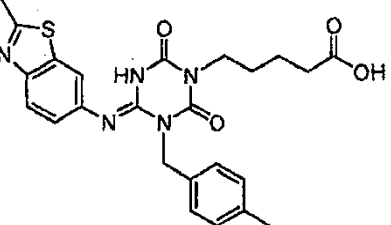
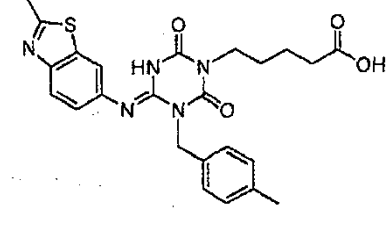
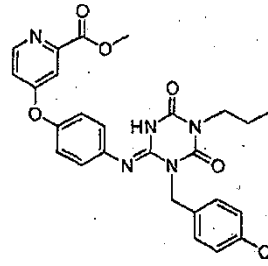
[Tabla 434]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2151	2,04	514	2
	I-2152	1,94	483	2

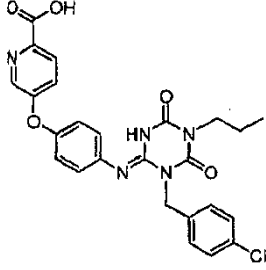
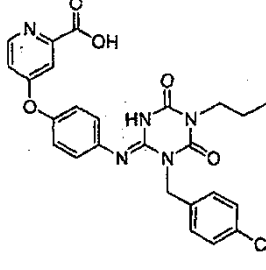
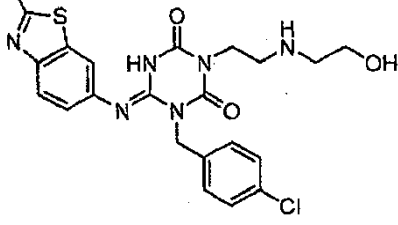
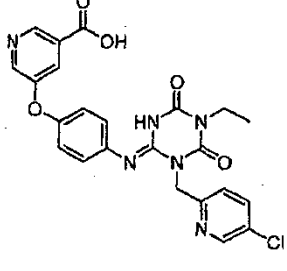
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2153	1,96	500	2
	I-2154	2,07	509	3
	I-2155	1,99	494	2

[Tabla 435]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2156	2,13	508	2

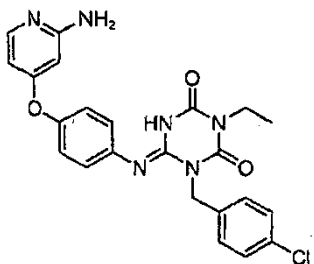
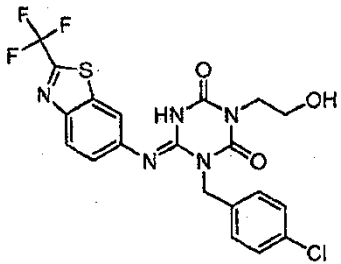
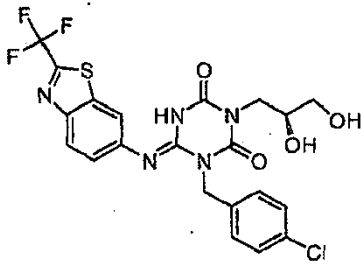
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2157	2,15	522	2
	I-2158	1,90	480	3
	I-2159	2,06	494	3
	I-2160	2,32	522	3

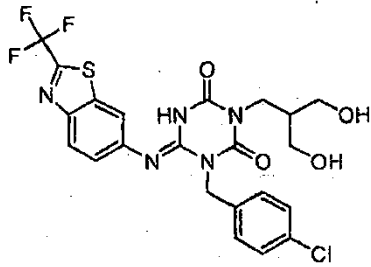
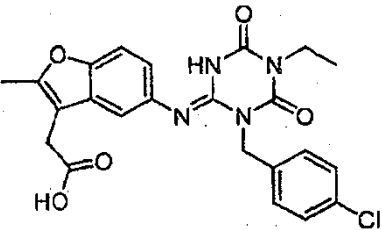
[Tabla 436]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2161	2,15	508	3
	I-2162	1,93	508	3
	I-2163	1,28	487	3
	I-2164	1,75	495	3
	I-2165	1,75	493	3

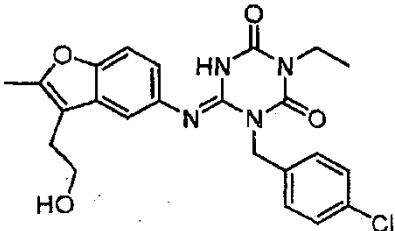
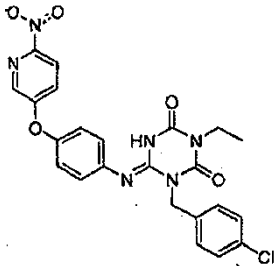
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

[Tabla 437]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2166	1,45	465	2
	I-2167	2,16	498	2
	I-2168	1,99	528	2
	I-2169	2,02	542	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2170	2,06	469	3

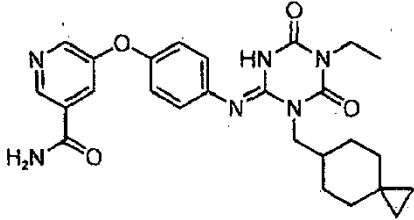
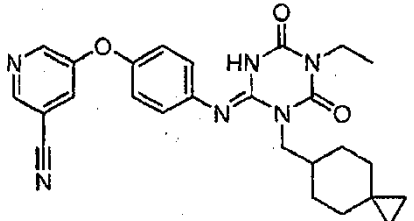
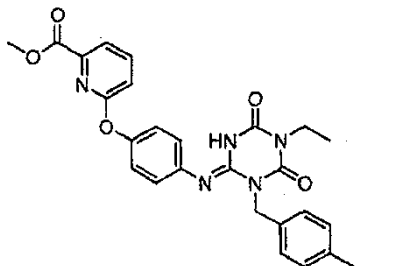
[Tabla 438]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2171	2,09	455	3
	I-2172	2,16	495	2
	I-2173	2,25	506	2

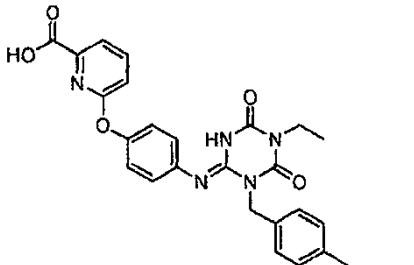
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2174	2,11	506	2
	I-2175	1,95	492	2

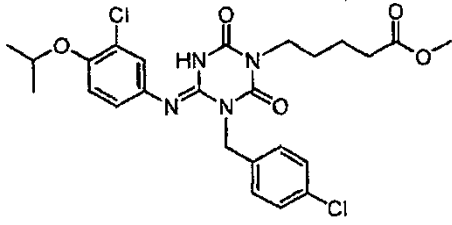
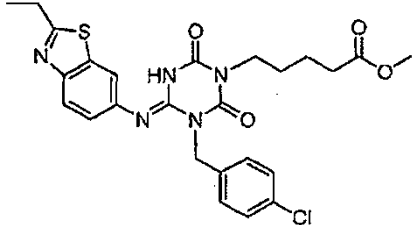
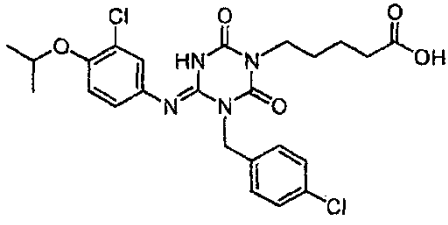
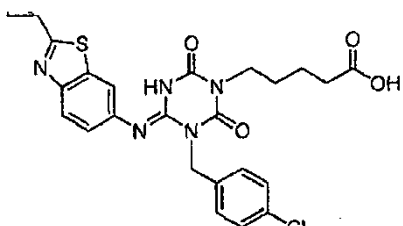
[Tabla 439]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2176	2,02	491	2
	I-2177	1,64	492	2

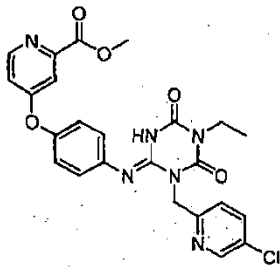
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2178	1,84	491	2
	I-2179	2,24	473	2
	I-2180	2,28	488	3

[Tabla 440]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2181	2,06	474	3
	I-2182	2,66	535	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2183	2,45	528	3
	I-2184	2,39	521	3
	I-2185	2,15	514	3

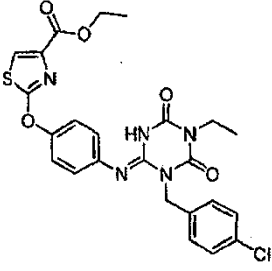
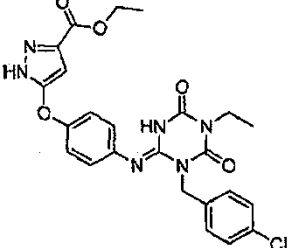
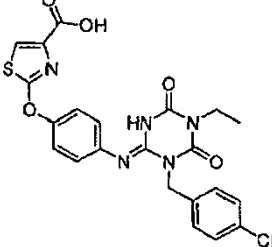
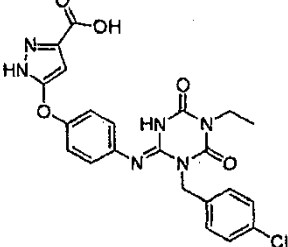
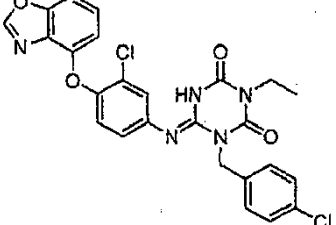
[Tabla 441]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2186	1,93	509	3
	I-2187	2,27	512	2

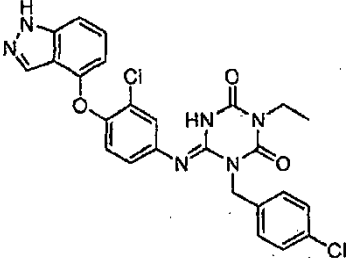
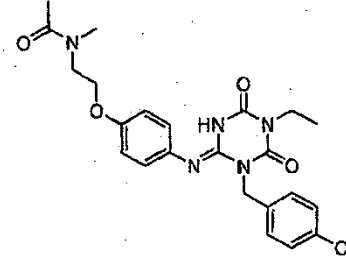
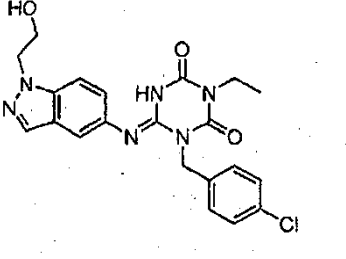
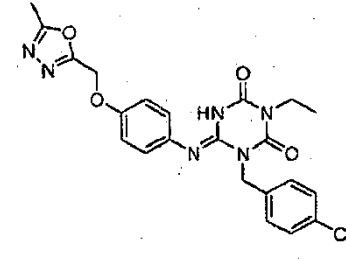
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2188	2,25	512	2
	I-2189	1,84	484	2
	I-2190	1,92	484	2

[Tabla 442]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2191	2,32	528	2

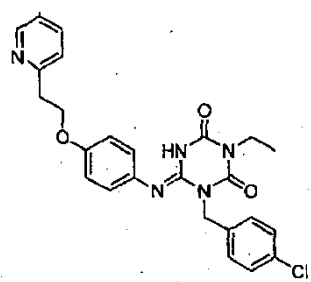
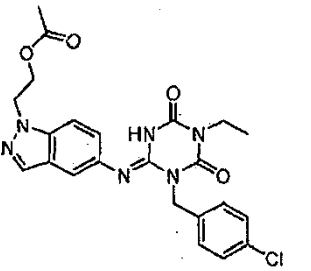
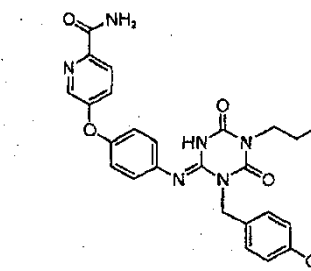
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2192	2,09	511	2
	I-2193	1,97	500	2
	I-2194	1,74	483	2
	I-2195	2,64	524	5

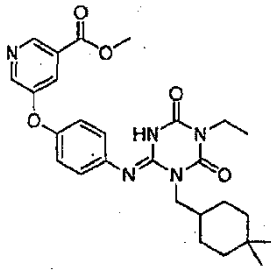
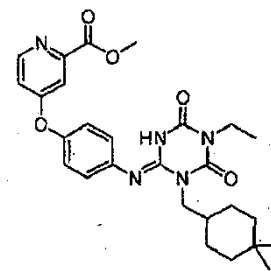
[Tabla 443]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2196	2,41	523	5
	I-2197	1,81	472	5
	I-2198	1,58	441	2
	I-2199	1,89	469	5
	I-2200	2,04	469	5

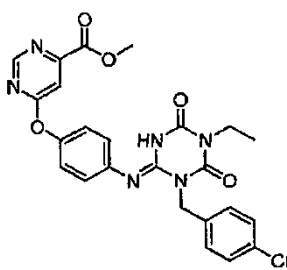
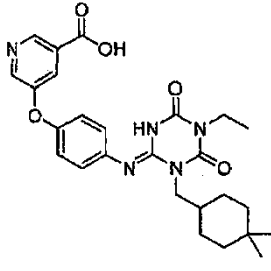
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

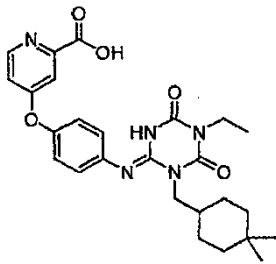
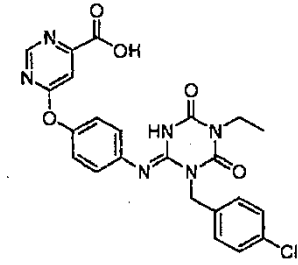
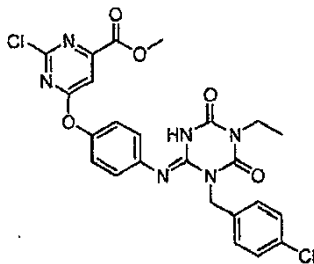
[Tabla 444]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2201	1,54	478	5
	I-2202	1,98	483	5
	I-2203	2,19	507	3
	I-2204	2,56	508	3

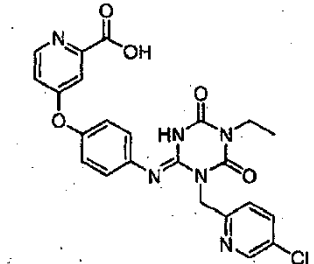
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2205	2,44	508	3

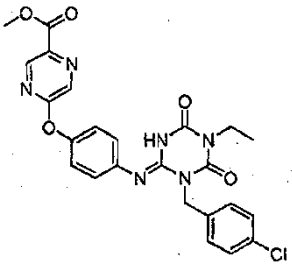
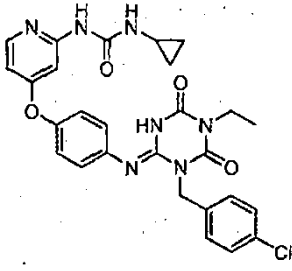
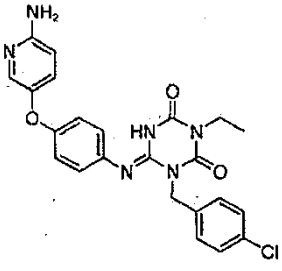
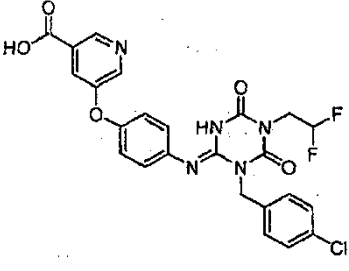
[Tabla 445]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2206	2,22	509	3
	I-2207	2,27	494	3
	I-2208	1,94	494	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2209	2,03	495	3
	I-2210	2,40	543	3

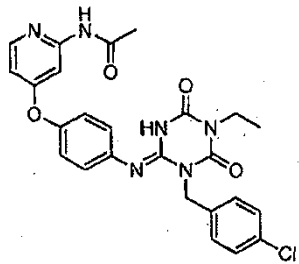
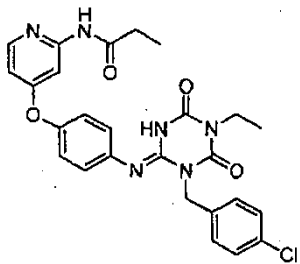
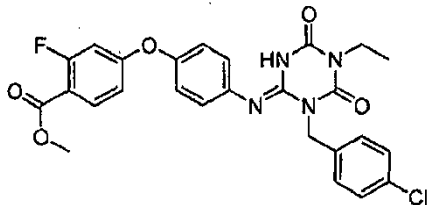
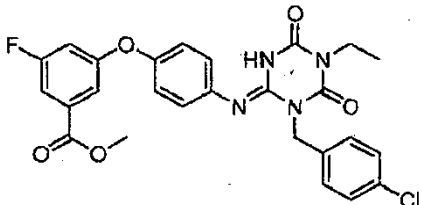
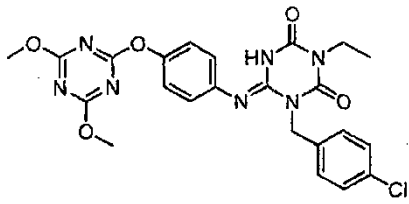
[Tabla 446]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2211	1,43	495	3
	I-2212	2,03	509	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2213	1,68	548	2
	I-2214	1,45	465	2
	I-2215	1,87	530	2

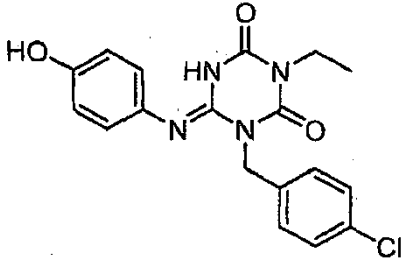
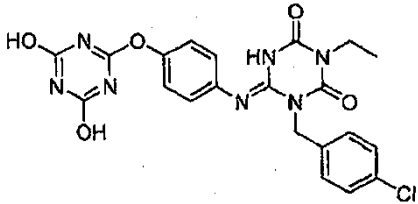
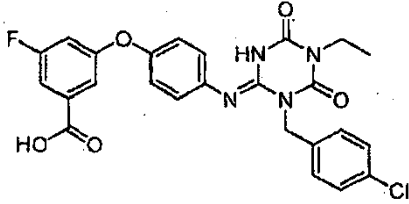
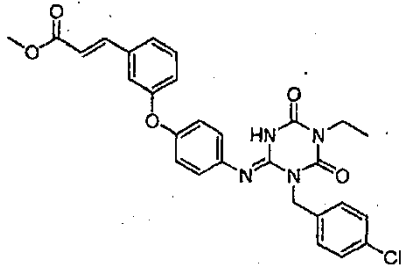
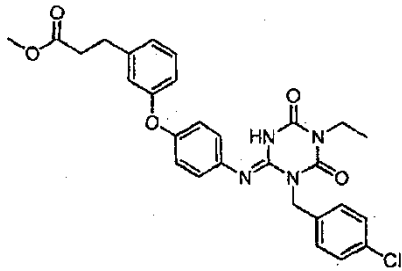
[Tabla 447]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2216	1,66	507	2

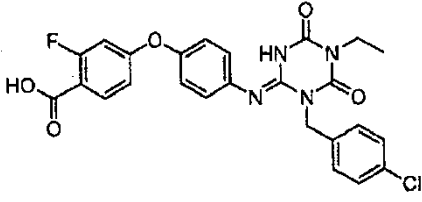
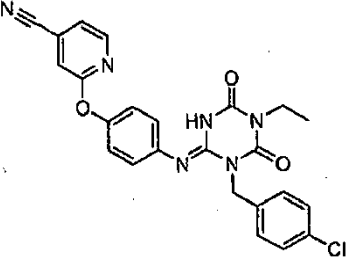
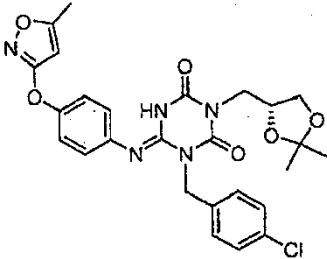
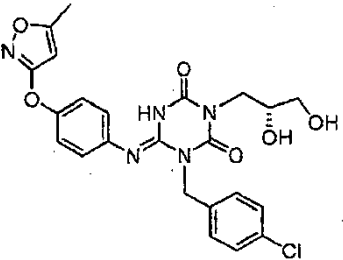
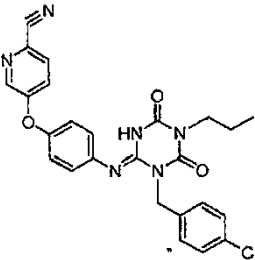
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2217	1,74	521	2
	I-2218	2,40	525	2
	I-2219	2,47	525	2
	I-2220	2,09	512	2

[Tabla 448]

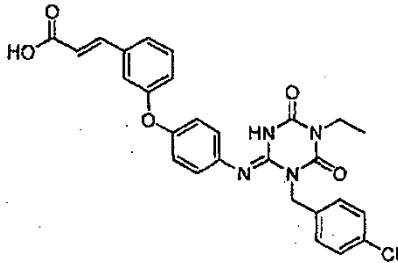
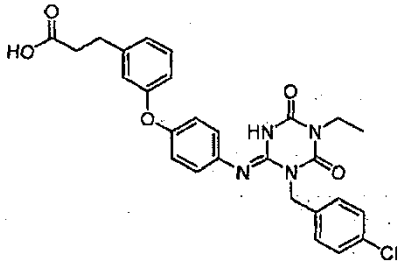
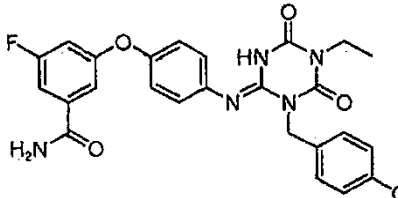
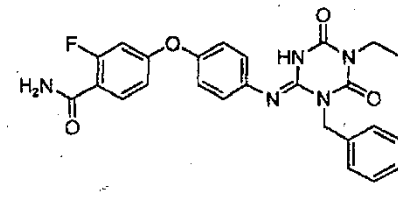
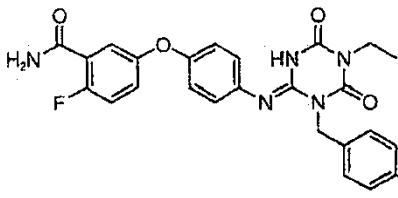
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2221	1,62	373	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2222	1,61	484	2
	I-2223	2,15	511	2
	I-2224	2,62	533	3
	I-2225	2,57	535	3

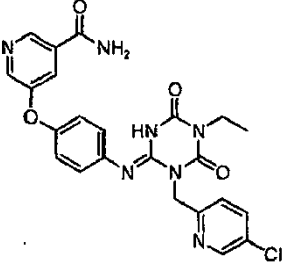
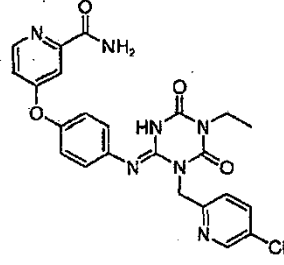
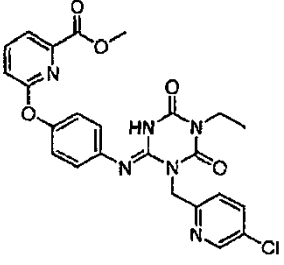
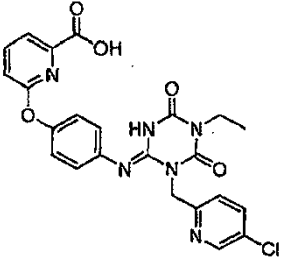
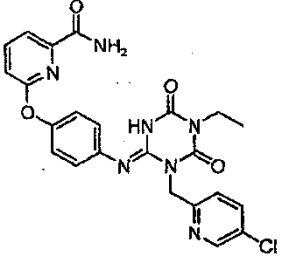
[Tabla 449]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-22266	2,07	511	2
	I-2227	2,37	475	3
	I-2228	2,20	540	3
	I-2229	1,86	500	3
	I-2230	2,48	489	3

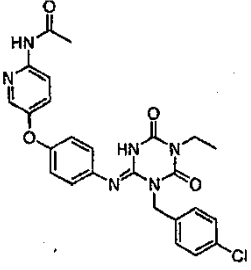
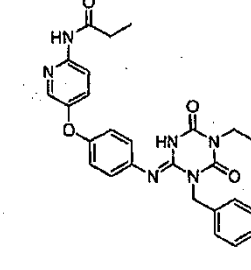
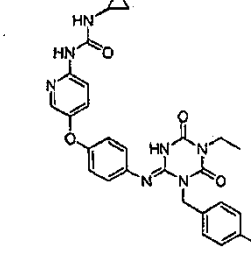
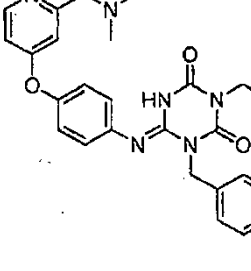
[Tabla 450]

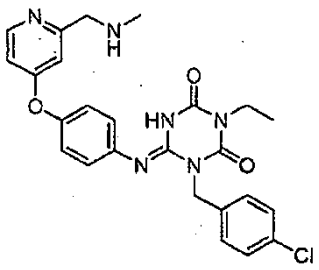
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2231	2,30	519	3
	I-2232	2,28	521	3
	I-2233	2,12	510	2
	I-2234	2,07	510	2
	I-2235	2,07	510	2

[Tabla 451]

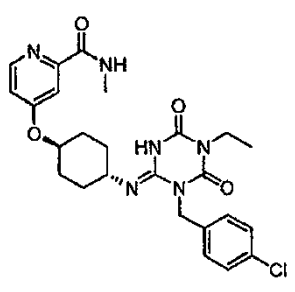
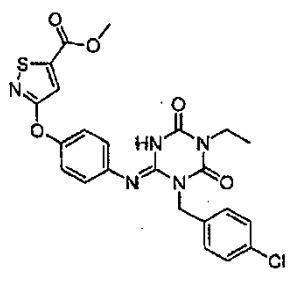
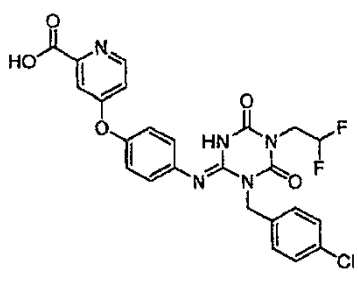
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2236	1,64	494	3
	I-2237	1,81	494	3
	I-2238	2,11	509	3
	I-2239	1,90	495	3
	I-2240	1,84	494	3

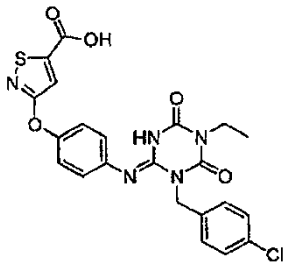
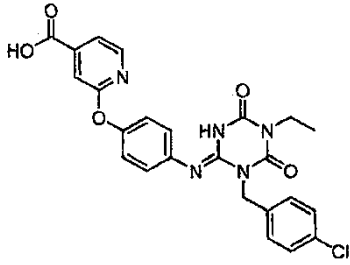
[Tabla 452]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2241	1,87	507	2
	I-2242	1,97	521	2
	I-2243	1,95	548	2
	I-2244	1,34	507	2
	I-2245	1,35	493	2

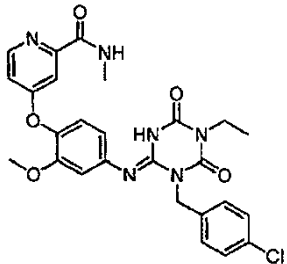
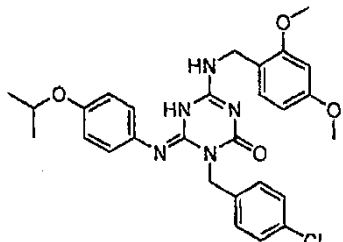
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

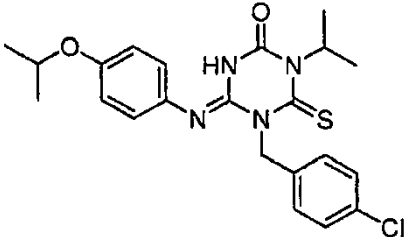
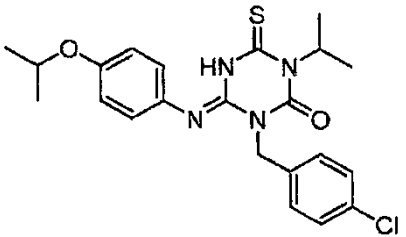
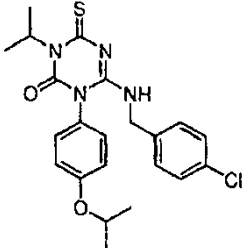
[Tabla 453]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2246	1,92	513	3
	I-2247	2,48	514	5
	I-2248	1,57	530	2
	I-2249	2,21	500	3

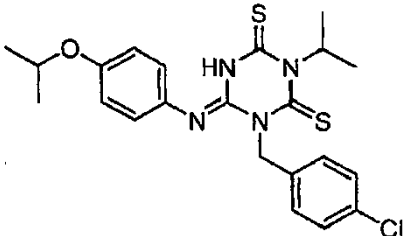
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2250	2,11	494	3

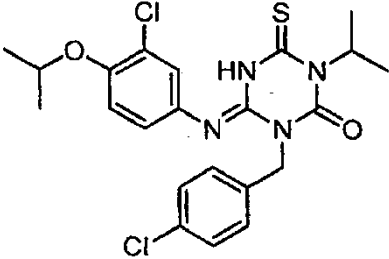
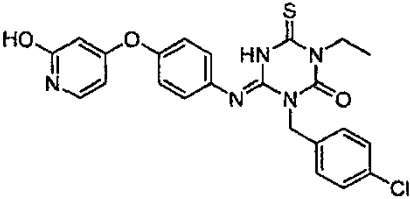
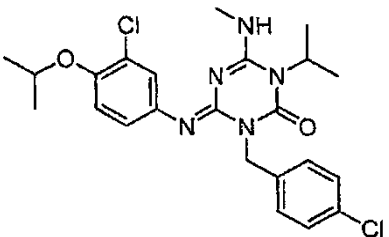
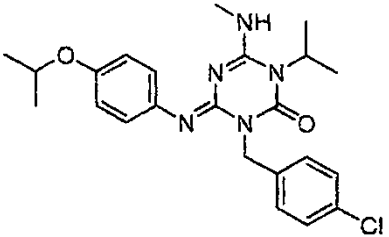
[Tabla 454]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2251	2,26	537	3
	I-2252	1,92	536	3
	I-2253	2,92	445	3

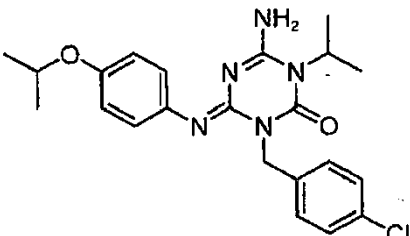
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2254	2,84	445	3
	I-2255	2,58	445	3

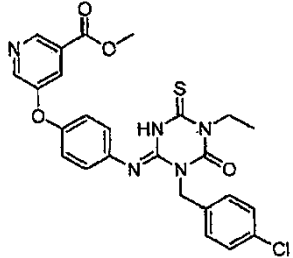
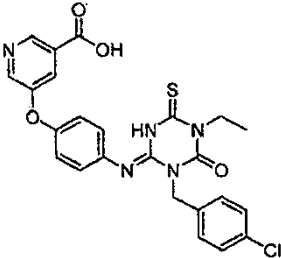
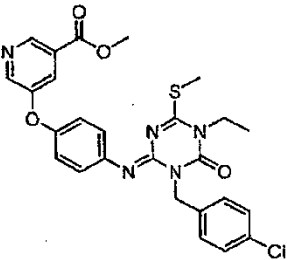
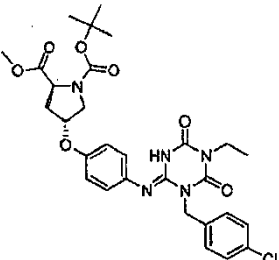
[Tabla 455]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2256	3,08	461	3
	I-2257	3,00	479	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2258	2,15	482	3
	I-2259	1,80	476	3
	I-2260	1,73	442	3

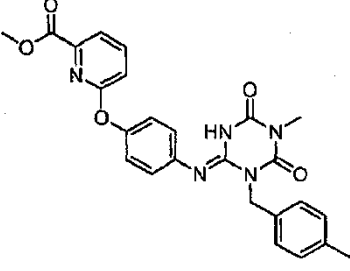
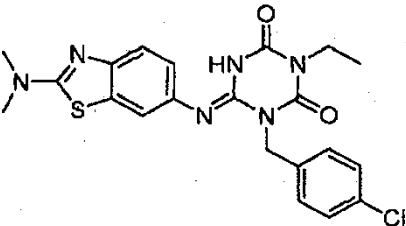
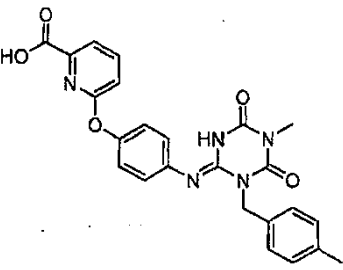
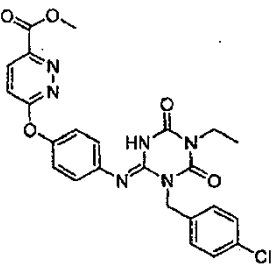
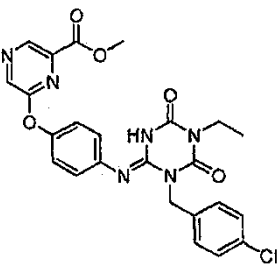
[Tabla 456]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2261	1,65	428	3

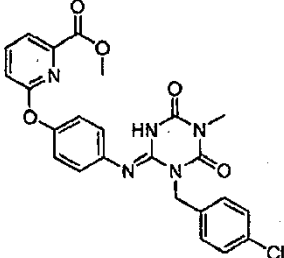
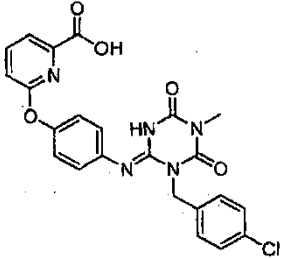
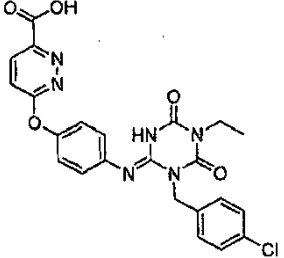
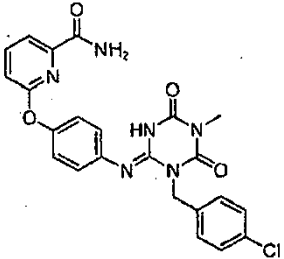
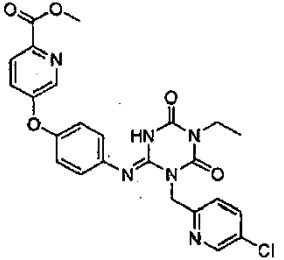
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2262	2,59	524	3
	I-2263	2,28	510	3
	I-2264	2,79	538	3
	I-2265	2,46	600	3

[Tabla 457]

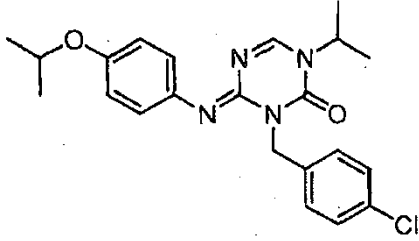
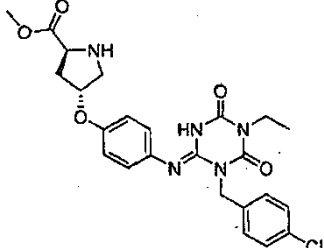
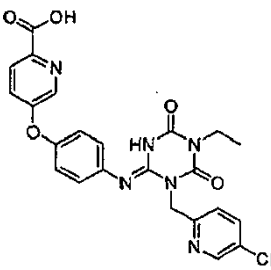
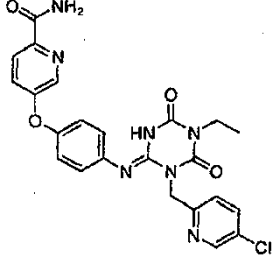
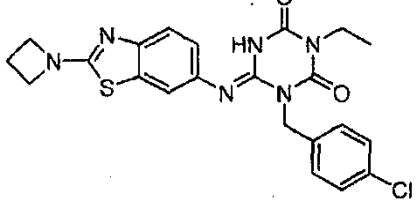
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2266	2,13	474	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2267	1,80	457	2
	I-2268	1,92	460	3
	I-2269	2,18	509	3
	I-2270	2,30	509	3

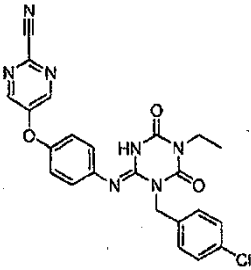
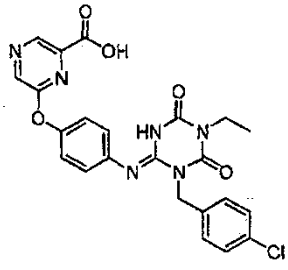
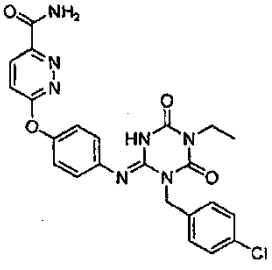
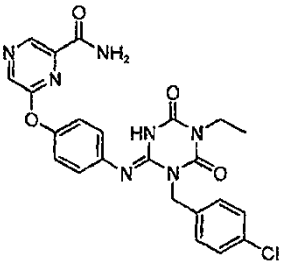
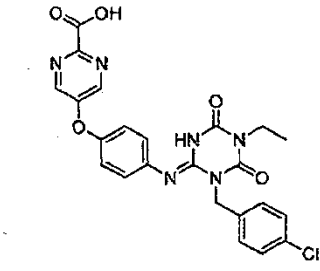
[Tabla 458]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2271	2,25	494	3
	I-2272	2,03	480	3
	I-2273	2,02	495	3
	I-2274	1,93	479	3
	I-2275	1,98	509	3

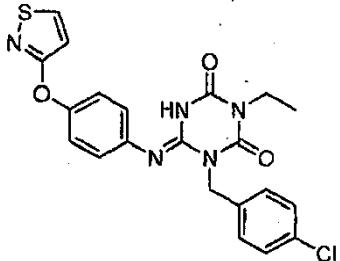
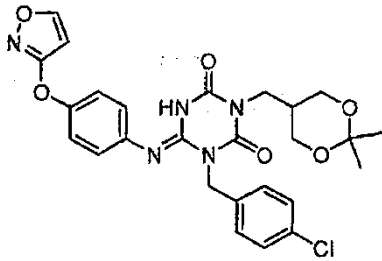
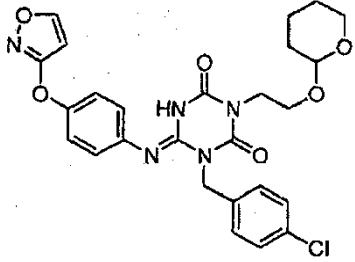
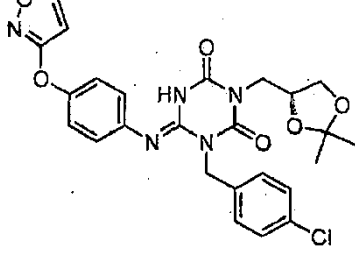
[Tabla 459]

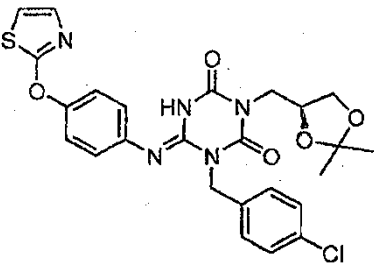
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2276	2,65	413	3
	I-2277	1,38	500	3
	I-2278	1,75	495	3
	I-2279	1,81	494	3
	I-2280	1,86	469	2

[Tabla 460]

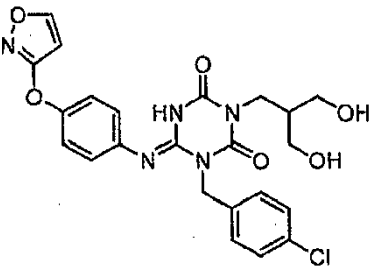
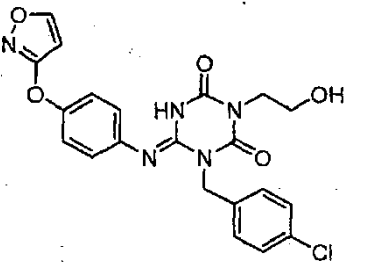
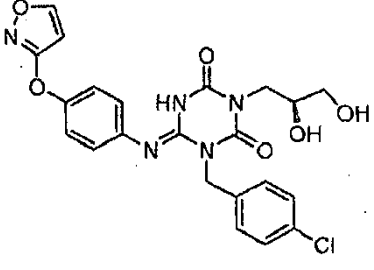
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2281	2,35	476	3
	I-2282	2,09	495	3
	I-2283	1,99	494	3
	I-2284	1,96	494	3
	I-2285	1,90	495	3

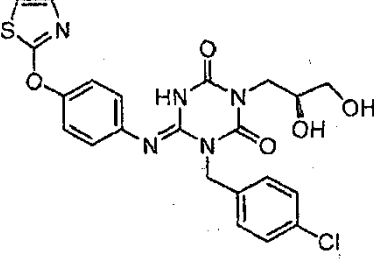
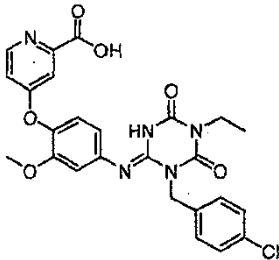
[Tabla 461]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2286	2,24	456	2
	I-2287	2,16	540	2
	I-2288	2,24	540	2
	I-2289	2,19	526	2
	I-2290	2,27	542	2

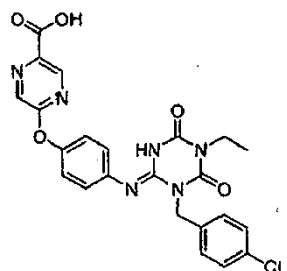
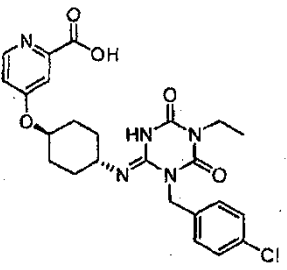
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

[Tabla 462]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2291	1,71	500	2
	I-2292	1,80	456	2
	I-2293	1,68	486	2
	I-2294	1,77	502	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2295	1,68	524	2

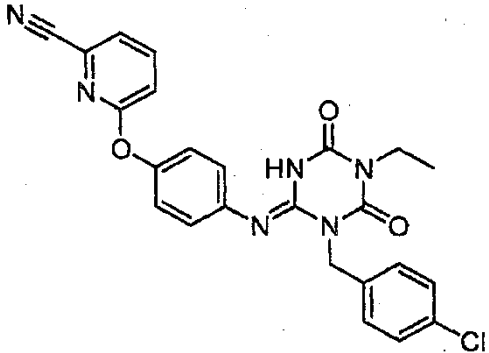
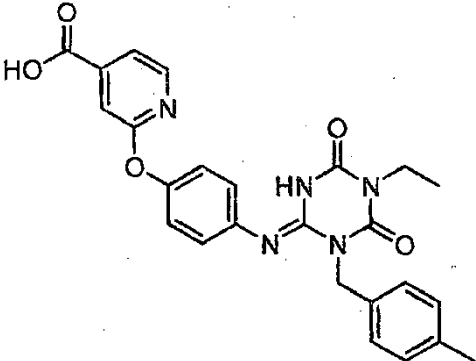
[Tabla 463]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2296	1,97	495	2
	I-2297	1,42	500	2
	I-2298	1,34	472	3

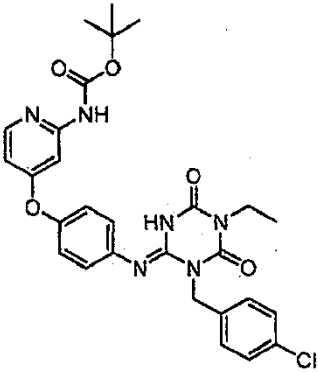
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2299	1,42	486	2

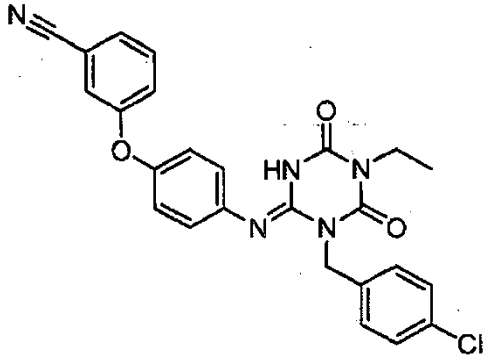
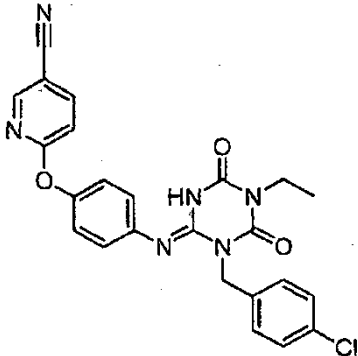
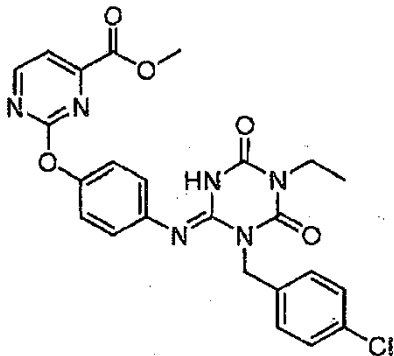
[Tabla 464]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2300	2,28	455	3
	I-2301	2,54	459	3
	I-2302	2,35	475	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2303	2,02	474	3

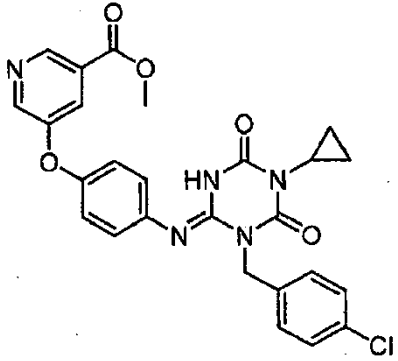
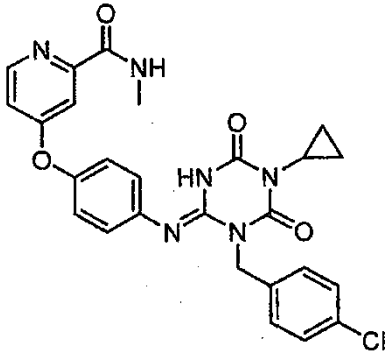
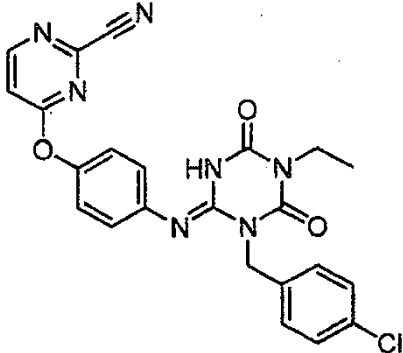
[Tabla 465]

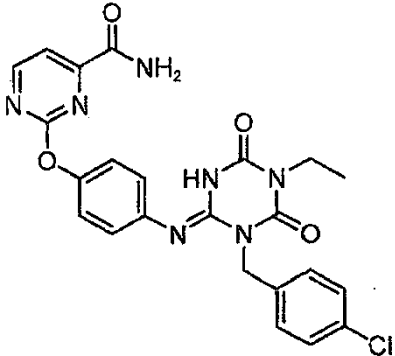
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2304	2,17	565	2
	I-2305	2,49	474	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2306	2,34	475	3
	I-2307	2,2	509	3

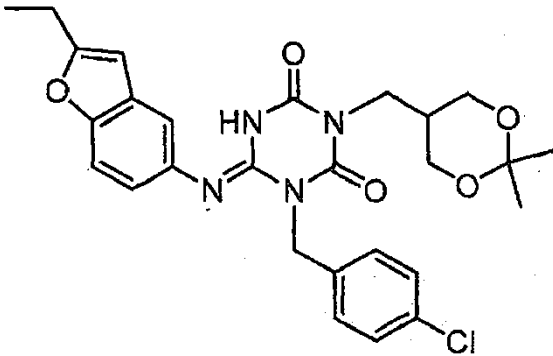
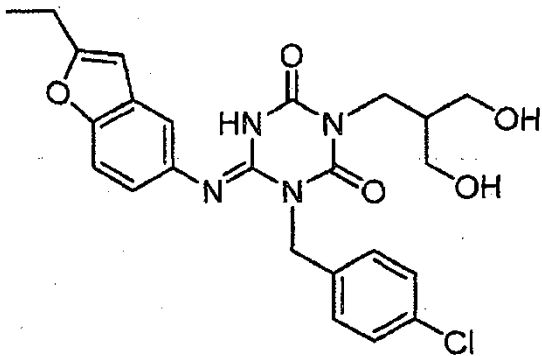
[Tabla 466]

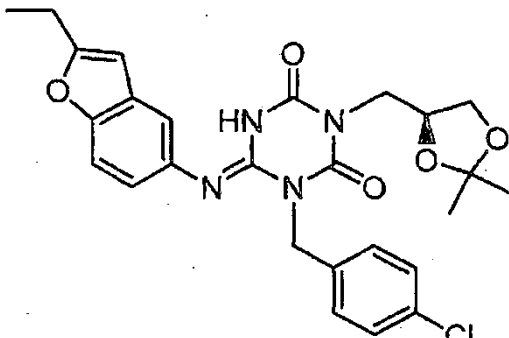
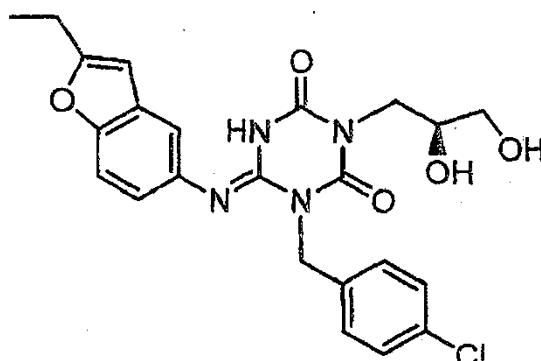
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2308	2,09	520	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2309	1,99	519	2
	I-2310	2,28	476	3
	I-2311	1,94	494	3

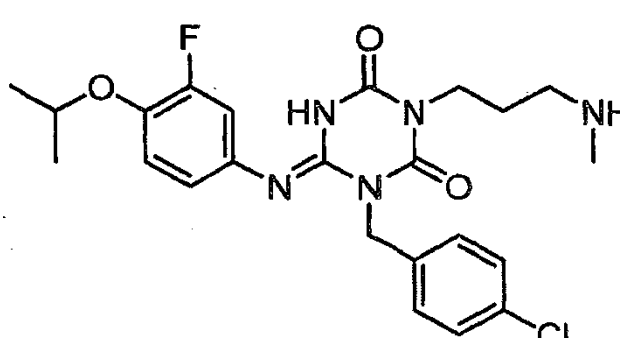
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

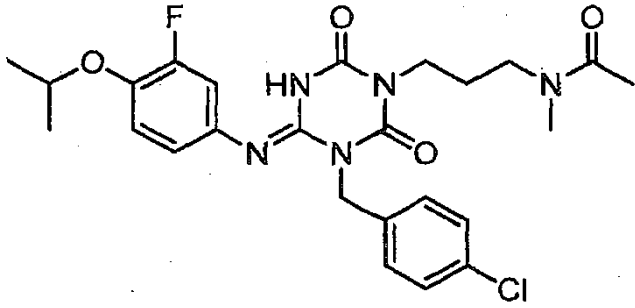
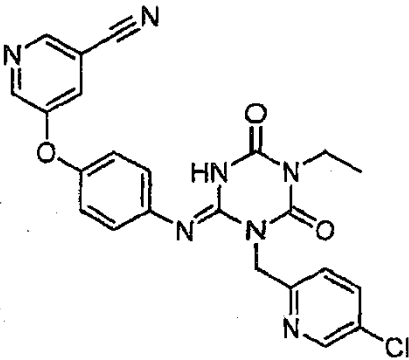
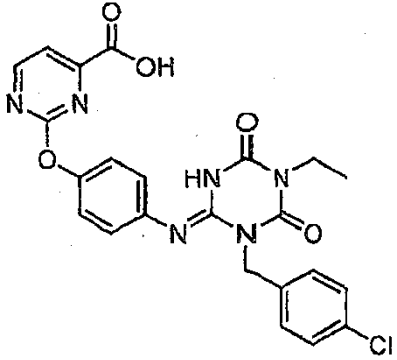
[Tabla 467]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2312	2,38	525	2
	I-2313	1,95	485	2
	I-2314	2,42	511	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2315	2,01	471	3

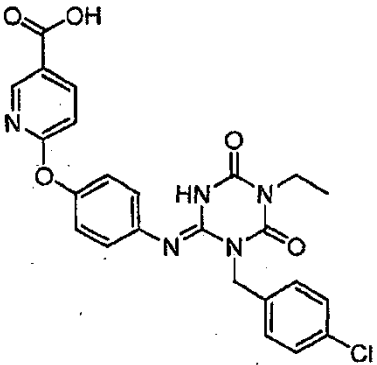
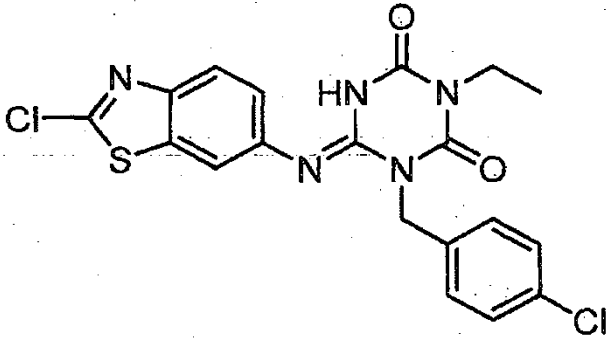
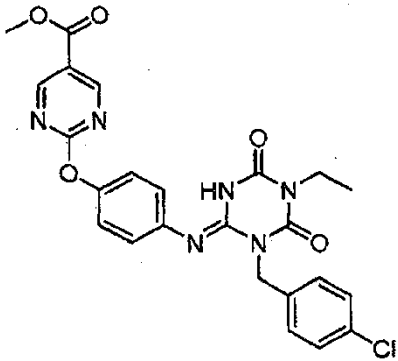
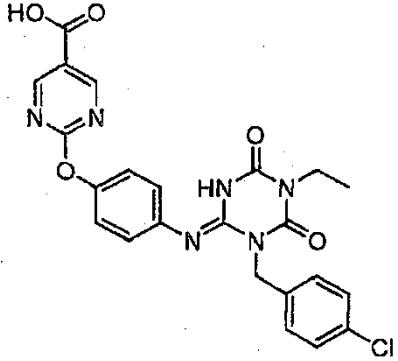
[Tabla 468]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2316	1,59	476	3
	I-2317	2,21	518	3

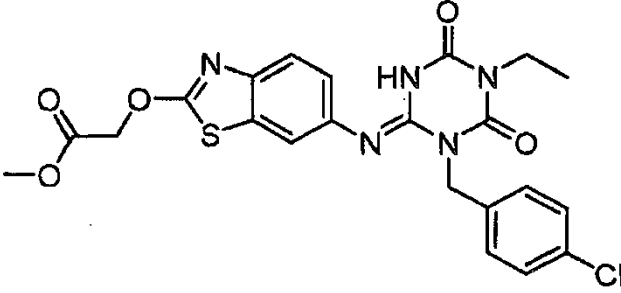
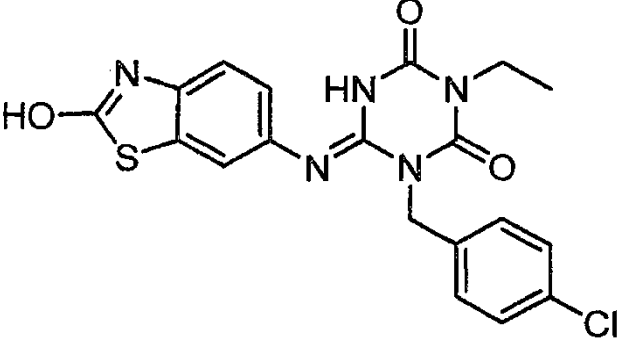
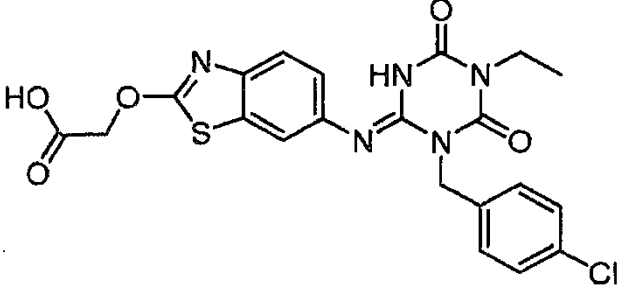
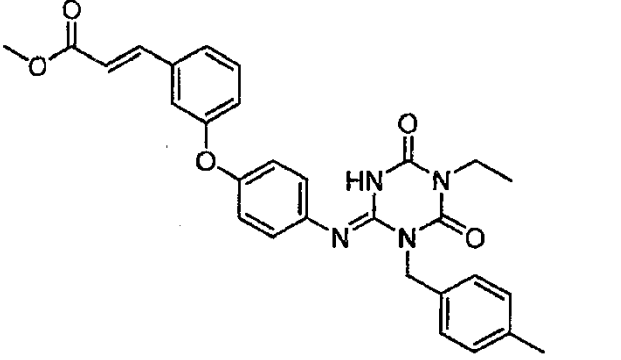
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2318	2,04	476	3
	I-2319	2,01	495	3

[Tabla 469]

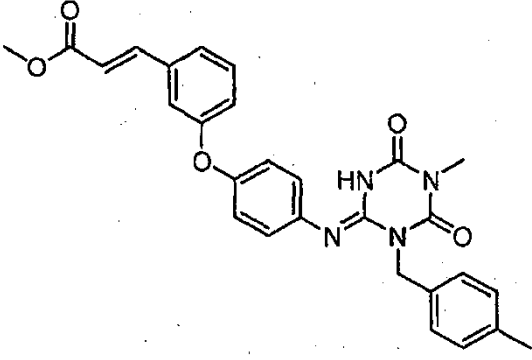
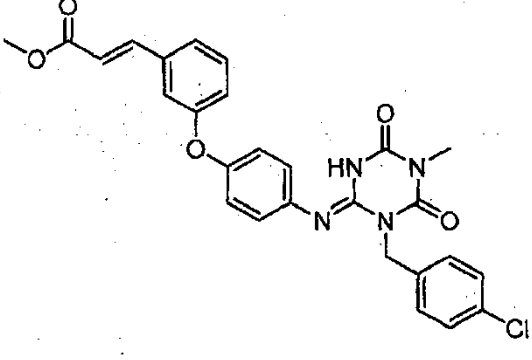
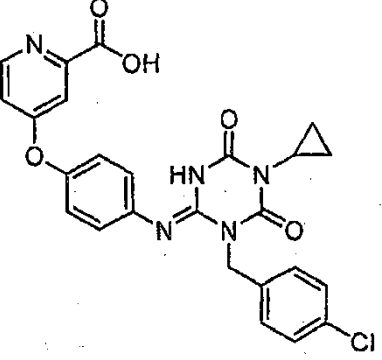
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2320	2,16	494	3

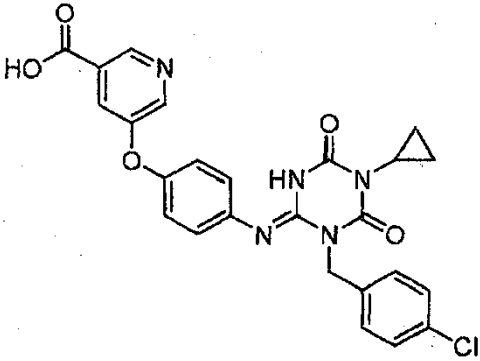
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2321	2,40	448	2
	I-2322	2,25	509	3
	I-2323	2,03	495	3

[Tabla 470]

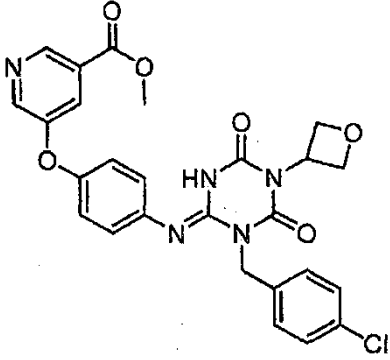
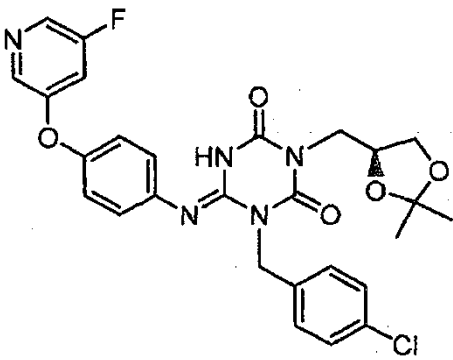
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2324	2,25	502	2
	I-2325	1,90	430	2
	I-2326	1,96	488	2
	I-2327	2,52	513	3

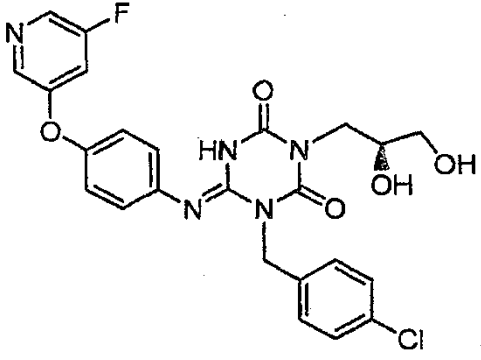
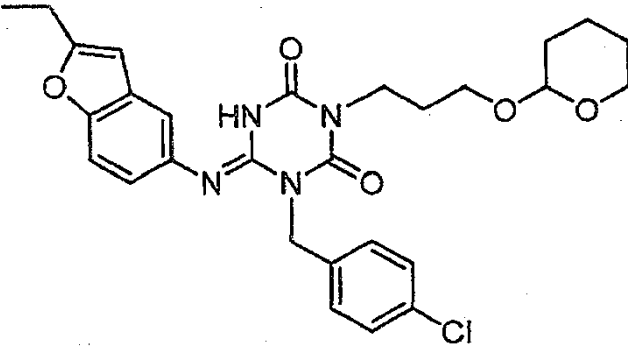
[Tabla 471]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2328	2,40	499	3
	I-2329	2,49	519	3
	I-2330	1,52	506	2
	I-2331	1,82	506	2

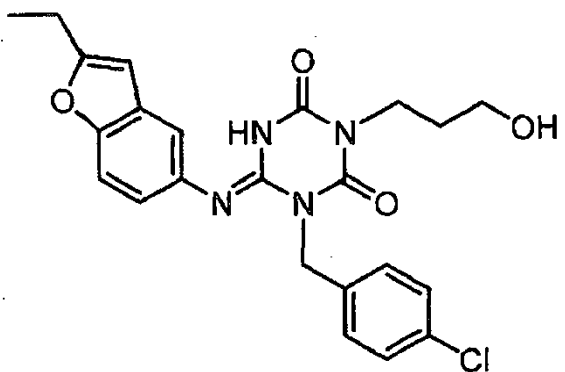
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

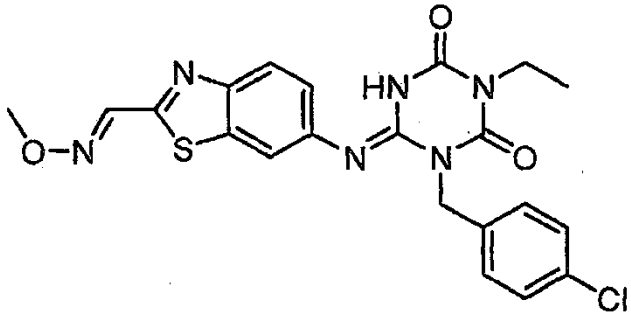
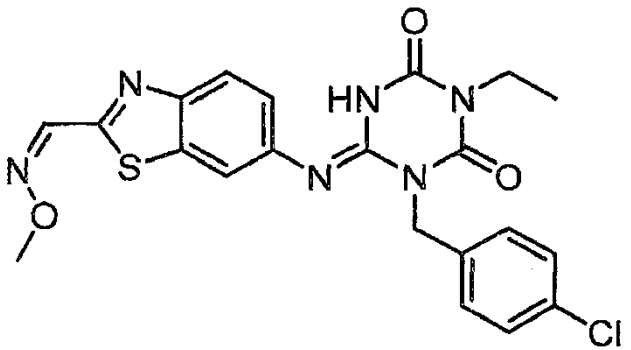
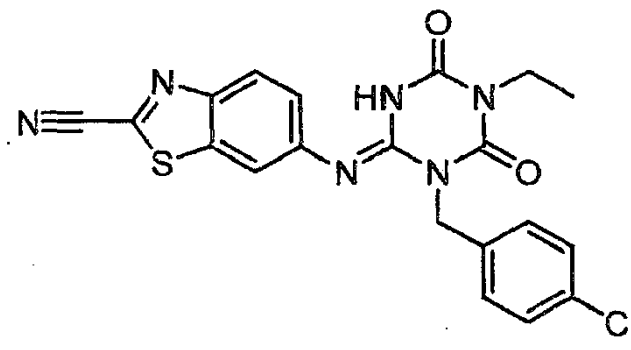
[Tabla 472]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2332	2,04	536	2
	I-2333	2,26	554	2
	I-2334	1,84	514	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2335	2,56	539	2

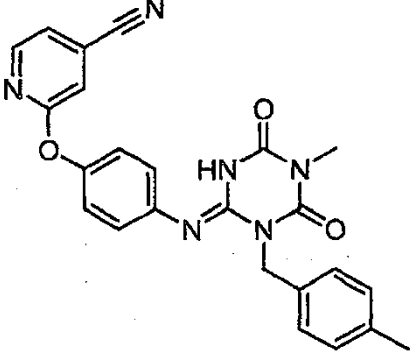
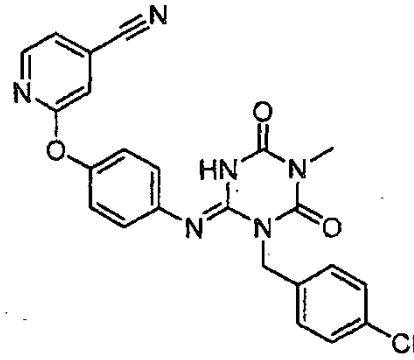
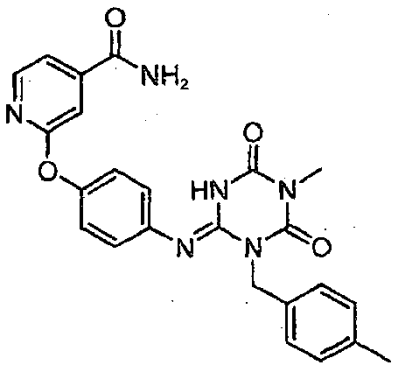
[Tabla 473]

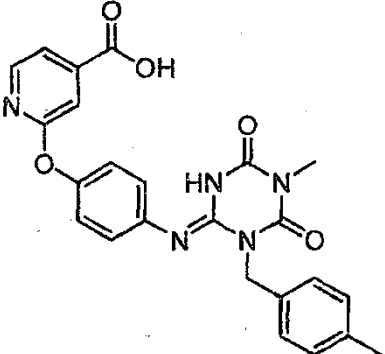
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2336	2,09	455	2
	I-2337	2,40	471	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2338	2,35	471	2
	I-2339	2,35	439	2

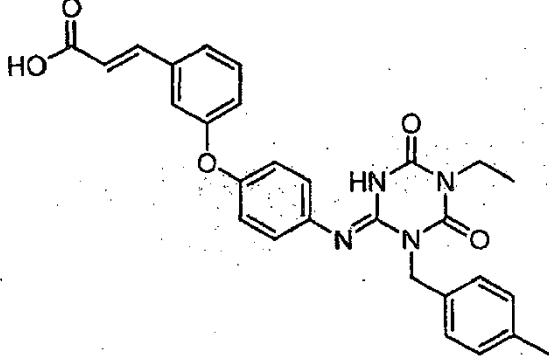
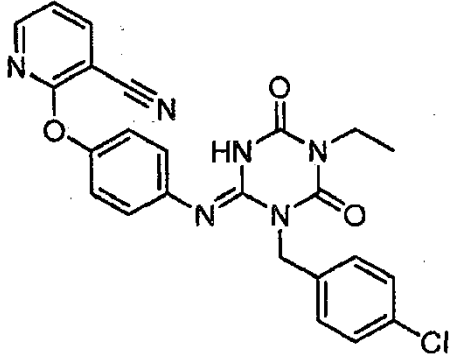
[Tabla 474]

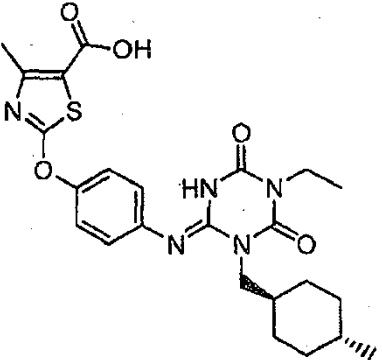
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2340	2,13	441	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2341	2,22	461	3
	I-2342	1,70	459	3
	I-2343	1,86	460	3

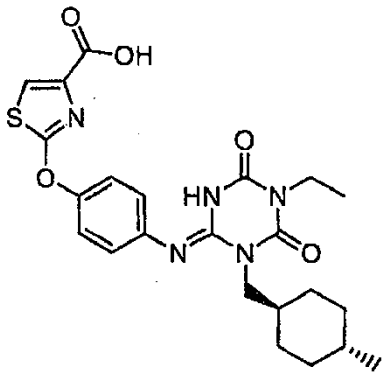
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

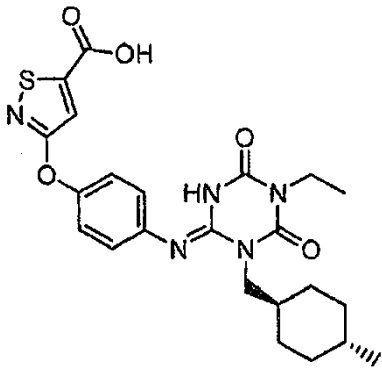
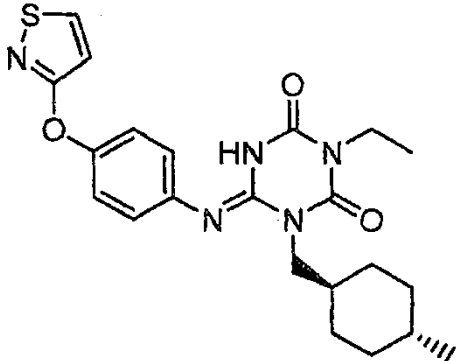
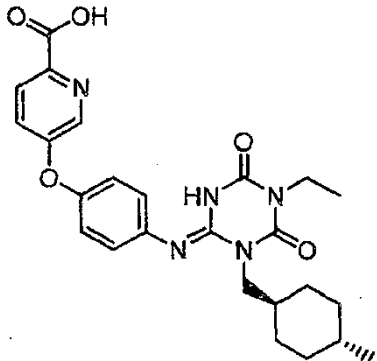
[Tabla 475]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2344	2,20	499	3
	I-2345	2,30	475	3
	I-2346	2,25	500	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2347	2,17	486	2

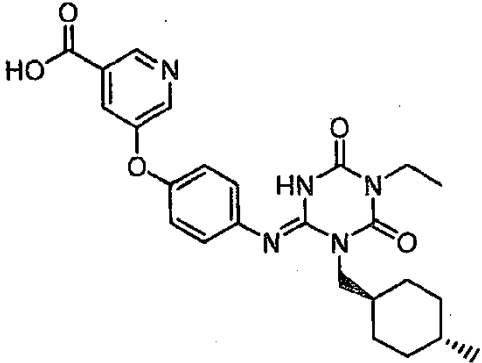
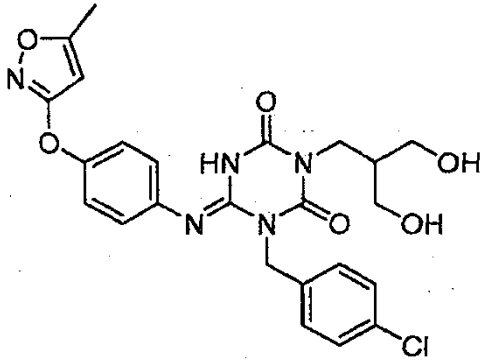
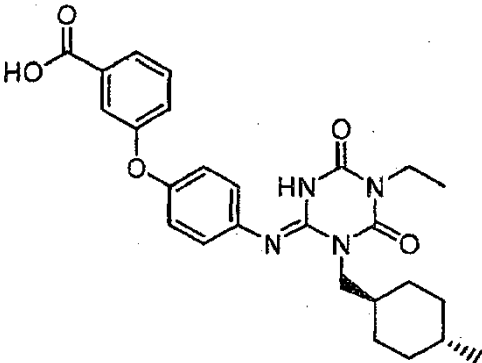
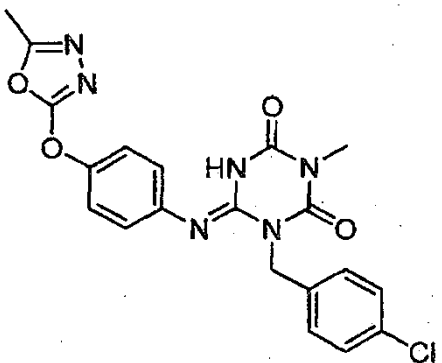
[Tabla 476]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2348	2,17	486	2
	I-2349	2,40	486	3

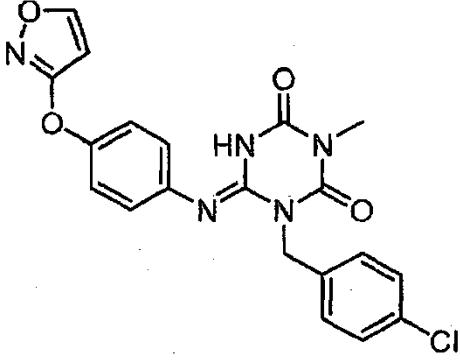
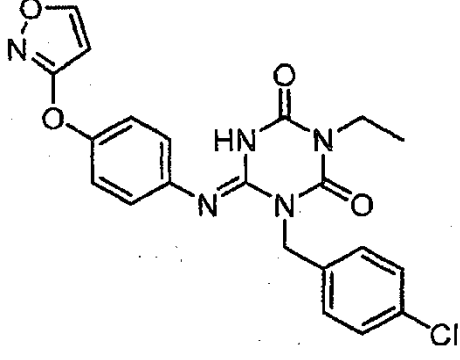
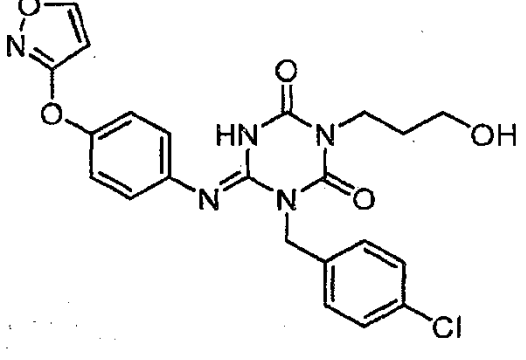
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2350	2,48	442	3
	I-2351	2,15	480	3

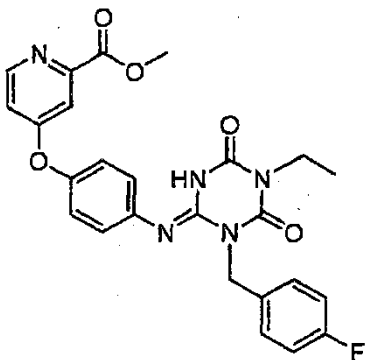
[Tabla 477]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2352	2,05	480	2

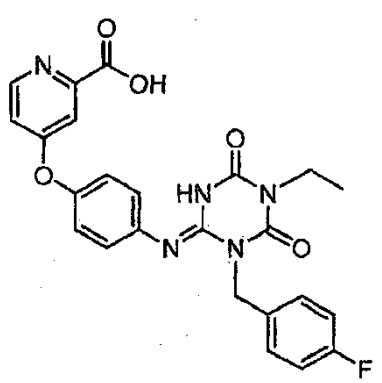
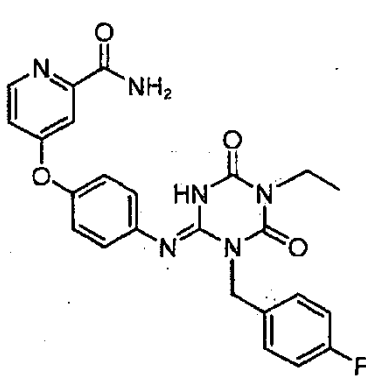
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2353	1,80	514	2
	I-2354	2,28	479	2
	I-2355	1,87	441	2

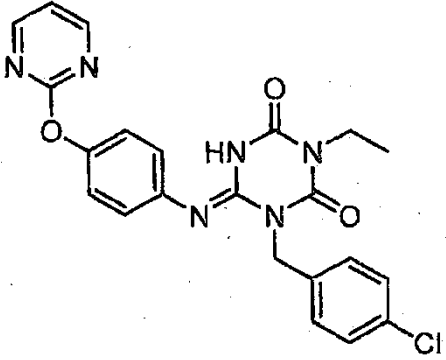
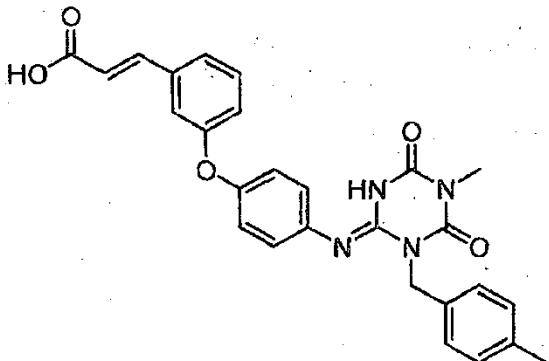
[Tabla 478]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2356	2,00	426	2
	I-2357	2,22	440	3
	I-2358	1,91	470	3
	I-2359	2,02	492	3

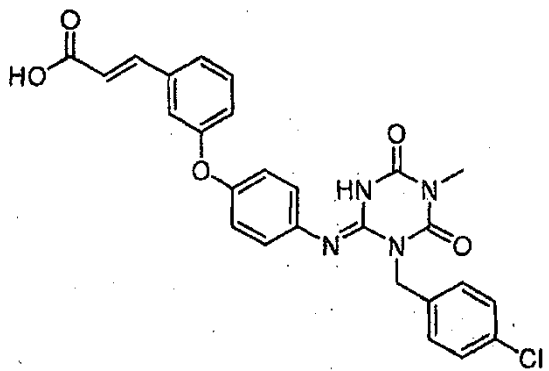
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

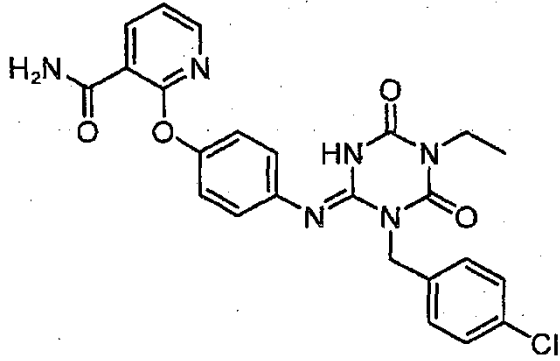
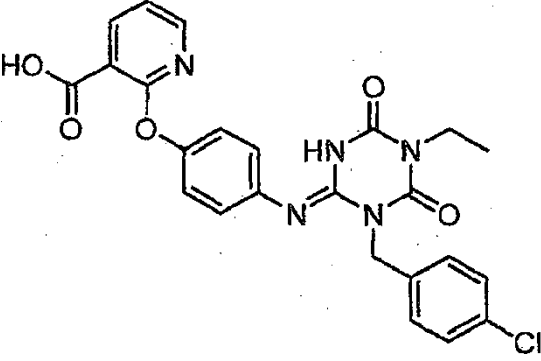
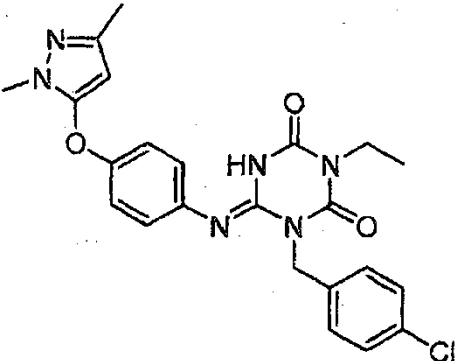
[Tabla 479]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2360	1,54	478	3
	I-2361	1,91	477	3
	I-2362	2,08	451	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2363	2,08	485	3

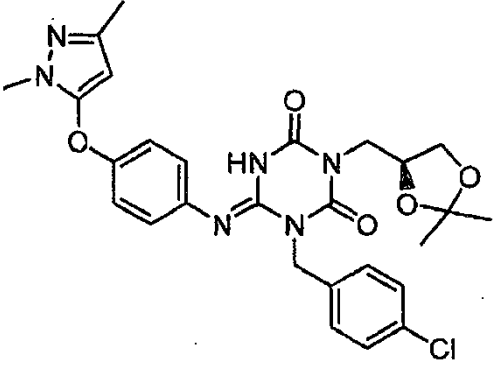
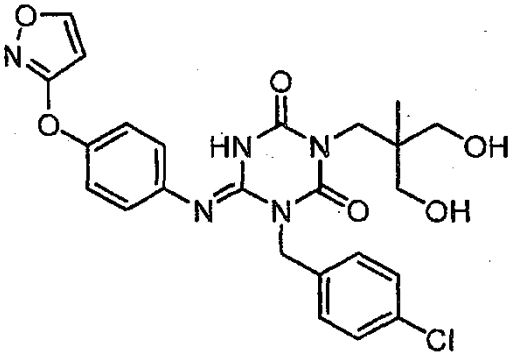
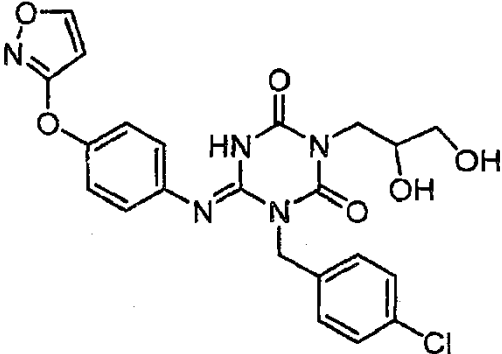
[Tabla 480]

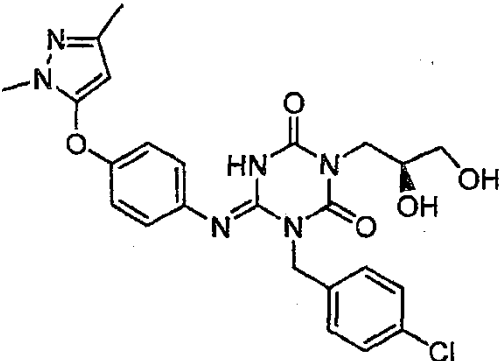
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2364	2,15	505	3
	I-2365	1,93	493	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2366	1,98	494	3
	I-2367	2,18	467	3

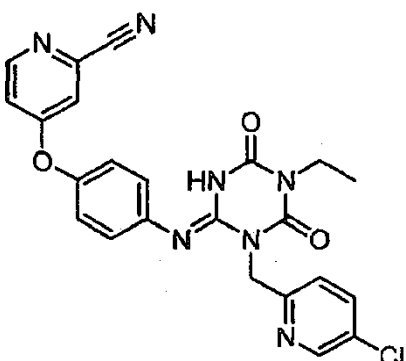
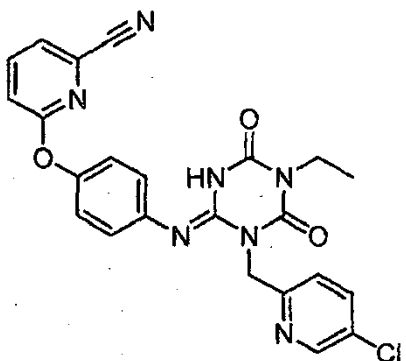
[Tabla 481]

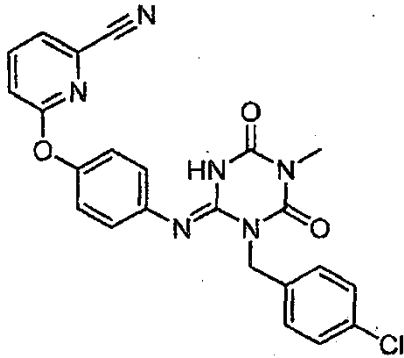
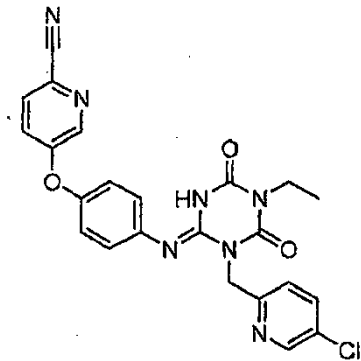
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2368	2,24	553	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2369	1,92	514	3
	I-2370	1,75	486	3
	I-2371	1,72	513	3

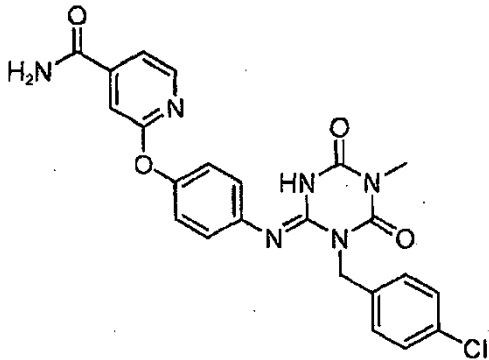
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	de Retención	[M+H]	Método
					

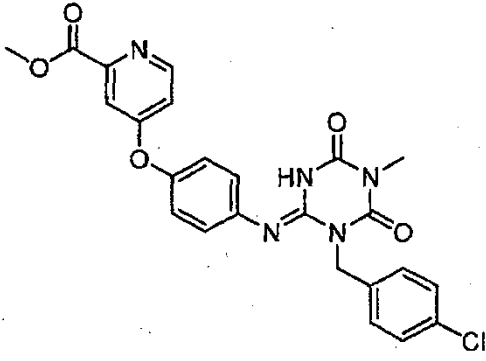
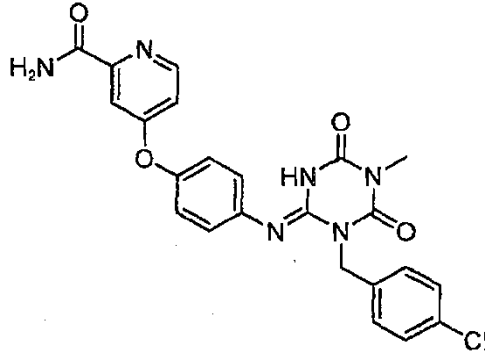
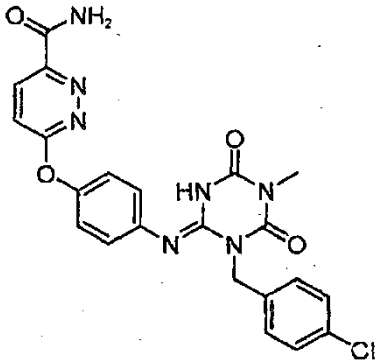
[Tabla 482]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2372	2,07	476	3
	I-2373	2,12	476	3
	I-2374	2,21	461	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2375	2,09	476	3

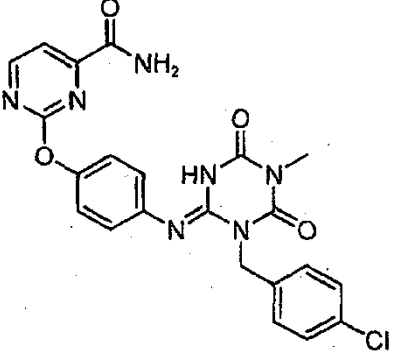
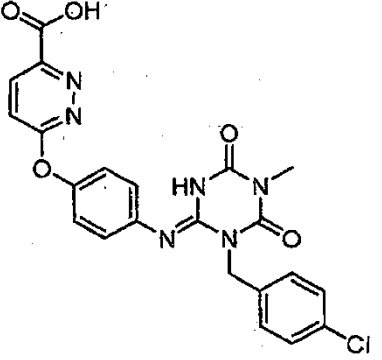
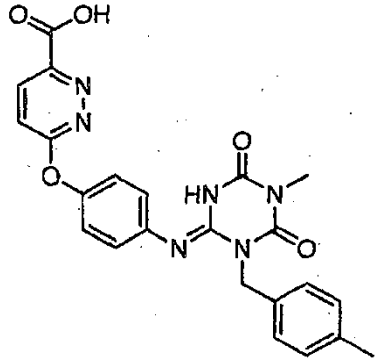
[Tabla 483]

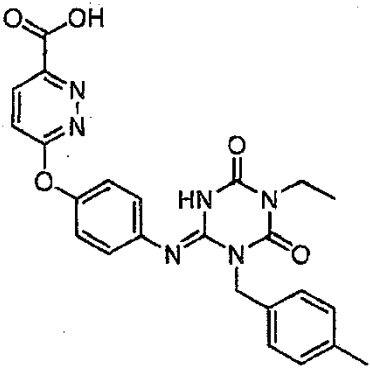
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2376	1,80	479	3
	I-2377	2,03	494	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2378	1,92	479	3
	I-2379	1,84	480	3

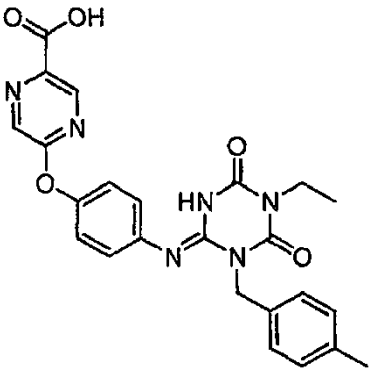
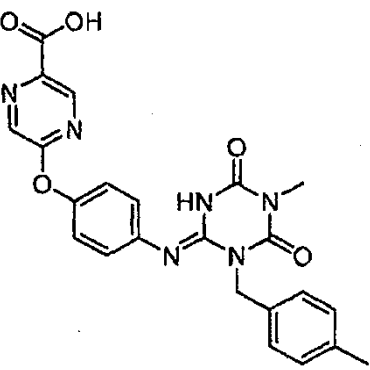
[Tabla 484]

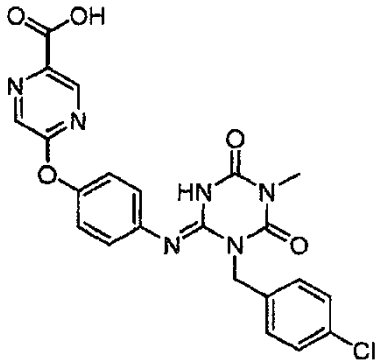
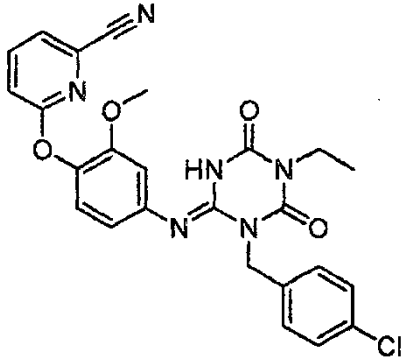
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2380	1,8	480	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2381	1,88	481	3
	I-2382	1,78	461	3
	I-2383	1,92	475	3

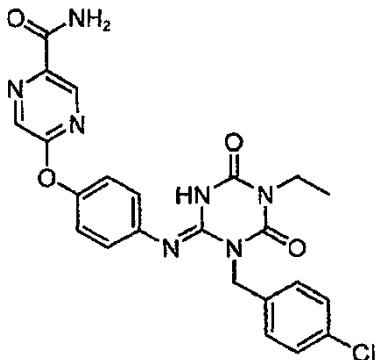
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

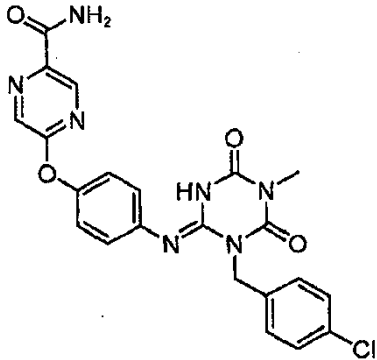
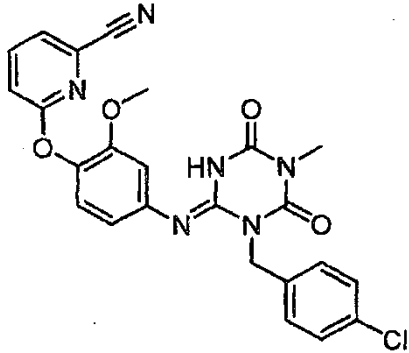
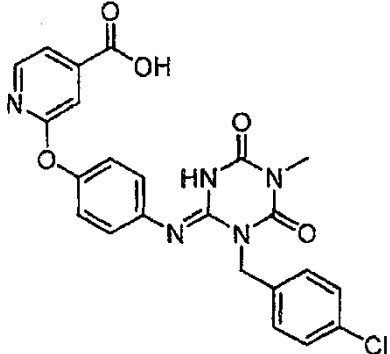
[Tabla 485]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2384	1,82	475	2
	I-2385	1,69	461	2
	I-2386	1,79	481	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2387	2,26	505	2

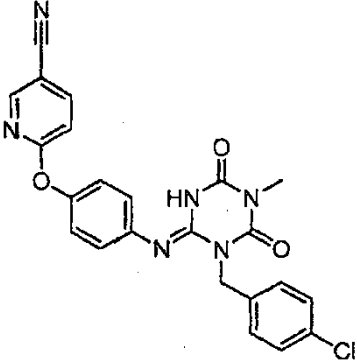
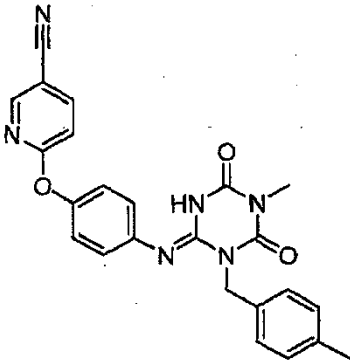
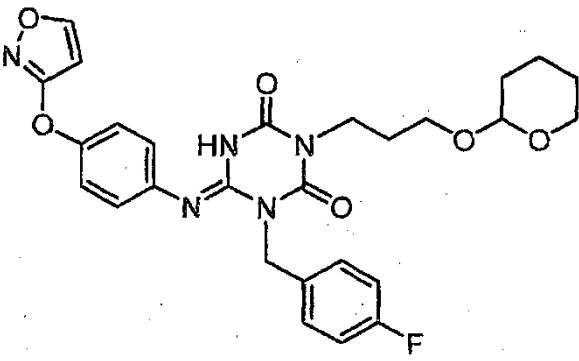
[Tabla 486]

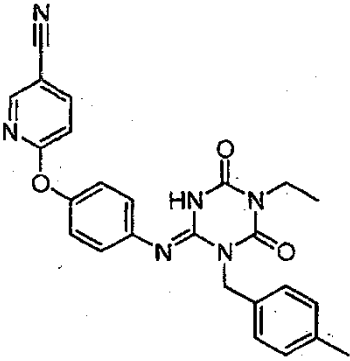
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2388	1,95	494	2
	I-2389	1,82	480	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2390	2,15	491	2
	I-2391	1,96	480	3

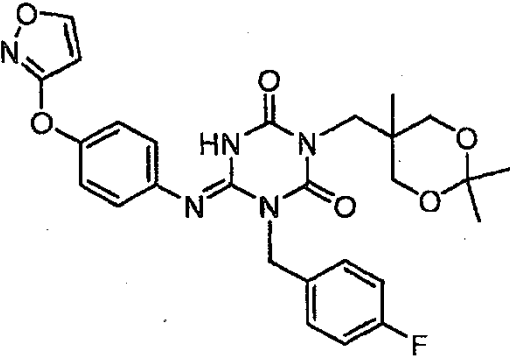
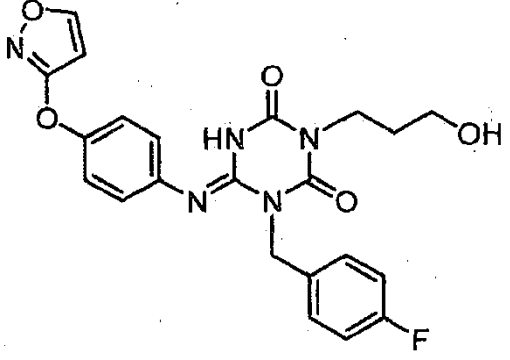
[Tabla 487]

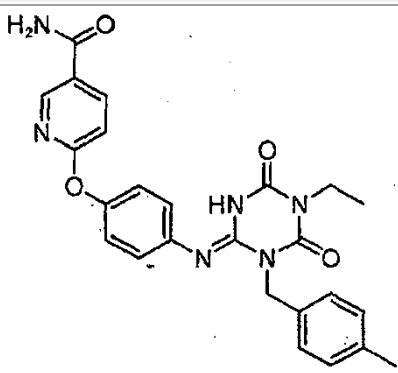
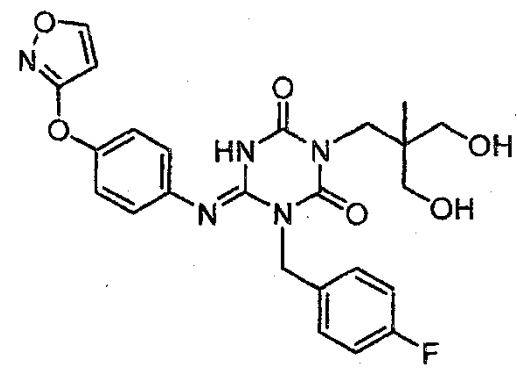
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2392	2,19	461	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2393	2,10	441	3
	I-2394	2,17	538	2
	I-2395	2,24	455	3

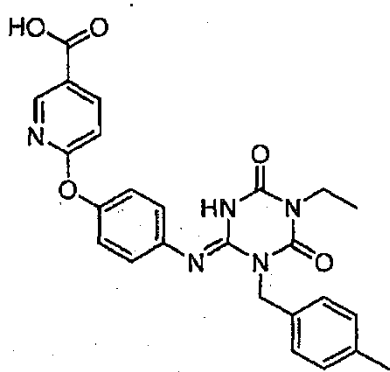
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

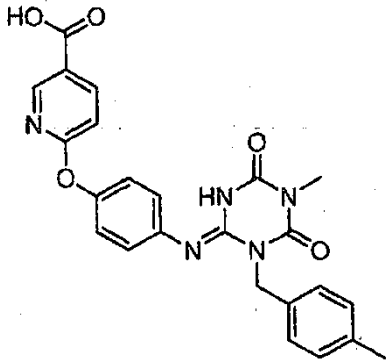
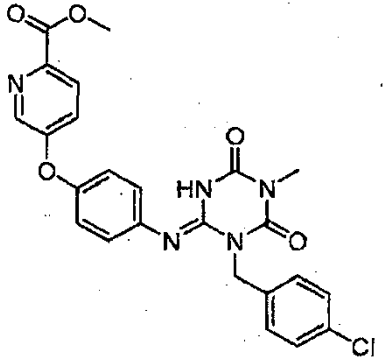
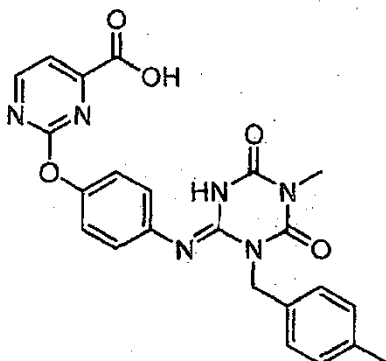
[Tabla 488]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2396	2,14	538	2
	I-2397	1,78	454	3
	I-2398	1,87	473	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2399	1,78	498	3

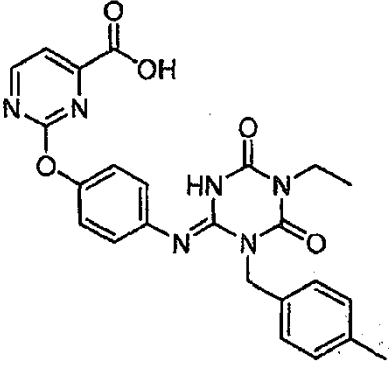
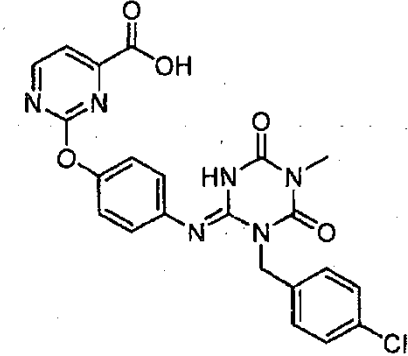
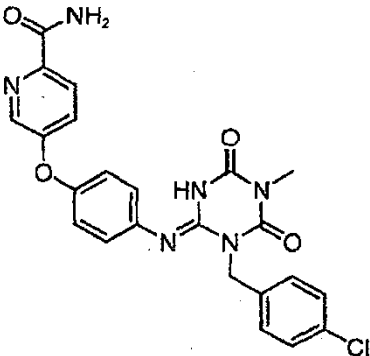
[Tabla 489]

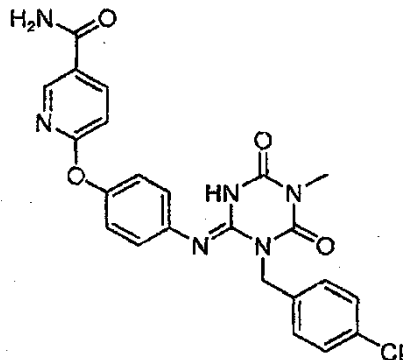
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2400	2,06	474	3
	I-2401	1,92	460	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2402	2,06	494	3
	I-2403	1,75	461	3

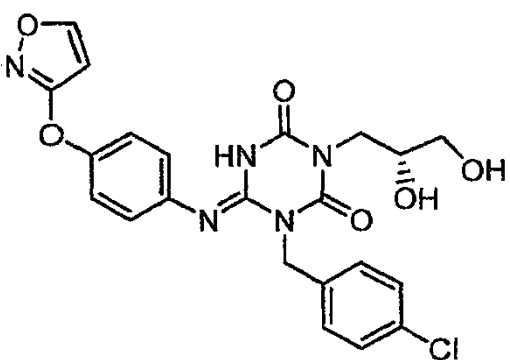
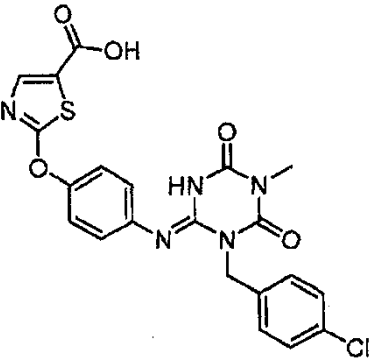
[Tabla 490]

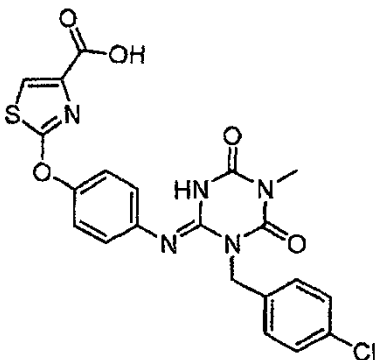
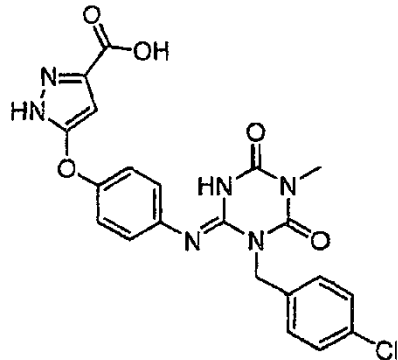
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2404	1,89	475	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2405	1,84	481	3
	I-2406	1,88	479	3
	I-2407	1,83	479	3

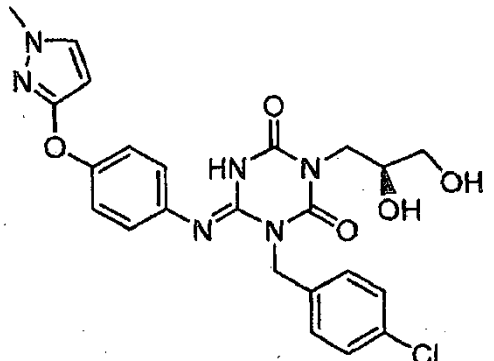
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

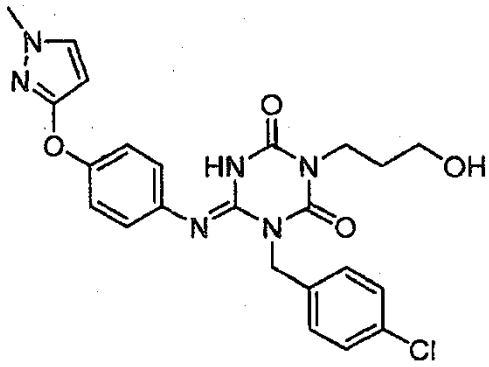
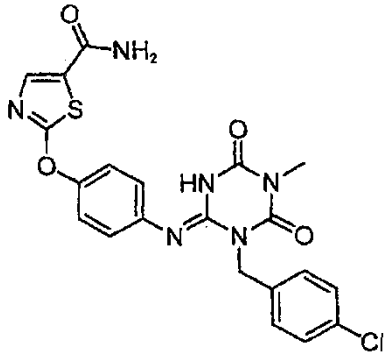
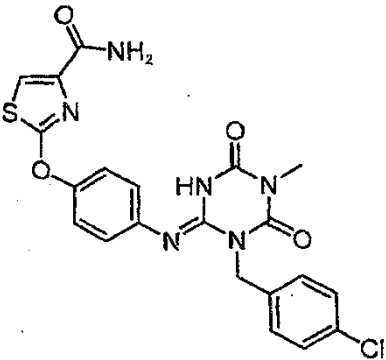
[Tabla 491]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2408	1,71	486	2
	I-2409	1,92	486	2
	I-2410	1,93	486	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2411	1,73	469	2

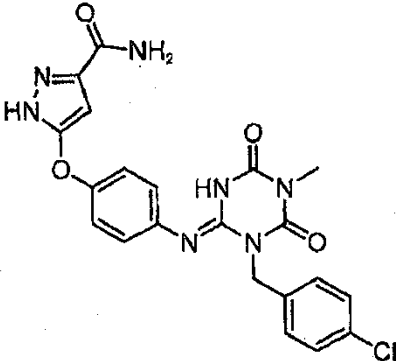
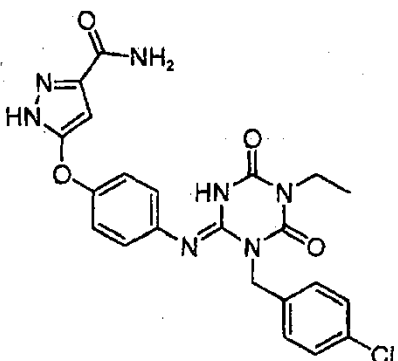
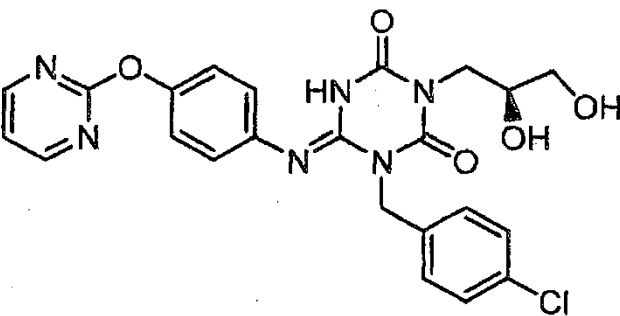
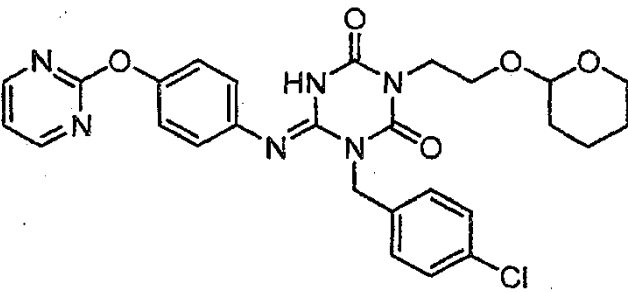
[Tabla 492]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2412	1,61	499	2
	I-2413	1,76	483	2

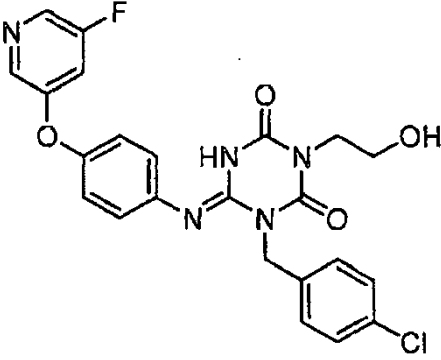
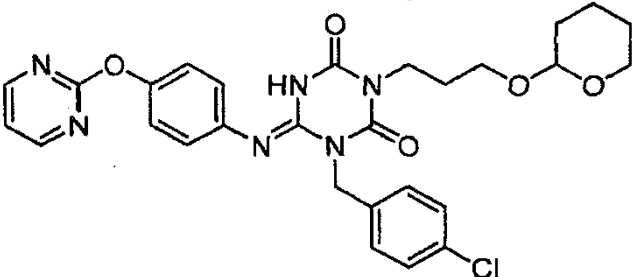
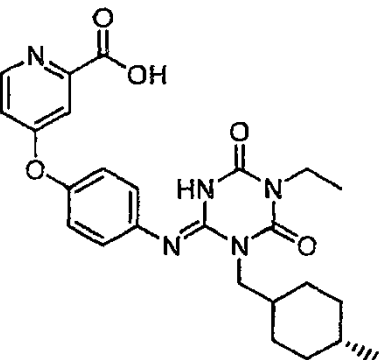
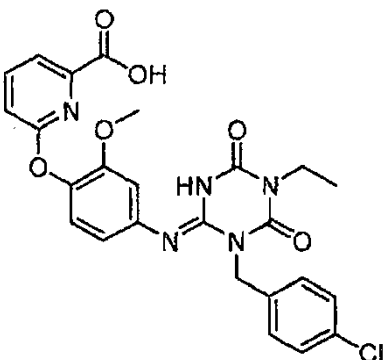
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2414	1,80	485	2
	I-2415	1,82	485	2

[Tabla 493]

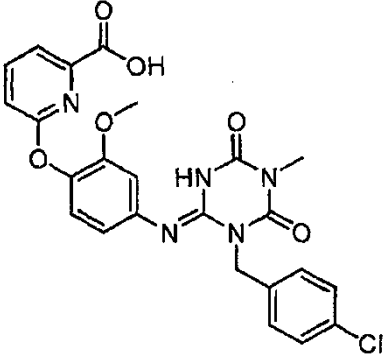
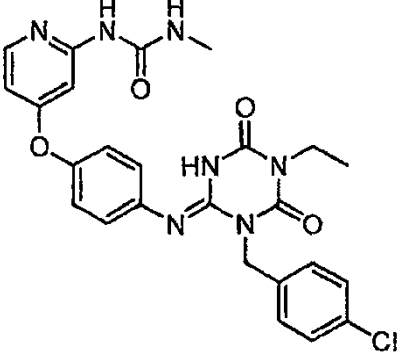
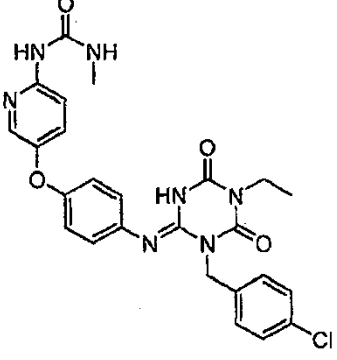
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2416	1,64	468	2

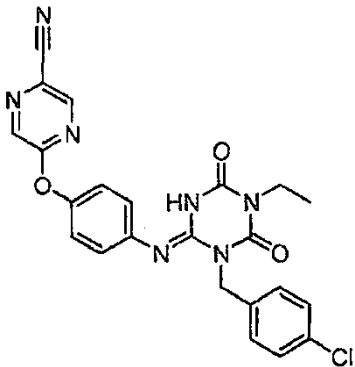
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2417	1,77	482	2
	I-2418	1,62	497	3
	I-2419	2,22	467	3

[Tabla 494]

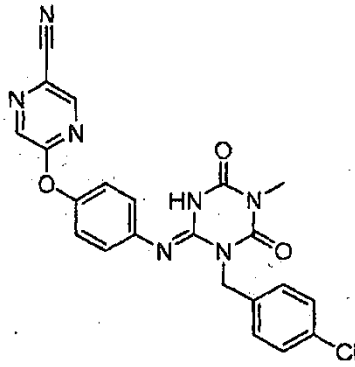
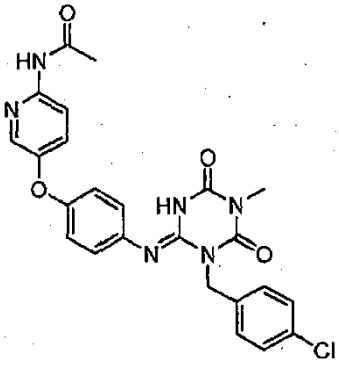
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2420	1,90	484	3
	I-2421	2,32	481	3
	I-2422	1,83	480	3
	I-2423	2,09	524	2

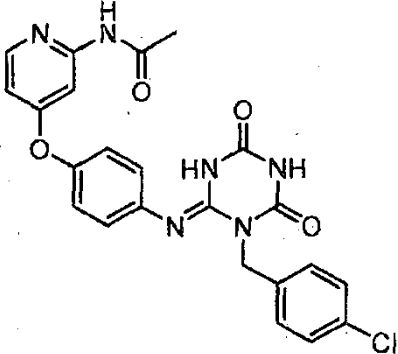
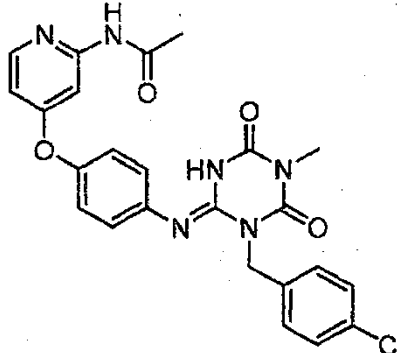
[Tabla 495]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2424	1,97	510	2
	I-2425	1,70	522	2
	I-2426	1,96	522	2
	I-2427	2,22	476	2

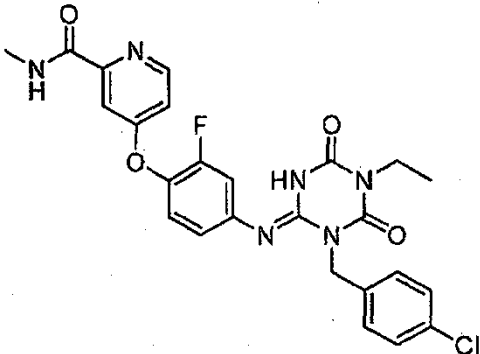
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

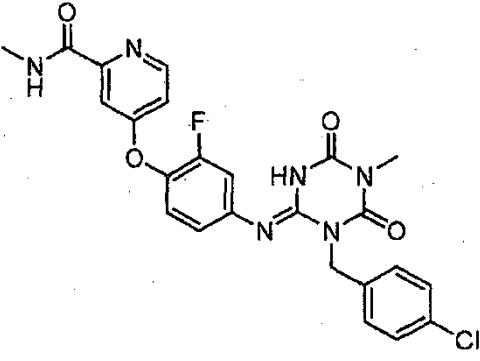
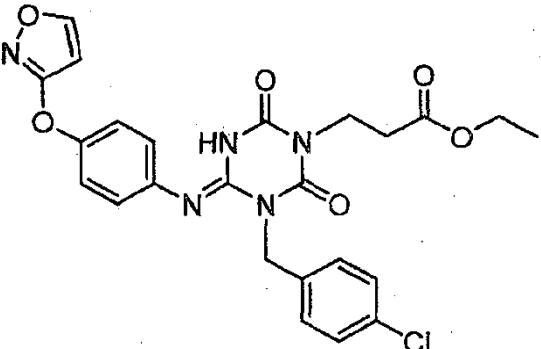
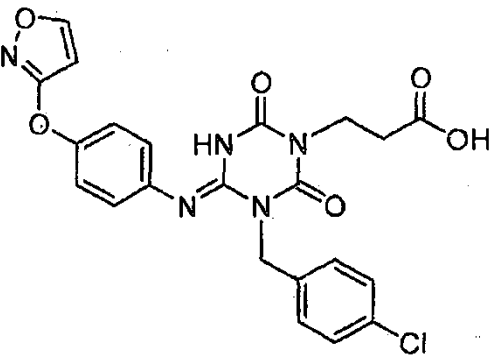
[Tabla 496]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2428	2,09	462	2
	I-2429	1,82	493	2
	I-2430	1,49	479	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2431	1,60	493	2

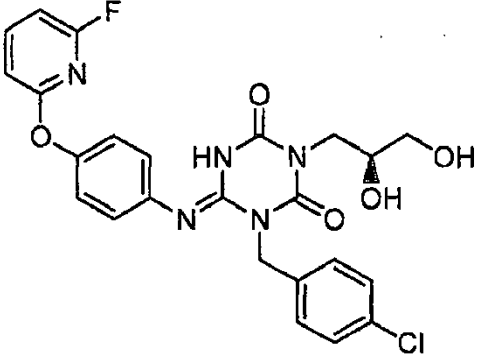
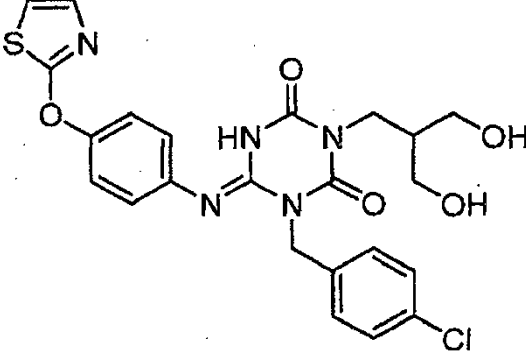
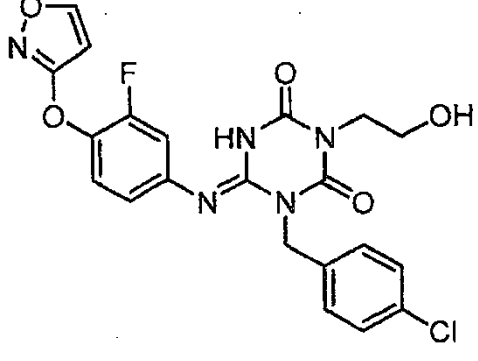
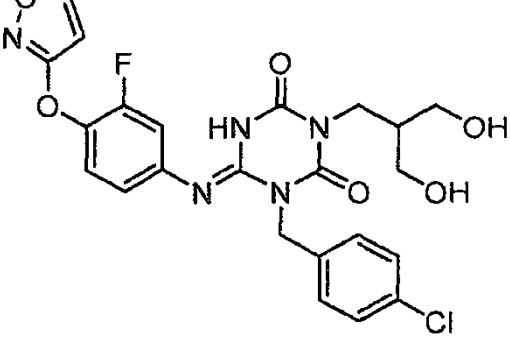
[Tabla 497]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2432	2,34	525	3
	I-2433	2,19	511	3

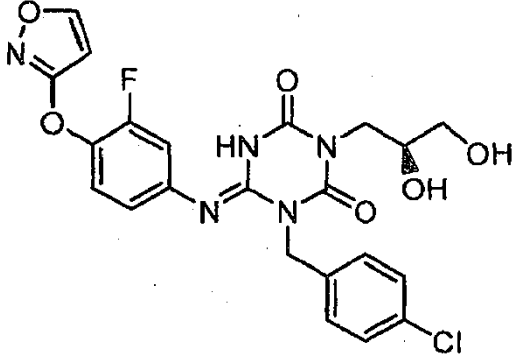
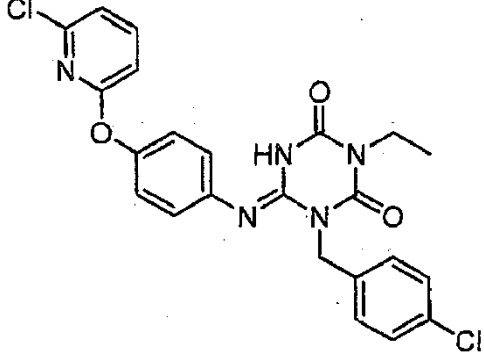
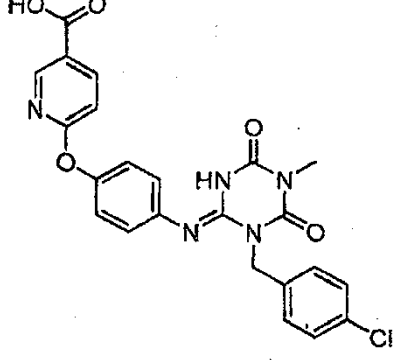
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2434	2,28	512	3
	I-2435	1,91	484	3

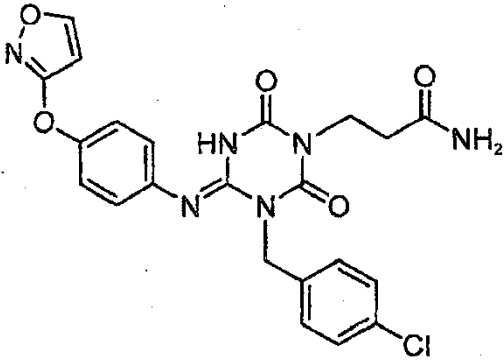
[Tabla 498]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2436		514	3

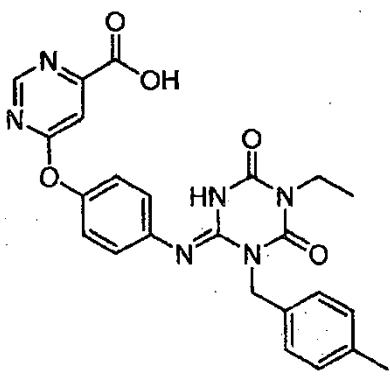
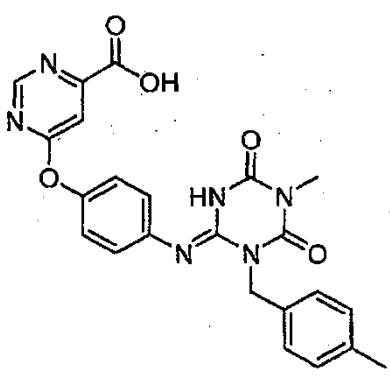
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2437	1,89	516	3
	I-2438	1,94	474	2
	I-2439	1,84	518	2

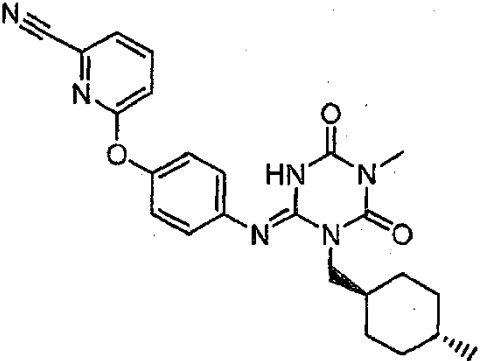
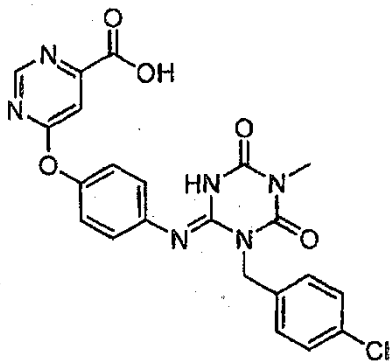
[Tabla 499]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2440	1,80	504	2
	I-2441	2:50	484	3
	I-2442	2,01	480	3
	I-2443	1,77	483	3

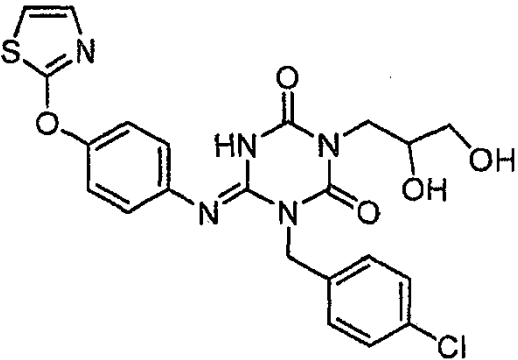
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

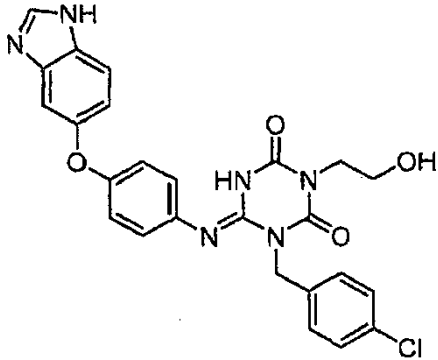
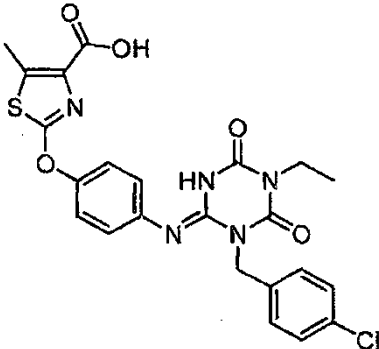
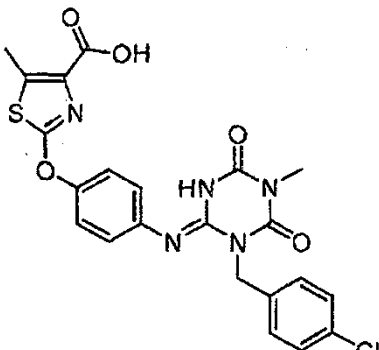
[Tabla 500]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2444	1,9	475	3
	I-2445	1,75	461	3
	I-2446	2,35	447	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2447	1,83	481	3

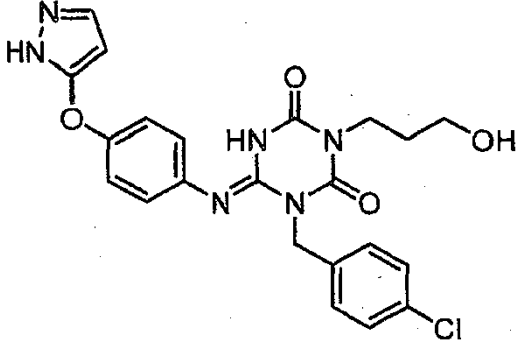
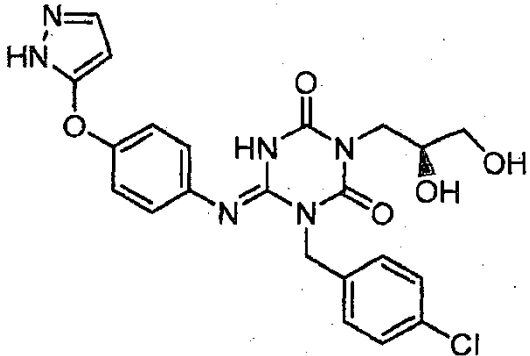
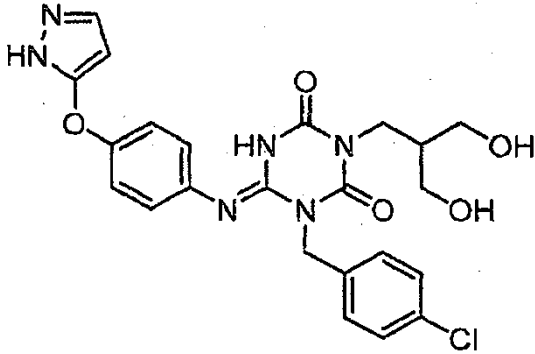
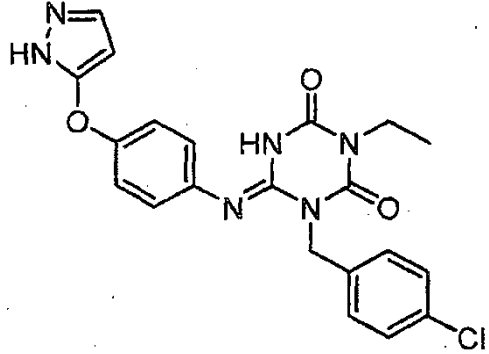
[Tabla 501]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2448	1,78	502	2
	I-2449	1,39	505	2

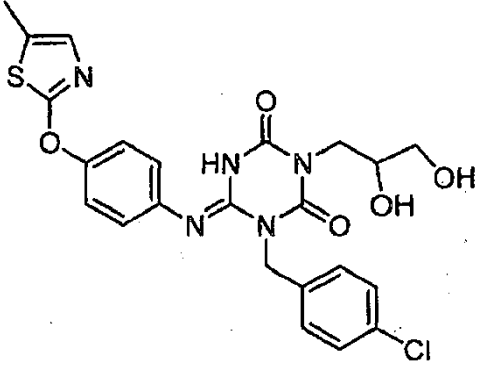
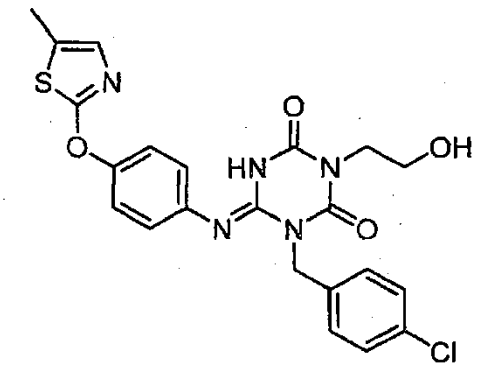
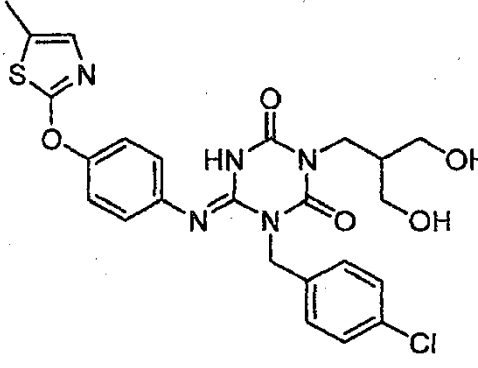
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2450	2,16	514	2
	I-2451	2,12	500	3

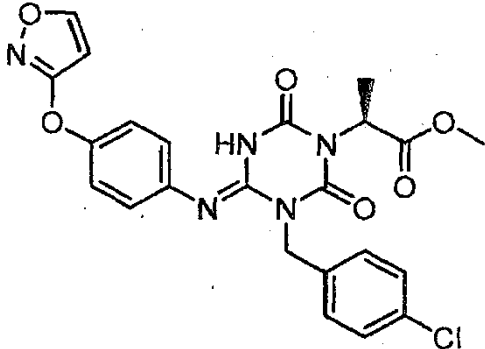
[Tabla 502]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2452	1,74	469	3

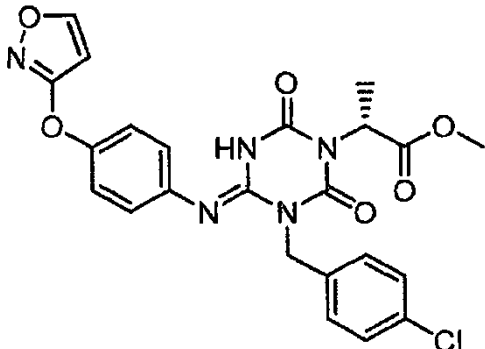
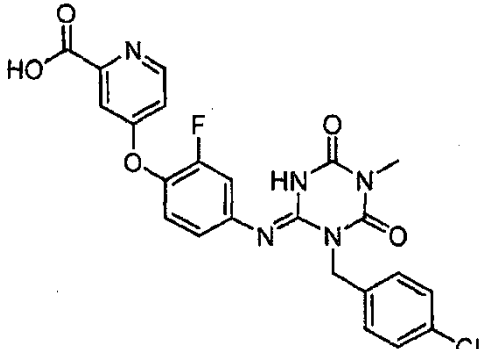
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2453	1,59	485	3
	I-2454	1,57	499	2
	I-2455	1,94	439	2

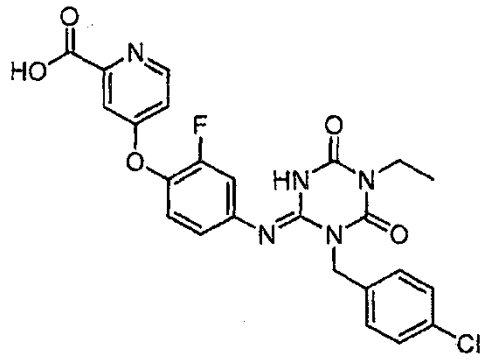
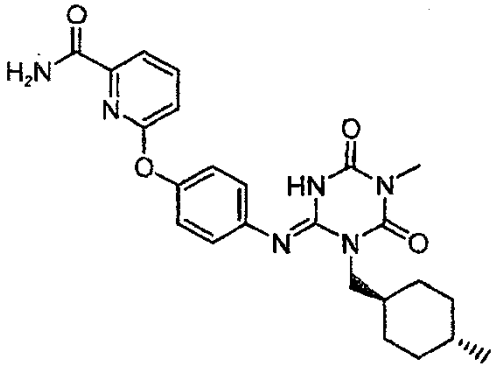
[Tabla 503]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2456	1,91	516	2
	I-2457	2,13	486	3
	I-2458	2,03	530	3
	I-2459	2,11	498	2

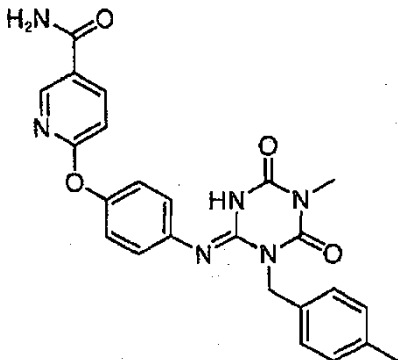
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

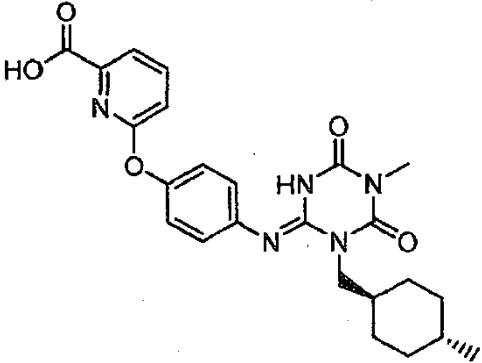
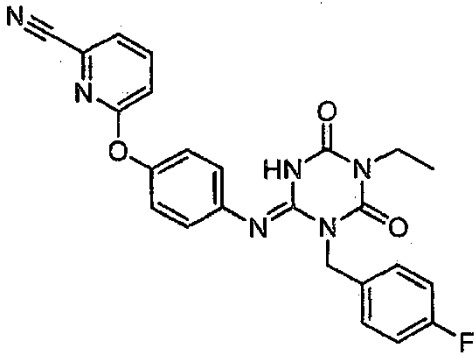
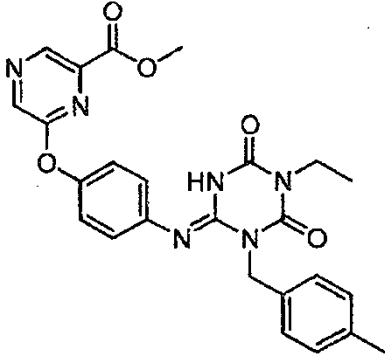
[Tabla 504]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2460	2,10	498	2
	I-2461	1,69	498	3
	I-2462	1,83	512	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2463	2,05	465	3

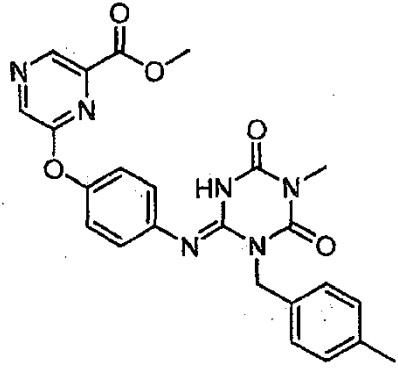
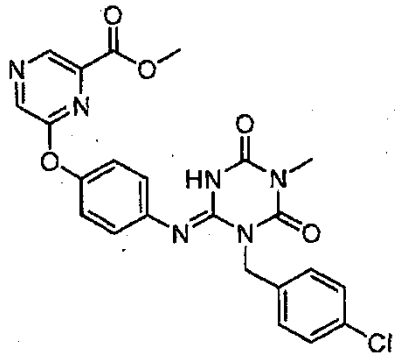
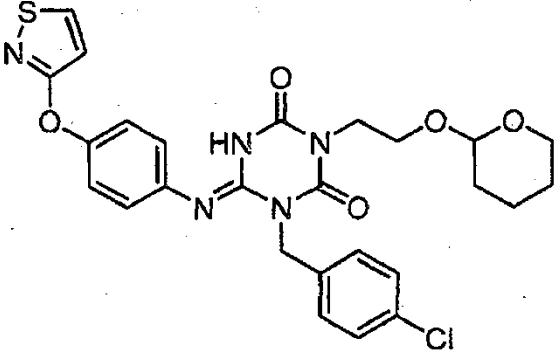
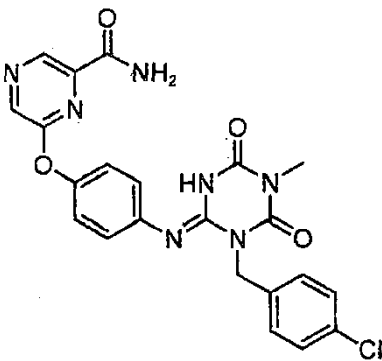
[Tabla 505]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2464	1,74	459	3
	I-2465	2,14	466	3

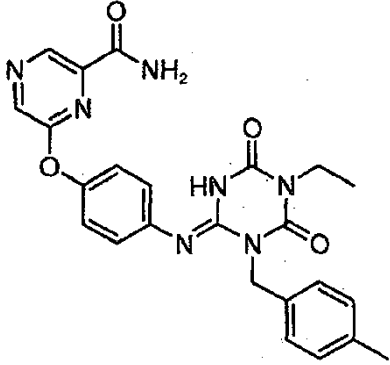
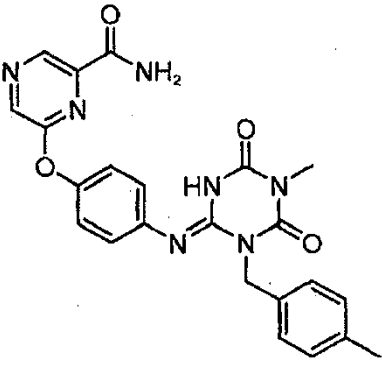
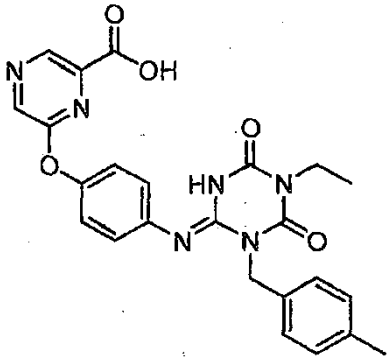
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2466	2,18	459	3
	I-2467	2,2	489	3

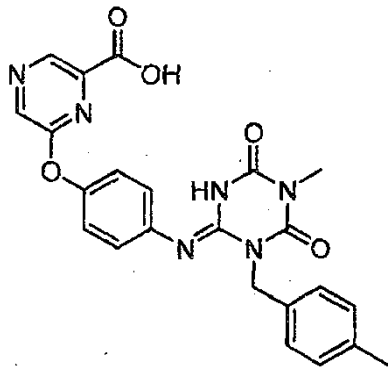
[Tabla 506]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2468	2,05	475	3

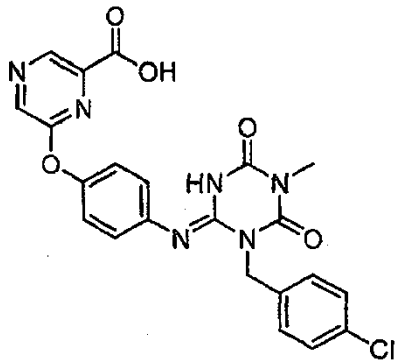
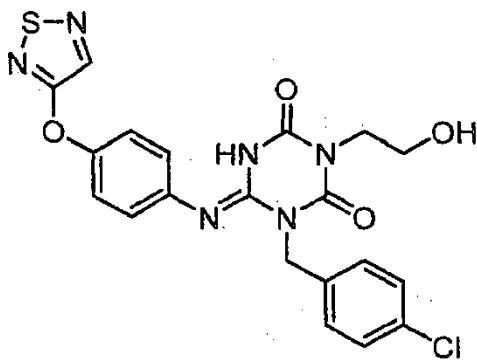
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2469	2,14	495	3
	I-2470	2,48	472	3
	I-2471	1,81	480	3

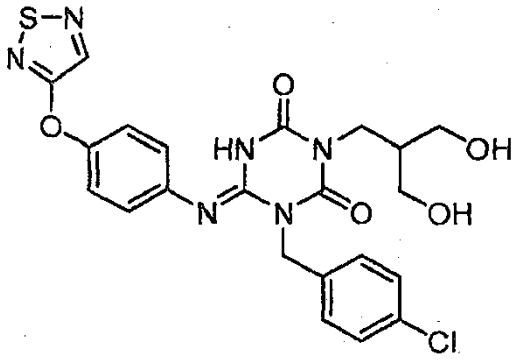
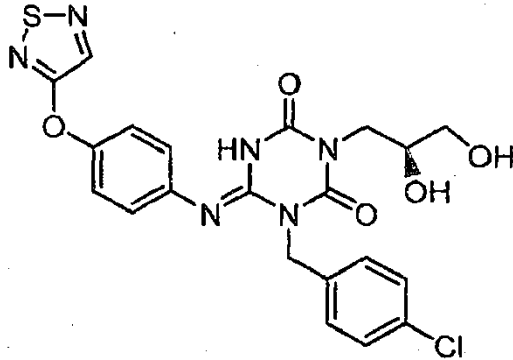
[Tabla 507]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2472	1,87	474	3
	I-2473	1,74	460	3
	I-2474	1,98	475	3
	I-2475	1,84	461	3

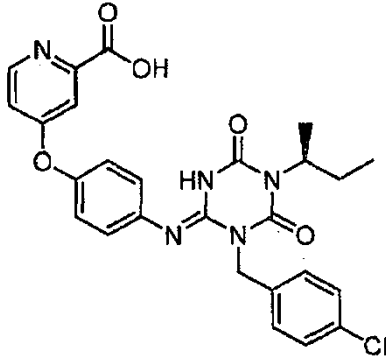
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

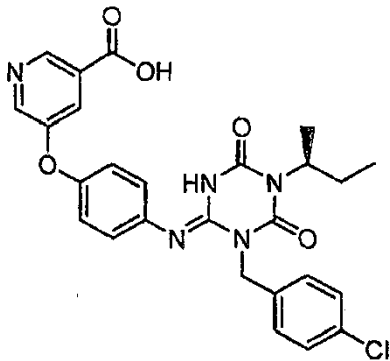
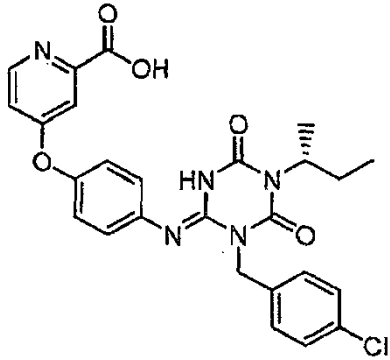
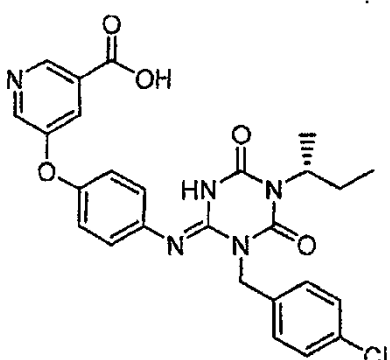
[Tabla 508]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2476	1,94	481	3
	I-2477	1,92	473	2
	I-2478	1,82	517	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2479	1,79	503	2

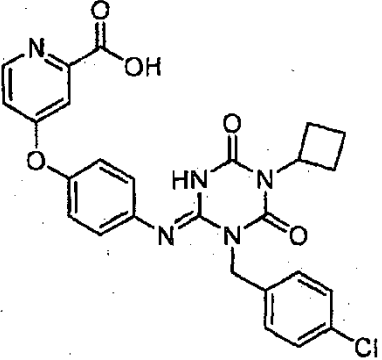
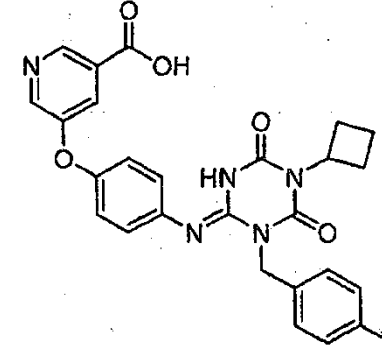
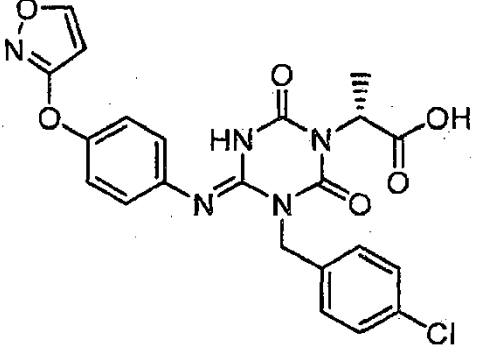
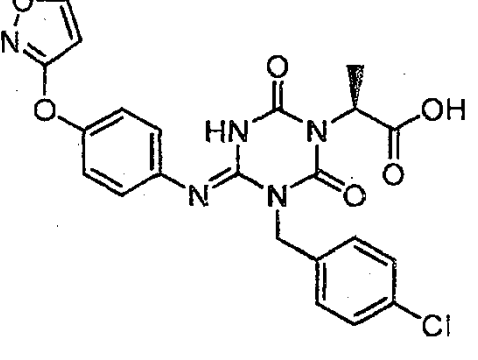
[Tabla 509]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2480	1,98	522	3
	I-2481	2,29	522	3

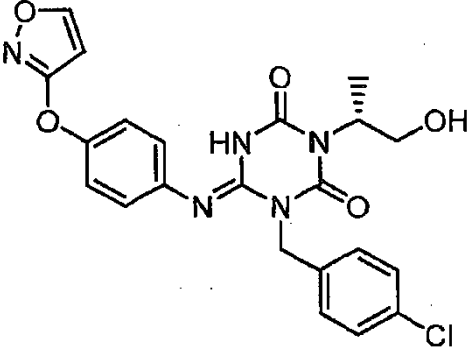
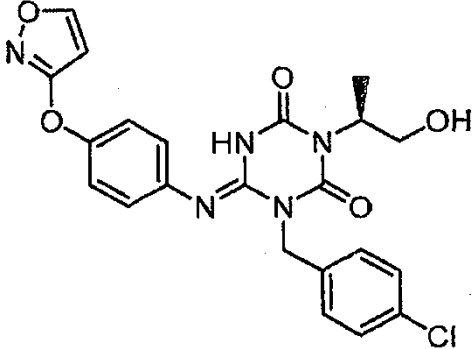
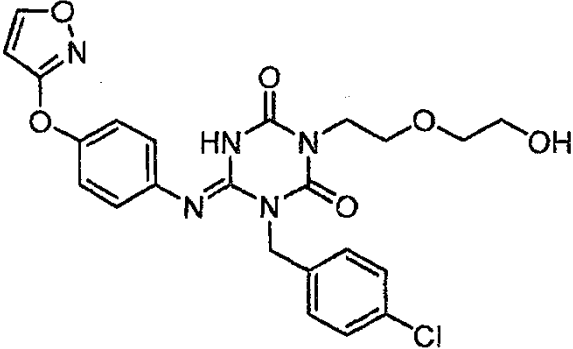
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2482	1,96	522	3
	I-2483	2,27	522	3

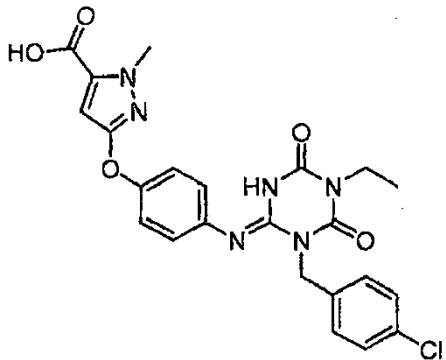
[Tabla 510]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2484	1,90	520	3

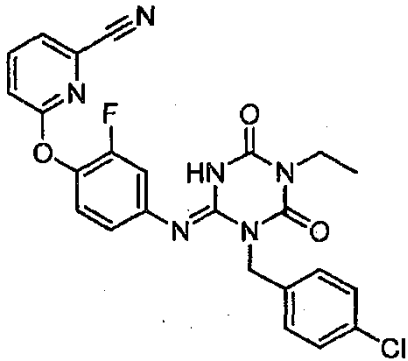
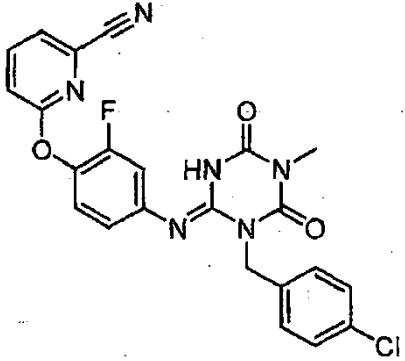
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2485	2,23	520	3
	I-2486	1,94	484	3
	I-2487	1,94	484	3

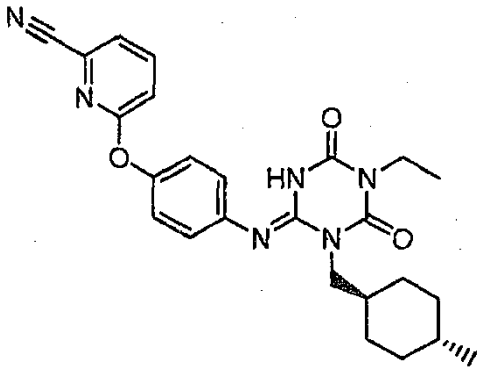
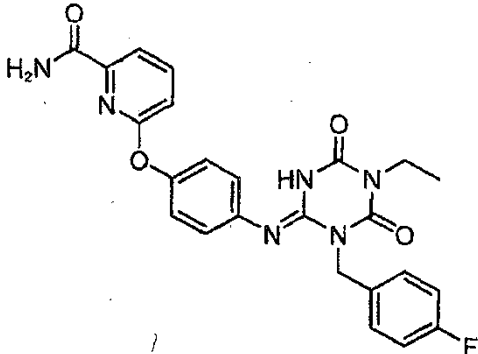
[Tabla 511]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2488	1,99	470	3
	I-2489	1,99	470	3
	I-2490	1,89	500	3
	I-2491	1,96	497	3

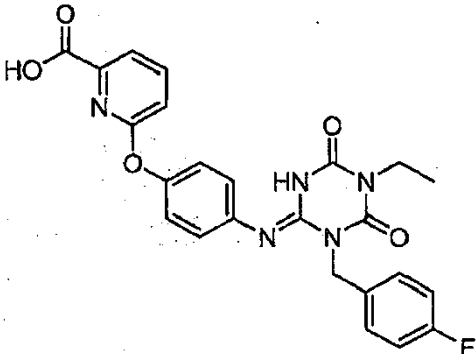
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

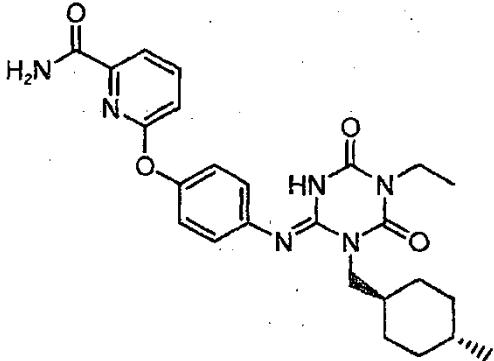
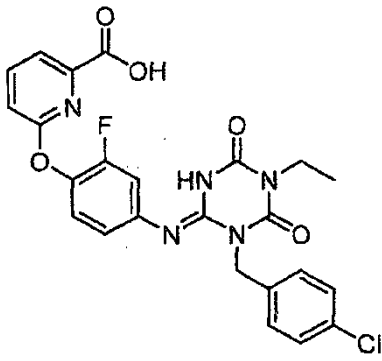
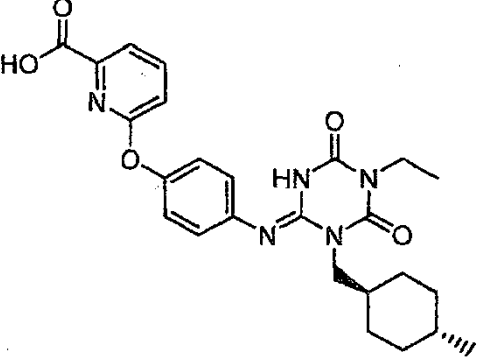
[Tabla 512]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2492	2,47	493	3
	I-2493	2,34	479	3
	I-2494	2,49	461	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2495	1,89	477	3

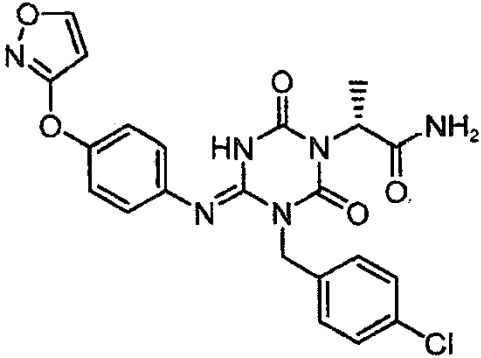
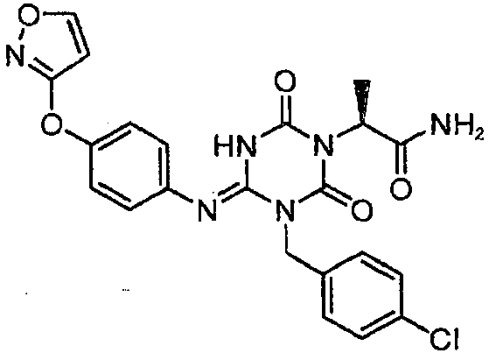
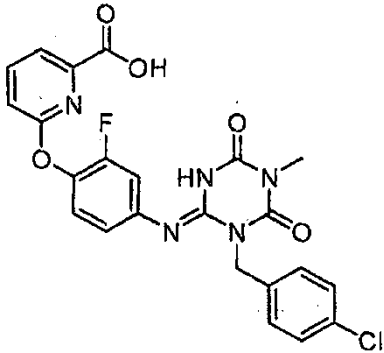
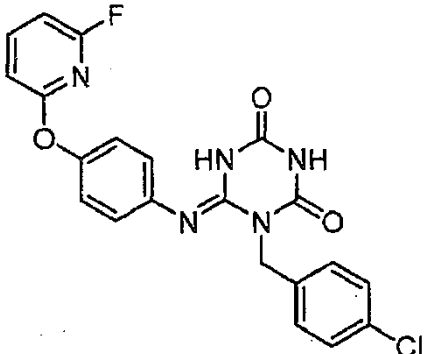
[Tabla 513]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2496	1,99	478	3
	I-2497	2,20	479	3

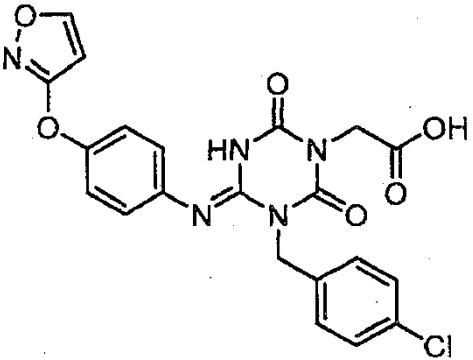
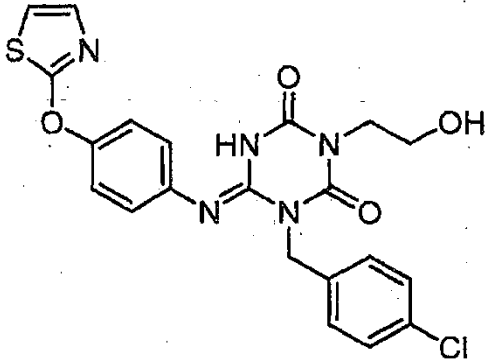
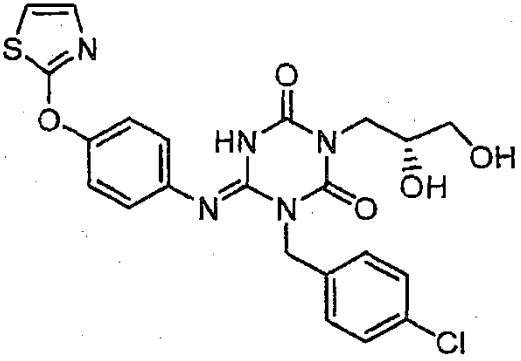
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2498	2,34	512	3
	I-2499	2,29	480	3

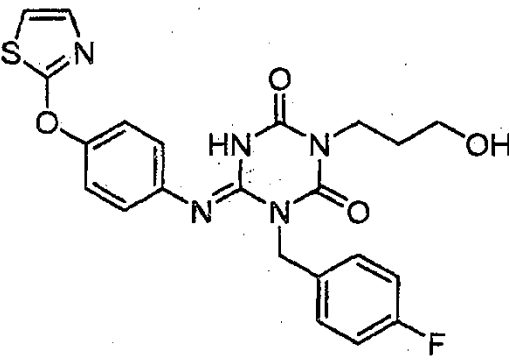
[Tabla 514]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2500	1,77	483	2

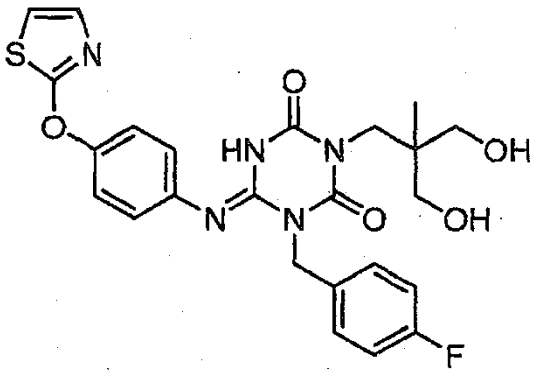
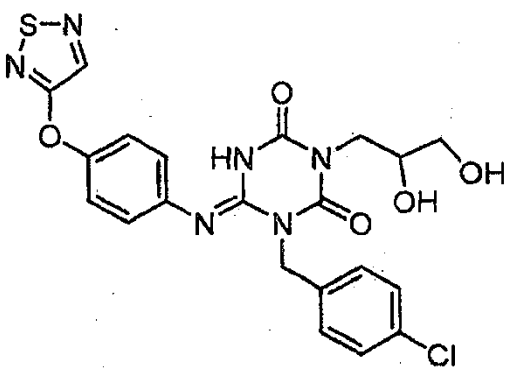
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2501	1,77	483	2
	I-2502	2,21	498	3
	I-2503	2,13	440	3

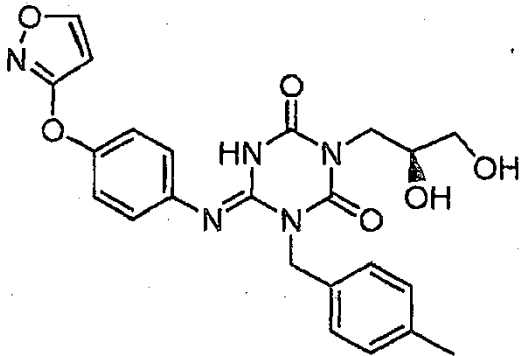
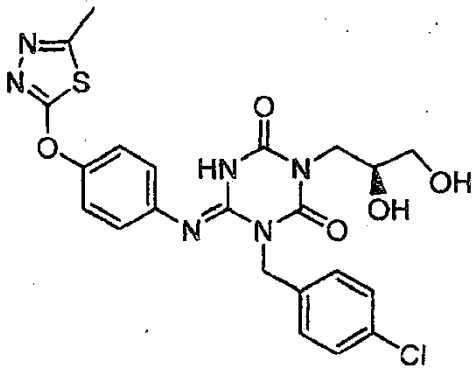
[Tabla 515]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2504	1,83	470	2
	I-2505	1,89	472	2
	I-2506	1,77	502	2
	I-2507	1,80	470	2

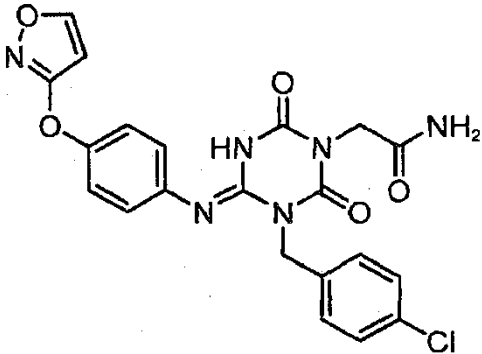
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

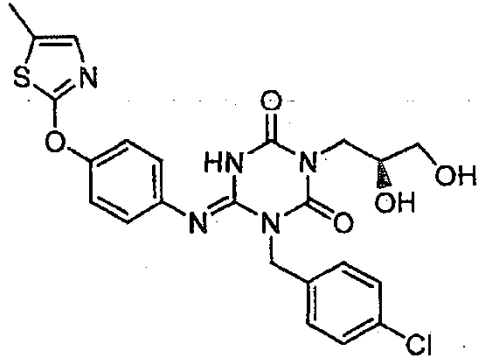
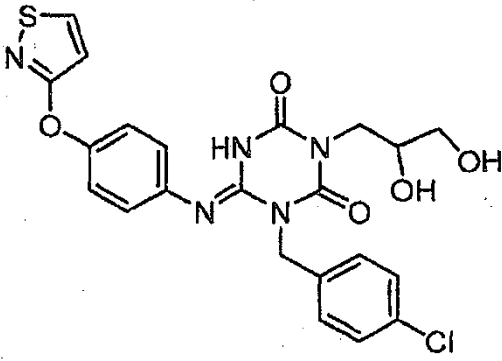
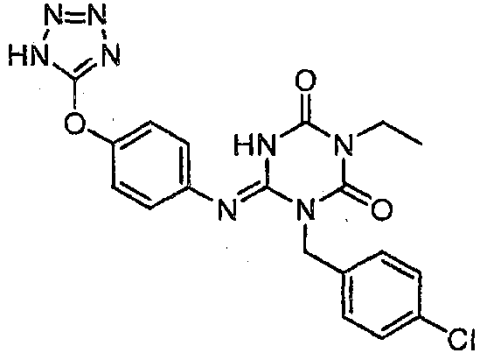
[Tabla 516]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2508	1,79	514	2
	I-2509	1,80	502	2
	I-2510	1,62	466	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2511	1,73	517	2

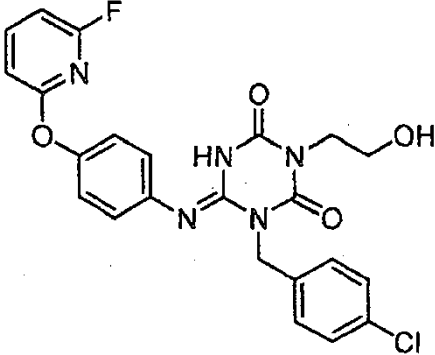
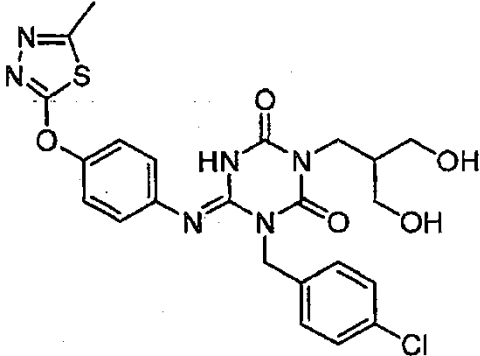
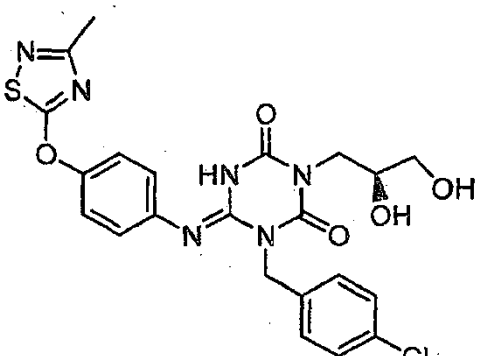
[Tabla 517]

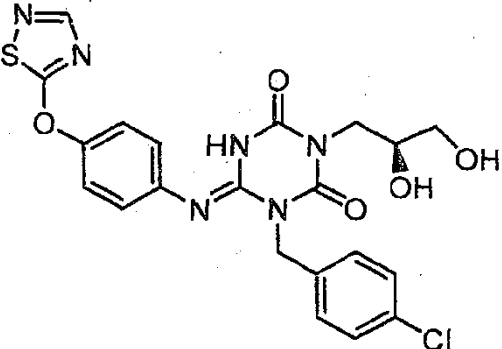
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2512	1,70	469	2
	I-2513	1,90	516	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2514	1,78	502	2
	I-2515	1,84	441	2

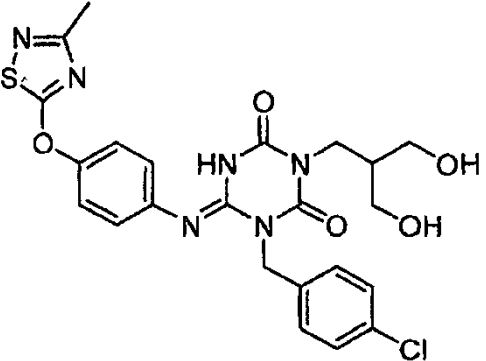
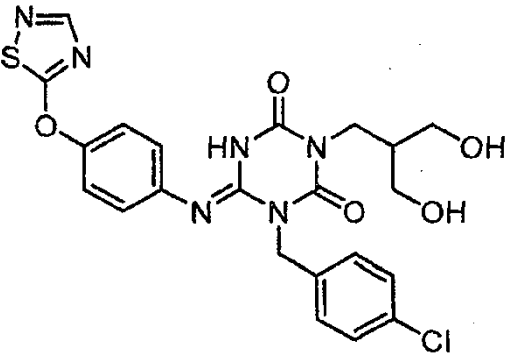
[Tabla 518]

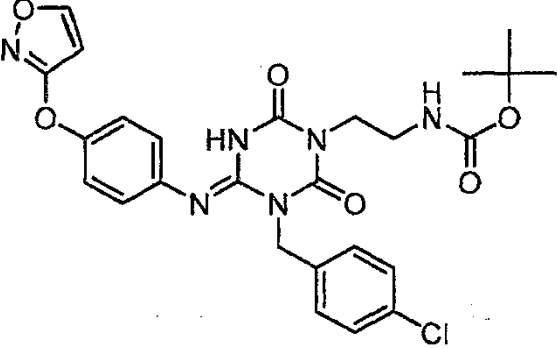
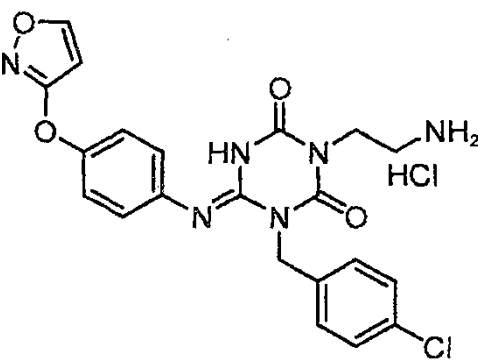
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2516	2,09	484	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2517	1,76	531	2
	I-2518	1,75	517	2
	I-2519	1,70	503	2

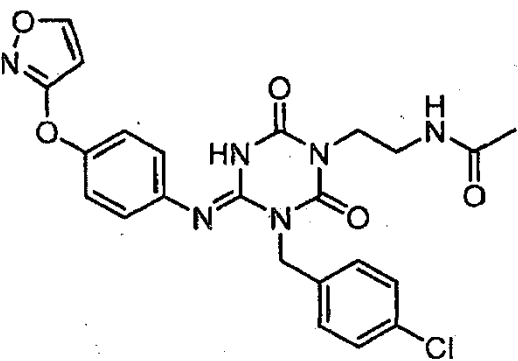
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

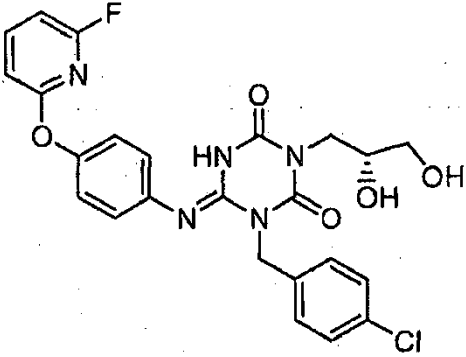
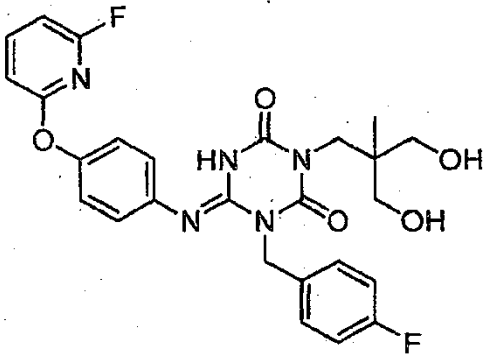
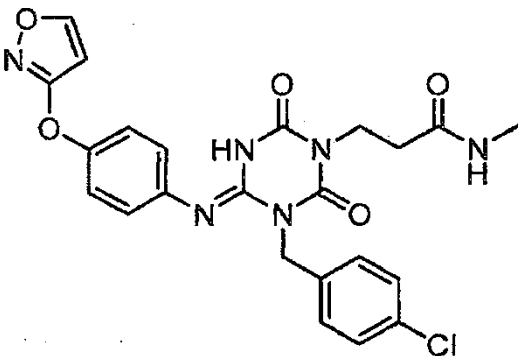
[Tabla 519]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2520	1,89	531	3
	I-2521	1,81	517	3
	I-2522	2,24	555	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2523	1,37	455	2

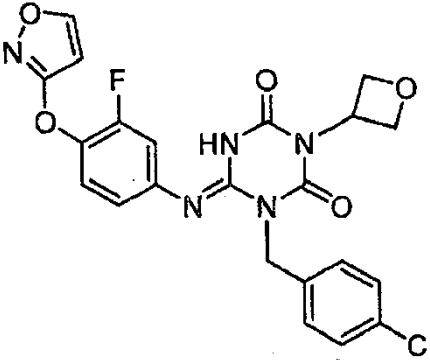
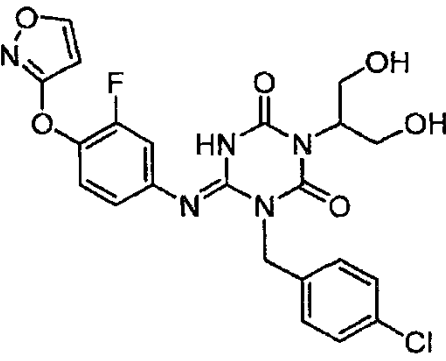
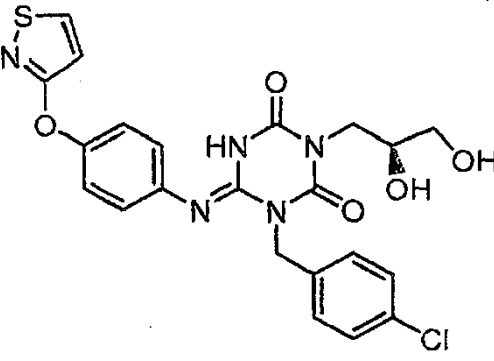
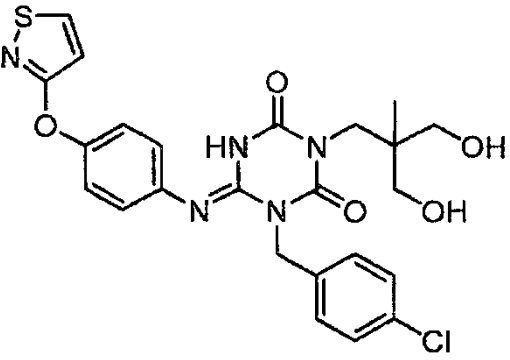
[Tabla 520]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2524	1,75	497	2
	I-2525	1,96	514	3

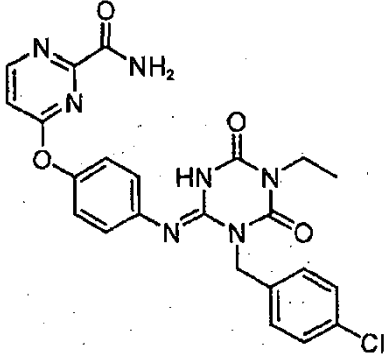
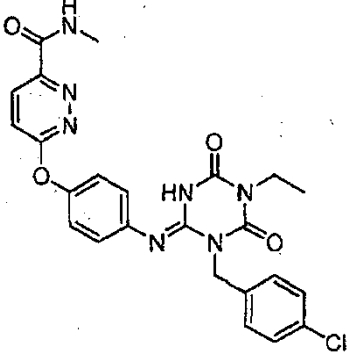
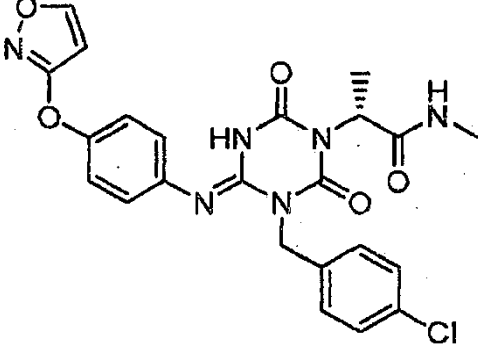
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2526	1,98	526	3
	I-2527	1,83	497	3

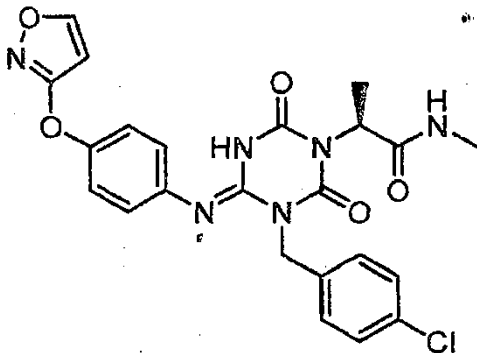
[Tabla 521]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2528	2,19	486	3

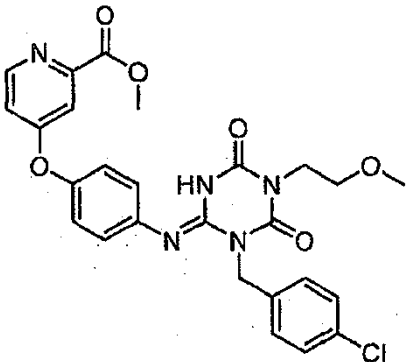
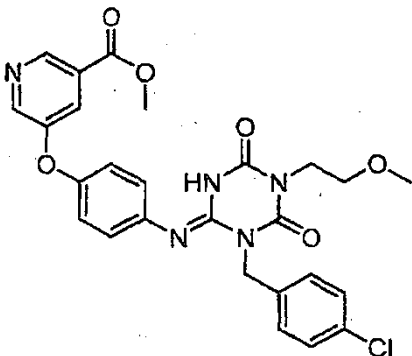
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2529	1,88	504	3
	I-2530	1,86	502	3
	I-2531	2,02	530	3

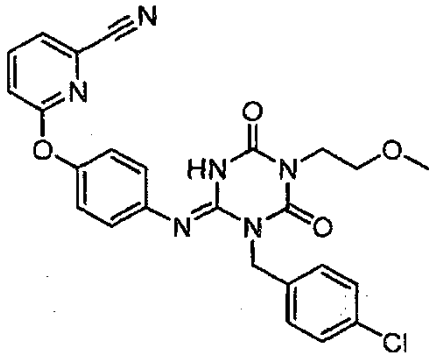
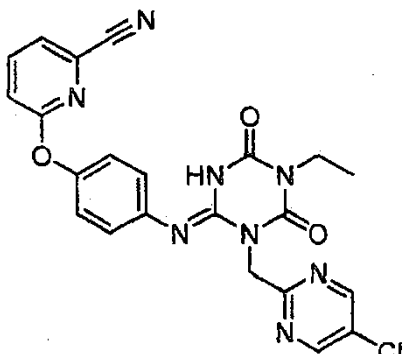
[Tabla 522]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2532	1,94	494	3
	I-2533	1,97	508	2
	I-2534	1,80	497	2
	I-2535	1,81	497	2

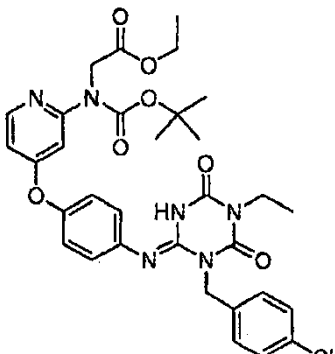
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

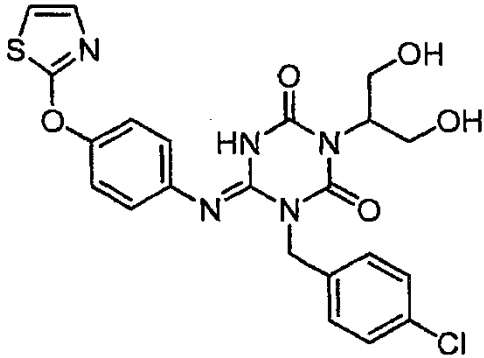
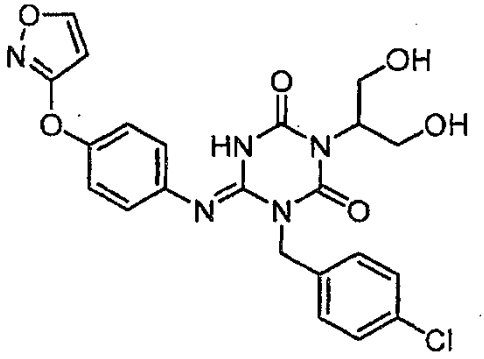
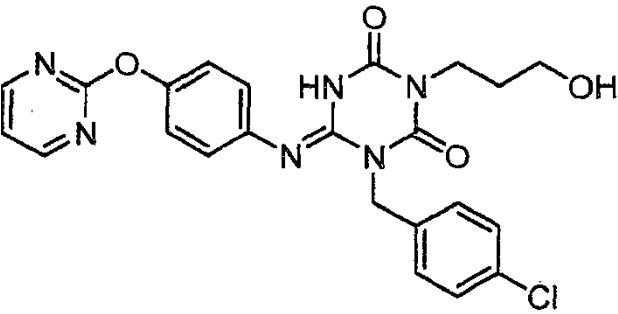
[Tabla 523]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2536	1,96	538	2
	I-2537	2,07	538	2
	I-2538	2,13	505	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2539	1,82	477	2

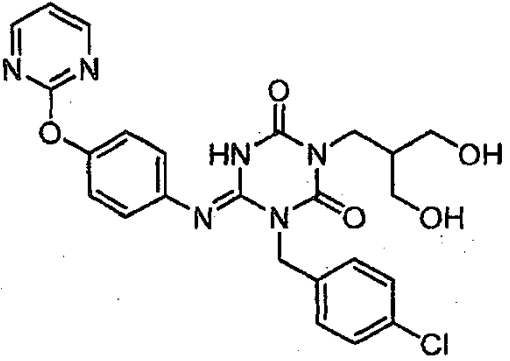
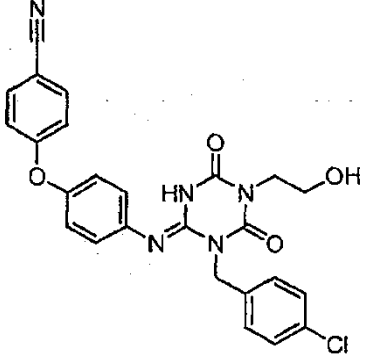
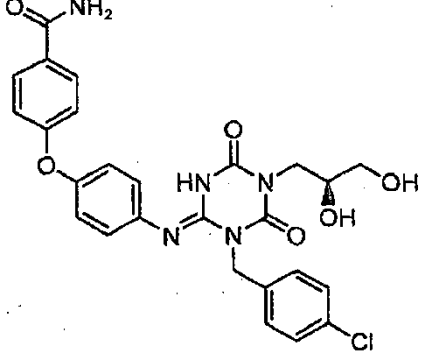
[Tabla 524]

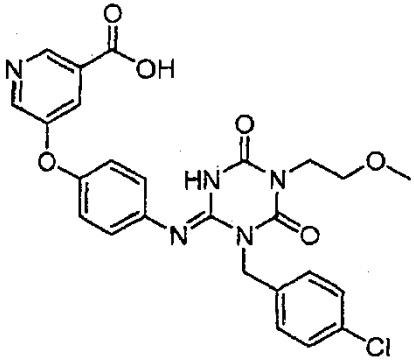
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2540	2,68	651	2
	I-2541	1,84	502	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2542	1,74	486	3
	I-2543	1,79	481	3

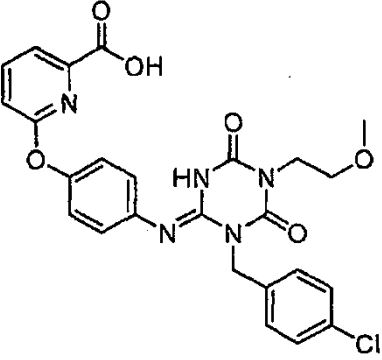
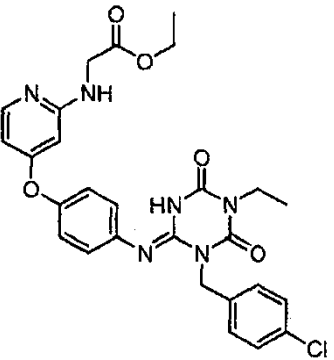
[Tabla 525]

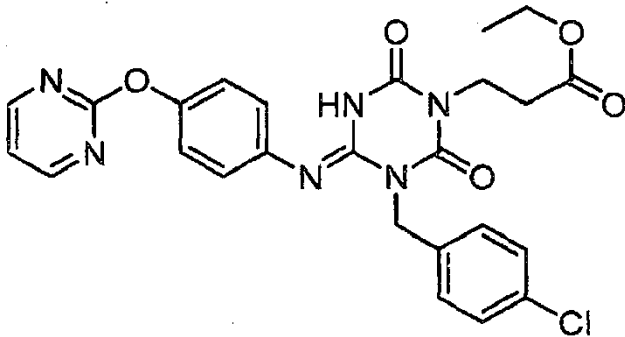
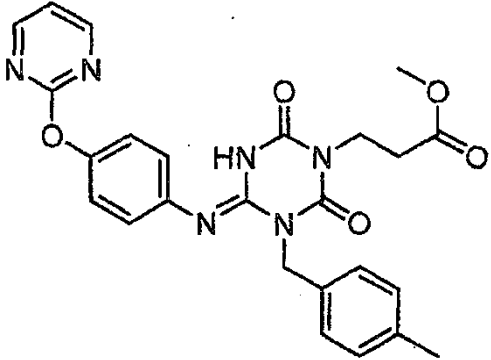
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2544	1,66	511	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2545	2,13	490	3
	I-2546	1,60	538	3
	I-2547	1,82	524	2

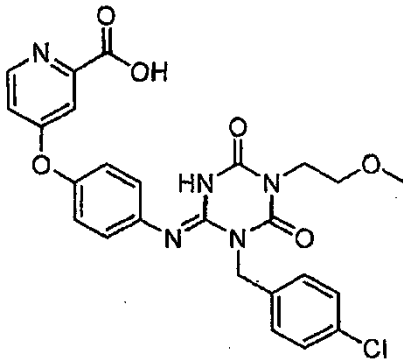
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

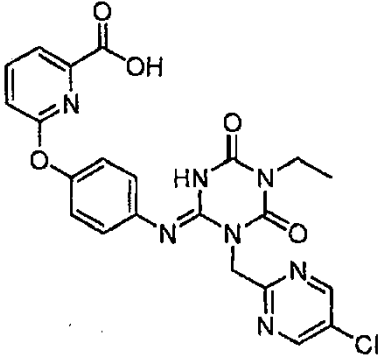
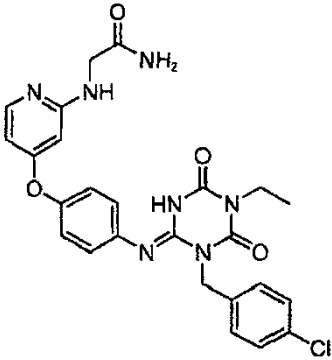
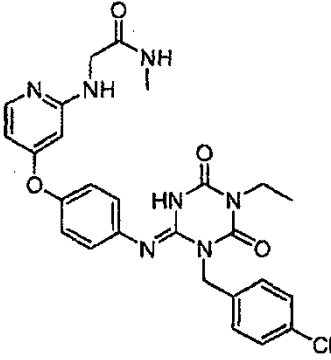
[Tabla 526]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2548	1,98	524	2
	I-2549	1,60	551	3
	I-2550	2,16	523	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2551	1,95	489	3

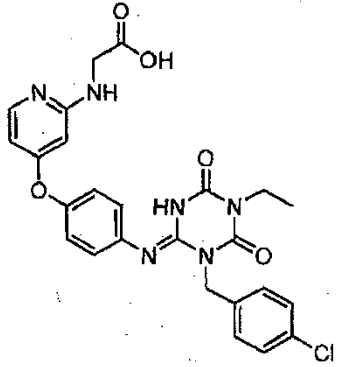
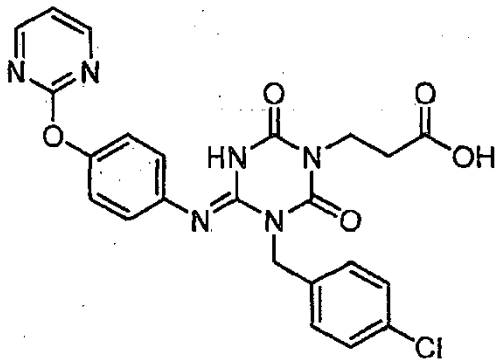
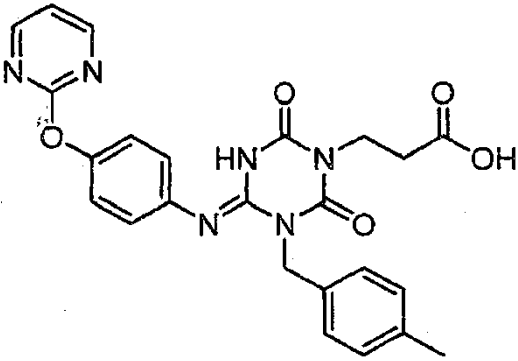
[Tabla 527]

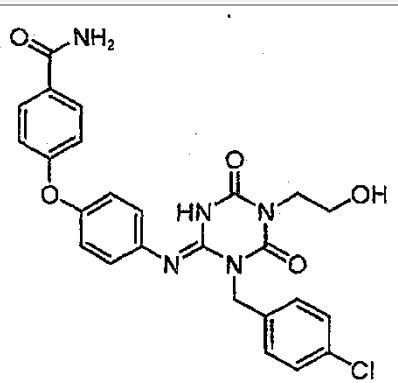
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2552	1,55	524	2
	I-2553	1,62	496	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2554	1,39	522	2
	I-2555	1,40	536	2

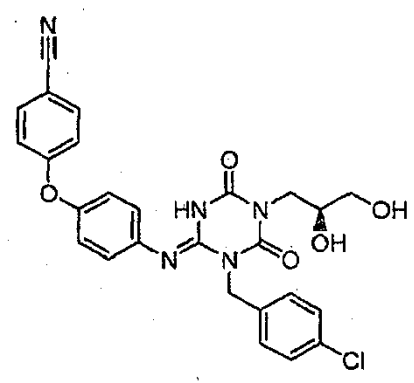
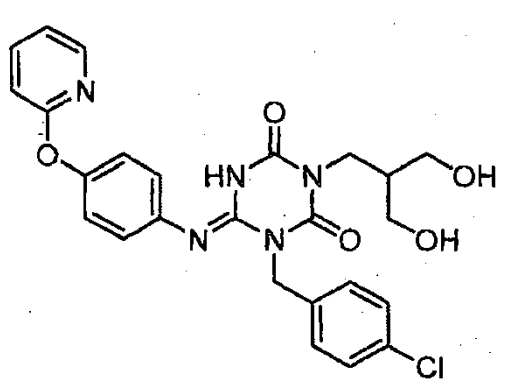
[Tabla 528]

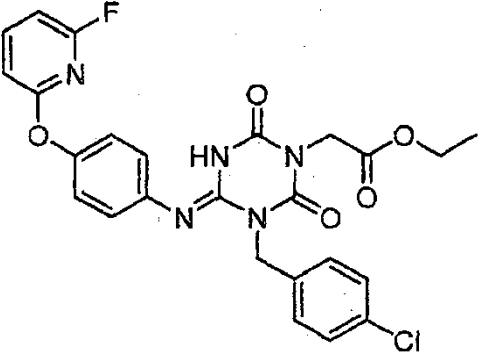
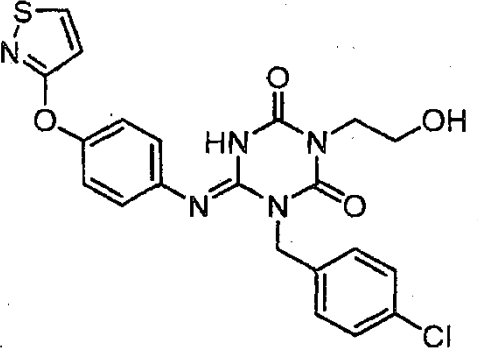
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2556	1,50	523	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2557	1,79	495	3
	I-2558	1,71	475	3
	I-2559	1,72	508	3

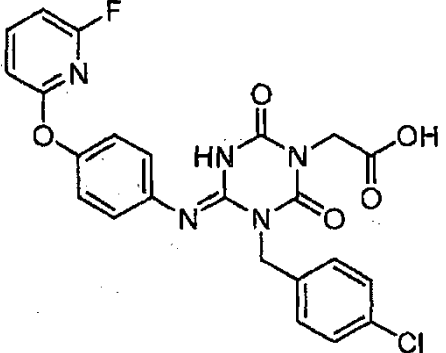
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

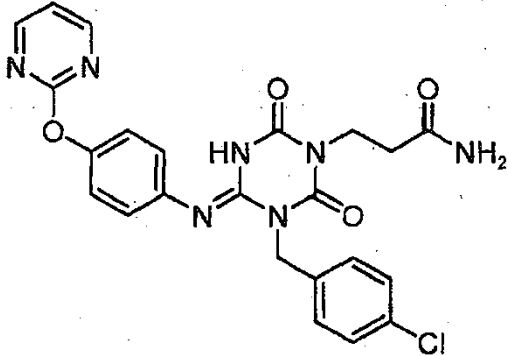
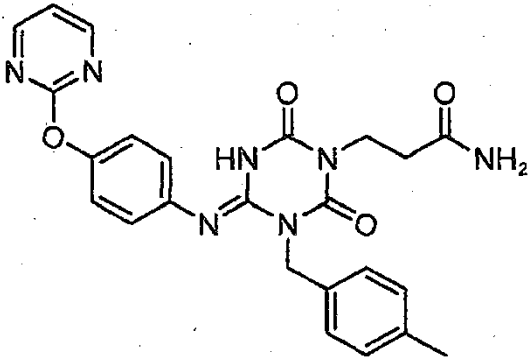
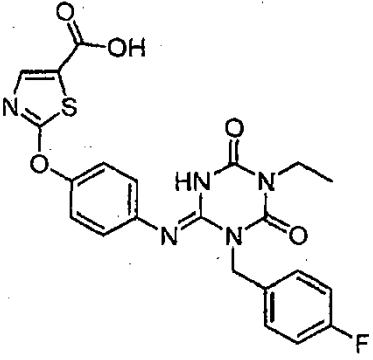
[Tabla 529]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2560	2,03	520	3
	I-2561	1,62	510	3
	I-2562	2,43	526	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2563	2	472	3

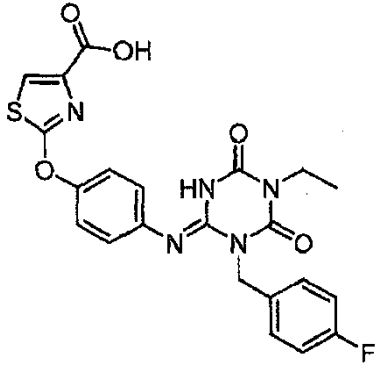
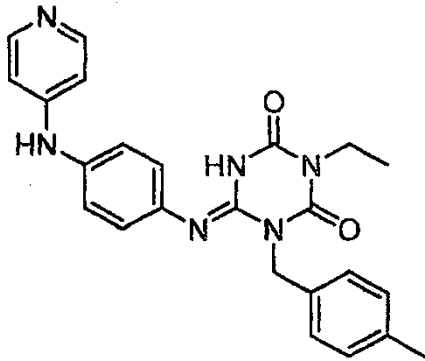
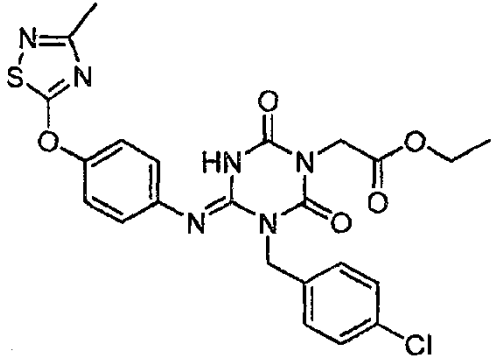
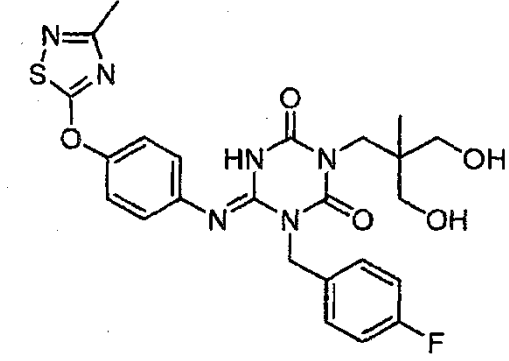
[Tabla 530]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2564	2,11	498	3
	I-2565	1,66	494	3

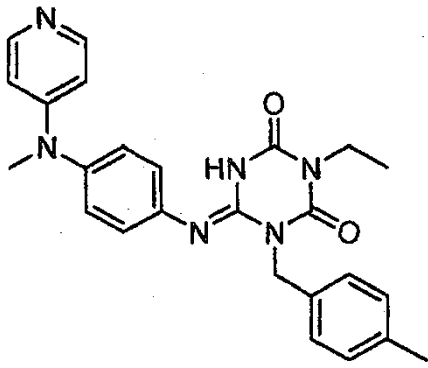
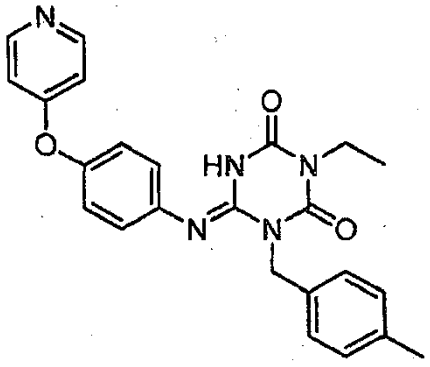
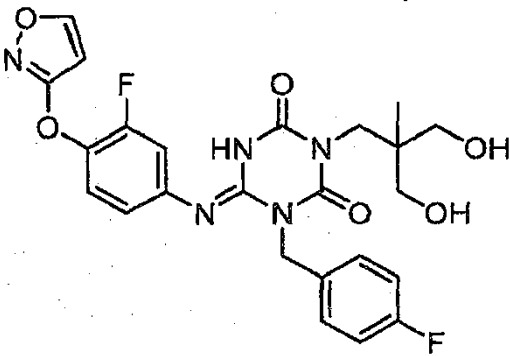
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2566	1,57	474	3
	I-2567	2,02	484	3

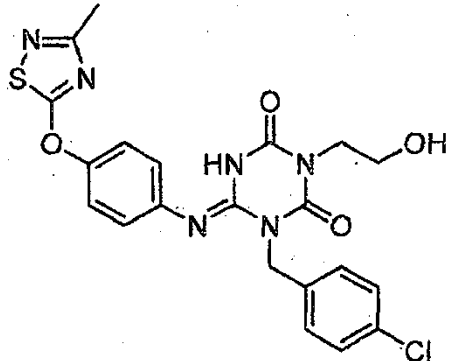
[Tabla 531]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2568	2,01	484	3

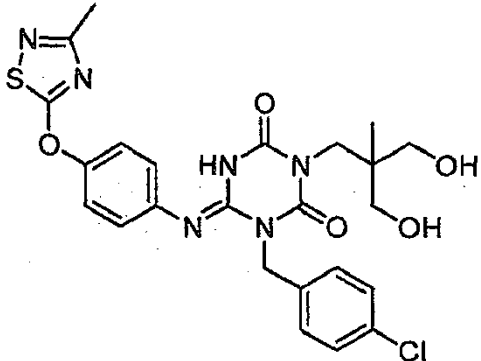
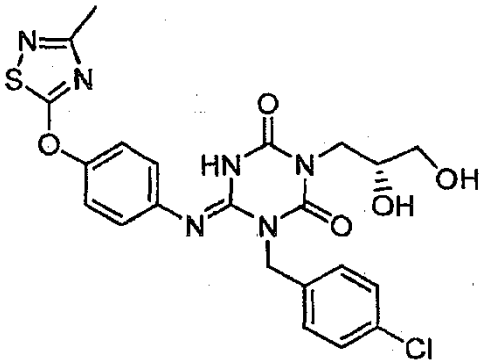
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2569	1,26	429	3
	I-2570	2,24	529	2
	I-2571	1,78	529	2

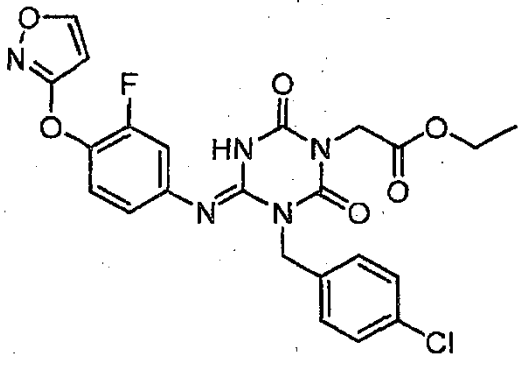
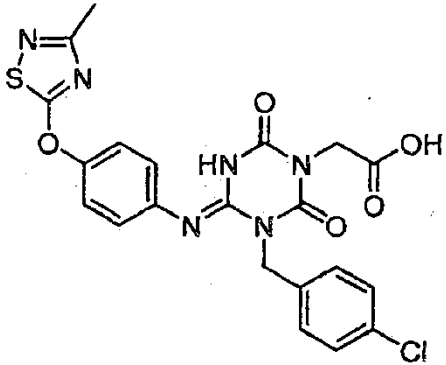
[Tabla 532]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2572	1,45	443	2
	I-2573	1,42	430	2
	I-2574	1,94	516	3
	I-2575	2,01	487	3

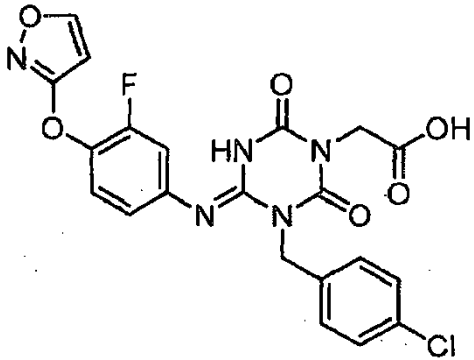
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

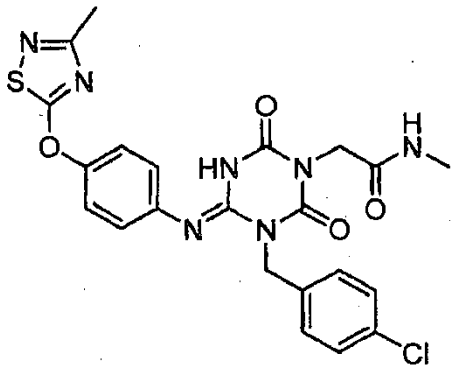
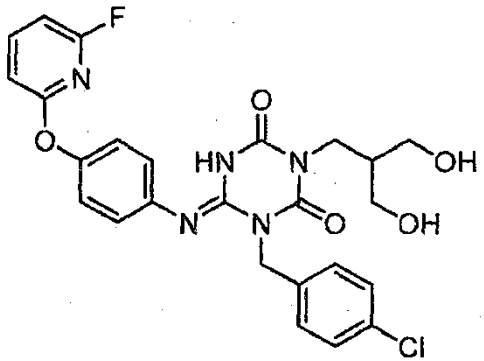
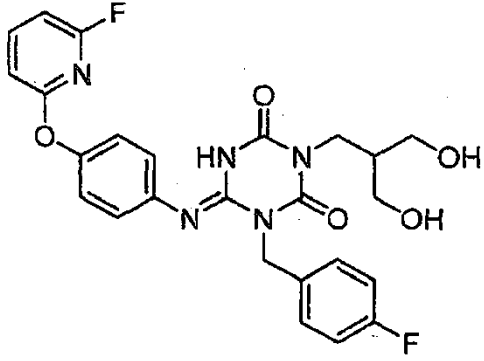
[Tabla 533]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2576	1,92	545	2
	I-2577	1,77	517	2
	I-2578	2,29	516	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2579	1,91	501	2

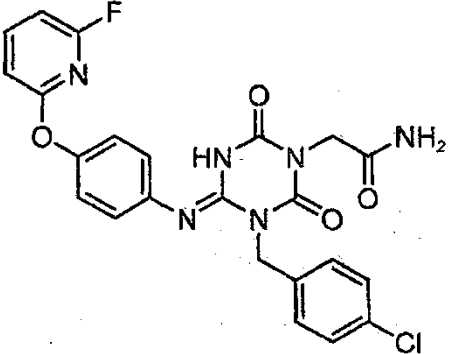
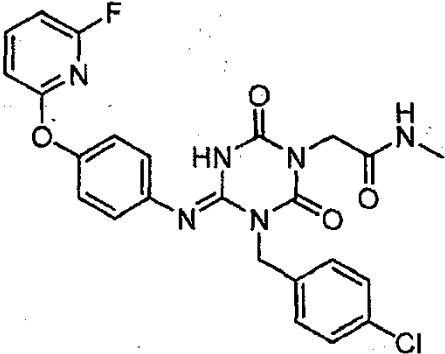
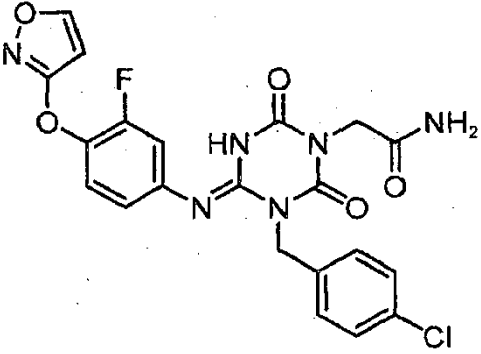
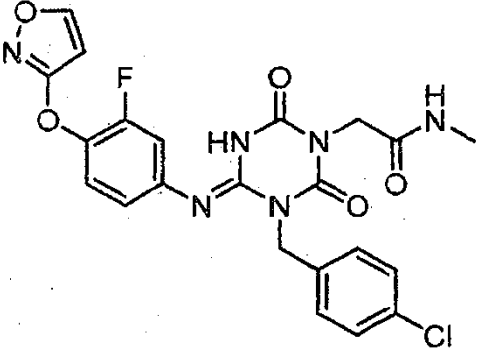
[Tabla 534]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2580	1,97	488	2
	I-2581	1,83	514	2

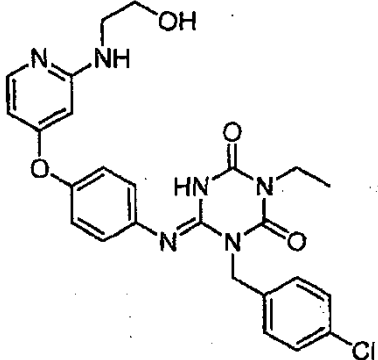
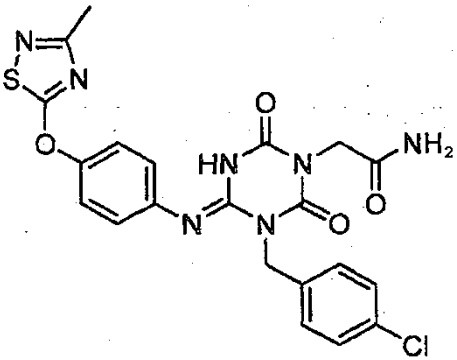
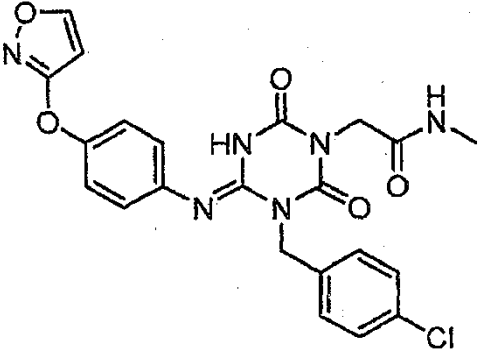
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2582	2,01	528	3
	I-2583	1,88	512	3

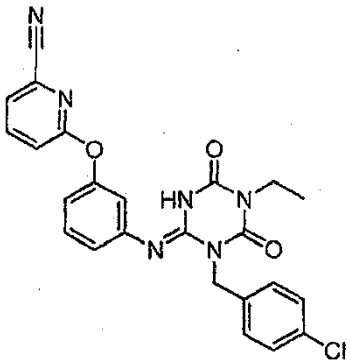
[Tabla 535]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2584	1,97	497	3

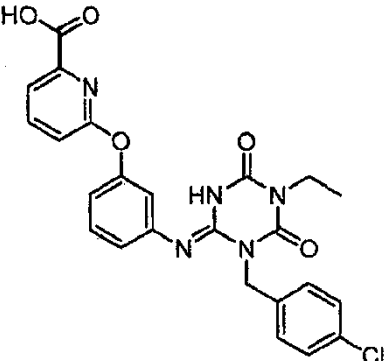
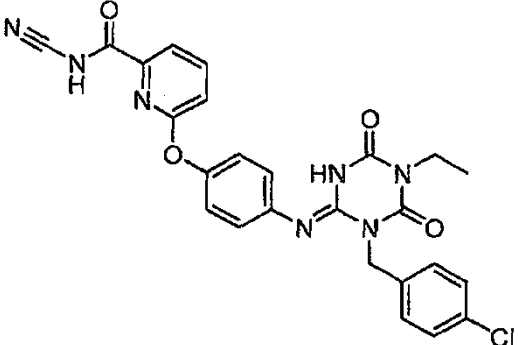
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2585	2,04	511	3
	I-2586	1,84	487	2
	I-2587	1,90	501	2

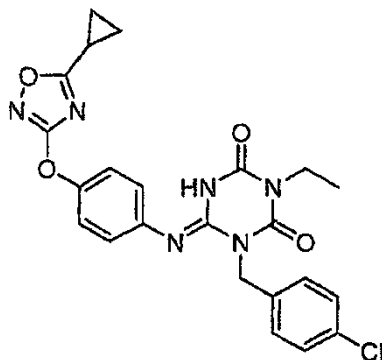
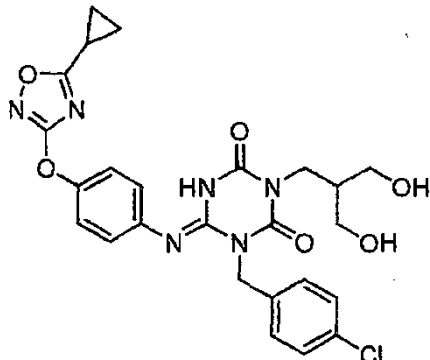
[Tabla 536]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2588	1,43	509	2
	I-2589	1,77	500	2
	I-2590	1,75	483	2
	I-2591	2,41	475	3

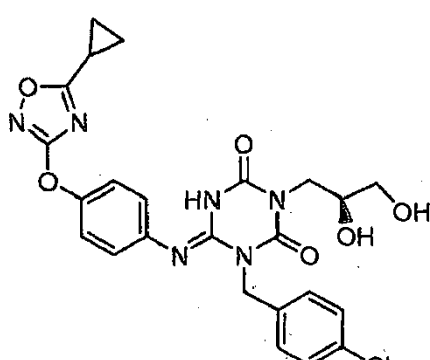
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

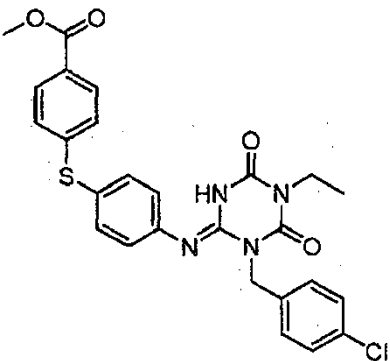
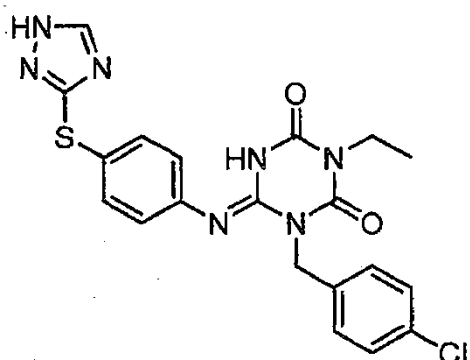
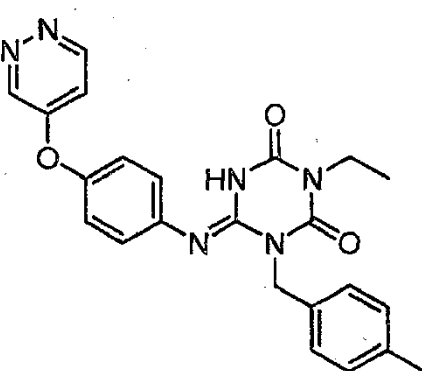
[Tabla 537]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2592	2,24	494	3
	I-2593	2,18	518	2
	I-2594	2,27	481	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2595	1,88	541	2

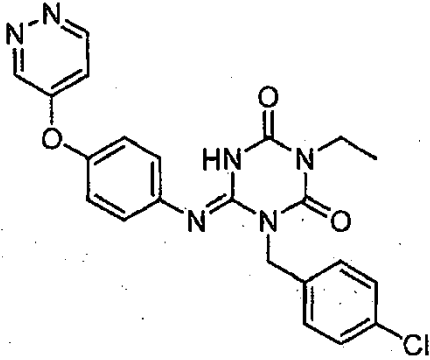
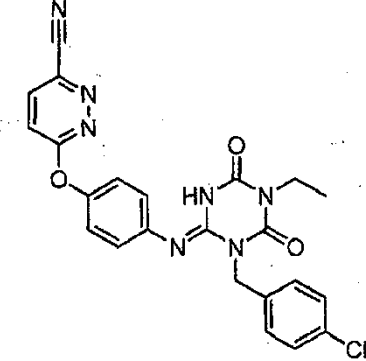
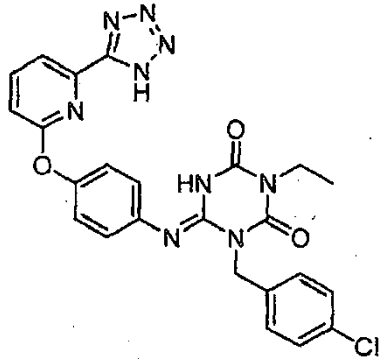
[Tabla 538]

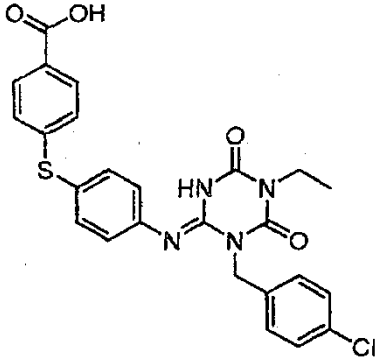
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2596	1,85	527	2
	I-2597	2,78	523	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2598	2,04	456	3
	I-2599	1,84	431	3

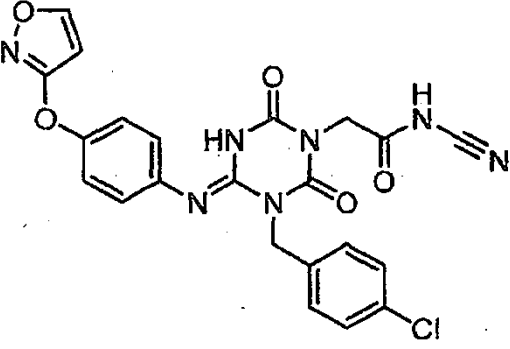
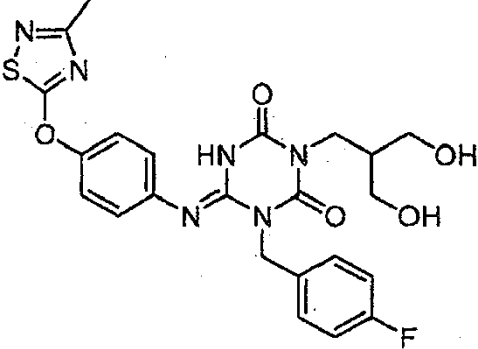
[Tabla 539]

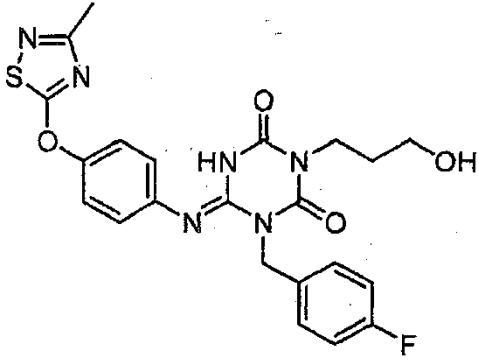
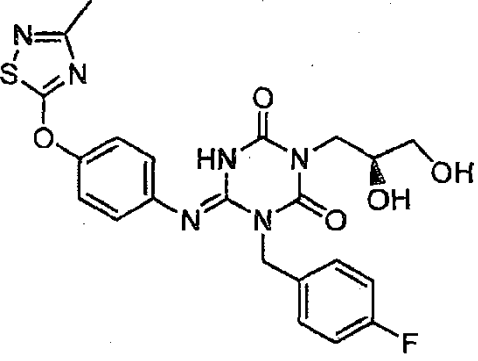
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2600	1,93	451	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2601	2,13	476	2
	I-2602	2,09	518	2
	I-2603	2,43	509	3

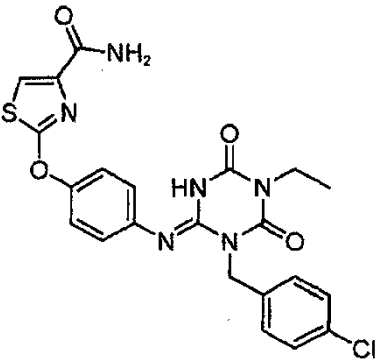
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

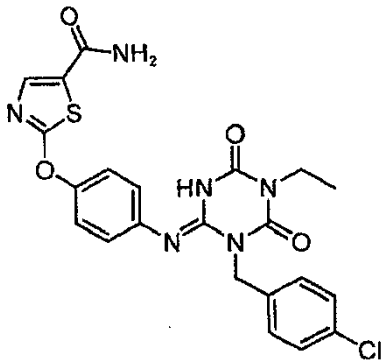
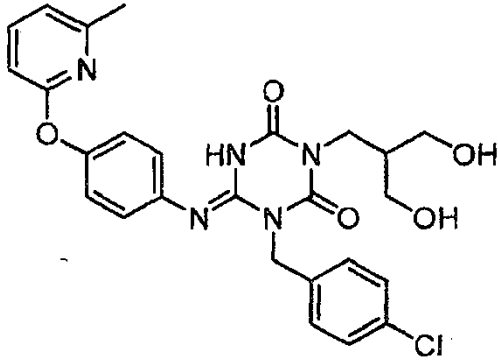
[Tabla 540]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2604	1,80	494	2
	I-2605	1,67	515	2
	I-2606	1,80	485	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2607	1,74	501	3

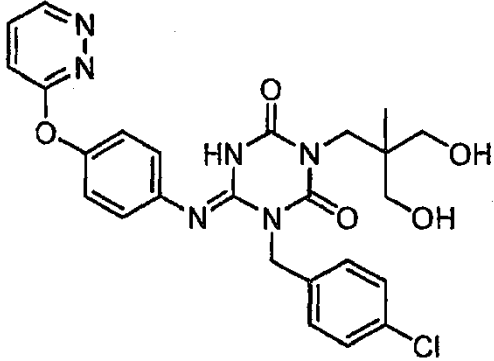
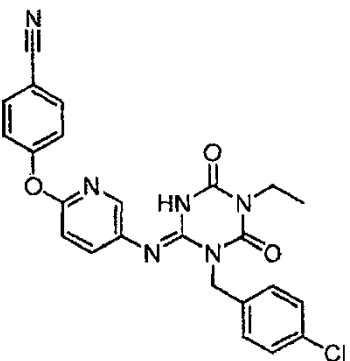
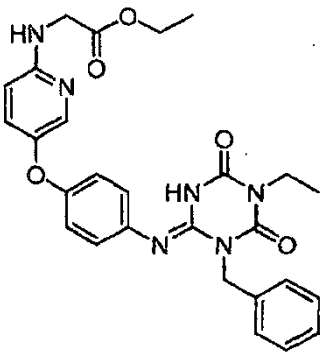
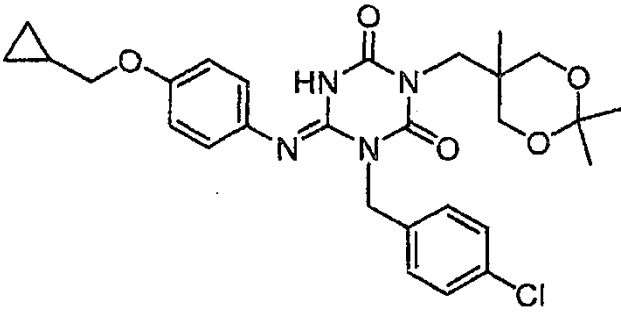
[Tabla 541]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2608	2,05	499	3
	I-2609	2,01	499	3

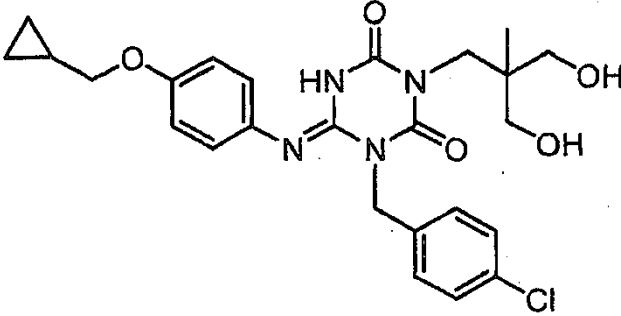
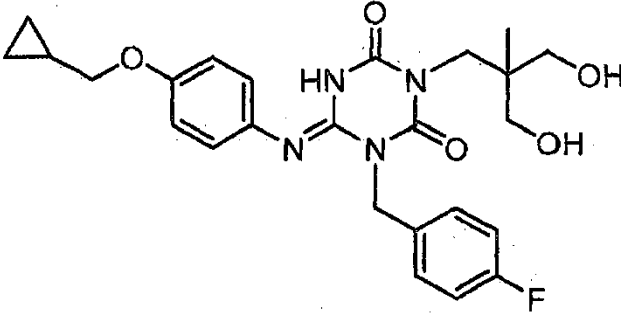
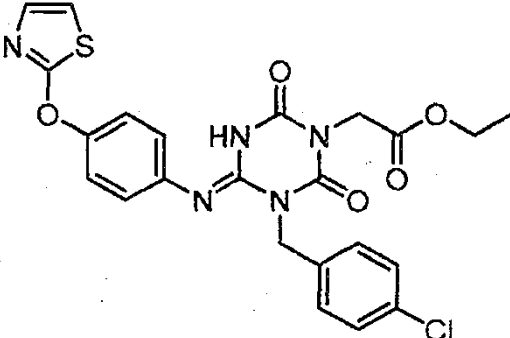
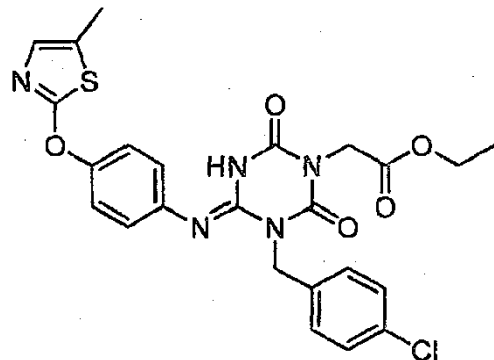
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2610	1,99	524	3
	I-2611	2,07	451	3

[Tabla 542]

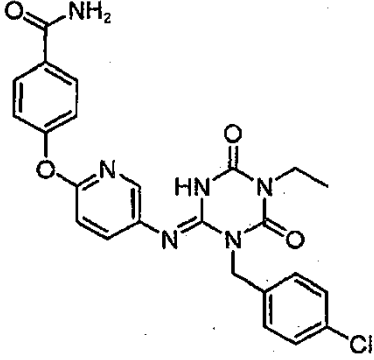
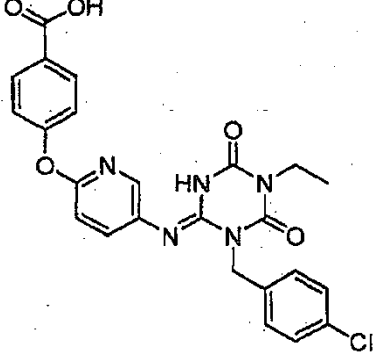
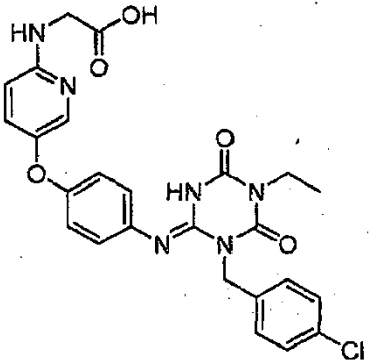
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2612	1,79	525	3

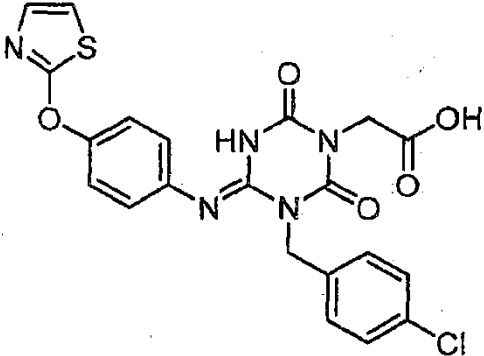
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2613	2,36	475	3
	I-2614	1,93	551	2
	I-2615	2,39	541	2

[Tabla 543]

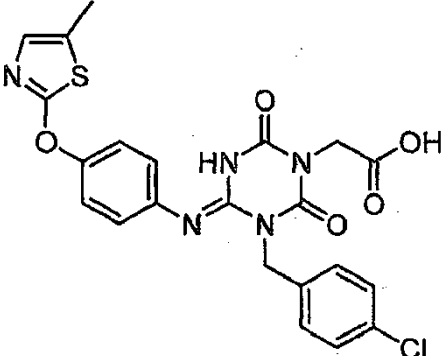
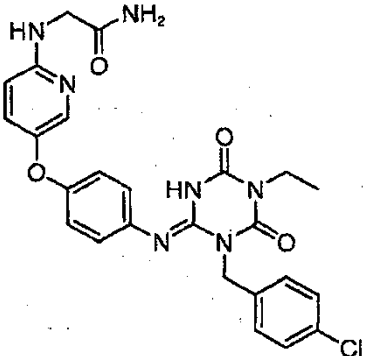
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2616	2,10	501	3
	I-2617	1,96	485	3
	I-2618	2,28	514	5
	I-2619	2,42	528	5

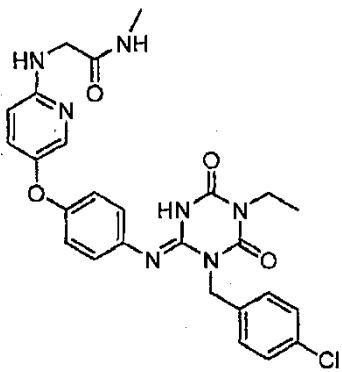
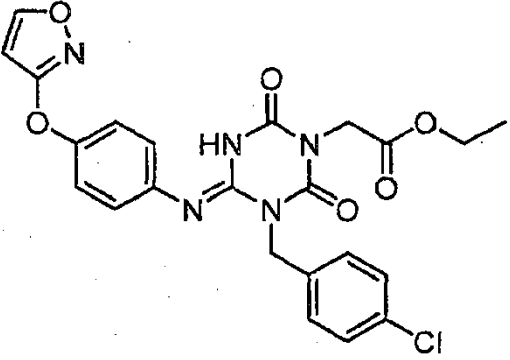
[Tabla 544]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2620	1,92	493	3
	I-2621	2,11	494	3
	I-2622	1,61	523	2
	I-2623	1,93	486	5

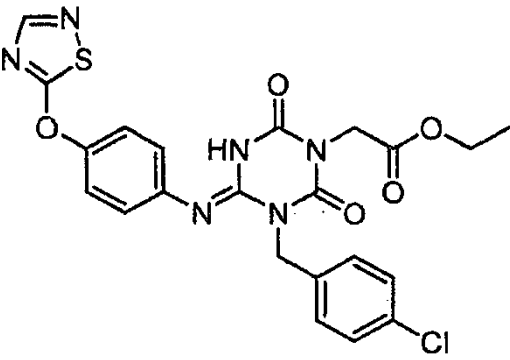
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

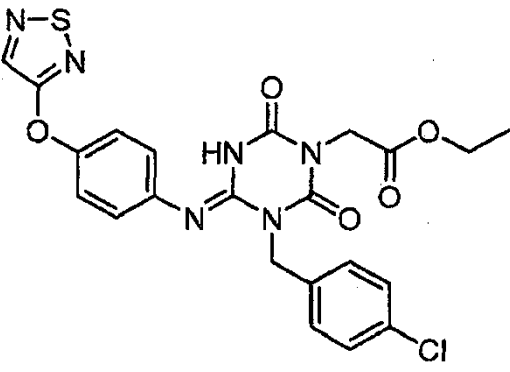
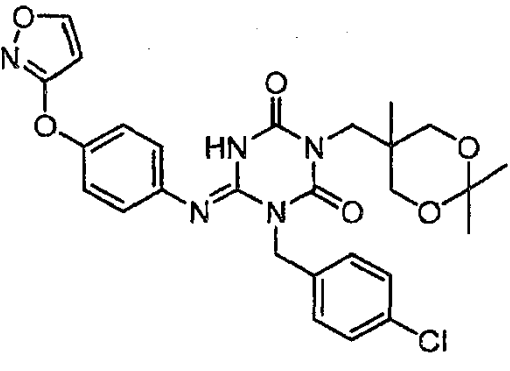
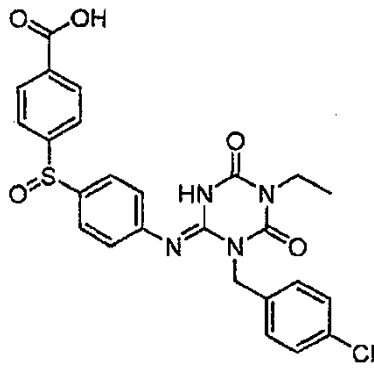
[Tabla 545]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2624	2,07	500	5
	I-2625	1,53	522	2
	I-2626	1,59	536	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2627	2,19	498	5

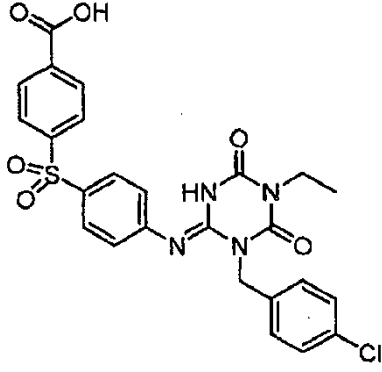
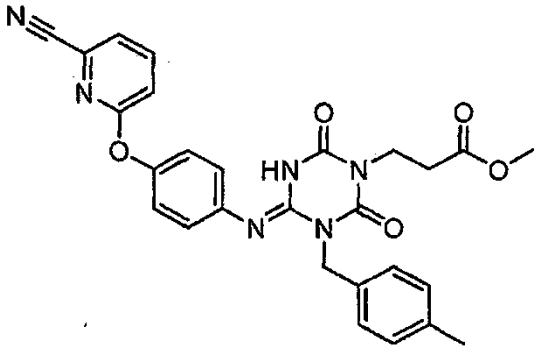
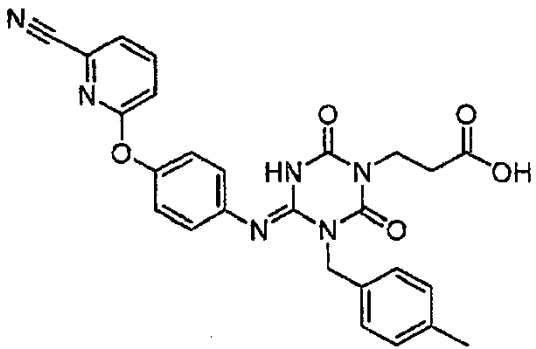
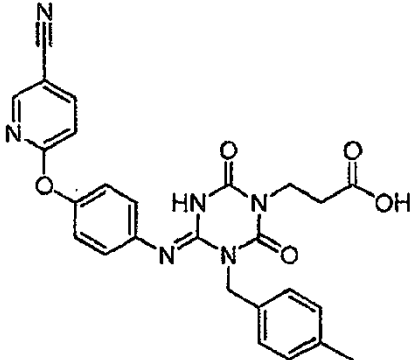
[Tabla 546]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2628	2,22	515	5
	I-2629	2,32	515	5

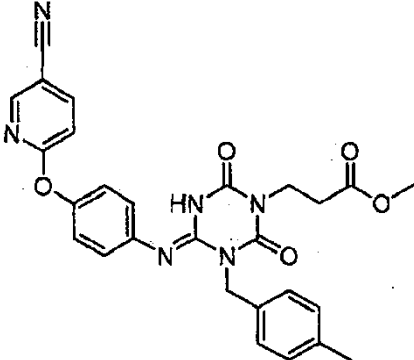
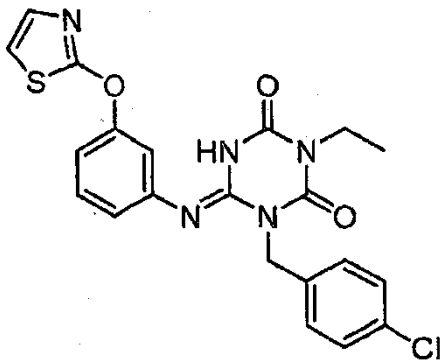
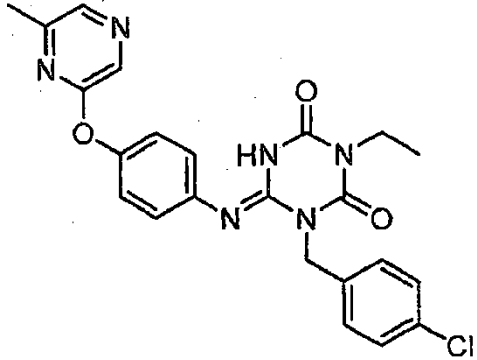
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2630	2,28	554	2
	I-2631	2,00	525	3

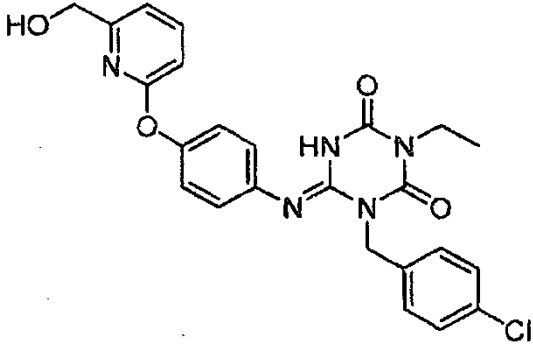
[Tabla 547]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2632	2,21	541	3

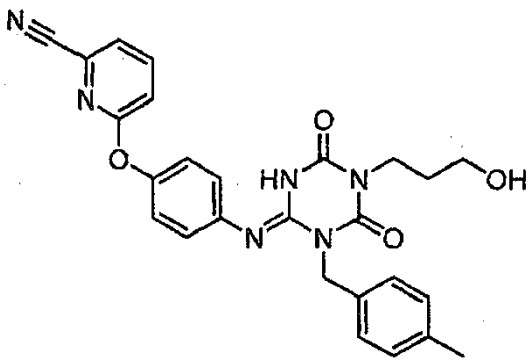
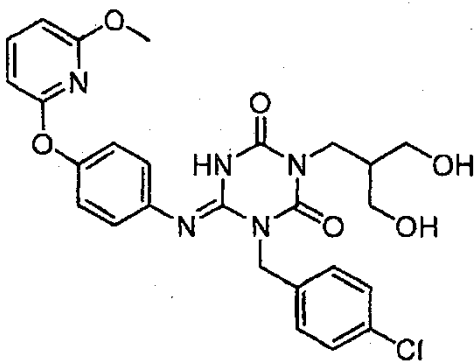
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2633	2,21	513	3
	I-2634	1,97	499	3
	I-2635	1,96	499	3

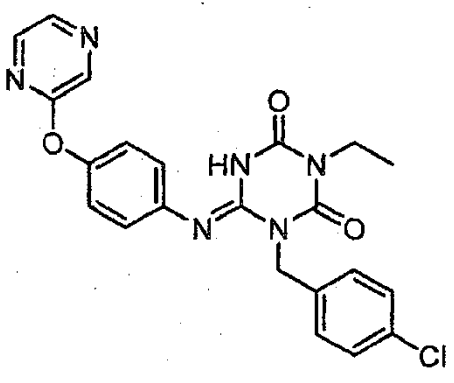
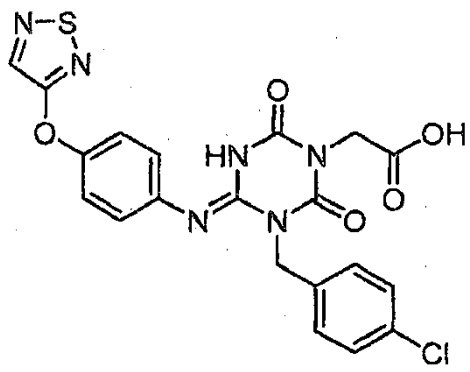
[Tabla 548]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2636	2,20	513	3
	I-2637	2,45	456	3
	I-2638	2,29	465	3
	I-2639	2,13	480	3

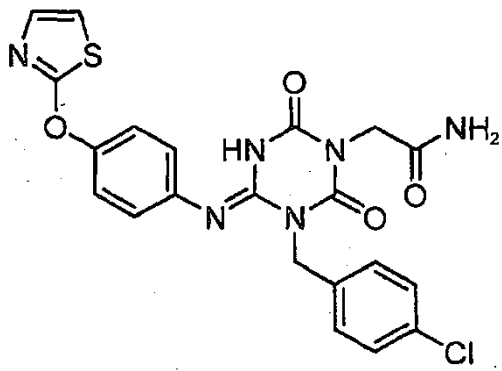
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

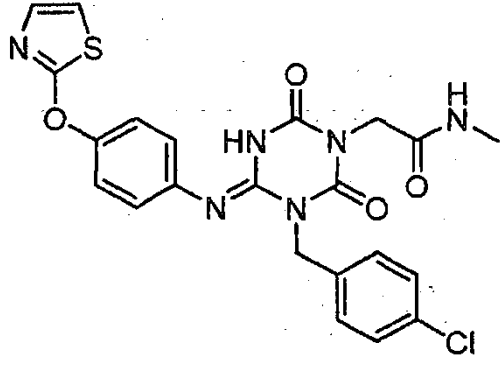
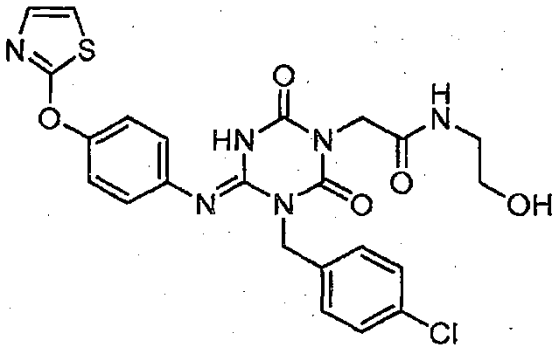
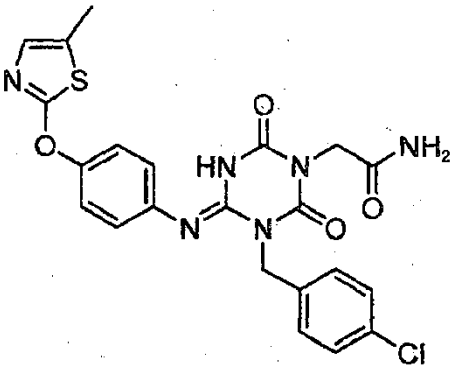
[Tabla 549]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2640	1,98	485	3
	I-2641	2,08	540	3
	I-2642	2,08	451	2

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2643	1,96	487	5

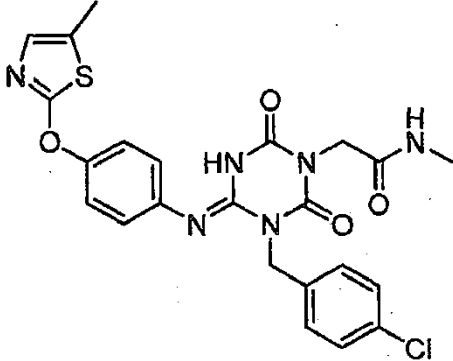
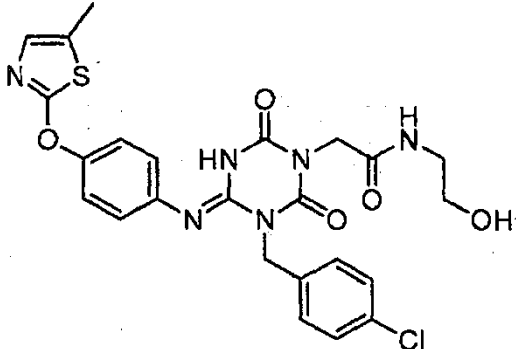
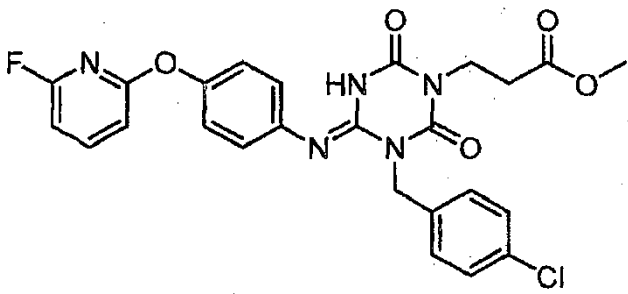
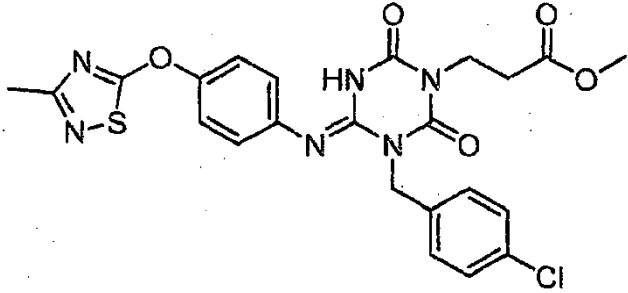
[Tabla 550]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2644	1,80	485	5
	I-2645	1,87	499	5

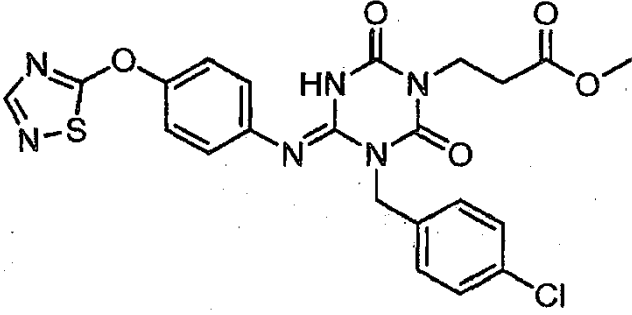
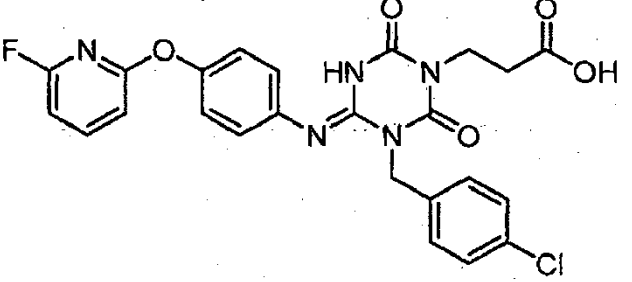
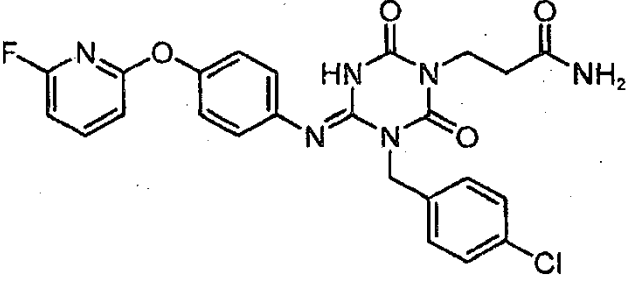
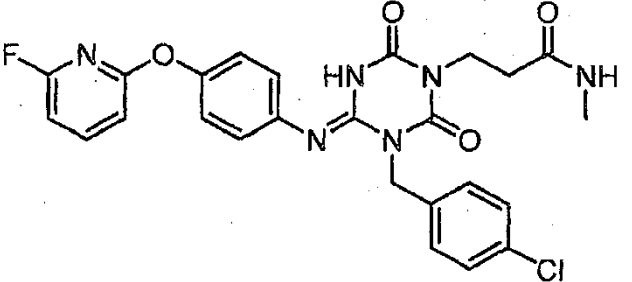
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2646	1,75	529	5
	I-2647	1,95	499	5

[Tabla 551]

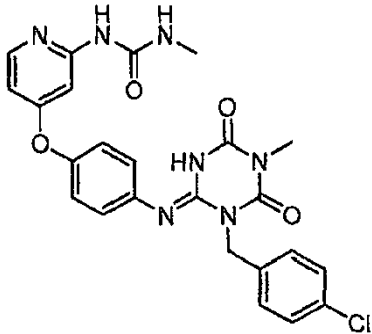
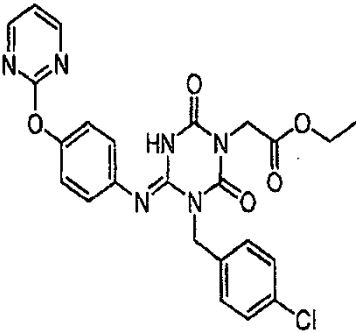
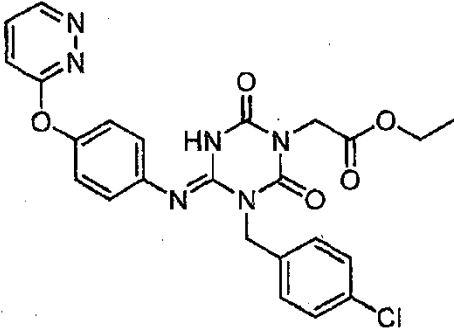
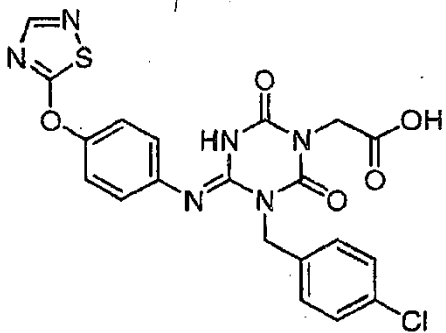
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2648	2,01	513	5

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2649	1,90	543	5
	I-2650	2,37	526	5
	I-2651	2,27	529	5

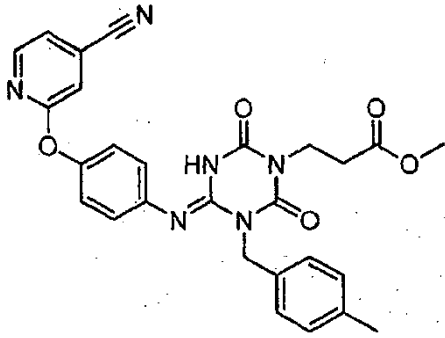
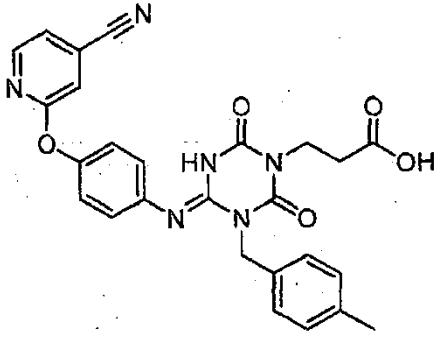
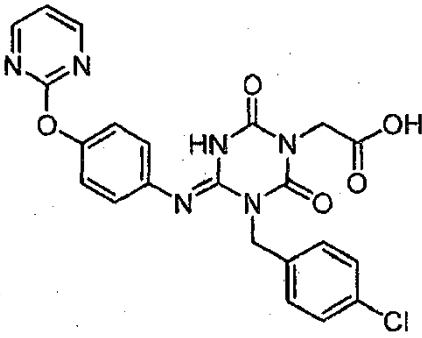
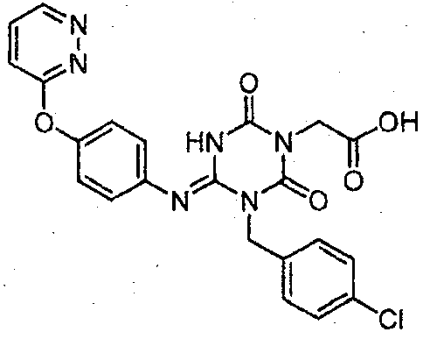
[Tabla 552]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2652	2,20	515	5
	I-2653	2,14	512	5
	I-2654	1,98	511	5
	I-2655	2,03	525	5

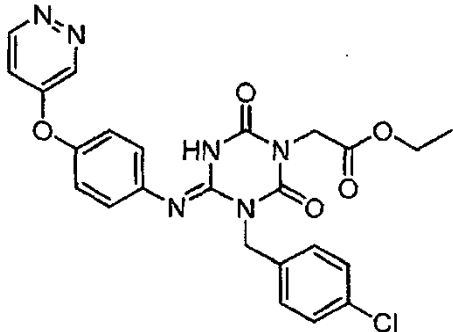
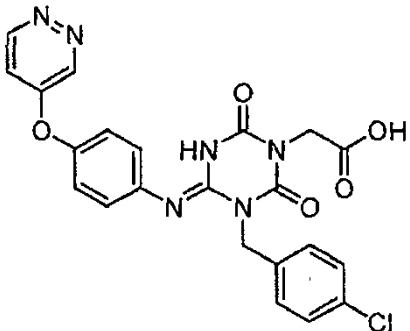
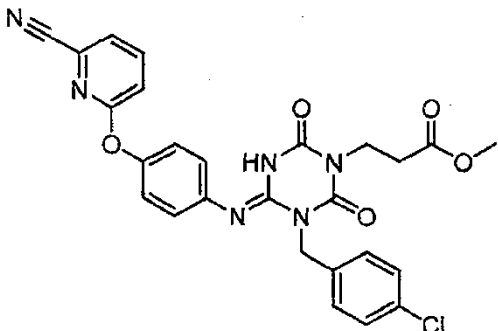
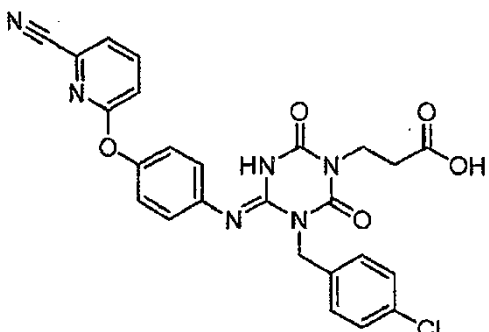
[Tabla 553]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2656	1,51	508	2
	I-2657	2,05	509	5
	I-2658	2,03	509	5
	I-2659	1,85	487	5

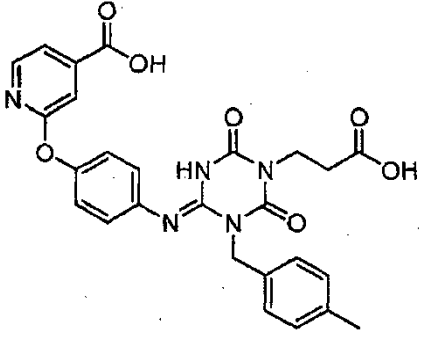
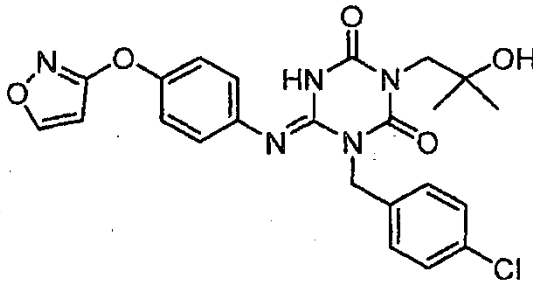
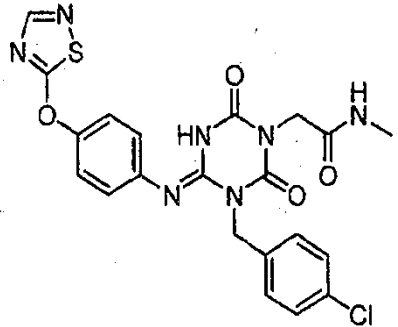
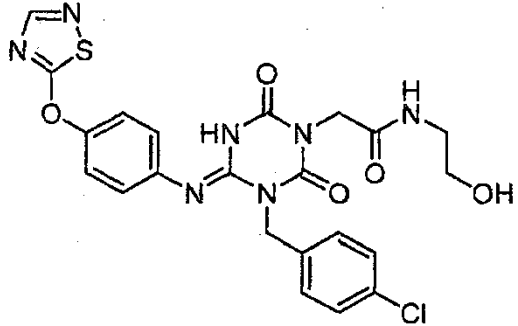
[Tabla 554]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2660	2,23	513	3
	I-2661	1,99	499	3
	I-2662	1,68	481	5
	I-2663	1,68	481	5

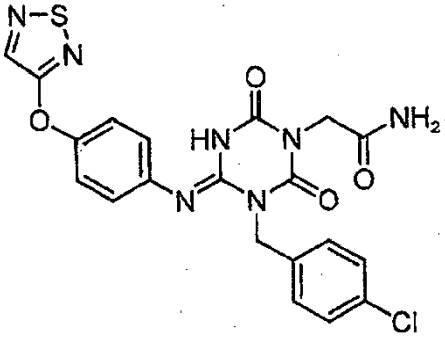
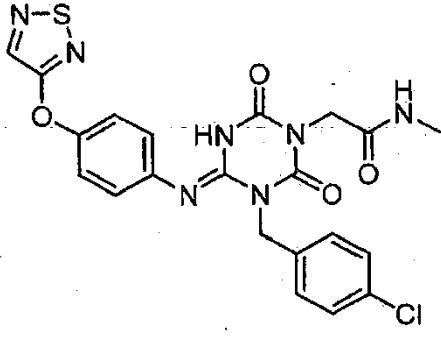
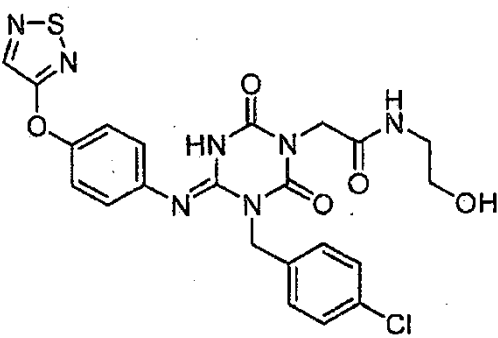
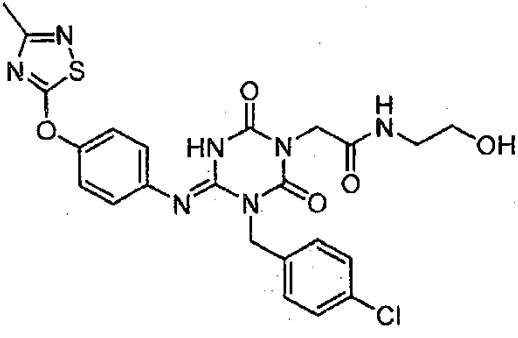
[Tabla 555]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2664	1,88	509	5
	I-2665	1,52	481	5
	I-2666	2,29	533	3
	I-2667	2,04	519	3

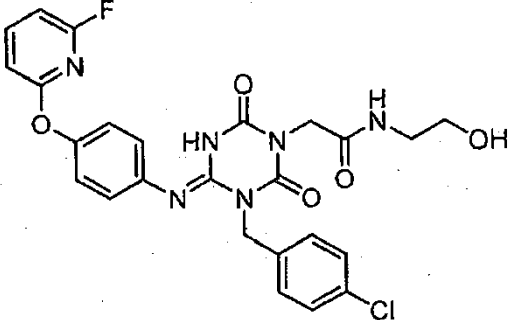
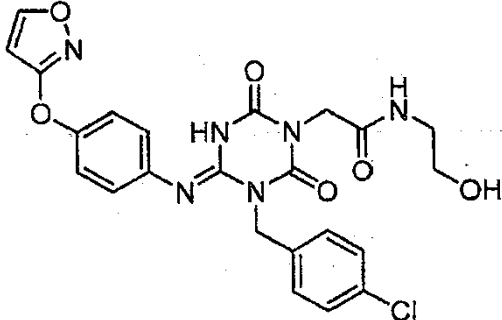
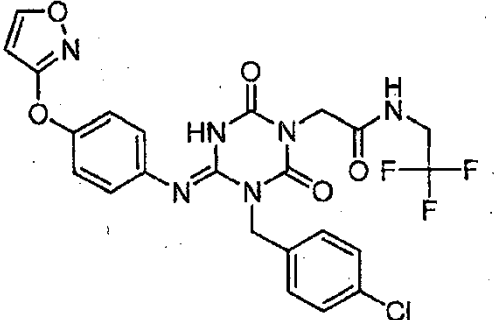
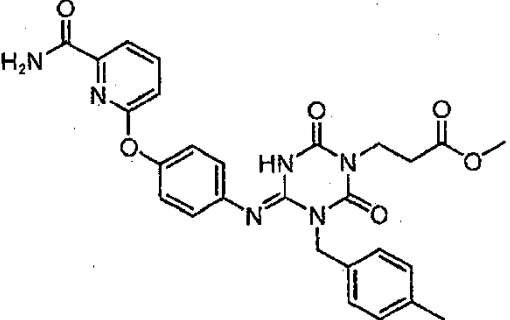
[Tabla 556]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2671	1,74	518	3
	I-2672	2,04	484	5
	I-2673	1,79	500	5
	I-2674	1,68	530	5

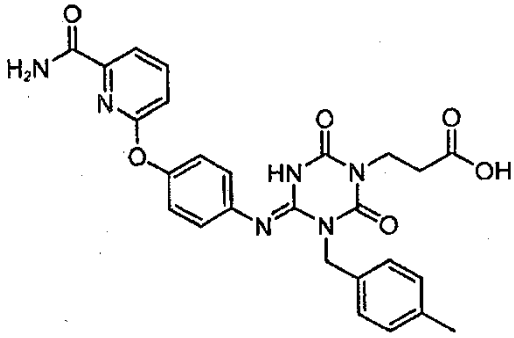
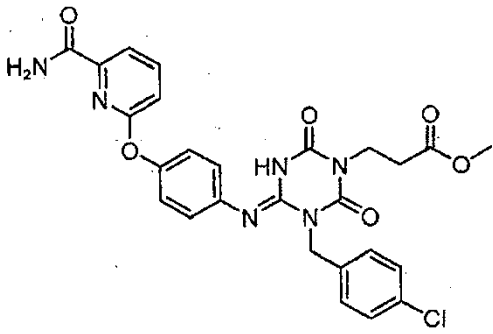
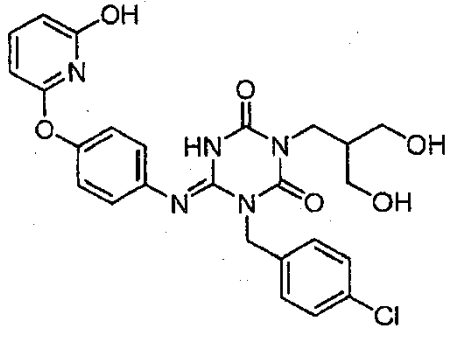
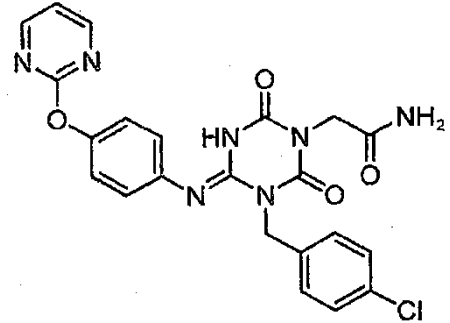
[Tabla 557]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2675	1,82	486	5
	I-2676	1,89	500	5
	I-2677	1,79	530	5
	I-2678	1,75	544	5

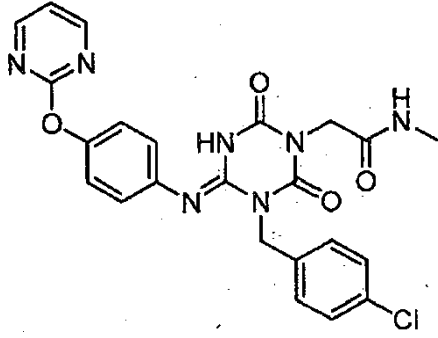
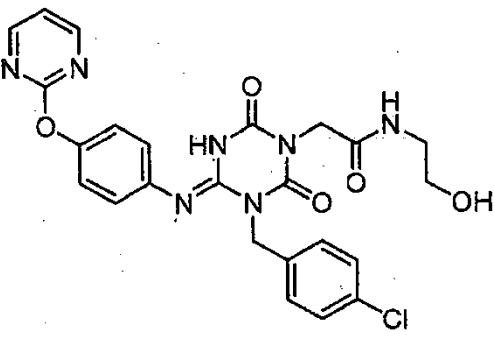
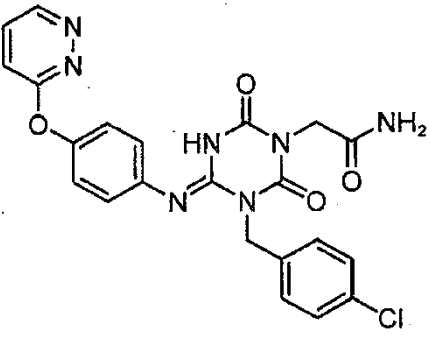
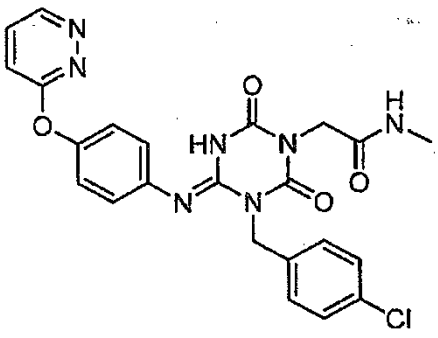
[Tabla 558]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2671	1,86	541	5
	I-2680	1,66	513	5
	I-2681	2,06	551	5
	I-2682	1,93	531	3

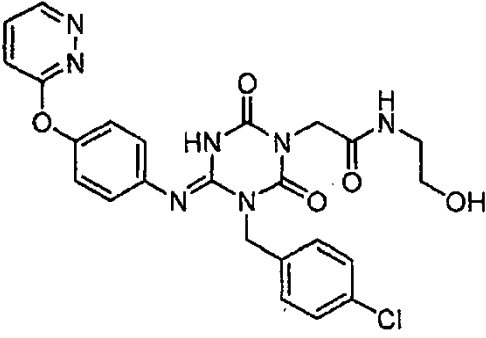
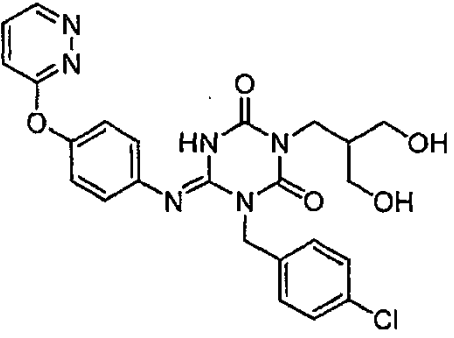
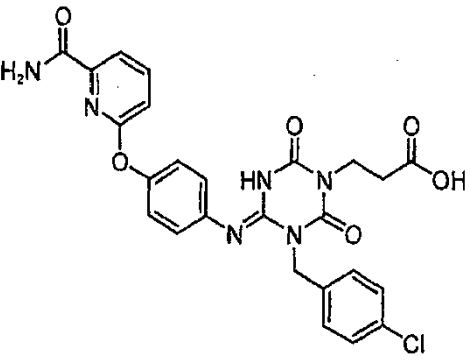
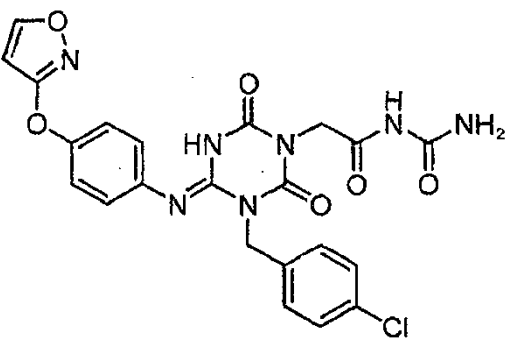
[Tabla 559]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2683	1,72	517	3
	I-2684	2	551	3
	I-2685	1,65	526	3
	I-2686	1,55	480	5

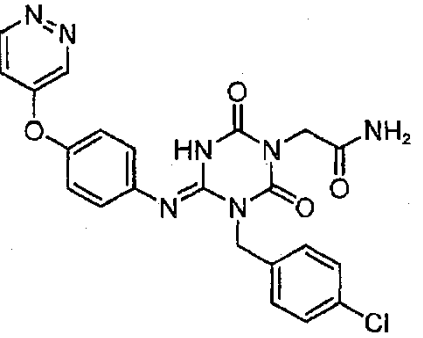
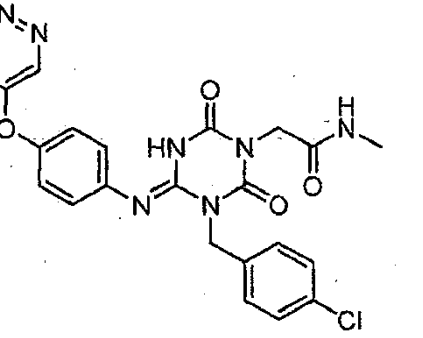
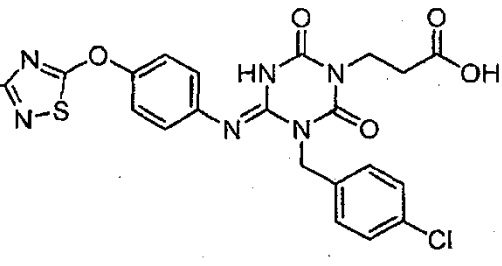
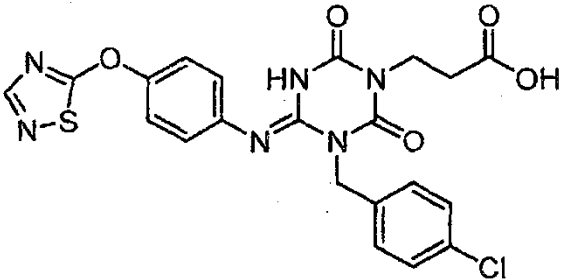
[Tabla 560]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2687	1,61	494	5
	I-2688	1,52	524	5
	I-2689	1,56	480	5
	I-2690	1,62	494	5

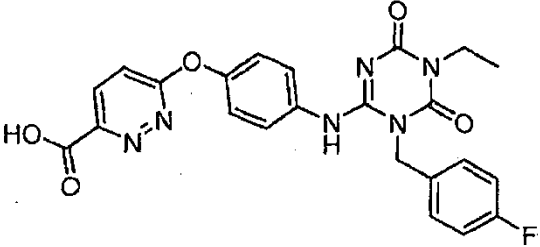
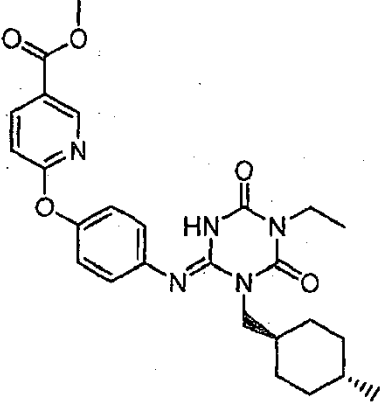
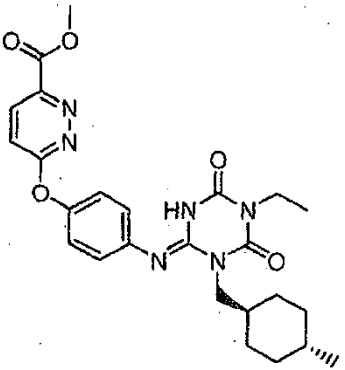
[Tabla 561]

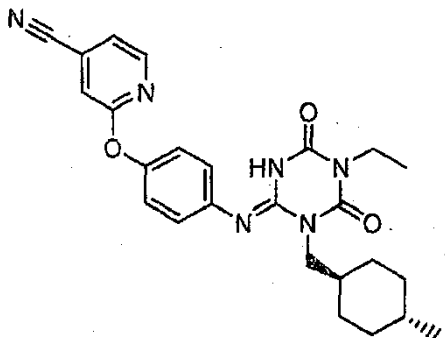
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2691	1,53	524	5
	I-2692	1,67	511	3
	I-2693	1,79	537	3
	I-2694	1,76	512	5

[Tabla 562]

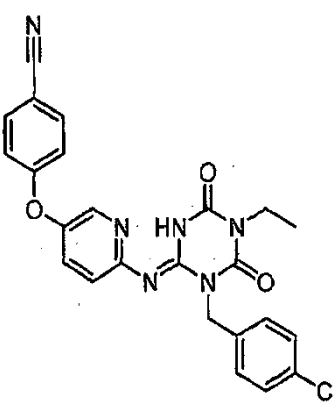
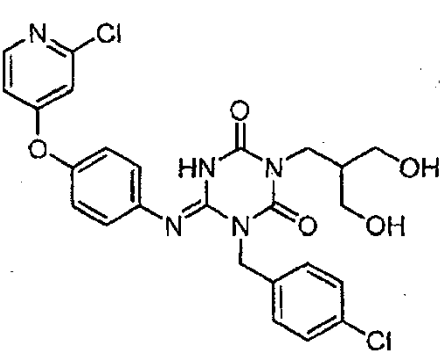
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2695	1,41	480	5
	I-2696	1,47	494	5
	I-2697	2,03	515	5
	I-2698	1,96	501	5

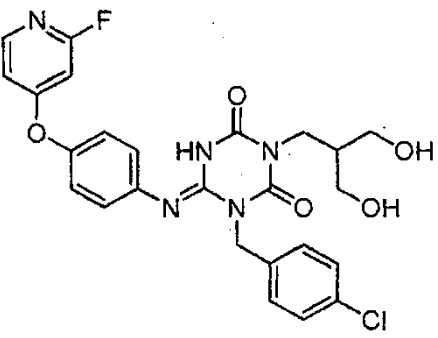
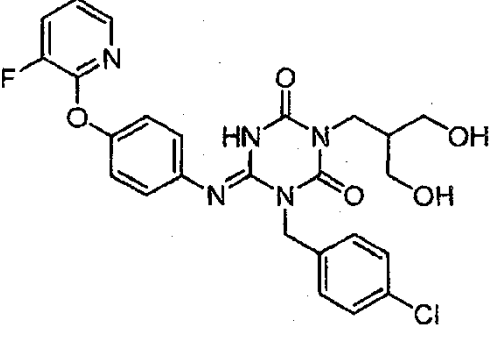
[Tabla 563]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2699	1,79	479	5
	I-2700	2,25	494	5
	I-2701	2,26	495	5
	I-2702	2,5	461	5

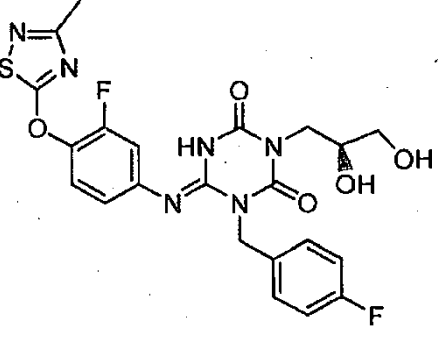
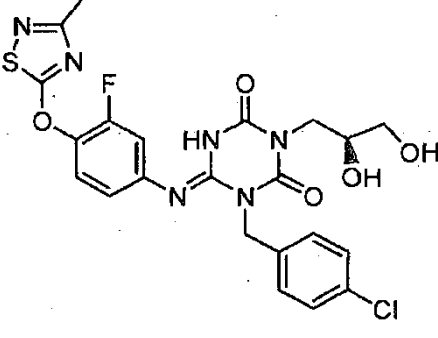
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				

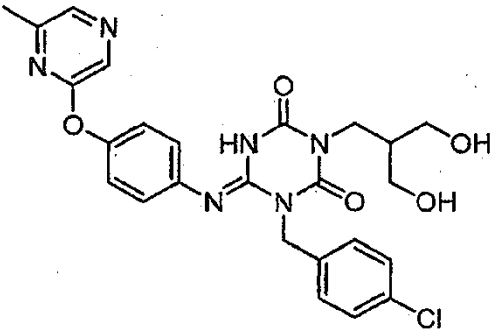
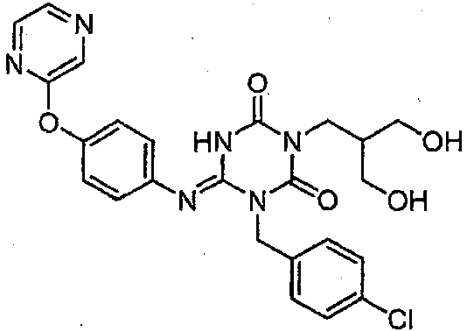
[Tabla 564]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2703	2,79	475	3
	I-2704	1,87	544	2
	I-2705	1,8	528	2

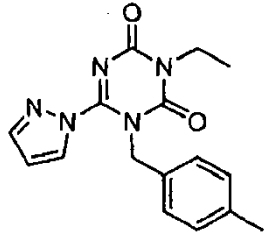
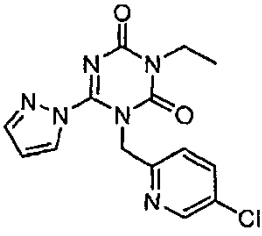
Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
				
	I-2706	1,88	528	2

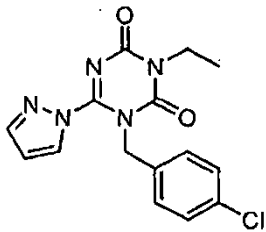
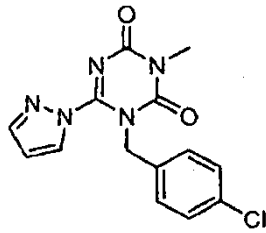
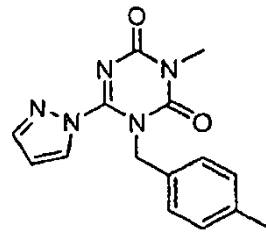
[Tabla 565]

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2707	1,8	519	2
	I-2708	2,06	535	3

Estructura	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
	I-2709	1,83	525	3
	I-2710	1,76	511	3

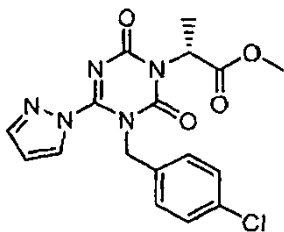
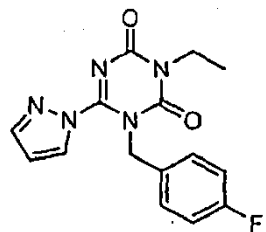
[Tabla 566]

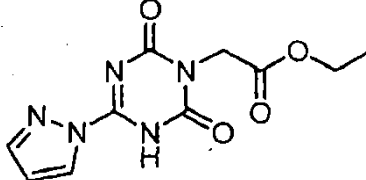
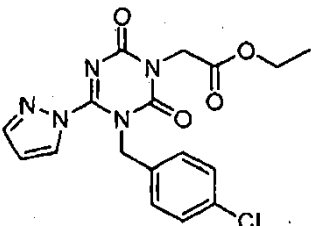
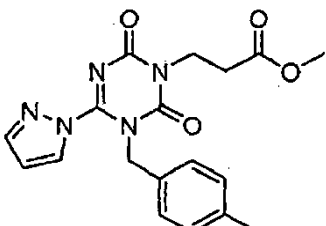
Estructura (intermedio)	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
* 	II-1	2,04	312	3
* 	II-2	1,73	333	3
	II-3	2,1	332	3

Estructura (intermedio)	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
* 				
* 	II-4	1,93	317	3
* 	II-5	1,88	297	3

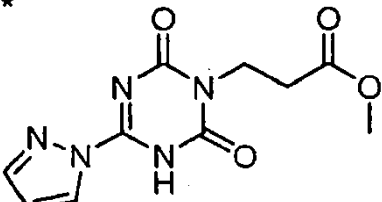
(* compuestos que no están dentro del alcance de la invención según se reivindica)

[Tabla 567]

Estructura (intermedio)	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
* 	II-11	2,06	390	2
* 	II-12	1,88	316	3

Estructura (intermedio)	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
* 	II-13	1,01	266	2
* 	II-14	2,07	390	2
* 	II-15	1,92	370	2
(* compuestos que no están dentro del alcance de la invención según se reivindica)				

[Tabla 568]

Estructura (intermedio)	Compuesto N°	Tiempo de Retención (min.)	[M+H]	Método
* 	II-16	0,86	266	3
(* compuestos que no están dentro del alcance de la invención según se reivindica)				

Ejemplos de prueba

Ejemplo de prueba 1 Evaluación de la actividad inhibidora de receptor P2X₃ humano

- 5 Se usó la línea celular de expresión estable (célula C6BU-1 transfectada con gen receptor P2X₃ humano (número de registro del GenBank Y07683). Las células se sembraron en una placa de microvaloración de 96 pocillos en una

concentración de 8.000 células/pocillo y se cultivaron en el medio (8,3% de suero bovino fetal, 8,3% de suero de caballo, 1% de antibiótico y antifúngico en DMEM) durante un día a 37°C bajo una atmósfera de dióxido de carbono al 5%. El medio se reemplazó por solución de Fluo-3-AM 4 µM (HEPES 20 mM, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 0,9 mM, CaCl₂ 5,0 mM, D-glucosa 5,6 mM, probenecid 2,5 mM, 10% de BSA, y 0,08% de Pluronic F-127, pH 7,5) y se incubó a 37°C bajo una atmósfera de dióxido de carbono al 5% durante una hora. La placa se lavó con tampón de lavado (HEPES 20 mM, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 0,9 mM, CaCl₂ 5,0 mM, D-glucosa 5,6 mM, probenecid 2,5 mM, pH 7,5) y a cada pocillo se añadieron 40 µl de este tampón. La placa se puso en un High-Throughput Screening System FDSS 3000 (Hamamatsu Photonics K.K.). Se inició la medida de la intensidad de fluorescencia mediante FDSS 3000, y 40 µl de soluciones en DMSO que contenían diferentes concentraciones del compuesto de prueba que se prepararon mediante dilución con tampón de dilución (HEPES 20 mM, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 0,9 mM, CaCl₂ 5,0 mM, D-glucosa 5,6 mM, probenecid 2,5 mM, 0,1% de Pluronic F-127, pH 7,5) se aportaron a cada pocillo a través del dispensador automático integrado. Cinco minutos después, solución de ATP 50 nM (50 µl) preparada mediante dilución con el tampón de dilución se aportó a través del dispensador automático integrado, y la medida de la intensidad de fluorescencia se continuó durante 3 min. Para cada pocillo, se calculó la intensidad de fluorescencia máxima específica como la relación de la intensidad de fluorescencia máxima después de la adición de la solución de ATP a la intensidad de fluorescencia al principio de la medida. Se calculó la concentración inhibidora al 50% (IC₅₀) bajo la suposición de que la intensidad de fluorescencia máxima específica sin compuesto de prueba es 0% de inhibición y que la intensidad de fluorescencia máxima específica cuando se añadía el tampón de dilución en lugar de la solución de ATP es 100% de inhibición, para evaluar la actividad inhibidora del compuesto de prueba. Se usó el programa FDSS (Hamamatsu Photonics K.K.) para el cálculo de la intensidad de fluorescencia máxima específica. La IC₅₀ se calculó usando Microsoft Excel (Microsoft Corporation) y XLfit (idbs Ltd.)

Los datos de los compuestos de la presente invención son como se muestran en las siguientes Tablas.

[Tabla 569]

Compuesto N°	P2X3 IC50(µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(µM)
I-0020 *	0,389	I-0897 *	0,025	I-1555 *	0,016
I-0021 *	0,197	I-0898 *	0,020	I-1556 *	0,011
I-0029 *	0,595	I-0899 *	0,023	I-1558 *	0,008
I-0097 *	0,505	I-0900 *	0,018	I-1559 *	0,005
I-0116 *	0,484	I-0901 *	0,007	I-1560 *	0,051
I-0117 *	0,387	I-0902 *	0,010	I-1561 *	0,032
I-0118 *	0,231	I-0903 *	0,004	I-1562 *	0,006
I-0121 *	0,246	I-0904 *	0,011	I-1563 *	0,031
I-0123 *	0,815	I-0905 *	0,022	I-1564 *	0,013
I-0126 *	0,689	I-0906 *	0,008	I-1565 *	0,008
I-0128 *	0,840	I-0907 *	0,007	I-1566 *	0,008
I-0130 *	0,953	I-0908 *	0,013	I-1567 *	0,012
I-0133 *	0,339	I-0909 *	0,007	I-1568 *	0,010
I-0138 *	0,619	I-0910 *	0,008	I-1569 *	0,004
I-0141 *	0,685	I-0911 *	0,015	I-1570 *	0,008
I-0162 *	0,379	I-0912 *	0,010	I-1571 *	0,004

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0164 *	0,860	I-0913 *	0,009	I-1572 *	0,005
I-0181 *	0,985	I-0914 *	0,074	I-1573 *	0,004
I-0182 *	0,714	I-0915 *	0,075	I-1574 *	0,018
I-0200 *	0,128	I-0916 *	0,019	I-1575 *	0,009
I-0203 *	0,110	I-0917 *	0,019	I-1576 *	0,008
I-0204 *	0,558	I-0918 *	0014	I-1577 *	0,007
I-0217 *	0,268	I-0919 *	0,014	I-1578 *	0,006
I-0218 *	0,505	I-0920 *	0,037	I-1579 *	0,007
I-0221 *	0,276	I-0921 *	0,030	I-1580 *	0,006
I-0223 *	0,909	I-0922 *	0,029	I-1581 *	0,007
I-0227 *	0,970	I-0923 *	0,015	I-1582 *	0,007
I-0228 *	0,031	I-0924 *	0,030	I-1583 *	0,332
I-0234 *	0,298	I-0925 *	0,059	I-1585 *	0,014
I-0235 *	0,985	I-0926 *	0,031	I-1586 *	0,013
I-0237 *	0,230	I-0927 *	0,021	I-1587 *	0,038
I-0238 *	0,658	I-0928 *	0,014	I-1588 *	0,067
I-0239 *	0,116	I-0929 *	0,045	I-1589 *	0,158
I-0240 *	0,953	I-0930 *	0,030	I-1590 *	0,998
I-0241 *	0,447	I-0931 *	0,012	I-1595	0,006
I-0242 *	0,787	I-0932 *	0,021	I-1596	0,004
I-0243 *	0,450	I-0933 *	0,082	I-1597	0,004
I-0244 *	0,045	I-0934 *	0,057	I-1598	0,005
I-0245 *	0,168	I-0935 *	0,038	I-1599	0,005
I-0246 *	0,996	I-0936 *	0,065	I-1600	0,011
I-0248 *	0,420	I-0937 *	0,022	I-1601	0,024
I-0254*	0,144	I-0938 *	0,035	I-1602 *	0,005

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0255 *	0,520	I-0939 *	0,034	I-1603 *	0,005
I-0256 *	0,867	I-0940 *	0,008	I-1604 *	0,008
I-0257 *	0,682	I-0941 *	0,005	I-1605 *	0,018
I-0258 *	0,683	I-0942 *	0,022	I-1606 *	0,015
I-0266 *	0,861	I-0943 *	0,061	I-1607*	0,035
I-0269 *	0,415	I-0945 *	0,173	I-1608 *	0,100
I-0270 *	0,271	I-0946 *	0,239	I-1609 *	0,187
I-0271 *	0,032	I-0947 *	0,024	I-1610 *	0,251
I-0272 *	0,180	I-0948 *	0,019	I-1611 *	0,008
I-0273 *	0,038	I-0949 *	0,021	I-1612 *	0,005
I-0274 *	0,009	I-0950 *	0,020	I-1613 *	0,006
I-0275 *	0,021	I-0951 *	0,033	I-1614*	0,009
I-0276 *	0,012	I-0952 *	0,741	I-1615 *	0,012

[Tabla 570]

Compuesto N°	P2X3 IC50 (μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (μM)
I-0277 *	0,038	I-0953 *	0,042	I-1616 *	0,007
I-0278 *	0,931	I-0954 *	0,023	I-1617 *	0,027
I-0280 *	0,030	I-0955 *	0,028	I-1618 *	0,008
I-0281 *	0,012	I-0956 *	0,139	I-1619*	0,006
I-0282 *	0,027	I-0957 *	0,025	I-1620	0,014
I-0283 *	0,019	I-0958 *	0,030	I-1621	0,004
I-0284 *	0,629	I-0959 *	0,007	I-1622 *	0,004
I-0285 *	0,014	I-0960 *	0,070	I-1623 *	0,007
I-0286 *	0,277	I-0961 *	0,074	I-1624 *	0,008
I-0287 *	0,222	I-0962 *	0,031	I-1625 *	0,006
I-0288 *	0,093	I-0963 *	0,662	I-1626 *	0,018

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)
I-0289 *	0,066	I-0964 *	0,344	I-1627 *	0,009
I-0290 *	0,266	I-0965 *	0,021	I-1628 *	0,683
I-0291 *	0,009	I-0966 *	0,017	I-1629 *	0,004
I-0292 *	0,034	I-0967 *	0,019	I-1630 *	0,015
I-0293 *	0,351	I-0968 *	0,107	I-1631 *	0,008
I-0294 *	0,040	I-0969 *	0,047	I-1632 *	0,389
I-0295 *	0,046	I-0970 *	0,020	I-1633 *	0,016
I-0296 *	0,176	I-0971 *	0,030	I-1635 *	0,005
I-0297 *	0,045	I-0972 *	0,038	I-1636 *	0,009
I-0298 *	0,027	I-0973 *	0,019	I-1637 *	0,012
I-0299 *	0,046	I-0974 *	0,029	I-1638 *	0,013
I-0300 *	0,025	I-0975 *	0,043	I-1639 *	0,014
I-0301 *	0,048	I-0976 *	0,069	I-1640 *	0,013
I-0305 *	0,946	I-0977 *	0,015	I-1641 *	0,020
I-0307 *	0,250	I-0978 *	0,013	I-1642 *	0,551
I-0309 *	0,357	I-0979 *	0,006	I-1643 *	0,005
I-0310 *	0,389	I-0980 *	0,011	I-1644 *	0,005
I-0311 *	0,142	I-0981 *	0,010	I-1646 *	0,043
I-0312 *	0,104	I-0982 *	0,017	I-1647 *	0,677
I-0313 *	0,178	I-0983 *	0,007	I-1648 *	0,160
I-0314 *	0,555	I-0984 *	0,021	I-1649 *	0,285
I-0315 *	0,183	I-0985 *	0,026	I-1650 *	0,009
I-0316 *	0,712	I-0986 *	0,031	I-1651 *	0,054
I-0317 *	0,137	I-0987 *	0,015	I-1653 *	0,014
I-0320 *	0,083	I-0988 *	0,093	I-1654 *	0,066
I-0321 *	0,033	I-0989 *	0,068	I-1655 *	0,667

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)
I-0322 *	0,112	I-0990 *	0,051	I-1656 *	0,007
I-0323 *	0,148	I-0991 *	0,022	I-1657 *	0,009
I-0324 *	0,309	I-0992 *	0,024	I-1658 *	0,006
I-0325 *	0,665	I-0993 *	0,020	I-1659 *	0,006
I-0326 *	0,011	I-0994 *	0,020	I-1660 *	0,005
I-0328 *	0,124	I-0995 *	0,276	I-1661 *	0,006
I-0329 *	0,266	I-0996 *	0,032	I-1662 *	0,011
I-0330 *	0,594	I-0997 *	0,680	I-1663 *	0,008
I-0331 *	0,066	I-0998 *	0,024	I-1665 *	0,007
I-0332 *	0,008	I-0999 *	0,174	I-1666 *	0,010
I-0333 *	0,192	I-1000 *	0,116	I-1668 *	0,309
I-0334 *	0,099	I-1001 *	0,292	I-1670 *	0,007
I-0335 *	0,007	I-1002 *	0,298	I-1671 *	0,006
I-0338 *	0,053	I-1003 *	0,229	I-1673 *	0,014
I-0339 *	0,775	I-1004 *	0,085	I-1674 *	0,971
I-0340 *	0,336	I-1005 *	0,031	I-1676 *	0,854
I-0341 *	0,149	I-1006 *	0,118	I-1677 *	0,017
I-0342 *	0,005	I-1007 *	0,015	I-1678 *	0,111

[Tabla 571]

Compuesto N°	P2X3 IC50(µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(µM)
I-0343 *	0,021	I-1008 *	0,108	I-1679 *	0,007
I-0344 *	0,128	I-1009 *	0,069	I-1680 *	0,730
I-0346 *	0,016	I-1010 *	0,004	I-1682 *	0,140
I-0347 *	0,251	I-1011 *	0,021	I-1683 *	0,310
I-0348 *	0,013	I-1012 *	0,051	I-1686 *	0,115
I-0349 *	0,113	I-1013 *	0,005	I-1689 *	0,882

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0350 *	0,010	I-1014 *	0,017	I-1691 *	0,022
I-0351 *	0,015	I-1015 *	0,007	I-1692 *	0,582
I-0352 *	0,036	I-1016 *	0,017	I-1700 *	0,012
I-0353 *	0,018	I-1017 *	0,550	I-1701 *	0,003
I-0354 *	0,008	I-1018 *	0,008	I-1702 *	0,004
I-0355 *	0,020	I-1019 *	0,007	I-1703 *	0,004
I-0356 *	0,012	I-1020 *	0,006	I-1704 *	0,015
I-0357 *	0,047	I-1021 *	0,007	I-1705 *	0,014
I-0358 *	0,055	I-1022 *	0,014	I-1708 *	0,017
I-0359 *	0,040	I-1023 *	0,300	I-1709 *	0,167
I-0360 *	0,148	I-1024 *	0,161	I-1710 *	0,006
I-0361 *	0,076	I-1025 *	0,134	I-1711 *	0,005
I-0362 *	0,007	I-1026 *	0,182	I-1712	0,004
I-0363 *	0,078	I-1027 *	0,041	I-1713	0,003
I-0364 *	0,030	I-1028 *	0,078	I-1714	0,003
I-0365 *	0,018	I-1029 *	0,035	I-1715	0,021
I-0366 *	0,046	I-1030 *	0,014	I-1717	0,002
I-0367 *	0,040	I-1031 *	0,064	I-1725 *	0,953
I-0368 *	0,041	I-1032 *	0,033	I-1729 *	0,669
I-0369 *	0,007	I-1033 *	0,067	I-1731	0,005
I-0370 *	0,154	I-1034 *	0,005	I-1732	0,011
I-0371 *	0,063	I-1035 *	0,065	I-1733	0,003
I-0372 *	0,964	I-1036 *	0,005	I-1734	0,005
I-0373 *	0,185	I-1037 *	0,093	I-1735	0,003
I-0374 *	0,080	I-1038 *	0,006	I-1736	0,009
I-0375 *	0,152	I-1039 *	0,083	I-1737*	0,019

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0377 *	0,755	I-1040 *	0,128	I-1738 *	0,005
I-0378 *	0,347	I-1041 *	0,101	I-1739 *	0,007
I-0379 *	0,330	I-1042 *	0,148	I-1741 *	0,055
I-0380 *	0,034	I-1043 *	0,010	I-1742 *	0,135
I-0382 *	0,096	I-1044 *	0,019	I-1743 *	0,861
I-0383 *	0,532	I-1045 *	0,159	I-1744 *	0,242
I-0385 *	0,908	I-1046 *	0,028	I-1746 *	0,129
I-0386 *	0,041	I-1047 *	0,154	I-1747 *	0,201
I-0387 *	0,037	I-1048 *	0,038	I-1748 *	0,236
I-0388 *	0,036	I-1049 *	0,177	I-1750 *	0,021
I-0389 *	0,064	I-1050 *	0,389	I-1752 *	0,004
I-0390 *	0,067	I-1051 *	0,100	I-1753	0,009
I-0391 *	0,133	I-1052 *	0,019	I-1754	0,005
I-0392 *	0,038	I-1053 *	0,079	I-1756	0,030
I-0394 *	0,435	I-1054 *	0,018	I-1757	0,012
I-0396 *	0,019	I-1055 *	0,091	I-1759 *	0,408
I-0397 *	0,007	I-1056 *	0,177	I-1764 *	0,035
I-0398 *	0,008	I-1057 *	0,089	I-1765 *	0,009
I-0399 *	0,044	I-1058 *	0,043	I-1766 *	0,018
I-0400 *	0,007	I-1059 *	0,123	I-1767 *	0,055
I-0401 *	0,443	I-1060 *	0,029	I-1768 *	0,006
I-0402 *	0,015	I-1061 *	0,174	I-1769 *	0,003
I-0403 *	0,012	I-1062 *	0,037	I-1770 *	0,788

[Tabla 572]

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0404*	0,032	I-1063*	0,152	I-1771*	0,014

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0405*	0,030	I-1064*	0,257	I-1772*	0,297
I-0406*	0,027	I-1065*	0,085	I-1773*	0,029
I-0407*	0,010	I-1066*	0,425	I-1774*	0,255
I-0408*	0,012	I-1067*	0,093	I-1777*	0,636
I-0409*	0,044	I-1068*	0,541	I-1779*	0,203
I-0410*	0,061	I-1069*	0,111	I-1780*	0,932
I-0412*	0,099	I-1070*	0,471	I-1781*	0,518
I-0413*	0,007	I-1071*	0,998	I-1783*	0,170
I-0414*	0,314	I-1072*	0,252	I-1784*	0,950
I-0415*	0,035	I-1073*	0,092	I-1786*	0,621
I-0416*	0,035	I-1074*	0,086	I-1788	0,005
I-0417*	0,200	I-1076*	0,177	I-1789	0,030
I-0418*	0,071	I-1077*	0,064	I-1792*	0,020
I-0419*	0,053	I-1078*	0,218	I-1793*	0,984
I-0420*	0,019	I-1080*	0,066	I-1794*	0,380
I-0421*	0,006	I-1081*	0,030	I-1795*	0,795
I-0422*	0,004	I-1082*	0,063	I-1796*	0,587
I-0423*	0,049	I-1083*	0,125	I-1797	0,006
I-0424*	0,016	I-1084*	0,392	I-1798*	0,150
I-0425*	0,211	I-1085*	0,034	I-1799	0,382
I-0426*	0,678	I-1086*	0,291	I-1800	0,510
I-0428*	0,779	I-1087*	0,071	I-1801*	0,687
I-0430*	0,004	I-1088*	0,548	I-1804*	0,162
I-0431*	0,026	I-1089*	0,487	I-1805*	0,005
I-0432*	0,199	I-1090*	0,135	I-1807*	0,006
I-0434*	0,079	I-1091*	0,179	I-1808*	0,004

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0438*	0,398	I-1092*	0,069	I-1809*	0,339
I-0440*	0,943	I-1093*	0,038	I-1810*	0,682
I-0441*	0,034	I-1094*	0,103	I-1812*	0,630
I-0442*	0,349	I-1095*	0,144	I-1814*	0,299
I-0443*	0,407	I-1096*	0,094	I-1815*	0,367
I-0444*	0,006	I-1097*	0,141	I-1816*	0,300
I-0445*	0,008	I-1098*	0,074	I-1817*	0,052
I-0446*	0,006	I-1099*	0,070	I-1818*	0,829
I-0447*	0,005	I-1100*	0,043	I-1819*	0,873
I-0448*	0,018	I-1101*	0,053	I-1820*	0,204
I-0449 *	0,055	I-1102*	0,148	I-1821*	0,429
I-0450*	0,011	I-1103*	0,423	I-1822*	0,332
I-0451*	0,117	I-1104*	0,011	I-1826*	0,751
I-0452*	0,207	I-1105*	0,152	I-1827*	0,913
I-0453*	0,017	I-1106*	0,007	I-1829*	0,092
I-0454*	0,008	I-1107*	0,043	I-1830*	0,869
I-0455*	0,020	I-1108*	0,050	I-1831*	0,739
I-0456*	0,279	I-1109*	0,430	I-1832*	0,032
I-0457*	0,388	I-1110*	0,397	I-1833*	0,580
I-0459*	0,036	I-1111*	0,161	I-1834*	0,325
I-0460*	0,016	I-1112*	0,872	I-1835	0,008
I-0461*	0,003	I-1113*	0,123	I-1836*	0,787
I-0462*	0,005	I-1114*	0,214	I-1839*	0,107
I-0463*	0,024	I-1115*	0,516	I-1840*	0,007
I-0464*	0,030	I-1118*	0,387	I-1841*	0,006
I-0465*	0,008	I-1120*	0,534	I-1842*	0,005

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0466*	0,003	I-1122	0,008	I-1843	0,004
I-0467*	0,004	I-1123	0,014	I-1844	0,004

[Tabla 573]

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0468*	0,039	I-1124	0,532	I-1845*	0,033
I-0469*	0,016	I-1125	0,004	I-1846	0,015
I-0470*	0,009	I-1126	0,008	I-1847	0,006
I-0471*	0,004	I-1127	0,068	I-1848	0,014
I-0472*	0,074	I-1128*	0,021	I-1849*	0,007
I-0473*	0,564	I-1129*	0,011	I-1851*	0,004
I-0474*	0,057	I-1130*	0,133	I-1852*	0,005
I-0475*	0,037	I-1131*	0,105	I-1853*	0,004
I-0476*	0,037	I-1132*	0,586	I-1854*	0,004
I-0477*	0,137	I-1133*	0,051	I-1855*	0,021
I-0478*	0,101	I-1134*	0,035	I-1856	0,008
I-0479*	0,080	I-1135*	0,018	I-1857	0,007
I-0480*	0,024	I-1136*	0,204	I-1858	0,005
I-0481*	0,047	I-1137*	0,678	I-1859	0,005
I-0482*	0,583	I-1139*	0,052	I-1860*	0,150
I-0483*	0,014	I-1140*	0,044	I-1862*	0,552
I-0484*	0,571	I-1141*	0,911	I-1863*	0,005
I-0485*	0,035	I-1142*	0,802	I-1864*	0,186
I-0486*	0,056	I-1143*	0,024	I-1865*	0,357
I-0487*	0,629	I-1144*	0,764	I-1869*	0,328
I-0488*	0,007	I-1146*	0,009	I-1870*	0,004
I-0489*	0,012	I-1147*	0,010	I-1871*	0,006

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0490*	0,012	I-1148*	0,086	I-1872*	0,015
I-0492*	0,100	I-1149*	0,065	I-1873*	0,002
I-0493*	0,290	I-1150*	0,551	I-1874*	0,013
I-0494*	0,198	I-1151*	0,046	I-1875*	0,013
I-0495*	0,042	I-1152*	0,110	I-1876*	0,035
I-0496*	0,027	I-1153*	0,071	I-1877*	0,036
I-0497*	0,124	I-1154*	0,131	I-1878*	0,010
I-0498*	0,010	I-1155*	0,009	I-1879*	0,128
I-0499*	0,046	I-1156*	0,006	I-1880*	0,015
I-0500*	0,027	I-1157*	0,052	I-1881*	0,006
I-0501*	0,102	I-1158*	0,063	I-1882*	0,016
I-0502*	0,952	I-1159*	0,043	I-1883	0,007
I-0503*	0,034	I-1160*	0,973	I-1884*	0,296
I-0504*	0,125	I-1161*	0,148	I-1885	0,007
I-0505*	0,125	I-1162*	0,179	I-1886*	0,003
I-0506*	0,458	I-1163*	0,823	I-1887*	0,003
I-0507*	0,009	I-1166*	0,126	I-1888	0,010
I-0508*	0,137	I-1168*	0,004	I-1889*	0,023
I-0509*	0,013	I-1171*	0,025	I-1892*	0,113
I-0510*	0,191	I-1172*	0,097	I-1893*	0,178
I-0511*	0,020	I-1173*	0,009	I-1894*	0,023
I-0512*	0,050	I-1174*	0,027	I-1896	0,014
I-0513*	0,015	I-1175	0,883	I-1897	0,024
I-0514*	0,120	I-1176	0,834	I-1898	0,011
I-0515*	0,279	I-1177*	0,273	I-1899*	0,004
I-0516*	0,301	I-1178*	0,017	I-1900	0,016

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0517*	0,511	I-1179*	0,033	I-1901	0,015
I-0518*	0,652	I-1182	0,056	I-1902	0,008
I-0519*	0,098	I-1183	0,047	I-1903	0,004
I-0524*	0,006	I-1184*	0,138	I-1904	0,008
I-0525*	0,005	I-1185*	0,116	I-1905*	0,005
I-0526*	0,015	I-1186*	0,033	I-1906*	0,006
I-0527*	0,007	I-1187*	0,058	I-1907*	0,008

[Tabla 574]

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0528*	0,012	I-1188*	0,131	I-1908*	0,070
I-0529*	0,080	I-1189*	0,033	I-1911*	0,253
I-0530*	0,004	I-1190*	0,005	I-1912*	0,029
I-0531*	0,029	I-1191*	0,022	I-1913*	0,019
I-0532*	0,072	I-1192*	0,020	I-1914*	0,046
I-0533*	0,060	I-1193*	0,040	I-1915*	0,023
I-0534*	0,054	I-1194*	0,031	I-1916*	0,995
I-0535*	0,024	I-1195*	0,221	I-1917*	0,023
I-0536*	0,033	I-1197*	0,008	I-1918*	0,012
I-0537*	0,053	I-1198*	0,035	I-1919*	0,214
I-0538*	0,022	I-1199*	0,036	I-1923*	0,084
I-0539*	0,034	I-1200*	0,045	I-1925*	0,006
I-0540*	0,010	I-1201*	0,788	I-1926	0,010
I-0541*	0,029	I-1202*	0,093	I-1927	0,007
I-0542*	0,010	I-1203*	0,532	I-1928	0,005
I-0543*	0,018	I-1204	0,005	I-1930*	0,029
I-0544*	0,052	I-1205	0,002	I-1931*	0,009

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0545*	0,046	I-1206	0,043	I-1932*	0,095
I-0546*	0,019	I-1207	0,015	I-1934	0,198
I-0547*	0,016	I-1208	0,021	I-1935*	0,009
I-0548*	0,007	I-1209	0,006	I-1937*	0,022
I-0549*	0,027	I-1210*	0,037	I-1938*	0,312
I-0550*	0,058	I-1211*	0,030	I-1939*	0,030
I-0551*	0,096	I-1212*	0,090	I-1940*	0,055
I-0552*	0,172	I-1213*	0,104	I-1941	0,005
I-0553*	0,601	I-1214*	0,070	I-1942*	0,049
I-0554*	0,006	I-1215*	0,027	I-1943*	0,258
I-0555*	0,459	I-1216*	0,013	I-1944	0,011
I-0556*	0,011	I-1217*	0,005	I-1945	0,008
I-0557*	0,012	I-1218*	0,061	I-1946*	0,025
I-0558*	0,019	I-1219*	0,029	I-1947*	0,353
I-0559*	0,033	I-1220*	0,013	I-1948*	0,022
I-0560*	0,034	I-1221*	0,117	I-1949*	0,005
I-0561*	0,023	I-1222*	0,017	I-1950*	0,029
I-0562*	0,034	I-1223*	0,297	I-1951*	0,025
I-0563*	0,139	I-1224*	0,054	I-1952*	0,781
I-0564*	0,013	I-1225*	0,082	I-1953*	0,016
I-0565*	0,005	I-1226*	0,122	I-1954	0,005
I-0566*	0,019	I-1227	0,030	I-1955	0,097
I-0567*	0,005	I-1228	0,009	I-1956*	0,034
I-0568*	0,097	I-1229	0,004	I-1957*	0,022
I-0569*	0,007	I-1230	0,004	I-1958*	0,016
I-0570*	0,008	I-1231	0,036	I-1959*	0,065

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0571*	0,027	I-1232	0,005	I-1960*	0,054
I-0572*	0,040	I-1233*	0,325	I-1961*	0,013
I-0573*	0,048	I-1234*	0,230	I-1962	0,065
I-0574*	0,015	I-1235*	0,214	I-1963	0,013
I-0576*	0,568	I-1236*	0,013	I-1964*	0,277
I-0577*	0,430	I-1237*	0,183	I-1965*	0,003
I-0578*	0,254	I-1238	0,002	I-1966*	0,011
I-0579*	0,614	I-1239	0,732	I-1967*	0,008
I-0581*	0,145	I-1240	0,018	I-1968	0,015
I-0582*	0,365	I-1241	0,108	I-1969*	0,021
I-0583*	0,038	I-1242*	0,015	I-1970*	0,082
I-0584*	0,248	I-1243	0,012	I-1971*	0,061

[Tabla 575]

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0586*	0,611	I-1244*	0,473	I-1972*	0,243
I-0587*	0,299	I-1245	0,003	I-1973*	0,002
I-0589*	0,006	I-1246*	0,006	I-1974*	0,007
I-0590*	0,004	I-1247*	0,028	I-1976	0,017
I-0593*	0,004	I-1248*	0,006	I-1977	0,005
I-0596*	0,010	I-1249*	0,021	I-1978	0,005
I-0597*	0,507	I-1250*	0,054	I-1979	0,004
I-0599*	0,038	I-1251*	0,017	I-1980	0,007
I-0600*	0,013	I-1252*	0,023	I-1981*	0,354
I-0601*	0,031	I-1253*	0,281	I-1982*	0,009
I-0602*	0,020	I-1254*	0,045	I-1983*	0,010
I-0603*	0,012	I-1255*	0,048	I-1984*	0,009

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0604*	0,013	I-1256*	0,018	I-1985*	0,011
I-0605*	0,025	I-1257*	0,009	I-1986	0,016
I-0606*	0,021	I-1258*	0,008	I-1987	0,007
I-0607*	0,012	I-1259	0,011	I-1988*	0,391
I-0608*	0,006	I-1260	0,031	I-1989*	0,619
I-0609*	0,031	I-1261*	0,018	I-1990*	0,002
I-0610*	0,035	I-1262*	0,163	I-1991*	0,006
I-0611*	0,037	I-1263*	0,025	I-1992*	0,240
I-0612*	0,038	I-1264*	0,031	I-1993*	0,006
I-0613*	0,011	I-1265*	0,022	I-1994*	0,010
I-0614*	0,010	I-1266*	0,049	I-1995	0,005
I-0615*	0,005	I-1267*	0,009	I-1996	0,004
I-0616*	0,010	I-1268*	0,052	I-1997	0,004
I-0617*	0,067	I-1269	0,008	I-1998*	0,034
I-0618*	0,121	I-1270*	0,012	I-1999*	0,028
I-0619*	0,014	I-1271*	0,032	I-2000*	0,003
I-0620*	0,044	I-1272*	0,007	I-2001*	0,005
I-0621*	0,058	I-1273*	0,007	I-2002*	0,008
I-0622*	0,030	I-1274	0,006	I-2004*	0,013
I-0623*	0,020	I-1275*	0,006	I-2005*	0,003
I-0624*	0,042	I-1276*	0,078	I-2006*	0,036
I-0625*	0,066	I-1277*	0,015	I-2007*	0,017
I-0626*	0,022	I-1278*	0,033	I-2008	0,007
I-0627*	0,091	I-1279*	0,158	I-2009*	0,472
I-0628*	0,061	I-1280*	0,027	I-2010*	0,054
I-0629*	0,127	I-1281*	0,006	I-2011	0,010

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0630*	0,030	I-1282*	0,004	I-2012	0,009
I-0631*	0,010	I-1283*	0,004	I-2013	0,003
I-0632*	0,011	I-1284*	0,015	I-2014*	0,360
I-0633*	0,004	I-1285*	0,051	I-2015*	0,032
I-0634*	0,011	I-1286*	0,034	I-2016	0,005
I-0635*	0,019	I-1289*	0,510	I-2017*	0,041
I-0636*	0,010	I-1291*	0,683	I-2018	0,022
I-0637*	0,069	I-1292*	0,445	I-2019*	0,005
I-0638*	0,006	I-1296*	0,918	I-2020*	0,006
I-0639*	0,216	I-1297*	0,026	I-2021*	0,230
I-0640*	0,005	I-1298*	0,026	I-2022	0,007
I-0641*	0,026	I-1299*	0,051	I-2023*	0,004
I-0642*	0,005	I-1300*	0,018	I-2024*	0,005
I-0643*	0,054	I-1301*	0,514	I-2025*	0,005
I-0644*	0,040	I-1302*	0,169	I-2026*	0,022
I-0645*	0,102	I-1303*	0,066	I-2027*	0,017
I-0646*	0,028	I-1304*	0,574	I-2028*	0,013

[Tabla 576]

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0647 *	0,316	I-1305 *	0,227	I-2029 *	0,004
I-0648 *	0,336	I-1306 *	0,080	I-2030 *	0,006
I-0649 *	0,021	I-1307 *	0,007	I-2031 *	0,052
I-0650 *	0,020	I-1308 *	0,029	I-2032 *	0,004
I-0651 *	0,097	I-1309 *	0,021	I-2033 *	0,622
I-0652 *	0,102	I-1310 *	0,066	I-2034 *	0,009
I-0653 *	0,037	I-1311 *	0,023	I-2035 *	0,022

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0654 *	0,026	I-1312 *	0,045	I-2036	0,006
I-0655 *	0,067	I-1313 *	0,062	I-2037	0,340
I-0656 *	0,100	I-1314 *	0,059	I-2038 *	0,013
I-0657 *	0,471	I-1315 *	0,040	I-2039 *	0,009
I-0658 *	0,109	I-1316 *	0,054	I-2040 *	0,023
I-0659 *	0,134	I-1317 *	0,105	I-2041	0,109
I-0660 *	0,011	I-1318 *	0,544	I-2042 *	0,023
I-0661 *	0,007	I-1320 *	0,365	I-2043 *	0,009
I-0662 *	0,022	I-1321 *	0,007	I-2044 *	0,125
I-0663 *	0,005	I-1322 *	0,020	I-2045 *	0,975
I-0664 *	0,006	I-1323 *	0,033	I-2047 *	0,384
I-0665 *	0,004	I-1324 *	0,009	I-2048 *	0,491
I-0666 *	0,008	I-1325 *	0,028	I-2049 *	0,085
I-0667 *	0,020	I-1326 *	0,217	I-2052 *	0,068
I-0669 *	0,193	I-1327 *	0,073	I-2053 *	0,952
I-0670 *	0,008	I-1328 *	0,012	I-2054 *	0,611
I-0671 *	0,015	I-1329 *	0,049	I-2056 *	0,026
I-0672 *	0,008	I-1330 *	0,009	I-2057 *	0,021
I-0673 *	0,008	I-1331 *	0,056	I-2058 *	0,007
I-0674 *	0,126	I-1332 *	0,054	I-2059 *	0,056
I-0675 *	0,037	I-1333 *	0,052	I-2060 *	0,022
I-0676 *	0,030	I-1334 *	0,011	I-2061 *	0,148
I-0677 *	0,173	I-1335*	0,030	I-2063 *	0,120
I-0678 *	0,008	I-1336 *	0,071	I-2064 *	0,040
I-0679	0,032	I-1337 *	0,014	I-2065 *	0,054
I-0680 *	0,026	I-1338 *	0,036	I-2066 *	0,023

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0681 *	0,049	I-1339 *	0,030	I-2067	0,021
I-0682 *	0,023	I-1340 *	0,057	I-2068 *	0,016
I-0683 *	0,009	I-1341 *	0,036	I-2069 *	0,007
I-0684 *	0,030	I-1342 *	0,010	I-2070 *	0,019
I-0685 *	0,008	I-1343 *	0,035	I-2071 *	0,008
I-0686 *	0,605	I-1344 *	0,033	I-2072 *	0,008
I-0687 *	0,012	I-1345 *	0,069	I-2073 *	0,010
I-0688 *	0,005	I-1346 *	0,812	I-2074 *	0,007
I-0689 *	0,005	I-1348 *	0,918	I-2075	0,021
I-0691 *	0,048	I-1349 *	0,015	I-2076	0,007
I-0692 *	0,029	I-1350 *	0,028	I-2077	0,003
I-0693 *	0,013	I-1351 *	0,041	I-2078	0,008
I-0694 *	0,013	I-1352 *	0,026	I-2079	0,038
I-0696 *	0,129	I-1353 *	0,041	I-2082 *	0,833
I-0697 *	0,057	I-1354 *	0,139	I-2085 *	0,852
I-0698 *	0,026	I-1355 *	0,177	I-2086 *	0,234
I-0699*	0,037	I-1356	0,048	I-2095	0,005
I-0700*	0,006	I-1357	0,025	I-2096	0,035
I-0701 *	0,035	I-1358	0,009	I-2097 *	0,005
I-0702 *	0,107	I-1359 *	0,724	I-2098 *	0,004
I-0703 *	0,015	I-1360 *	0,032	I-2099	0,008
I-0704 *	0,023	I-1361 *	0,015	I-2100	0,007

[Tabla 577]

Compuesto N°	P2X3 IC50 (μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (μM)
I-0705 *	0,011	I-1362 *	0,054	I-2101	0,026
I-0706 *	0,014	I-1363 *	0,056	I-2102	0,034

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)
I-0707 *	0,021	I-1364 *	0,043	I-2103	0,020
I-0708 *	0,966	I-1365 *	0,094	I-2104	0,040
I-0709 *	0,007	I-1366 *	0,020	I-2105	0,001
I-0710 *	0,019	I-1367 *	0,014	I-2106	0,002
I-0711 *	0,040	I-1368	0,005	I-2107	0,007
I-0712 *	0,025	I-1369	0,003	I-2108	0,026
I-0713 *	0,016	I-1370 *	0,019	I-2109 *	0,011
I-0714 *	0,030	I-1371 *	0,009	I-2110	0,012
I-0715 *	0,013	I-1372 *	0,005	I-2111	0,044
I-0716 *	0,102	I-1373 *	0,004	I-2112	0,047
I-0717 *	0,021	I-1374	0,017	I-2113	0,001
I-0718 *	0,093	I-1375	0,005	I-2114	0,007
I-0719 *	0,115	I-1376	0,015	I-2115	0,018
I-0721 *	0,013	I-1377	0,007	I-2116	0,015
I-0722 *	0,014	I-1378 *	0,012	I-2117	0,023
I-0723 *	0,024	I-1379 *	0,010	I-2118	0,035
I-0724 *	0,250	I-1380 *	0,026	I-2119	0,001
I-0725 *	0,014	I-1381 *	0,020	I-2120	0,033
I-0726 *	0,016	I-1382 *	0,257	I-2121	0,021
I-0727 *	0,012	I-1384 *	0,050	I-2122 *	0,093
I-0728 *	0,014	I-1386 *	0,028	I-2123 *	0,004
I-0729 *	0,007	I-1387 *	0,044	I-2124 *	0,027
I-0730 *	0,023	I-1388	0,009	I-2125	0,007
I-0731 *	0,012	I-1389	0,012	I-2128 *	0,287
I-0732 *	0,041	I-1390	0,015	I-2130 *	0,790
I-0733*	0,287	I-1391 *	0,016	I-2133 *	0,182

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)
I-0735 *	0,007	I-1392 *	0,018	I-2137 *	0,134
I-0736 *	0,131	I-1393 *	0,035	I-2138 *	0,173
I-0737 *	0,140	I-1394 *	0,044	I-2139 *	0,022
I-0738 *	0,019	I-1395	0,023	I-2140	0,007
I-0739 *	0,029	I-1396	0,004	I-2141	0,007
I-0740 *	0,221	I-1397	0,003	I-2142 *	0,006
I-0741 *	0,050	I-1398 *	0,025	I-2143 *	0,023
I-0742 *	0,038	I-1399 *	0,050	I-2145	0,008
I-0743 *	0,013	I-1400 *	0,013	I-2147	0,014
I-0744 *	0,053	I-1401 *	0,022	I-2148	0,002
I-0745 *	0,125	I-1402 *	0,033	I-2149 *	0,791
I-0746 *	0,140	I-1403 *	0,050	I-2150	0,044
I-0747 *	0,012	I-1404	0,024	I-2151	0,012
I-0748 *	0,295	I-1405	0,026	I-2152	0,041
I-0749 *	0,027	I-1406 *	0,064	I-2153	0,006
I-0750 *	0,022	I-1407 *	0,036	I-2154	0,133
I-0751 *	0,021	I-1408 *	0,016	I-2155 *	0,004
I-0752 *	0,034	I-1409 *	0,017	I-2156 *	0,002
I-0753 *	0,011	I-1410 *	0,056	I-2157	0,001
I-0754 *	0,016	I-1411 *	0,058	I-2158 *	0,029
I-0755 *	0,024	I-1412	0,011	I-2159 *	0,047
I-0756 *	0,131	I-1413	0,072	I-2160	0,003
I-0757 *	0,035	I-1414 *	0,986	I-2161	0,014
I-0758 *	0,019	I-1415 *	0,532	I-2162	0,006
I-0760 *	0,037	I-1416 *	0,141	I-2163 *	0,054
I-0761 *	0,015	I-1417 *	0,207	I-2164	0,125

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)
I-0762 *	0,082	I-1419 *	0,304	I-2165	0,979

[Tabla 578]

Compuesto N°	P2X3 IC50(µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(µM)
I-0763 *	0,080	I-1420 *	0,607	I-2166	0,010
I-0764 *	0,254	I-1421 *	0,883	I-2167	0,054
I-0765 *	0,040	I-1422 *	0,529	I-2168 *	0,057
I-0766 *	0,438	I-1423 *	0,041	I-2169 *	0,051
I-0767 *	0,088	I-1424 *	0,035	I-2170 *	0,819
I-0769 *	0,207	I-1425 *	0,050	I-2171 *	0,296
I-0770 *	0,405	I-1426 *	0,050	I-2172	0,001
I-0772 *	0,477	I-1427 *	0,008	I-2173	0,012
I-0773 *	0,790	I-1428 *	0,926	I-2174	0,006
I-0774 *	0,054	I-1429 *	0,232	I-2175	0,013
I-0775 *	0,041	I-1430 *	0,709	I-2176	0,004
I-0777*	0,116	I-1431 *	0,242	I-2177	0,014
I-0778 *	0,084	I-1432	0,002	I-2178	0,005
I-0779 *	0,016	I-1434	0,002	I-2179	0,003
I-0780 *	0,015	I-1435 *	0,061	I-2180	0,011
I-0781 *	0,009	I-1436 *	0,054	I-2181	0,004
I-0782 *	0,192	I-1438 *	0,063	I-2182 *	0,003
I-0783 *	0,065	I-1439 *	0,039	I-2183 *	0,001
I-0784 *	0,022	I-1440	0,006	I-2184 *	0,010
I-0785*	0,011	I-1441	0,009	I-2185 *	0,015
I-0786 *	0,015	I-1442 *	0,008	I-2186	0,104
I-0787 *	0,024	I-1443 *	0,006	I-2187	0,044
I-0788 *	0,032	I-1444 *	0,004	I-2188	0,009

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0789 *	0,181	I-1445 *	0,004	I-2189	0,047
I-0790 *	0,013	I-1447 *	0,006	I-2190	0,033
I-0791 *	0,266	I-1448 *	0,012	I-2191	0,005
I-0792 *	0,170	I-1449 *	0,004	I-2192	0,008
I-0794 *	0,168	I-1450 *	0,448	I-2193	0,006
I-0795 *	0,724	I-1451 *	0,005	I-2194	0,052
I-0796 *	0,386	I-1452 *	0,014	I-2195	0,014
I-0797 *	0,701	I-1453 *	0,013	I-2196	0,446
I-0798 *	0,465	I-1454 *	0,023	I-2197 *	0,215
I-0799*	0,281	I-1455 *	0,032	I-2199 *	0,515
I-0800 *	0,021	I-1456 *	0,014	I-2200 *	0,545
I-0801 *	0,010	I-1457 *	0,014	I-2201 *	0,092
I-0802 *	0,021	I-1458 *	0,025	I-2203	0,001
I-0804 *	0,132	I-1459 *	0,034	I-2204	0,028
I-0805 *	0,029	I-1460 *	0,272	I-2205	0,009
I-0806 *	0,012	I-1461 *	0,025	I-2206	0,012
I-0807 *	0,013	I-1462 *	0,003	I-2207	0,069
I-0808 *	0,203	I-1463 *	0,632	I-2208	0,012
I-0809 *	0,034	I-1464 *	0,070	I-2209	0,008
I-0810 *	0,016	I-1465 *	0,006	I-2210	0,014
I-0811 *	0,040	I-1466 *	0,121	I-2211	0,014
I-0812 *	0,033	I-1467 *	0,012	I-2212	0,002
I-0813 *	0,018	I-1468 *	0,010	I-2213	0,002
I-0814 *	0,017	I-1469 *	0,009	I-2214	0,022
I-0815 *	0,189	I-1470 *	0,010	I-2215	0,006
I-0816 *	0,037	I-1471 *	0,007	I-2216	0,005

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0817 *	0,027	I-1473 *	0,012	I-2217	0,006
I-0818 *	0,529	I-1474 *	0,138	I-2218 *	0,003
I-0819 *	0,022	I-1475 *	0,039	I-2219 *	0,014
I-0820 *	0,035	I-1476 *	0,262	I-2220	0,037
I-0821 *	0,050	I-1477 *	0,068	I-2222 *	0,005
I-0822 *	0,026	I-1478 *	0,019	I-2223 *	0,006

[Tabla 579]

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0823 *	0,011	I-1479 *	0,020	I-2224 *	0,033
I-0824 *	0,018	I-1480 *	0,002	I-2225 *	0,061
I-0825 *	0,025	I-1481 *	0,039	I-2226 *	0,012
I-0826 *	0,019	I-1482 *	0,098	I-2227	0,004
I-0827 *	0,026	I-1483 *	0,087	I-2228	0,005
I-0828 *	0,025	I-1484 *	0,006	I-2229	0,023
I-0829 *	0,216	I-1485 *	0,235	I-2230	0,002
I-0830 *	0,089	I-1486 *	0,043	I-2231 *	0,003
I-0831 *	0,077	I-1487 *	0,106	I-2232 *	0,013
I-0832 *	0,103	I-1488 *	0,652	I-2233 *	0,002
I-0833 *	0,015	I-1489 *	0,254	I-2234 *	0,002
I-0834 *	0,018	I-1491 *	0,284	I-2235 *	0,004
I-0835 *	0,078	I-1492 *	0,461	I-2236	0,062
I-0836 *	0,095	I-1493 *	0,444	I-2237	0,020
I-0837 *	0,017	I-1494 *	0,571	I-2238	0,148
I-0838 *	0,033	I-1495 *	0,026	I-2239	0,049
I-0839 *	0,012	I-1496 *	0,009	I-2240	0,021
I-0840 *	0,017	I-1497 *	0,619	I-2241	0,001

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0841 *	0,150	I-1498 *	0,022	I-2242	<0,004
I-0843 *	0,183	I-1499 *	0,019	I-2243	0,006
I-0845 *	0,024	I-1500 *	0,897	I-2244	0,059
I-0846 *	0,035	I-1501 *	0,011	I-2245	0,108
I-0847 *	0,031	I-1502 *	0,107	I-2246	0,790
I-0848 *	0,060	I-1503 *	0,012	I-2247	0,003
I-0849 *	0,078	I-1504 *	0,005	I-2248	0,007
I-0850 *	0,062	I-1505 *	0,004	I-2249	0,006
I-0851 *	0,024	I-1506 *	0,002	I-2250	0,008
I-0852 *	0,038	I-1507 *	0,015	I-2251	0,005
I-0853 *	0,013	I-1508 *	0,018	I-2252 *	0,769
I-0854 *	0,032	I-1509 *	0,014	I-2254 *	0,078
I-0855 *	0,010	I-1510 *	0,013	I-2255 *	0,543
I-0856 *	0,012	I-1511 *	0,029	I-2257 *	0,151
I-0857 *	0,019	I-1512	0,013	I-2258	0,003
I-0858 *	0,022	I-1513 *	0,010	I-2262	0,017
I-0859 *	0,017	I-1514 *	0,024	I-2263	0,004
I-0860 *	0,062	I-1515 *	0,157	I-2264	0,558
I-0861 *	0,019	I-1516 *	0,049	I-2265 *	0,299
I-0862 *	0,010	I-1517 *	0,240	I-2266	0,044
I-0864 *	0,035	I-1518 *	0,002	I-2267 *	0,331
I-0865 *	0,017	I-1519 *	0,002	I-2268	0,006
I-0866 *	0,002	I-1520 *	0,032	I-2269	0,002
I-0867 *	0,006	I-1521 *	0,022	I-2270	<0,004
I-0868 *	0,023	I-1522	0,005	I-2271	0,036
I-0869 *	0,574	I-1523	0,003	I-2272	0,008

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0870 *	0,530	I-1527 *	0,005	I-2273	0,012
I-0871 *	0,040	I-1528 *	0,032	I-2274	0,005
I-0872 *	0,081	I-1529 *	0,026	I-2275	0,010
I-0873 *	0,047	I-1530 *	0,093	I-2276 *	0,778
I-0874 *	0,086	I-1531 *	0,025	I-2277 *	0,107
I-0875 *	0,014	I-1532 *	0,025	I-2278	0,136
I-0876 *	0,023	I-1533	0,016	I-2279	0,033
I-0877 *	0,028	I-1534	0,005	I-2280 *	0,127
I-0878 *	0,022	I-1535	0,028	I-2281	0,002
I-0879 *	0,058	I-1536	0,024	I-2282	<0,004
I-0880 *	0,049	I-1537 *	0,003	I-2283	<0,004

[Tabla 580]

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0881 *	0,127	I-1538 *	0,017	I-2284	<0,004
I-0882 *	0,100	I-1539 *	0,004	I-2285	0,015
I-0883 *	0,024	I-1540 *	0,052	I-2286	0,005
I-0884 *	0,016	I-1542 *	0,004	I-2287	<0,004
I-0885 *	0,087	I-1543 *	0,006	I-2288	0,001
I-0886 *	0,076	I-1544 *	0,004	I-2289	<0,004
I-0887 *	0,023	I-1545 *	0,003	I-2290	<0,004
I-0888 *	0,030	I-1546 *	0,007	I-2291	0,004
I-0889 *	0,053	I-1547 *	0,003	I-2292	0,012
I-0890 *	0,032	I-1548 *	0,005	I-2293	0,006
I-0891 *	0,013	I-1549 *	0,008	I-2294	0,005
I-0892 *	0,018	I-1550 *	0,833	I-2295	<0,004
I-0893 *	0,202	I-1551 *	0,009	I-2296	0,005

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50(μM)
I-0894 *	0,028	I-1552 *	0,015	I-2297	0,065
I-0895 *	0,047	I-1553 *	0,011		
I-0896 *	0,016	I-1554 *	0,014		

[Tabla 581]

Compuesto N°	P2X3 IC50 (μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (μM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (μM)
I-2300	0,003	I-2351	0,009	I-2401	0,018
I-2301 *	0,437	I-2352	0,006	I-2402	0,003
I-2302	0,002	I-2353	0,008	I-2403	0,061
I-2303	0,007	I-2354 *	0,003	I-2404	0,016
I-2304	0,029	I-2355	0,071	I-2405	0,062
I-2305 *	0,004	I-2356	0,024	I-2406	0,010
I-2306	0,002	I-2357	0,012	I-2407	0,009
I-2307	0,015	I-2358	0,006	I-2408	0,014
I-2308	0,003	I-2359	0,026	I-2409	0,014
I-2309	0,002	I-2360	0,011	I-2410	0,036
I-2310	0,005	I-2361	0,015	I-2411	0,166
I-2311	0,008	I-2362	0,010	I-2412	0,084
I-2312 *	0,005	I-2363 *	0,009	I-2413	0,036
I-2313 *	0,008	I-2364 *	0,008	I-2414	0,003
I-2314 *	0,007	I-2365	0,211	I-2415	0,009
I-2315 *	0,017	I-2366	0,090	I-2416	0,054
I-2316 *	0,051	I-2367	0,128	I-2417	0,041
I-2317 *	0,003	I-2368	0,013	I-2418	0,012
I-2318	0,018	I-2369	0,003	I-2419	0,003
I-2319	0,017	I-2370	0,011	I-2420	0,009
I-2320	0,006	I-2371	0,102	I-2421	0,003

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)
I-2321 *	0,011	I-2372	0,032	I-2422	0,007
I-2322	0,006	I-2373	0,033	I-2423	0,007
I-2323	0,016	I-2374	0,008	I-2424	0,020
I-2324 *	0,115	I-2375	0,022	I-2425	0,002
I-2325 *	0,047	I-2376	0,020	I-2426	0,011
I-2326 *	0,108	I-2377	0,015	I-2427	0,002
I-2327 *	0,008	I-2378	0,006	I-2428	0,005
I-2328 *	0,034	I-2379	0,009	I-2429	0,005
I-2329 *	0,070	I-2380	0,029	I-2430	0,048
I-2330	0,007	I-2381	0,054	I-2431	0,018
I-2331	0,007	I-2382	0,054	I-2432	0,002
I-2332	0,218	I-2383	0,015	I-2433	0,005
I-2333	0,003	I-2384	0,005	I-2434	0,004
I-2334	0,005	I-2385	0,013	I-2435	0,037
I-2335 *	0,006	I-2386	0,013	I-2436	0,004
I-2336 *	0,010	I-2387	0,002	I-2437	0,006
I-2338 *	0,260	I-2388	0,003	I-2438	0,007
I-2339 *	0,043	I-2389	0,010	I-2439	0,004
I-2340	0,013	I-2390	0,007	I-2440	0,005
I-2341	0,010	I-2391	0,029	I-2441	0,010
I-2342	0,016	I-2392	0,011	I-2442	0,018
I-2343	0,019	I-2393	0,010	I-2443	0,024
I-2344 *	0,003	I-2394	0,021	I-2444	0,008
I-2345	0,020	I-2395	0,004	I-2445	0,013
I-2346	0,004	I-2396	0,006	I-2446	0,001
I-2347	0,005	I-2397	0,039	I-2447	0,010

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)
I-2348	0,004	I-2398	0,003	I-2448	0,011
I-2349	0,004	I-2399	0,020	I-2449	0,009
I-2350	0,002	I-2400	0,006	I-2450	0,008

[Tabla 582]

Compuesto N°	P2X3 IC 50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC 50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC 50 (µM)
I-2451	0,025	I-2501	0,057	I-2552	0,005
I-2452	0,036	I-2502	0,007	I-2553	0,216
I-2453	0,064	I-2503	0,039	I-2554	0,007
I-2454	0,035	I-2504	0,370	I-2555	0,016
I-2455	0,063	I-2505	0,017	I-2556	0,005
I-2456	0,008	I-2506	0,014	I-2557	0,019
I-2457	0,013	I-2507	0,035	I-2558	0,022
I-2458	0,003	I-2508	0,013	I-2559	0,008
I-2459	0,007	I-2509	0,009	I-2560	0,005
I-2460	0,035	I-2510	0,010	I-2561	0,065
I-2461	0,007	I-2511	0,235	I-2562	0,004
I-2462	0,007	I-2512	0,011	I-2563	0,015
I-2463	0,003	I-2513	0,006	I-2564	0,269
I-2464	0,010	I-2514	0,011	I-2565	0,017
I-2465	0,004	I-2515	0,346	I-2566	0,017
I-2466	0,016	I-2516	0,009	I-2567	0,038
I-2467	0,007	I-2517	0,167	I-2568	0,087
I-2468	0,020	I-2518	0,004	I-2569	0,162
I-2469	0,019	I-2519	0,004	I-2570	0,005
I-2470	0,000	I-2520	0,002	I-2571	0,007
I-2471	0,005	I-2521	0,005	I-2573	0,006

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC 50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC 50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC 50 (µM)
I-2472	0,003	I-2522	0,011	I-2574	0,011
I-2473	0,008	I-2523	0,169	I-2575	0,006
I-2474	0,007	I-2524	0,034	I-2576	0,003
I-2475	0,012	I-2525	0,010	I-2577	0,008
I-2476	0,013	I-2526	0,008	I-2578	0,006
I-2477	0,015	I-2527	0,026	I-2579	0,071
I-2478	0,005	I-2529	0,073	I-2580	0,204
I-2479	0,008	I-2530	0,016	I-2581	0,005
I-2480	0,006	I-2531	0,004	I-2582	0,003
I-2481	0,008	I-2532	0,005	I-2583	0,015
I-2482	0,011	I-2533	0,004	I-2584	0,008
I-2483	0,008	I-2534	0,105	I-2585	0,008
I-2484	0,008	I-2535	0,044	I-2586	0,007
I-2485	0,008	I-2536	0,005	I-2587	0,007
I-2486	0,381	I-2537	0,005	I-2588	0,011
I-2488	0,037	I-2538	0,003	I-2589	0,006
I-2489	0,050	I-2539	0,076	I-2590	0,017
I-2490	0,010	I-2540	0,104	I-2591	0,051
I-2491	0,074	I-2541	0,118	I-2592	0,350
I-2492	0,004	I-2542	0,186	I-2593	0,001
I-2493	0,005	I-2543	0,010	I-2594	0,075
I-2494	0,001	I-2544	0,011	I-2595	0,027
I-2495	0,021	I-2545	0,007	I-2596	0,051
I-2496	0,030	I-2546	0,006	I-2597	0,215
I-2497	0,001	I-2547	0,008	I-2598	0,341
I-2498	0,003	I-2548	0,006	I-2599	0,004

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC 50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC 50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC 50 (µM)
I-2499	0,005	I-2549	0,012	I-2600	0,004
I-2500	0,067	I-2550	0,004	I-2601	0,012
		I-2551	0,004	I-2602	0,002

[Tabla 583]

Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)
I-2603	0,125	I-2654	0,009	I-2709	0,006
I-2604	0,021	I-2655	0,005	I-2710	0,006
I-2605	0,014	I-2656	0,006		
I-2606	0,014	I-2657	0,007		
I-2607	0,020	I-2658	0,005		
I-2608	0,006	I-2659	0,277		
I-2609	0,002	I-2660	0,003		
I-2610	0,012	I-2661	0,015		
I-2611	0,014	I-2663	0,330		
I-2612	0,004	I-2664	0,003		
I-2613	0,137	I-2665	0,085		
I-2614	0,027	I-2666	0,002		
I-2615 *	0,007	I-2667	0,010		
I-2616 *	0,012	I-2671	0,036		
I-2617 *	0,042	I-2672	0,011		
I-2618	0,007	I-2673	0,007		
I-2619	0,006	I-2674	0,005		
I-2620 *	0,110	I-2675	0,013		
I-2621 *	0,265	I-2676	0,013		
I-2622	0,005	I-2677	0,007		
I-2623	0,506	I-2678	0,003		

ES 2 572 481 T3

Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)
I-2624	0,368	I-2679	0,005		
I-2625	0,003	I-2680	0,012		
I-2626	0,005	I-2681	0,004		
I-2627	0,007	I-2682	0,002		
I-2628	0,004	I-2683	0,012		
I-2629	0,006	I-2684	0,002		
I-2630	0,003	I-2685	0,012		
I-2631 *	0,475	I-2686	0,036		
I-2633	0,002	I-2687	0,035		
I-2634	0,011	I-2688	0,018		
I-2635	0,008	I-2689	0,020		
I-2636	0,002	I-2690	0,018		
I-2637	0,177	I-2691	0,008		
I-2638	0,015	I-2692	0,008		
I-2639	0,026	I-2693	0,012		
I-2640	0,002	I-2694	0,003		
I-2641	0,012	I-2695	0,010		
I-2642	0,011	I-2696	0,008		
I-2643	0,491	I-2697	0,019		
I-2644	0,017	I-2698	0,025		
I-2645	0,018	I-2699	0,134		
I-2646	0,008	I-2700	0,353		
I-2647	0,016	I-2701	0,001		
I-2648	0,014	I-2702	0,003		
I-2649	0,006	I-2704	0,004		
I-2650	0,003	I-2705	0,003		

Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)	Compuesto N°	P2X3 IC50 (µM)
I-2651	0,002	I-2706	0,006		
I-2652	0,003	I-2707	0,007		
I-2653	0,009	I-2708	0,002		

Ejemplo de prueba 2 Evaluación de la actividad inhibidora de receptor de P2X₃ de rata

5 Gen de receptor P2X₃ de rata (número de registro del GenBank NM_031075) se expresó en célula C6BU-1. Las células que expresan establemente P2X₃ de rata se sembraron en una placa de microvaloración de 96 pocillos en una concentración de 8.000 células/pocillo y se cultivaron en el medio (8,3% de suero bovino fetal, 8,3% de suero de caballo, 1% de antibiótico y antifúngico en DMEM) durante un día a 37°C bajo una atmósfera de dióxido de carbono al 5%. En un sistema de expresión transitoria, las células C6BU-1 se sembraron en una placa de microvaloración de 96 pocillos en una concentración de 2.500 células/pocillo y se cultivaron en el medio durante un día a 37°C bajo una atmósfera de dióxido de carbono al 5%. El plásmido se transfectó a las células usando el reactivo de transfección FuGENE6 (Roche). Las células transfectadas se cultivaron en el medio durante un día a 37°C bajo una atmósfera de dióxido de carbono al 5%. El medio se reemplazó por solución de Fluo-3-AM 4 µM (pH 7,5) que contenía HEPES 20 mM, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 0,9 mM, CaCl₂ 5,0 mM, D-glucosa 5,6 mM, probenecid 2,5 mM, 10% de BSA, y 0,08% de Pluronic F-127) y se incubó a 37°C bajo una atmósfera de dióxido de carbono al 5% durante una hora. La placa se lavó con tampón de lavado (HEPES 20 mM, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 0,9 mM, CaCl₂, 5,0 mM, D-glucosa 5,6 mM, probenecid 2,5 mM, pH 7,5) y a cada pocillo se añadieron 40 µl de este tampón. La placa se puso en un High-Throughput Screening System FDSS 3000 (Hamamatsu Photonics K.K.). Se inició la medida de la intensidad de fluorescencia mediante FDSS 3000, y 40 µl de soluciones en DMSO que contenían diferentes concentraciones del compuesto de prueba que se prepararon mediante dilución con tampón de dilución (HEPES 20 mM, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 0,9 mM, CaCl₂ 5,0 mM, D-glucosa 5,6 mM, probenecid 2,5 mM, 0,1% de Pluronic F-127, pH 7,5) se aportaron a cada pocillo a través del dispensador automático integrado. Cinco minutos después, solución de ATP 50 nM (50 µl) preparada mediante dilución con el tampón de dilución se aportó a través del dispensador automático integrado, y la medida de la intensidad de fluorescencia se continuó durante 3 min. Para cada pocillo, se calculó la intensidad de fluorescencia máxima específica como la relación de la intensidad de fluorescencia máxima después de la adición de la solución de ATP a la intensidad de fluorescencia al principio de la medida. Se calculó la concentración inhibidora al 50% (IC₅₀) bajo la suposición de que la intensidad de fluorescencia máxima específica sin compuesto de prueba es 0% de inhibición y que la intensidad de fluorescencia máxima específica cuando se añadía el tampón de dilución en lugar de la solución de ATP es 100% de inhibición, para evaluar la actividad inhibidora del compuesto de prueba. Se usó el programa FDSS (Hamamatsu Photonics K.K.) para el cálculo de la intensidad de fluorescencia máxima específica. La IC₅₀ se calculó usando Microsoft Excel (Microsoft Corporation) y XLfit (idbs Ltd.).

Los datos de los compuestos de la presente invención son como se muestran en la siguiente Tabla.

[Tabla 584]

Compuesto N°	P2X3 de rata IC50 (µM)
I-0837 *	0,019
I-2291	0,003
I-1788	0,005
I-1679 *	0,006

35 Ejemplo de prueba 3 Evaluación de la actividad inhibidora de receptor P2X₃ de rata en presencia de albúmina de suero de rata (RSA)

Gen de receptor P2X3 de rata (número de registro del GenBank NM_031075) se expresó en célula C6BU-1. Las células que expresan establemente P2X3 de rata se sembraron en una placa de microvaloración de 96 pocillos en una concentración de 8.000 células/pocillo y se cultivaron en el medio (8,3% de suero bovino fetal, 8,3% de suero de caballo, 1% de antibiótico y antifúngico en DMEM) durante un día a 37°C bajo una atmósfera de dióxido de carbono al 5%. En un sistema de expresión transitoria, las células C6BU-1 se sembraron en una placa de microvaloración de 96 pocillos en una concentración de 2.500 células/pocillo y se cultivaron en el medio durante un día a 37°C bajo una atmósfera de dióxido de carbono al 5%. El plásmido se transfirió a las células usando el reactivo de transfección FuGENE6 (Roche). Las células transfectadas se cultivaron en el medio durante un día a 37°C bajo una atmósfera de dióxido de carbono al 5%. El medio se reemplazó por solución de Fluo-3-AM 4 µM (pH 7,5) que contenía HEPES 20 mM, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 0,9 mM, CaCl₂ 5,0 mM, D-glucosa 5,6 mM, probenecid 2,5 mM, 10% de BSA, y 0,08% de Pluronic F-127) y se incubó a 37°C bajo una atmósfera de dióxido de carbono al 5% durante una hora. La placa se lavó con tampón de lavado (HEPES 20 mM, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 0,9 mM, CaCl₂ 5,0 mM, D-glucosa 5,6 mM, probenecid 2,5 mM, pH 7,5) y a cada pocillo se añadieron 40 µl de este tampón. La placa se puso en un High-Throughput Screening System FDSS 3000 (Hamamatsu Photonics K.K.). Se inició la medida de la intensidad de fluorescencia mediante FDSS 3000, y 40 µl de soluciones en DMSO que contenían 1% de RSA (concentraciones finales) y diferentes concentraciones del compuesto de prueba que se prepararon mediante dilución con tampón de dilución (HEPES 20 mM, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 0,9 mM, CaCl₂ 5,0 mM, D-glucosa 5,6 mM, probenecid 2,5 mM, 0,1% de Pluronic F-127, pH 7,5) se aportaron a cada pocillo a través del dispensador automático integrado. Cinco minutos después, solución de ATP 50 nM (50 µl) preparada mediante dilución con el tampón de dilución se aportó a través del dispensador automático integrado, y la medida de la intensidad de fluorescencia se continuó durante 3 min. Para cada pocillo, se calculó la intensidad de fluorescencia máxima específica como la relación de la intensidad de fluorescencia máxima después de la adición de la solución de ATP a la intensidad de fluorescencia al principio de la medida. Se calculó la concentración inhibidora al 50% (IC₅₀) bajo la suposición de que la intensidad de fluorescencia máxima específica sin compuesto de prueba es 0% de inhibición y que la intensidad de fluorescencia máxima específica cuando se añadía el tampón de dilución en lugar de la solución de ATP es 100% de inhibición, para evaluar la actividad inhibidora del compuesto de prueba. Se usó el programa FDSS (Hamamatsu Photonics K.K.) para el cálculo de la intensidad de fluorescencia máxima específica. La IC₅₀ se calculó usando Microsoft Excel (Microsoft Corporation) y XLfit (idbs Ltd.)

Los datos de los compuestos de la presente invención son como se muestran en la siguiente Tabla.

[Tabla 585]

Compuesto N°	P2X3 de rata (+RSA) IC50 (µM)
I-0837 *	0,044
I-2291	0,020
I-1788	0,059
I-1679 *	0,023

Ejemplo de prueba 4: Evaluación de la función urinaria en un modelo cistitis en ratas

Cirugía para cistometría

Una rata se fijó en la posición supina después de anestesiarse a través de la inhalación de isoflurano al 2% (fondo anestésico; óxido nitroso:oxígeno = 7:3). Se realizó una incisión en la línea media en el abdomen para exponer la vejiga urinaria. Se insertó una cánula (elaborada al procesar un tubo de polietileno (PE-50: Becton Dickinson)) a través de una pequeña incisión en la parte superior de la vejiga urinaria y se fijó para crear una fistula vesical. El otro extremo de la cánula se llevó a través del tejido hipodérmico hasta el lomo, y la capa muscular y la piel se suturaron. La cánula, que se llevaba hasta el lomo, se protegió con un resorte de acero inoxidable en el medio y se conectó al pivote de la cánula.

Infusión de ácido acético

Dos días después de la cirugía, se infundió ácido acético al 0,3% en la vejiga urinaria a través de la cánula permanente a una velocidad de 4 ml/h durante 30 minutos para inducir cistitis. Los animales en los que no se infundía ácido acético se usaron como animales normales.

Medida cistométrica

5 Tres días después de la infusión de ácido acético, el otro extremo de la cánula insertado en la vejiga se conectó a una llave de cierre en forma de T y a continuación la presión intravesical se registró continuamente usando un amplificador de presión mientras se infundía solución salina normal calentada a una velocidad de 3,0 ml/h desde un lado y a través de un transductor de presión en el otro lado. El valor inicial de la presión intravesical se midió (durante aproximadamente 40 minutos) después de una medida para la duración estable (durante aproximadamente 20 minutos). Después de eso, se administraron un vehículo, un compuesto de control positivo o compuesto de prueba, y el valor después de la administración se midió durante aproximadamente 120 minutos. En el mismo momento, la orina evacuada se recibió en balanzas bajo la jaula para medir la variación de peso simultáneamente.

10 Criterios de probación de datos

15 Basándose en el intervalo de evacuación, se aprobaron animales normales cuyo intervalo de evacuación era 10 minutos o más y se excluyeron aquellos cuyo intervalo de evacuación fuera más corto que esto. En el caso de los animales a los que se infundía ácido acético, aquellos cuyo intervalo de evacuación fuera menor que la mitad del valor medio de los animales normales se aprobaron como animales con cistitis y aquellos cuyo intervalo de evacuación fuera más largo que eso se excluyeron.

Recogida de orina residual

Después de la terminación de la medida, la infusión de solución salina normal se detuvo inmediatamente después de la micción para recoger la orina residual bajo anestesia con pentobarbital sódico. La orina residual recogida se transfirió al recipiente de orina evacuada y se registró en el gráfico.

20 Elementos de análisis

Presión intravesical de una a dos horas después del comienzo de la medida (presión durante el reposo y presión durante la micción), intervalo de evacuación, volumen evacuado por micción y volumen de orina residual

El siguiente valor se uso como un indicador del efecto del intervalo de evacuación:

Grado de mejora de la función urinaria =

25
$$\frac{(\text{Intervalo de evacuación de un animal con cistitis después del tratamiento farmacológico} - \text{Intervalo de evacuación de un animal con cistitis antes del tratamiento farmacológico})}{(\text{Intervalo de evacuación medio de animales normales antes del tratamiento farmacológico} - \text{Intervalo de evacuación de un animal con cistitis antes del tratamiento farmacológico})}$$

El siguiente valor se uso como un indicador del efecto del volumen evacuado por micción:

30 Grado de mejora del volumen evacuado por micción =

$$\frac{(\text{Volumen evacuado por micción de una rata con cistitis después del tratamiento farmacológico} - \text{Volumen evacuado por micción de un animal con cistitis antes del tratamiento farmacológico})}{(\text{Volumen evacuado por micción medio de animales normales antes del tratamiento farmacológico} - \text{Volumen evacuado por micción de un animal con cistitis antes del tratamiento farmacológico})}$$

35 En la susodicha prueba, el compuesto I-0364 mostraba mejoras en la función urinaria en el intervalo de evacuación de 74,8% y en el volumen evacuado por micción de 88% después de la administración oral de 30 mg/kg.

Ejemplo de prueba 5 Efecto analgésico en un modelo de Seltzer

Preparación del modelo de ligación parcial del nervio ciático en ratas

40 Las ratas fueron anestesiadas usando anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de la inducción de la anestesia, se afeitó el muslo izquierdo. Se realizó una incisión en la piel justo debajo del hueso ilíaco. El músculo se disecó claramente para exponer el nervio ciático. De un tercio (1/3) a la mitad (1/2) del grosor del nervio ciático se ligó fuertemente y la herida se cerró. El muslo derecho se usa como un control operado simuladamente. El muslo derecho sufre un procedimiento idéntico al del miembro posterior izquierdo, sin embargo, el nervio ciático no se manipula o se liga.

45 Evaluación (1)

Dos semanas después de la ligación del nervio se determinó el efecto sobre la alodinia mecánica usando una serie de filamentos de von Frey. Para la habituación, las ratas se pusieron en una jaula de plástico sobre un fondo de

rejilla de alambre. La sensibilidad mecánica (umbral mecánico) de las patas traseras se estimó con una serie de filamentos de von Frey (0,4 - 26 g). La medida de la sensibilidad mecánica de las patas traseras derecha e izquierda se realizó para obtener una sensibilidad mecánica anterior a la dosificación. Las ratas que mostraban el cambio de umbral de 0,6 a 2 g (en el lado con el nervio ligado) y de 8 a 15 g (en el lado operado simuladamente) se usaron en los experimentos. El día antes del experimento, las ratas se evaluaron con una serie de filamentos de von Frey para familiarizarlas con el procedimiento de prueba. Al animal aprobado se le administraron los compuestos de prueba. Los compuestos de prueba se homogeneizaron con un mortero y se suspendieron o diluyeron en metilcelulosa al 0,5% para preparar una suspensión de 0,1 - 2,0 mg/ml/kg y se administraron oralmente a la rata usando una jeringa unida a una sonda. Las sensibilidades mecánicas de las patas traseras derecha e izquierda después de la dosificación se midieron de aproximadamente 1 a 5 horas después de la administración del fármaco. El porcentaje de inversión de la alodinia mecánica para cada rata se calculó usando la siguiente fórmula. Se compararon los efectos analgésicos de los compuestos.

$$\% \text{ de Inversión} = \frac{\text{Log10 (Sensibilidad mecánica después de la dosificación en el lado con el nervio ligado)} - \text{Log10 (Sensibilidad mecánica antes de la dosificación en el lado con el nervio ligado)}}{\text{Log10 (Sensibilidad mecánica antes de la dosificación en el lado operado simuladamente)} - \text{Log10 (Sensibilidad mecánica antes de la dosificación en el lado con el nervio ligado)}}$$

En el examen anterior, el efecto analgésico de la administración oral del compuesto I-0364 en una dosis de 10 mg/kg era 41,2% de inversión a las 3 horas.

Los efectos analgésicos de los compuestos de la presente invención después de una sola administración de 3 mg/kg a las 3 horas son como se muestran en la siguiente Tabla.

[Tabla 586]

Compuesto N°	efectos analgésicos (% de inversión)
I-0837 *	23,7
I-1788	29,8
I-1679 *	40,6

La administración oral de I-0826, I-0931, I-1373, I-1849, I-2291, I-2292, I-2293, I-17 57, I-2153, I-2272, I-2283, I-2369 y I-2428 en una dosis de 3 mg/kg produjo un efecto analgésico mayor de 30% de inversión.

Evaluación (2)

La hiperalgesia mecánica se evaluó usando un medidor de la analgesia. Dos semanas después de la ligación del nervio, se realizó la prueba de la presión de la pata usando un medidor de la analgesia (la presión del estímulo se incrementó 16 g por segundo) para obtener los umbrales de retirada de la pata (PWT, por sus siglas en inglés). Las medidas se realizaron en ambos lados de la pata trasera y para obtener un PWT anterior a la dosificación. Las ratas que muestran el cambio de umbral de 60 a 90 g (en el lado del nervio ligado) y de 100 a 175 g (en el lado operado simuladamente) se usaron en los experimentos. El día anterior al experimento, las ratas tienen las patas traseras colocadas sobre el aparato para familiarizarlas con el procedimiento de prueba. Al animal aprobado se le administraron los compuestos de prueba. Los compuestos de prueba se homogeneizaron con un mortero y se suspendieron o diluyeron en metilcelulosa al 0,5% para preparar una suspensión de 0,03 - 100 mg/2 ml/kg y se administraron oralmente a la rata usando una jeringa unida a una sonda. Los PWT de las patas traseras derecha e izquierda después de la dosificación se midieron en aproximadamente de 1 a 5 horas después de la administración del fármaco. El porcentaje de inversión de la hiperalgesia mecánica para cada rata se calculó usando la siguiente fórmula. Se compararon los efectos analgésicos de los compuestos

$$\% \text{ de Inversión} = \frac{\text{PWT después de la dosificación en el lado con el nervio ligado} - \text{PWT antes de la dosificación en el lado con el nervio ligado}}{\text{PWT después de la dosificación en el lado operado simuladamente ligado} - \text{PWT antes de la dosificación en el lado con el nervio ligado}}$$

En el examen anterior, el efecto analgésico de la administración oral del compuesto I-0364 en una dosis de 10 mg/kg era 56,7% de inversión a las 3 horas.

Ejemplo de prueba 6 Prueba fluorescente del MBI para CYP3A4

5 La prueba fluorescente del MBI para CYP3A4 es una prueba para investigar la mejora de la inhibición de CYP3A4 de un compuesto por una reacción del metabolismo, y la prueba se realizó usando, como enzima CYP3A4 expresada en *Escherichia coli* y empleando, como un índice, una reacción en la que 7-benciloxitri fluorometilcumarina (BFC) se desbencila mediante la enzima CYP3A4 para producir un metabolito, 7-hidroxitri fluorometilcumarina (HFC) que emite luz fluorescente.

10 Las condiciones de reacción fueron como sigue: sustrato, 5,6 $\mu\text{mol/l}$ de 7-BFC; tiempo anterior a la reacción, 0 o 30 minutos; tiempo de reacción, 15 minutos; temperatura de reacción, 25°C (temperatura ambiente); contenido de CYP3A4 (expresado en *Escherichia coli*), antes de la reacción 62,5 pmol/ml, en la reacción 6,25 pmol/ml (con una dilución de 10 veces); concentración del fármaco de prueba, 1,5625, 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50 $\mu\text{mol/l}$ (seis puntos).

15 Una enzima en un tampón de K-Pi (pH 7,4) y una solución de fármaco de prueba como una solución antes de la reacción se añadieron a una placa de 96 pocillos con la composición anterior a la reacción, una parte de ella se transfirió a otra placa de 96 pocillos de modo que se diluyera 1/10 por un sustrato en un tampón de K-Pi, se añadió NADPH como un cofactor para iniciar una reacción como un índice (sin preincubación) y, después de un tiempo de reacción predeterminado, acetonitrilo:0,5 mol/l de Tris (trishidroxiaminometano) = 4:1 se añadió para detener la reacción. Además, se añadió NADPH a una solución de preincubación restante para iniciar una preincubación (con preincubación) y, después de un tiempo de preincubación predeterminado, una parte se transfirió a otra placa de modo que se diluía 1/10 con un sustrato y un tampón de K-Pi para iniciar una reacción como un índice. Después de un tiempo de reacción predeterminado, se añadió acetonitrilo:0,5 mol/l de Tris (trishidroxiaminometano) = 4:1 para detener la reacción. Para la placa sobre la que se ha realizado cada reacción de índice, se midió un valor fluorescente de 7-HFC que es un metabolito con un lector de placas fluorescentes. (Ex = 420 nm, Em = 535 nm).

25 La adición sólo de DMSO que es un disolvente que disuelve un fármaco a un sistema de reacción se aprobó como un control (100%), la actividad remanente (%) se calculó a cada concentración de un compuesto de prueba añadido como la solución, y la IC₅₀ se calculó mediante presunción inversa mediante un modelo logístico usando una concentración y un grado de inhibición. Cuando la diferencia entre los valores de IC₅₀ es 5 μM o más, esto se definió como (+) y, cuando la diferencia es 3 μM o menos, esto se definió como (-).

(Resultado)

30 Compuesto N° I-0837: (-)

Ejemplo de prueba Prueba de inhibición de 7 CYP

35 Usando un microsoma hepático humano acumulado disponible comercialmente y empleando, como marcadores, O-desetilación de 7-etoxirresorrufina (CYP1A2), metilhidroxilación de tolbutamida (CYP2C9), 4'-hidroxilación de mefenotoína (CYP2C19), O-desmetilación de dextrometorfano (CYP2D6) e hidroxilación de terfenadina como reacciones típicas del metabolismo del sustrato de cinco formas humanas de enzima CYP principales (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4), se determinó un grado inhibitor de cada cantidad de producción de metabolito por un compuesto de prueba.

40 Las condiciones de reacción fueron como sigue: sustrato, 0,5 $\mu\text{mol/l}$ de etoxirresorrufina (CYP1A2), 100 $\mu\text{mol/l}$ de tolbutamida (CYP2C9), 50 $\mu\text{mol/l}$ de S-mefenitoína (CYP2C19), 5 $\mu\text{mol/l}$ de dextrometorfano (CYP2D6), 1 $\mu\text{mol/l}$ de terfenadina (CYP3A4); tiempo de reacción, 15 minutos; temperatura de reacción, 37°C; enzima, microsoma hepático humano acumulado 0,2 mg de proteína/ml; concentración de fármaco de prueba, 1,0, 5,0, 10, 20 $\mu\text{mol/l}$ (cuatro puntos).

45 Cada uno de los cinco tipos de sustratos, microsoma hepático humano o un fármaco de prueba en 50 mmol/l de tampón de Hepes como una solución de reacción se añadió a una placa de 96 pocillos en la composición que se describe anteriormente, NADPH, se añadió como un cofactor para iniciar las reacciones del metabolismo como marcadores y, después de la incubación a 37°C durante 15 minutos, se añadió una solución de metanol/acetonitrilo = 1/1 (v/v) para detener la reacción. Después de la centrifugación a 3.000 rpm durante 15 minutos, se cuantificó la resorrufina (metabolito CYP1A2) en el sobrenadante mediante un contador fluorescente de múltiples marcadores y se cuantificaron hidróxido de tributamida (metabolito CYP2CP), 4'-hidróxido de mefenitoína (metabolito CYP2C19), dextrometorfano (metabolito CYP2D6) y alcohol de terfenadina (metabolito CYP3A4) mediante LC/MS/MS.

50 La adición sólo de DMSO que es un disolvente que disuelve un fármaco a un sistema de reacción se aprobó como un control (100%), la actividad remanente (%) se calculó a cada concentración de un compuesto de prueba añadido como la solución, y la IC₅₀ se calculó mediante presunción inversa mediante un modelo logístico usando una concentración y un grado de inhibición.

(Resultados)

Compuesto N° I-0837: cinco tipos >20 µmol/l de

Compuesto N° I-2291: cinco tipos >20 µmol/l de

Compuesto N° I-1788: cinco tipos >20 µmol/l de

5 Compuesto N° I-1679: cinco tipos >20 µmol/l de

Ejemplo de prueba 8 Prueba de FAT

Se inoculan 20 µl de bacilo tifoideo de rata (*Salmonella typhimurium* cepa TA98, cepa TA100) almacenado por congelación en 10 ml de un medio nutritivo líquido (2,5% de caldo nutritivo Oxoid N° 2) y esto se cultiva antes de agitar a 37°C durante 10 horas. Se centrifugan 9 ml (2000 × g, 10 minutos) de una solución bacteriana de la cepa TA98 para retirar una solución de cultivo, las bacterias se suspenden en 9 ml de un tampón Micro F (K₂HPO₄: 3,5 g/l, KH₂PO₄: 1 g/l, (NH₄)₂SO₄: 1 g/l, dihidrato de citrato trisódico: 0,25 g/l, MgSO₄ • 7H₂O: 0,1 g/l), la suspensión se añade a 110 ml de un medio de exposición (tampón Micro F que contiene biotina: 8 µg/ml, histidina: 0,2 µg/ml, glucosa: 8 mg/ml) y la cepa TA100 se añade a 120 ml del medio de exposición con relación a 3,16 ml de la solución bacteriana para preparar una solución bacteriana de prueba. Se mezclan cada 12 µl de una solución de sustancia de prueba en DMSO (dilución de 8 fases desde la dosis máxima 50 mg/ml en una relación de 2 veces), DMSO como un control negativo, 50 µg/ml de solución de 1-óxido de 4-nitroquinolina en DMSO para la cepa TA98, 0,25 µg/ml de solución de 2-(fúril)-3-(5-nitro-2-fúril)acrilamida en DMSO para la cepa TA100 bajo la condición no activadora del metabolismo, 40 µg/ml de solución de 2-aminoantraceno en DMSO para la cepa TA98, 20 µg/ml de solución de 2-aminoantraceno en DMSO para la cepa TA100 bajo la condición activadora del metabolismo como un control positivo y 588 µl de la solución bacteriana de prueba (una solución mixta de 498 µl la solución bacteriana de prueba 90 µl de mezcla S9 bajo la condición activadora del metabolismo, y esto se cultiva con agitación a 37°C durante 90 minutos. Se mezclan 460 µl de la solución bacteriana expuesta a la sustancia de prueba con 2.300 µl de un medio indicador (tampón Micro F que contiene biotina: 8 µg/ml, histidina: 0,2 µg/ml, glucosa: 8 mg/ml, púrpura de bromocresol: 37,5 µg/ml), cada 50 µl se aportan a 48 pocillos de la microplaca/dosis, y esto se somete a cultivo estacionario a 37°C durante 3 días. Puesto que un pocillo que contiene una bacteria que ha obtenido la capacidad de proliferación por mutación de un gen de enzima que sintetiza aminoácido (histidina) se vuelve de púrpura a amarillo debido a un cambio de pH, se cuenta el pocillo de proliferación bacteriana que se ha vuelto amarillo en 48 pocillos por dosis, y se evalúa al comparar con un grupo de control negativo. (-) significa que la mutagenicidad es negativa y (+) es positiva.

30 Ejemplo de prueba 9 Prueba de solubilidad

La solubilidad de un compuesto se determinó bajo una condición en la que se añadía 1% de DMSO. Se preparó una solución de compuesto de 10 mmol/l usando DMSO, y a continuación se añadieron 6 µl de la solución de compuesto a 594 µl de jugo intestinal artificial a pH 6,8 (a 250 ml de solución de reactivo de dihidrogenofosfato potásico de 0,2 mol/l se añadieron 118 ml de solución de reactivo de NaOH de 0,2 mol/l y agua para proporcionar un volumen final de 1.000 ml). Después de reposar a 25 grados Celsius durante 16 horas, la solución mixta se filtró con succión. El filtrado se diluyó dos veces con metanol/agua (1/1), y a continuación se midió la concentración en la filtración con HPLC o LC/MS/MS mediante el método de calibración absoluta.

(Resultados)

Compuesto N° I-0837:>50 µmol/l

40 Compuesto N° I-2291:>50 µmol/l

Compuesto N° I-1788:>50 µmol/l

Compuesto N° I-1679:>50 µmol/l

Ejemplo de prueba 10 Prueba de estabilidad metabólica

45 Usando microsomas hepáticos humanos acumulados disponibles comercialmente, un compuesto de prueba se hace reaccionar durante un tiempo constante, se calcula un grado restante al comparar una muestra que ha reaccionado y una muestra que no ha reaccionado, de ese modo, se evalúa un grado de metabolismo en el hígado.

Se realizó una reacción (reacción oxidativa) a 37°C durante 0 minutos o 30 minutos en presencia de 1 mmol/l de NADPH en 0,2 ml de un tampón (50 mmol/l de tris-HCl pH 7,4, 150 mmol/l de cloruro potásico, 10 mmol/l de cloruro magnésico) que contenía 0,5 mg proteína/ml de microsomas hepáticos humanos. Después de la reacción, se añadieron 50 µl de la solución de reacción a 100 µl de metanol/acetonitrilo = 1/1 (v/v), se mezclaron y se centrifugaron a 3.000 rpm durante 15 minutos. El compuesto de prueba en el sobrenadante se cuantificó mediante LC/MS/MS, y se calculó la cantidad restante del compuesto de prueba después de la reacción, dejando que la cantidad de compuesto en el tiempo de reacción de 0 minutos fuera 100%.

(Resultados) El grado remanente a la concentración de compuesto 0,5 µmol/l se muestra posteriormente.

Compuesto N° I-0837: 99%

10 Compuesto N° I-2291: 94%

Compuesto N° I-1788: >99,9%

Ejemplo de prueba 11 Prueba de hERG

Con el propósito de evaluar el riesgo de una prolongación en el intervalo de QT de un electrocardiograma, se estudian los efectos sobre la corriente de K⁺ del rectificador retardada (I_{Kr}), que representa un papel importante en el procedimiento de repolarización ventricular, se estudian usando células HEK293 que expresan el canal del gen humano relacionado con éter a gogó (hERG).

Después de que una célula se retenga a un potencial de membrana de -80 mV mediante el método de pinzamiento zonal total usando un sistema de pinzamiento zonal automatizado (PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.), se registra la I_{Kr} inducida por la estimulación del pulso de despolarización a +50 mV durante 2 segundos y, además, la estimulación del pulso de repolarización a -50 mV durante 2 segundos. Después de que la corriente generada se estabilice, solución extracelular (NaCl: 137 mmol/l, KCl: 4 mmol/l, CaCl₂ · 2H₂O: 1,8 mmol/l, MgCl₂ · 6H₂O: 1 mmol/l, glucosa: 10 mmol/l, HEPES (ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperacinoetanosulfónico): 10 mmol/l, pH=7,4) en la que se ha disuelto el compuesto de prueba en una concentración fijada como objetivo (1,0 µmol/l) se aplica a la célula bajo la condición de temperatura ambiente durante 10 minutos. A partir del registro de I_{Kr}, se mide un valor absoluto de la corriente máxima de cola basándose en el valor de la corriente en el potencial de membrana en reposo usando un programa de análisis (DataXpress ver.1, Molecular Devices Corporation). Además, se calcula el % de inhibición con relación a la corriente máxima de cola antes de la aplicación de la sustancia de prueba, y se compara con el grupo con vehículo aplicado (solución de dimetilsulfóxido al 0,1%) para evaluar la influencia de la sustancia de prueba sobre la I_{Kr}.

30 Ejemplo de prueba 12: Prueba de estabilidad metabólica

El compuesto de prueba se hace reaccionar durante un período dado usando hepatocitos de rata crioconservados que se preparan y la relación residual se calcula basándose en la comparación entre muestras que han reaccionado y no han reaccionado para evaluar el grado de metabolismo hepático.

El compuesto se hace reaccionar en el medio E de Williams E que contenía 1,0 x 10⁶ células/ml de hepatocitos de rata crioconservados a una temperatura de 37°C durante 0, 1 o 2 horas. Después de la reacción, se añaden 50 µl de solución de reacción y se mezclan con 100 µl de una solución que contiene metanol y acetonitrilo en la proporción de uno a uno (v/v) y la mezcla se centrifuga a 3.000 rpm durante 15 minutos. El compuesto de prueba contenido en el sobrenadante de centrifugación se cuantifica usando un sistema de LC/MS/MS y la relación residual del compuesto de prueba después de la relación se calcula con respecto a la cantidad de compuesto después de la reacción durante 0 minutos como 100%.

Ejemplo de prueba 13: Ensayo de unión a proteínas

La fracción no unida del presente compuesto en suero se midió usando suero de diversas especies.

Las condiciones reactivas son como sigue: Método de evaluación, diálisis en equilibrio; Tiempo de reacción, 24 horas; Temperatura de reacción, 37°C; Concentración del presente compuesto, 2 µg/ml

El compuesto de prueba se añadió a cada suero y la mezcla se agitó para preparar muestras de suero en la concentración mencionada anteriormente. Cada muestra de suero se añadió a un lado de la célula y se añadió solución salina tamponada con fosfato (PBS, por sus siglas en inglés) al otro lado para realizar diálisis en equilibrio a 37°C durante 24 horas. A continuación, se midió mediante LC/MS/MS la concentración de los compuestos en las muestras que se obtenían de ambos lados.

(Resultado) La relación de la concentración de PBS a la concentración de suero se expresa como fracción no unida.

Compuesto N° I-0837: 2,1%

Compuesto N° I-2291: 4,5%

Compuesto N° I-1679: 1,8%

Compuesto N° I-2011: 0,5%

5 Ejemplo de prueba 14 Prueba de biodisponibilidad (BA, por el inglés "bioavailability")

Materiales y métodos para el experimento de BA

(1) Animales: Se usaron ratones o ratas SD

(2) Condiciones de cría: se dejó que los ratones o las ratas SD tomaran libremente alimento sólido y agua del grifo esterilizada.

10 (3) Dosis y agrupamiento: administrado oralmente o intravenosamente en una dosis predeterminada; agrupamiento como sigue (la dosis depende del compuesto)

Administración oral: de 0,3 a 30 mg/kg (n=2 a 3)

Administración intravenosa: de 0,5 a 10 mg/kg (n=2 a 3)

15 (4) Preparación de la solución de dosificación: para la administración oral, en una solución o un estado de suspensión; para la administración intravenosa, es un estado solubilizado

(5) Método de administración: en la administración oral, adminístrese forzosamente al ventrículo con una sonda oral; en la administración intravenosa, adminístrese desde la vena caudal con una jeringa equipada con aguja

(6) Elementos de evaluación: la sangre se recogió a lo largo del tiempo y la concentración en plasma de fármaco se midió mediante LC/MS/MS

20 (7) Análisis estadístico: en cuanto a la transición de la concentración plasmática del presente compuesto, se calculó la curva de área bajo la concentración plasmática-tiempo (AUC, por sus siglas en inglés) mediante un programa de mínimos cuadrados no lineal WinNonlin (marca registrada) y se calculó la biodisponibilidad a partir de las AUC del grupo de administración oral y el grupo de administración intravenosa

(Resultados)

25 Compuesto N° I-0837: 46%

Compuesto N° I-2291: 83%

Compuesto N° I-1788: 31%

Compuesto N° I-1679: >99,9%

Ejemplo de preparación 1

30 Se prepara un gránulo que contiene los siguientes ingredientes.

Ingrediente	Compuesto de la fórmula (I)	10 mg
	Lactosa	700 mg
	Almidón de maíz	274 mg

HPC-L 16 mg

5 El compuesto de la fórmula (I) y la lactosa se pasan a través de un tamiz de malla 60. El almidón de maíz se pasa a través de un tamiz de malla 120. Estos se mezclan con una máquina mezcladora tipo V. Una solución acuosa de HPC-L (hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad) se añade a un polvo de la mezcla, y esto se amasa, se granula (granulación por extrusión, diámetro de poro de 0,5 a 1 mm) y se seca. El gránulo seco resultante se tamiza con un tamiz vibratorio (malla 12/60) para obtener un gránulo.

Ejemplo de preparación 2

Se prepara un polvo para rellenar una cápsula que contiene los siguientes ingredientes.

Ingrediente	Compuesto de la fórmula (I)	15 mg
	Lactosa	90 mg
	Almidón de maíz	42 mg
	HPC-L	3 mg

10 El compuesto de la fórmula (I) y la lactosa se hacen pasar a través de un tamiz de malla 60. El almidón de maíz se hace pasar a través de un tamiz de malla 120. Estos se mezclan, se añade una solución de HPC-L al polvo mezclado, esto se amasa, se granula y se seca. El gránulo seco resultante se ajusta a un tamaño y 150 mg de esto se cargan en una cápsula de gelatina dura nº 4.

Ejemplo de preparación 3

Se prepara un comprimido que contiene los siguientes ingredientes.

Ingrediente	Compuesto de la fórmula (I)	10 mg
	Lactosa	90 mg
	Celulosa microcristalina	30 mg
	CMC-Na	15 mg
	Estearato magnésico	5 mg

15 El compuesto de la fórmula (Ia), la lactosa, la celulosa microcristalina, la CMC-Na (sal sódica de carboximetilcelulosa) se hacen pasar a través de un tamiz de malla 60 y se mezclan. El estearato magnésico se mezcla en un polvo de la mezcla para obtener un polvo de la mezcla para la formación de comprimidos. El presente polvo mezclado se comprime directamente para obtener un comprimido de 150 mg.

Ejemplo de formulación 4

Los siguientes ingredientes se calientan, se mezclan y se esterilizan para obtener un producto inyectable.

Ingrediente	Compuesto de la fórmula (I)	3 mg
	Tensioactivo no iónico	15 mg
	Agua purificada para inyección	1 ml

20

Ejemplo de formulación 5

Se prepara una cataplasma que contiene los siguientes ingredientes.

Ingrediente	Compuesto de la fórmula (I)	50 mg
-------------	-----------------------------	-------

base acuosa (5% de etanol/5% de butilenglicol/90% de agua purificada)

950 mg

glicerina

caolín

poli(alcohol vinílico) acuoso

5 El compuesto de la fórmula (I) se añade a la base acuosa. La mezcla se irradia mediante ultrasonidos durante 15 minutos y a continuación se agita suficientemente para obtener una solución. Se mezclan homogéneamente 5 partes de glicerina, 1 parte de caolín y 5 partes de poli(alcohol vinílico) acuoso y se añade 1 parte de la solución resultante a la solución anterior que incluye el compuesto de la fórmula (I). La solución obtenida se mezcla para dar una forma de pasta y la pasta resultante se aplica a una tela no tejida. La composición resultante se cubre con una película de poliéster para dar una cataplasma.

10 Según se muestra, los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva mostraban una actividad inhibidora sobre receptor $P2X_3$ y una actividad analgésica y un efecto de tratamiento sobre la vejiga urinaria hiperactiva. Por otra parte, como los compuestos de la invención son eficaces sobre el subtipo $P2X_3$, también se considera que los compuestos tienen actividad inhibidora sobre el receptor $P2X_{2/3}$, que comprende el subtipo $P2X_3$.

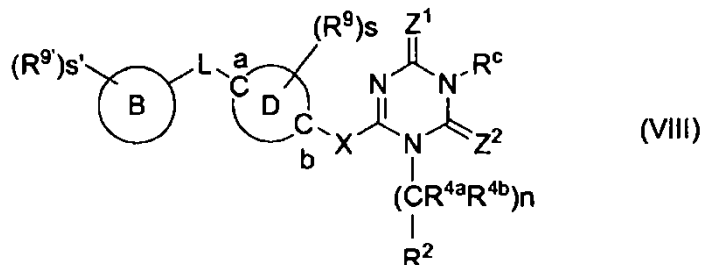
[Aplicabilidad industrial]

15 Los compuestos de la fórmula general (I), la fórmula general (II), the general formula (III), la fórmula general (IV), la fórmula general (VII), la fórmula general (VIII) y la fórmula general (IX) tienen un efecto antagonista sobre el receptor $P2X_3$ y/o $P2X_{2/3}$ y son útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con un receptor $P2X_3$ y/o $P2X_{2/3}$, tales como dolor crónico, un trastorno de la micción, etc.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (VIII):

[Fórmula química 1]



5 en el que

Z^1 y Z^2 son cada uno independientemente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o $=N-R^x$;

R^x es un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

10

R^c es un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

15 R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido, o R^{4a} y R^{4b} ligados al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo o tioxo;

n es un número entero de 1 a 4;

R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

20 $-X-$ es $-O-$, $-S-$, $-N(R^5)-$ o $(CR^{5a}R^{5b})-$;

$-L-$ es $-O-$, $-S-$, $-N(R^5)-$ o $-(CR^{5a'}-R^{5b'})-$;

R^5 y R^5 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, o

acilo sustituido o no sustituido;

25 R^{5a} , R^{5b} , $R^{6a'}$ y $R^{5b'}$ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido o alquiloxi sustituido o no sustituido;

el anillo D es un anillo de benceno, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de piracina o un anillo de piridacina;

30 el átomo de carbono a y el átomo de carbono b son átomos de carbono que constituyen el anillo D;

el anillo B es un anillo heterocíclico aromático;

s y s' son cada uno independientemente un número entero de 0 a 3; y

R⁹ y R⁹ son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, nitro,

5 alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, alquenoiloxi sustituido o no sustituido, alquinoiloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alquenoiltio sustituido o no sustituido, alquinoiltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, alquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquinoiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, sulfonilo sustituido, sulfino sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquiloxi sustituido o no sustituido, cicloalquenoiloxi sustituido o no sustituido, heterocicliloxi no aromático sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido o heteroariloxi sustituido o no sustituido;

o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde

15 sustituyentes permisibles para "alquilo sustituido", "alqueno sustituido", "alquino sustituido", "alquiloxi sustituido", "alquenoiloxi sustituido", "alquinoiloxi sustituido", "alquiltio sustituido", "alquenoiltio sustituido", "alquinoiltio sustituido", "alquiloxicarbonilo sustituido", "alquenoiloxicarbonilo sustituido" y "alquinoiloxicarbonilo sustituido" incluyen uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en:

20 hidroxilo, carboxi, halógeno, haloalquiloxi, cicloalquilo, cicloalqueno, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, alquenoiloxi, alquiloxicarbonilo, nitro, nitroso, amino, alquilamino, acilamino, arilalquilamino, hidroxiamino, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilamino, imino, hidroximino, alquilimino, alquiloximino, acilimino, azido, arilo, arilalquilo, arilalquiloxi, un grupo heterocíclico no aromático, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciano, isociano, isocianato, tiocianato, isotiocianato, mercapto, alquiltio, alquilsulfonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, acilo, formiloxi, tioformilo, tiocarboxi, ditiocarboxi, tiocarbamilo, sulfino, sulfo, hidracino, azido, ureido, amidino, guanidino, ftalimido, trialkilsililo y oxo,

25 sustituyentes para "acilo sustituido" se seleccionan de los sustituyentes que se definen anteriormente para "alquilo sustituido", un grupo hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de un número de carbonos de 1 a 15, un alqueno lineal o ramificado de un número de carbonos de 2 a 15 y un alquino lineal o ramificado de un número de carbonos de 2 a 15,

si R en el acilo (R-C(=O)-) es cicloalquilo, cicloalqueno, un grupo heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo, entonces cada anillo puede estar sustituido con alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, alquiloxi, halógeno,

30 sustituyentes para "carbamoilo sustituido" y "sulfamoilo sustituido" son uno o más grupos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en:

hidroxilo, carboxi, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, alquiloxicarbonilo, amino, alquilamino, acilamino, arilalquilamino, hidroxiamino, arilo, ciano, isociano, isocianato, tiocianato, isotiocianato y acilo,

35 sustituyentes para "amino sustituido" son uno o más grupos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en:

40 alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, alquiloxi, haloalquiloxi, alquenoiloxi, alquiloxicarbonilo, alquiloxicarbonilalquilo, amino, alquilamino, acilamino, arilalquilamino, hidroxiamino, imino, hidroximino, alquilimino, alquiloximino, acilimino, arilo, arilalquilo, ariloxi, un grupo heterocíclico no aromático, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliloxi no aromático, heteroariloxi, hidroxilo, halógeno, ciano, acilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, alquilcarbamoilalquilo, carbamoilalquilo, carboxialquilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfamoilalquilo y sulfamoilalquilo,

45 sustituyentes para "cicloalquilo sustituido", "cicloalqueno sustituido", "arilo sustituido", "heteroarilo sustituido" y "un grupo heterocíclico no aromático sustituido" son uno o más grupos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en:

50 alquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, alquiloxi, alquenoiloxi, alquiloxicarbonilo, nitro, nitroso, amino, alquilamino, acilamino, arilalquilamino, hidroxiamino, amino sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Y mencionado posteriormente, imino, hidroximino, alquilimino, alquiloximino, acilimino, azido, arilo, arilalquilo, carbocicliloxi no aromático no sustituido, carbocicliloxi no aromático sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes

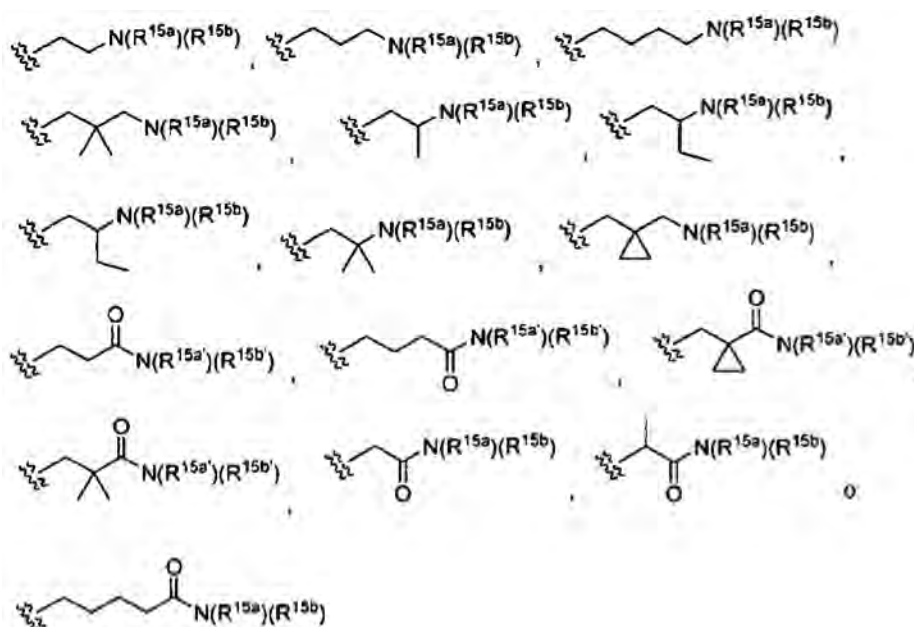
- seleccionados del Grupo de Sustituyentes Z mencionado posteriormente, carbociclilalquiloxi no aromático no sustituido, carbociclilalquiloxi no aromático sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Z mencionado posteriormente, ariloxi no sustituido, ariloxi sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Z mencionado posteriormente, arilalquiloxi no sustituido, arilalquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Z mencionado posteriormente, un grupo heterocíclico no aromático, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicliiloxi no aromático no sustituido, heterocicliiloxi no aromático sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Z mencionado posteriormente, heteroariloxi no sustituido, heteroariloxi sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Z mencionado posteriormente, ciano, isociano, isocianato, tiocianato, isotiocianato, mercapto, alquiltio, alquilsulfonilo, carbamoilo sustituido o no sustituido, alquilcarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, hidroxilo, carboxilo, halógeno, acilo, formiloxi, tioformilo, tiocarboxilo, ditiocarboxilo, tiocarbamilo, sulfino, sulfo, hidracino, azido, ureido, amidino, guanidino, ftalimido y oxo,
- un Grupo de Sustituyentes Y incluye hidroxialquilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxicarbonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, alquilcarbamoilalquilo, carbamoilalquilo, carboxialquilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfamoilalquilo y sulfamoilalquilo,
- un Grupo de Sustituyentes Z incluye halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, nitro, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alquenoilo, alquinilo, alquiloxi, alquenoiloxi, alquiniloxi, alquiltio, alquenoiltio, alquiniltio, acilo, alquiloxicarbonilo, alquenoiloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, haloalquilcarbamoilo, hidroxialquilcarbamoilo, cianocarbamilo, amino, acilamino, amino sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Y anterior, sulfamoilo, metilsulfonilo, metilsulfino, cicloalquilo, cicloalquenoilo, un grupo heterocíclico no aromático, arilo, heteroarilo, cicloalquiloxi, cicloalquenoiloxi, heterocicliiloxi no aromático, ariloxi y heteroariloxi.
2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que -L- es -O-, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
3. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el anillo B es un anillo de tiazol, un anillo de isotiazol, un anillo de oxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de pirazol, un anillo de imidazol, un anillo de triazol, un anillo de furano, un anillo de tiofeno, un anillo de tiadiazol, un anillo de oxadiazol, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de piracina, un anillo de piridacina, un anillo de triacina o un anillo de benzoxazol, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el anillo B es un anillo de tiazol, un anillo de isotiazol, un anillo de oxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de tiadiazol, un anillo de oxadiazol, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de piracina o un anillo de piridacina, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que s' es un número entero de 1 a 2, y al menos uno de R⁹ es hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, sulfonilo sustituido o sulfino sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde sustituyentes para "sulfonilo sustituido" o "sulfino sustituido" se seleccionan del "alquilo sustituido o no sustituido" que se define en la reivindicación 1, el "alquenoilo sustituido o no sustituido" que se define en la reivindicación 1, el "alquinilo sustituido o no sustituido" que se define en la reivindicación 1, el "cicloalquilo sustituido o no sustituido" que se define en la reivindicación 1, el "cicloalquenoilo sustituido o no sustituido" que se define en la reivindicación 1, el "un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido" que se define en la reivindicación 1, el "arilo sustituido o no sustituido" que se define en la reivindicación 1 y el "heteroarilo sustituido o no sustituido" que se define en la reivindicación 1,
- si R en R-S(=O)₂- o R-S(=O)- es cicloalquilo, cicloalquenoilo, un grupo heterocíclico no aromático, arilo, heteroarilo, entonces cada anillo puede estar sustituido con alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinilo, alquiloxi, halógeno.
6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que s' es 1 y R⁹ es carboxilo o carbamoilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el anillo D es un anillo de benceno, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el átomo de carbono a está situado en el anillo D en una relación 1,4 con respecto al átomo de carbono b, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que s y s' son cada uno independientemente un número entero de 0 a 2; y R⁹ y R^{9'} son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, carboxilo, ciano, nitro, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, alquenoiloxi sustituido o no sustituido, alquinoiloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alquenoiltio sustituido o no sustituido, alquinoiltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, alquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquinoiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, sulfonilo sustituido o sulfino sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Z¹ y Z² son ambos átomos de oxígeno o ambos átomos de azufre, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que Z¹ y Z² son ambos átomos de oxígeno, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R^c es alquilo no sustituido, alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A (Grupo de Sustituyentes A: halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, sulfo, alquiloxi sustituido o no sustituido, alquenoiloxi sustituido o no sustituido, alquinoiloxi sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquinoiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, imino sustituido o no sustituido, guanidilo sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, alquenoiltio sustituido o no sustituido, alquinoiltio sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, cicloalquiloiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, cicloalquenoiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, heterocicloiloxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, ariloxicarbonilo sustituido o no sustituido, heteroariloxicarbonilo sustituido o no sustituido, nitro, oxo, y tioxo), alqueno no sustituido, alqueno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A, alquino no sustituido o alquino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes A, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde
- sustituyentes para "imino sustituido" son uno o más grupos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en:
- alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, alquiloxi, haloalquiloxi, alquenoiloxi, alquiloiloxicarbonilo, alquiloiloxicarbonilalquilo, amino, alquilamino, acilamino, arilalquilamino, hidroxiamino, imino, hidroximino, alquilimino, alquiloilimino, acilimino, arilo, arilalquilo, ariloxi, a grupo heterocíclico no aromático, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloiloxi no aromático, heteroariloxi, hidroxilo, halógeno, ciano, acilo, alquilsulfonilo, alquilsulfino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, alquilcarbamoilalquilo, carbamoilalquilo, carboxialquilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfamoilalquilo y sulfamoilalquilo,
- sustituyentes para "cicloalquiloiloxicarbonilo sustituido", "cicloalquenoiloxicarbonilo sustituido", "heterocicloiloxicarbonilo no aromático sustituido", "ariloxicarbonilo sustituido" y "heteroariloxicarbonilo sustituido" son uno o más grupos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en:
- alquilo, haloalquilo, haloalquiloxi, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, alquiloxi, alquenoiloxi, alquiloiloxicarbonilo, nitro, nitroso, amino, alquilamino, acilamino, arilalquilamino, hidroxiamino, amino sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Y mencionado posteriormente, imino, hidroximino, alquilimino, alquiloilimino, acilimino, azido, arilo, arilalquilo, carbocicloiloxi no aromático no sustituido, carbocicloiloxi no aromático sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Z mencionado posteriormente, carbocicloilalquiloxi no aromático no sustituido, carbocicloilalquiloxi no aromático sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Z mencionado posteriormente, ariloxi no sustituido, ariloxi sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Z mencionado posteriormente, arilalquiloxi no sustituido, arilalquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Z mencionado posteriormente, un grupo heterocíclico no aromático, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloiloxi no aromático no sustituido, heterocicloiloxi no aromático sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Z mencionado posteriormente, heteroariloxi no sustituido, heteroariloxi sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes Z mencionado posteriormente, ciano, isociano, isocianato, tiocianato, isotiocianato, mercapto, alquiltio, alquilsulfonilo, carbamoilo sustituido o no sustituido, alquilcarbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, hidroxilo, carboxilo, halógeno, acilo, formiloxi, tioformilo, tiocarboxilo, ditiocarboxilo, tiocarbamilo, sulfino, sulfo, hidracino, azido, ureido, amidino, guanidino, ftalimido y oxo,

17. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R^c es $-(CR^{14a}R^{14b})_t-N(R^{15a})(R^{15b})$; R^{14a} y R^{14b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido o alquinilo sustituido o no sustituido, o R^{14a} y R^{14b} junto con el átomo de carbono al que están ligados forman un anillo de cicloalcano sustituido o no sustituido, un anillo de cicloalqueno sustituido o no sustituido o un anillo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido; t es un número entero de 2 a 4; y R^{15a} y R^{15b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, sulfonilo sustituido o sulfinilo sustituido; o $-(CR^{14a}R^{14b})_{t'}-C(=O)N(R^{15a})(R^{15b})$; R^{14a} y R^{14b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido o alquinilo sustituido o no sustituido, o R^{14a} y R^{14b} junto con el átomo de carbono al que están ligados forman un anillo de cicloalcano sustituido o no sustituido, un anillo de cicloalqueno sustituido o no sustituido o un anillo heterocíclico no aromático sustituido o no sustituido; t' es un número entero de 1 a 4; y R^{15a} y R^{15b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, sulfonilo sustituido o sulfinilo sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

18. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y 17, en el que R^c es un grupo de la fórmula:

[Fórmula química 5]



20 en donde R^{15a} , R^{15b} , $R^{15a'}$ y $R^{15b'}$ son como se definen en la reivindicación 17, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

19. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que n es 1, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

20. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que R^{4a} y R^{4b} son ambos átomos de hidrógeno, o R^{4a} y R^{4b} ligados al mismo átomo de carbono se toman juntos para formar oxo, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

21. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en el que n es 1, y R^{4a} y R^{4b} son ambos átomos de hidrógeno, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

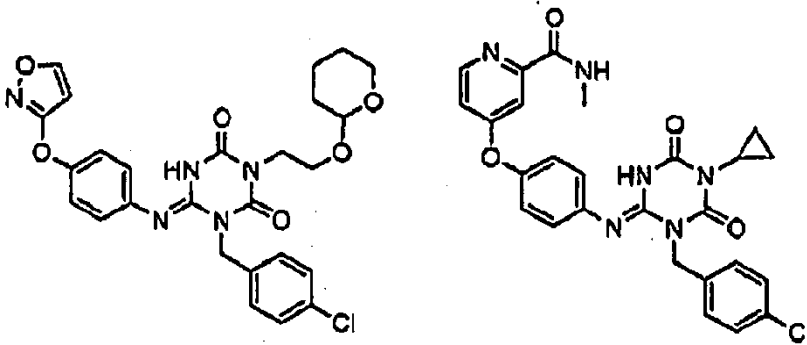
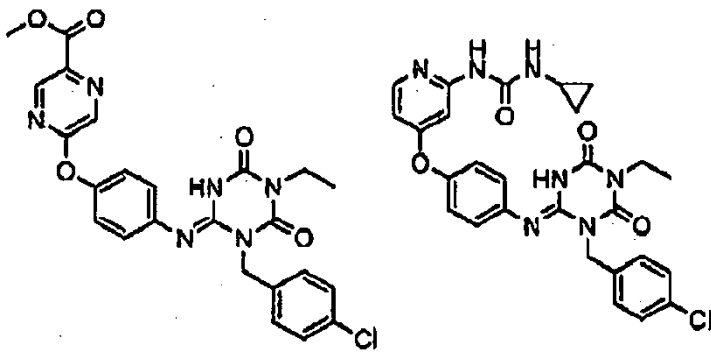
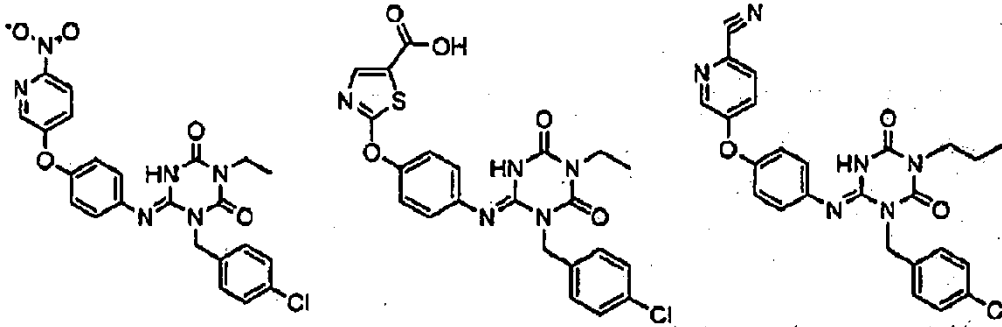
22. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en el que R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

23. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que R^2 es cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes C (Grupo de Sustituyentes C: halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo y alquilsililalquinilo), arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes C, o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del Grupo de Sustituyentes C, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

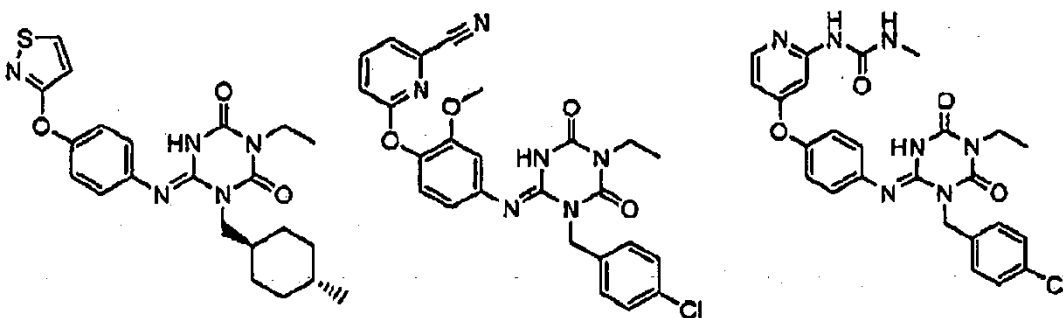
24. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que -X- es -N(R⁵)- y R⁵ es como se define en la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

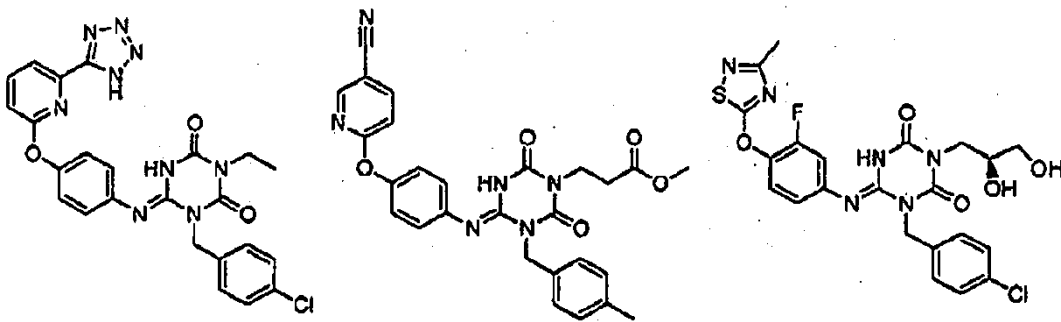
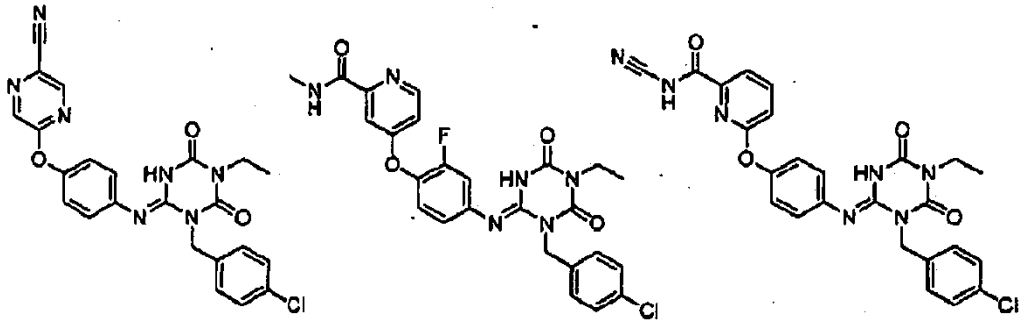
25. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en el que -X- es -NH-, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

5 26. El compuesto según la reivindicación 1, que es uno de los siguientes:



10





5 o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

27. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

28. La composición farmacéutica según la reivindicación 27, en el que la composición tiene un efecto antagonista para el receptor P2X₃ y/o P2X_{2/3}.

10 29. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para el uso en un método para tratar y/o prevenir una enfermedad relacionada con el receptor P2X₃ y/o P2X_{2/3}.