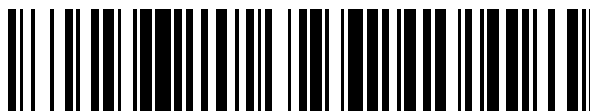


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 513**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2013 PCT/EP2013/070990**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014 WO14056953**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2013 E 13779766 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2906563**

54 Título: **Derivados pirrolo[3,2-d]pirimidínicos para el tratamiento de infecciones víricas y otras enfermedades**

30 Prioridad:

10.10.2012 EP 12187994

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

30.05.2018

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, County Cork, IE**

72 Inventor/es:

**MC GOWAN, DAVID CRAIG;
LAST, STEFAAN JULIEN;
PIETERS, SERGE MARIA ALOYSIUS;
EMBRECHTS, WERNER;
JONCKERS, TIM HUGO MARIA y
RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 670 513 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados pirrolo[3,2-d]pirimidínicos para el tratamiento de infecciones víricas y otras enfermedades

Esta invención se refiere a derivados pirrolo[3,2-d]pirimidínicos, a procesos para su preparación y a composiciones farmacéuticas.

5 La presente invención se refiere a derivados pirrolopirimidínicos, más específicamente a derivados pirrolo[3,2-d]pirimidínicos, que se pueden utilizar en el tratamiento de infecciones víricas, trastornos inmunitarios o inflamatorios, donde interviene la modulación o el agonismo de receptores de tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés). Los receptores de tipo Toll son proteínas transmembranales primarias que se caracterizan por un dominio extracelular rico en leucina y una extensión citoplásmica que contiene una región conservada. El sistema inmunitario innato puede reconocer patrones moleculares asociados con patógenos mediante estos TLR que se expresan en la superficie celular de ciertos tipos de células inmunitarias. El reconocimiento de patógenos externos activa la producción de citocinas y aumenta la cantidad de moléculas coestimuladoras en los fagocitos. Esto conlleva la modulación del comportamiento de los linfocitos T.

10 La mayoría de las especies de mamíferos tienen entre diez y quince tipos de receptores de tipo Toll. Se han identificado trece TLR (denominados simplemente TLR1-TLR13) en seres humanos y ratones conjuntamente, y se han encontrado formas equivalentes de muchos de ellos en otras especies de mamíferos. Sin embargo, los equivalentes de ciertos TLR que se encuentran en los seres humanos no están presentes en todos los mamíferos. Por ejemplo, un gen que codifica una proteína análoga a TLR10 en los seres humanos está presente en ratones, pero al parecer ha sido dañado en algún momento del pasado por un retrovirus. Por otro lado, los ratones expresan los TLR 11, 12 y 13, ninguno de los cuales está representado en los seres humanos. Otros mamíferos pueden expresar TLR que no se encuentren en los seres humanos. Otras especies que no sean mamíferos pueden tener TLR distintos a los de los mamíferos, como demuestra TLR14, que se encuentra en el pez globo Takifugu. Esto puede complicar el proceso de utilización de animales de experimentación como modelos de inmunidad humana.

15 Para consultar artículos de revisión sobre los receptores de tipo Toll, remítase a los siguientes artículos de revistas: Hoffmann, J.A., *Nature*, 426, págs. 33-38, 2003; Akira, S., Takeda, K. y Kaisho, T., *Annual Rev. Immunology*, 21, págs. 335-376, 2003; Ulevitch, R. J., *Nature Reviews: Immunology*, 4, págs. 512-520, 2004.

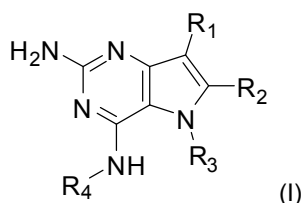
20 Previamente se han descrito compuestos que presentan actividad sobre los receptores de tipo Toll, tales como derivados heterocíclicos en WO2000006577, derivados de adenina en WO 98/01448 y WO 99/28321, y pirimidinas en WO 2009/067081.

25 En el tratamiento de ciertas infecciones víricas, se pueden administrar inyecciones regulares de interferón (IFN-alfa), como en el caso del virus de la hepatitis C (VHC), (Fried *et al.* Peginterferon-alfa plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection, *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82). Los inductores de IFN que son moléculas de bajo peso molecular que se pueden administrar oralmente ofrecen las ventajas potenciales de una inmunogenicidad reducida y comodidad de administración. Por lo tanto, los inductores de IFN novedosos son una nueva clase de fármacos potencialmente eficaces para el tratamiento de infecciones víricas. Para consultar un ejemplo de la bibliografía de un inductor de IFN que es una molécula de bajo peso molecular con un efecto antivírico, remítase a De Clercq, E.; Descamps, J.; De Somer, P. *Science* 1978, 200, 563-565.

30 El interferón alfa también se administra a los pacientes combinado con otros fármacos en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer (*Eur. J. Cancer* (46) págs. 2849-57 y *Cancer Res.* 1992 (52) pág. 1056). Los agonistas de TLR 7/8 también son de interés como adyuvantes de vacunas debido a su capacidad para inducir una respuesta pronunciada de Th1 (*Hum. Vaccines*, 2009 (5), 381-394).

35 Sin embargo, se requiere disponer con urgencia de moduladores de receptores de tipo Toll novedosos que presenten una selectividad preferida y un perfil de seguridad mejorado en comparación con los compuestos de la técnica anterior.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



y una de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, donde

R₁ es H, flúor o metilo;

R₂ es H, halógeno o alquilo C₁₋₃;

R₃ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre ariloxi, halógeno, arilo, alquilamino, dialquilamino, heterocicloalquilo, cicloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, ácido carboxílico, éster carboxílico, amida carboxílica, nitrilo o alcoxi C₁₋₆; o

- 5 R₃ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alqueno C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇; o

R₃ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido además con arilo;

R₄ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido además con alquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido además con alquilo C₁₋₆;

- 10 con la condición de que se excluya la 2-amino-4-(*N*-butilamino)-5-(alfametilbencil)pirrolo[3,2-*d*]pirimidina.

Los compuestos preferidos son aquellos de fórmula (I) donde R₃ es un grupo alquilo C₁₋₃ sustituido con un arilo (sustituido o no sustituido), y R₁, R₂ y R₄ se describen como se ha indicado anteriormente.

En una segunda realización, se encuentran los compuestos de fórmula (I) donde R₃ y R₄ son un alquilo C₁₋₃ sustituido con un arilo, opcionalmente sustituido además como se ha descrito anteriormente.

- 15 En otras realizaciones, se encuentran los compuestos de fórmula (I) donde R₁ es hidrógeno, R₂ es flúor y R₃ y R₄ se describen como se ha indicado anteriormente.

Otras realizaciones preferidas son aquellas de fórmula (I) donde R₁ es flúor, R₂ es hidrógeno y R₃ y R₄ se describen como se ha indicado anteriormente.

- 20 Los compuestos, según se enumeran en las Tablas I y II, con los siguientes números # 89, 94, 101, 144, 154, 156, 175, 192, 209, 213 y 215 son de especial interés debido a sus propiedades de acuerdo con la invención que se describe en la presente.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables presentan actividad como agentes farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad de los receptores de tipo Toll (especialmente TLR7 y/o TLR8).

- 25 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Además, un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables se puede utilizar como un medicamento.

- 30 Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, o dicha composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables se puede utilizar según corresponda en el tratamiento de cualquier trastorno en el que intervenga la modulación de TLR7 y/o TLR8.

- 35 El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alqueno" se refiere a un alquilo según se ha definido anteriormente constituido por al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono.

- 40 El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico que contiene el número especificado de átomos de carbono.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo (cadena de carbono e hidrógeno) unido mediante un enlace sencillo a oxígeno como, por ejemplo, un grupo metoxi o un grupo etoxi.

- 45 El término "arilo" se refiere a una estructura anular aromática que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en particular entre N y O. Dicha estructura anular aromática puede tener 5, 6 o 7 átomos anulares. En particular, dicha estructura anular aromática puede tener 5 o 6 átomos anulares. Dicha estructura anular aromática también puede estar fusionada con otro anillo arílico para proporcionar una estructura bicíclica (los ejemplos incluyen, sin carácter limitante: quinolina, isoquinolina, quinazolina, benzoxazol).

El término "ariloxi" se refiere a una estructura anular aromática. Dicho grupo aromático está unido mediante un enlace sencillo a oxígeno (p. ej., fenoxi).

El término "alqueno" se refiere a una cadena hidrocarbonada insaturada que contiene el número especificado de átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono.

- 5 El término "heterociclo" se refiere a moléculas que están saturadas o parcialmente saturadas e incluye tetrahidrofurano, dioxano u otros éteres cíclicos. Los heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, por ejemplo, azetidina, morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina y similares. Otros heterociclos incluyen, por ejemplo, tiomorfolina, dioxolinilo y sulfonas cíclicas.

- 10 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sus sales de adición de ácido y de base. Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales atóxicas. Las sales de adición de base adecuadas se forman a partir de bases que forman sales atóxicas.

Los compuestos de la invención también pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" se utiliza en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol.

- 15 El término "polimorfo" se refiere a la capacidad del compuesto de la invención de existir en más de una forma o estructura cristalina.

- 20 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como productos amorfos o cristalinos. Se pueden obtener, por ejemplo, como masas compactas sólidas, polvos o películas mediante métodos tales como la precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Se pueden administrar solos o combinados con uno o más compuestos de la invención diferentes o combinados con uno o más fármacos diferentes. En general, se administrarán como una formulación asociada con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se utiliza en la presente para describir cualquier ingrediente que no sea el o los compuestos de la invención. La selección del excipiente depende en gran medida de factores tales como la vía particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma farmacéutica.

- 25 Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de estos se pueden formular en varias formas farmacéuticas con el fin de poderlos administrar. Como composiciones adecuadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos por vía sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo, en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho portador una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado que se desee para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran convenientemente en una forma farmacéutica unitaria adecuada, por ejemplo, para la administración oral, rectal o percutánea. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en una forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su administración sencilla, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más convenientes, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. También se incluyen los preparados en forma sólida que se pueden convertir, poco antes de su uso, en formas líquidas. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde los aditivos no provocan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual, como una pomada. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por inhalación o insuflación mediante métodos y formulaciones empleados en la técnica para la administración por esta vía. De este modo, en general los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en forma de una solución, una suspensión o un polvo seco.

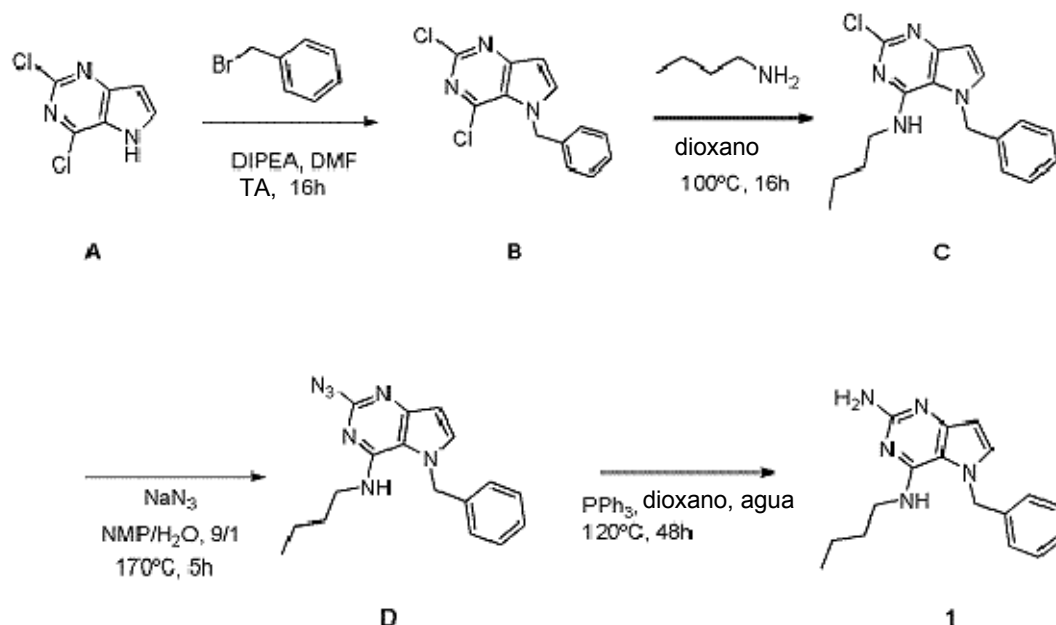
- 30 Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a la uniformidad de la dosis y a que se pueden administrar fácilmente. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociada con el portador farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de dichas formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de estos.

Los expertos en el tratamiento de enfermedades infecciosas serán capaces de determinar la cantidad eficaz a partir de los resultados de las pruebas que se presentan posteriormente en la presente. En general, se considera que una cantidad diaria eficaz sería de 0.01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de 0.1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Podría resultar adecuado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis en intervalos adecuados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, que contengan de 1 a 1000 mg y, en particular, de 5 a 200 mg de principio activo por forma farmacéutica unitaria.

La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular, así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que la cantidad eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, los intervalos de la cantidad eficaz que se han mencionado anteriormente son solamente orientativos y no se pretende que limiten el alcance ni el uso de la invención de ningún modo.

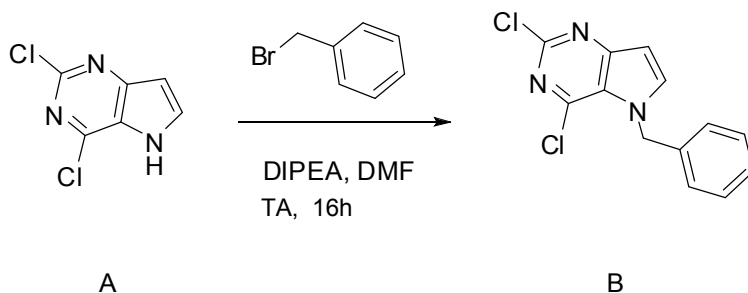
Sección experimental

Esquema 1. Esquema de reacción global



Los compuestos de tipo **A** del esquema 1 se pueden alquilar con bromuros de bencilo utilizando un disolvente polar aprótico, por ejemplo, DMF. La reacción de haluros de alquilo con el intermedio **A** requiere una base más fuerte (p. ej., carbonato de cesio) y posiblemente un tiempo de reacción más prolongado y/o una temperatura más elevada. El desplazamiento del cloro en el intermedio **B** con una amina para formar los compuestos de tipo **C** puede requerir un calentamiento adicional o un tiempo de reacción prolongado tal y como se observa con los aminoalcoholes (para la preparación de aminoalcoholes, remítase a WO2009067081 y WO2008147697). El desplazamiento del cloro en el intermedio **B** con una amina también puede tener lugar a temperatura ambiente en un disolvente polar (p. ej., DMF o acetonitrilo). Se pueden utilizar varias bases para fomentar la reacción de **B** a **C** que incluyen, sin carácter limitante, las siguientes: trietilamina, diisopropilamina, carbonato de cesio, carbonato de potasio o hidruro de sodio. La reducción del grupo azido en los compuestos representados por el intermedio **D** anteriormente también se puede llevar a cabo con Pd/C en una atmósfera de hidrógeno. Los intermedios **B**, **C** y **D** que contienen flúor se pueden sustituir siguiendo los mismos protocolos que los de los análogos no sustituidos, de este modo, los esquemas de reacción descritos se aplican a ambos tipos de compuestos.

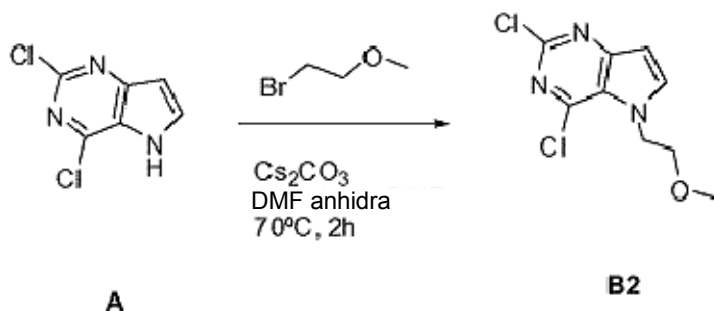
Preparación del intermedio **B**



- 5 En un vial de 50 mL, se introdujeron 2,4-dicloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina [CAS 63200-54-4] (1 g, 5.319 mmol), DMF (10 mL), DIPEA (2.75 mL, 16 mmol) y bromuro de bencilo (0.7 mL, 5.85 mmol). El vial se selló y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se eliminaron los disolventes a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta acetato de etilo. Se agruparon las mejores fracciones y se eliminaron los disolventes a presión reducida para obtener **B**.

LC-MS (M+H) m/z = 278

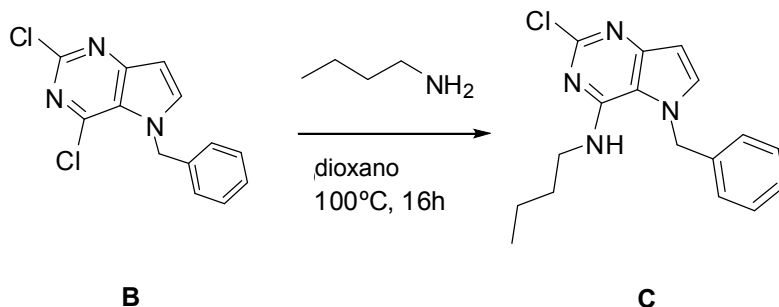
Preparación del intermedio **B2**



- 10 En un vial de 50 mL dotado de una barra agitadora magnética, se introdujeron **A** (50 mg, 0.27 mmol), DMF anhidra (1 mL), carbonato de cesio (0.259 g, 0.8 mmol) y a continuación éter 2-bromoetil metílico (0.03 mL, 0.29 mmol). El recipiente se selló y se permitió que la reacción se agitara a 70 °C durante 2 horas. Se eliminaron los disolventes a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta acetato de etilo. Se agruparon las mejores fracciones y se eliminaron los disolventes a presión reducida para obtener **B2**.
- 15

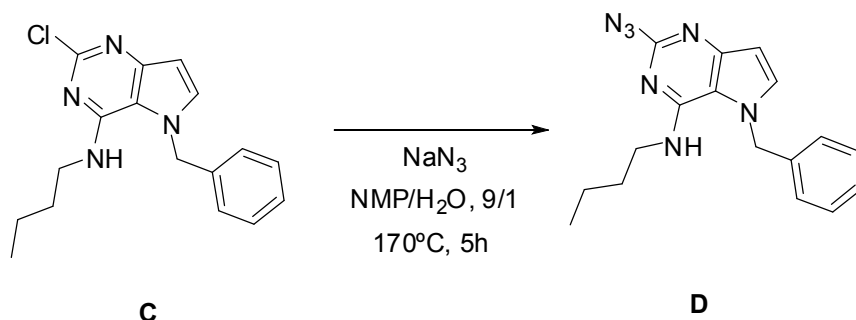
LC-MS (M+H) m/z = 246

Preparación del intermedio **C**



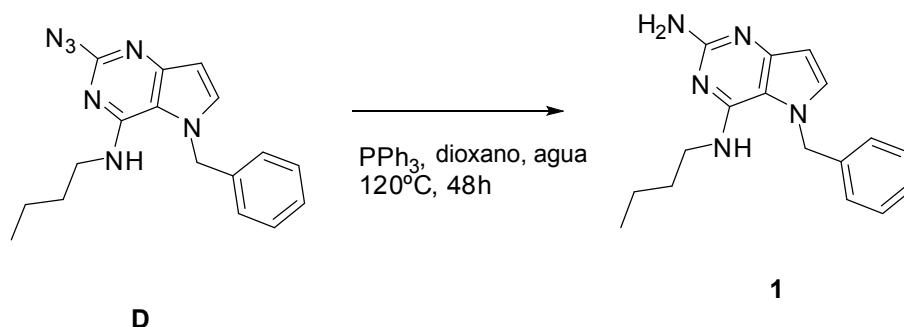
- 20 En un matraz de fondo redondo de 50 mL dotado de una barra agitadora magnética, se introdujeron **B** (1.4 g, 5.03 mmol), *n*-butilamina (0.59 mL, 6.04 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL). Se dotó el matraz de un condensador de reflujo y se permitió que se calentara con agitación a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminaron los disolventes a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta acetato de etilo. Se agruparon las mejores fracciones y se eliminaron los disolventes a presión reducida para obtener **C**.

- 25 LC-MS (M+H) m/z = 315

Preparación del intermedio **D**

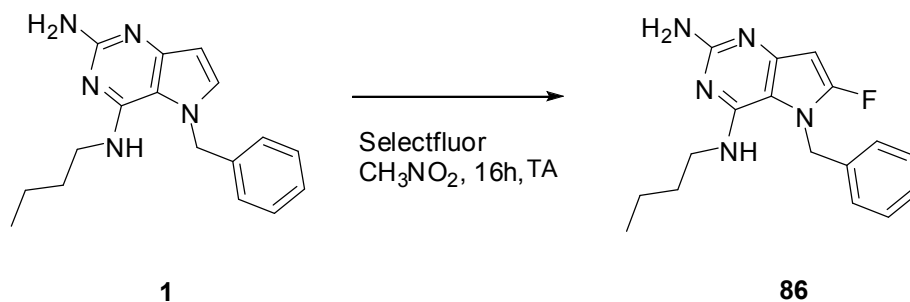
5 En un vial de vidrio dotado de una barra agitadora magnética, se introdujeron **C** (1 g, 3.18 mmol), azida sódica (0.62 g, 9.53 mmol) y NMP:agua (9:1, 4 mL). El vial de vidrio se selló y la mezcla se calentó con agitación hasta 170 °C durante 5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (5 x 15 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se eliminaron los sólidos por filtración y los disolventes del filtrado se eliminaron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta acetato de etilo. Se combinaron las mejores fracciones y se eliminaron los disolventes a presión reducida para obtener **D**.

10 LC-MS (M+H) m/z = 322

Preparación de **1**

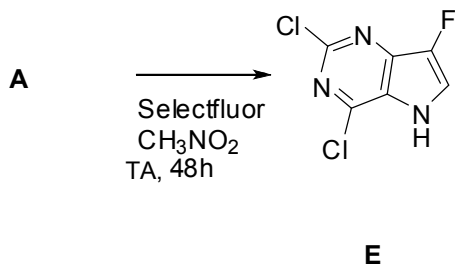
15 En un vial de vidrio dotado de una barra agitadora magnética, se introdujeron **D** (100 mg, 0.311 mmol), 1,4-dioxano (4 mL), agua (1 mL) y trifetilfosfina (245 mg, 0.93 mmol). El vial de vidrio se selló y la mezcla se calentó con agitación hasta 120 °C durante 48 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminaron los disolventes a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde diclorometano hasta un 10% de metanol en diclorometano. Se agruparon las mejores fracciones y se eliminaron los disolventes a presión reducida para obtener **1**.

LC-MS (M+H) m/z = 296

20 Preparación de **86**

25 En un vial de vidrio dotado de una barra agitadora magnética, se introdujeron **1** (110 mg, 0.372 mmol), nitrometano (1.5 mL) y Selectfluor (198 mg, 0.56 mmol). El vial de vidrio se selló y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminaron los disolventes a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa. Se agruparon las mejores fracciones y se eliminaron los disolventes a presión reducida para obtener **86**.

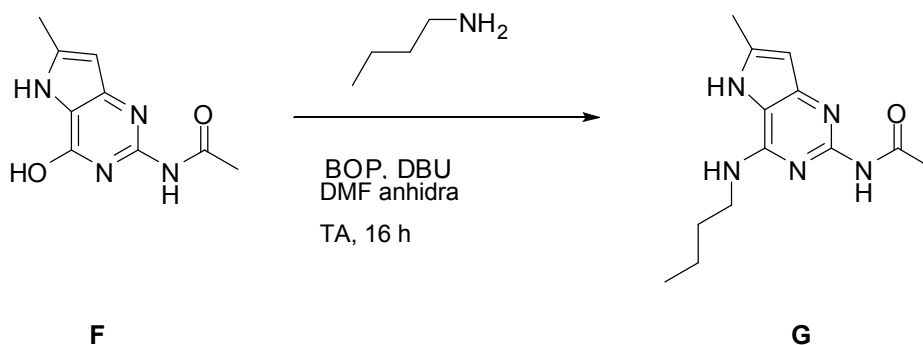
Preparación del intermedio **E**



- 5 En un vial de vidrio dotado de una barra agitadora magnética, se introdujeron **A** (600 mg, 3.19 mmol), nitrometano (10 mL) y Selectfluor (5.67 g, 16 mmol). El vial de vidrio se selló y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió NaHCO₃ (sat. ac., 10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las fases orgánicas se agruparon, se secaron con sulfato de magnesio, se eliminaron los sólidos por filtración y el disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida para obtener **E** crudo, que se utilizó como tal en el siguiente paso.

LC-MS (M+H) m/z = 206

Preparación del intermedio **G**



- 10 Paso 1.

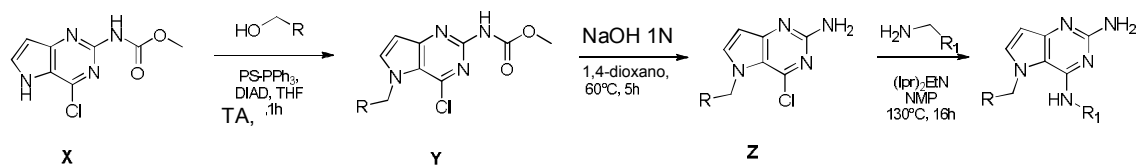
El intermedio **F** se preparó de acuerdo con el método utilizado para preparar el compuesto 9 en el esquema 3 de la página 44 de WO201006025. Con la excepción de que se empleó el grupo acetilo en lugar del grupo trimetilacetilo.

Paso 2. Preparación del intermedio **G**

- 15 En un vial de vidrio de 50 mL dotado de una barra agitadora magnética, se introdujeron **F** (200 mg, 0.97 mmol), DMF anhidra (5 mL), DBU (0.435 mL, 2.91 mmol) y BOP (536 mg, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se convirtió en una solución después de agitar durante varios minutos, a continuación se añadió *n*-butilamina (0.48 mL, 4.85 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa.

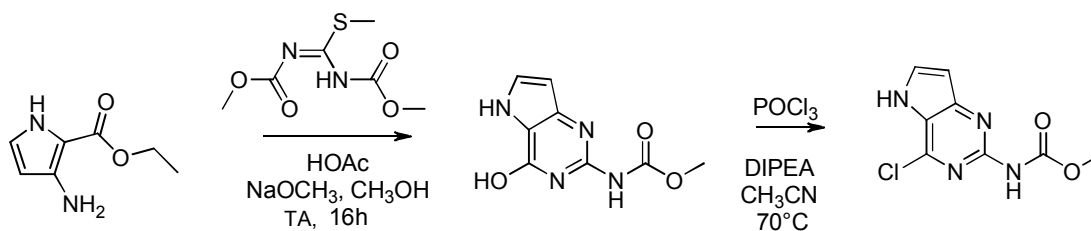
- 20 LC-MS (M+H) m/z = 262

Esquema 2. Esquema de reacción global



- 25 Procedimiento general. Los compuestos de tipo **X** del esquema 2 se pueden funcionalizar con alcoholes utilizando las condiciones de Mitsunobu en un disolvente polar aprótico, por ejemplo, THF. La escisión del carbamato de metilo se llevó a cabo en condiciones básicas en 1,4-dioxano para formar el intermedio **Z**. El desplazamiento del cloro en el intermedio **Z** se llevó a cabo con una amina y una base (p. ej., NaH) en un disolvente polar (p. ej., NMP) para formar los compuestos de fórmula (I).

Preparación del intermedio **X**

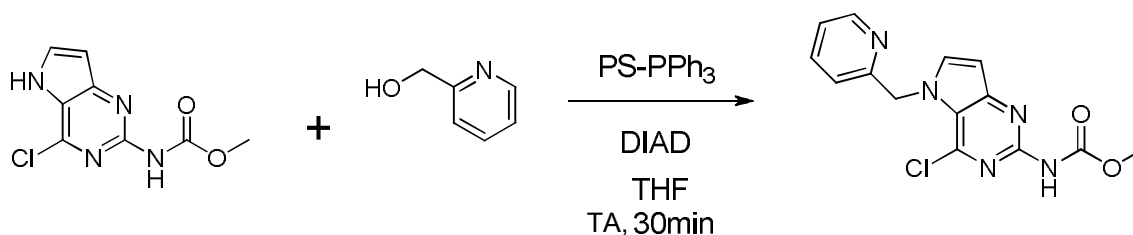


X Se repartió

5 clorhidrato de 3-amino-2-etoxicarbonilpirrol (25.8 g, 135.3 mmol) entre diclorometano y NaHCO_3 sat., se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (500 mL) junto con 1,3-bis(metoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (32.1 g, 156 mmol) y ácido acético (39 mL, 677 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Apareció un precipitado y se continuó agitando durante toda la noche. Se añadió metóxido de sodio (73.1 g, 1353 mmol). Se observó un proceso exotérmico y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción hasta 5 mediante la adición de ácido acético y el precipitado se separó por filtración y se lavó disgregándolo con agua (2 x 350 mL), acetonitrilo (1 x 350 mL) y éter diisopropílico (1 x 350 mL). El *N*-(4-hidroxi-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2-il)carbamato de metilo obtenido se secó en el horno.

10 Se dispensó *N*-(4-hidroxi-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-2-il)carbamato de metilo (25 g, 120 mmol) en acetonitrilo (350 mL) en un matraz de múltiples bocas de 500 mL a temperatura ambiente. Se añadió POCl_3 (22.1 mL, 238.2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C a la vez que se agitaba con un agitador mecánico suspendido (300 rpm). Se añadió base de Hunig (41.4 mL, 240.2 mmol) gota a gota con una bomba para jeringas con una tasa de flujo de 0.2 mL/min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre una solución agitada de acetato de sodio (78.8 g, 961 mmol) en agua (500 mL) a 45 °C. Se evaporaron los componentes orgánicos y el líquido remanente se agitó y se enfrió en un baño de hielo. El sólido formado se aisló por filtración, se lavó con acetonitrilo y se lavó disgregándolo con éter diisopropílico para obtener el intermedio **X** como un sólido, el cual se secó al vacío.

Preparación del intermedio **Y**

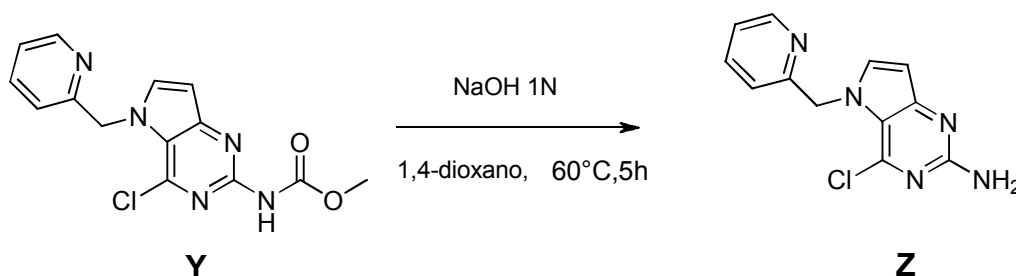


20 **X**

Y

A una suspensión del intermedio **X** (5 g, 22 mmol), 2-piridinometanol (2.6 mL, 26.5 mmol) y trifetilfosfina unida a poliestireno (18.4 g, 55.2 mmol) en THF anhidro (153 mL), se añadió DIAD (6.9 mL, 33 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, a continuación se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano:metanol desde 100:0 hasta 90:10. Se recogieron las fracciones del producto y se concentraron a presión reducida. El producto se recrystalizó en acetonitrilo, se aisló por filtración y se secó al vacío para obtener **Y** como un sólido blanco.

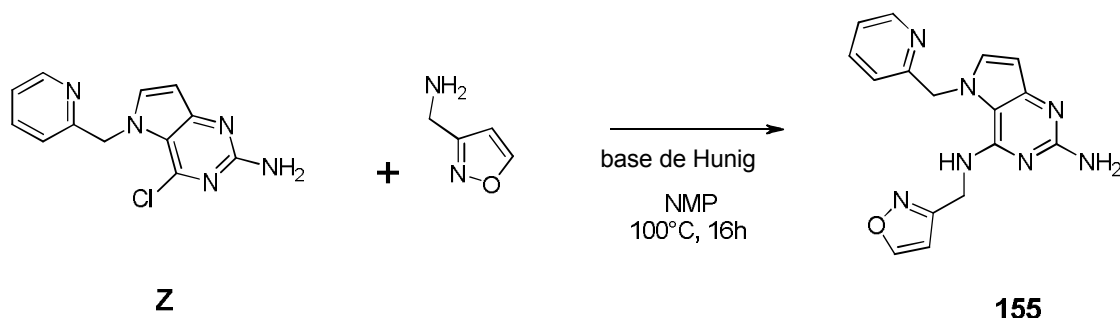
Preparación del intermedio **Z**



Y

Z

30 Se disolvió **Y** (4.5 g, 14.2 mmol) en 1,4-dioxano (68 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL y se añadió NaOH 1 N (34 mL). La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con agua y el precipitado se aisló por filtración y se secó para obtener **Z**. El producto se utilizó como tal en el siguiente paso.

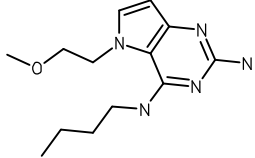
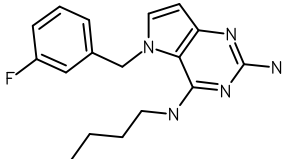
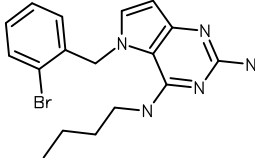
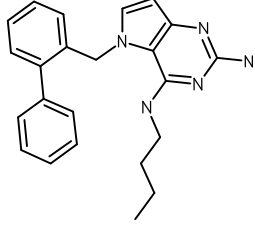
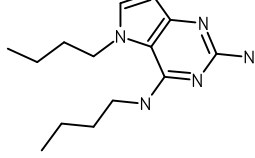


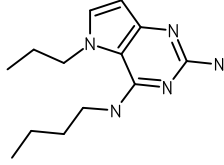
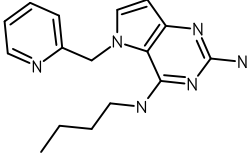
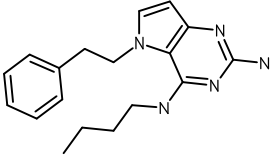
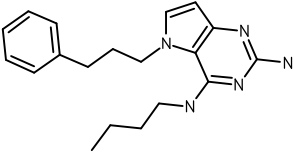
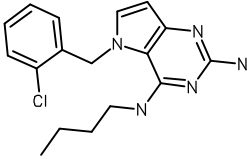
5 Se disolvieron **Z** (175 mg, 0.67 mmol), clorhidrato de isoxazol-3-ilmetilamina (136 mg, 1.0 mmol) y diisopropiletilamina (173 mg, 1.3 mmol) en NMP (2.4 mL) en un vial de vidrio de 7 mL. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h y a continuación se enfrió y se concentró al vacío. Se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200 g, 5 cm; fase móvil: solución de NH₄OAc al 0.25% en agua, metanol) y las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron al vacío. El producto se lavó disgregándolo en acetonitrilo, se aisló por filtración y se secó al vacío para obtener **155** como un sólido blanco.

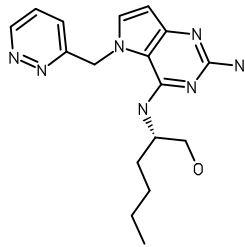
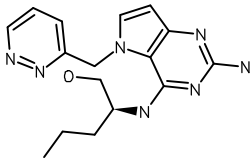
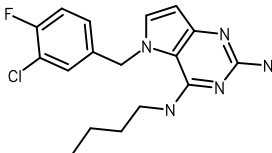
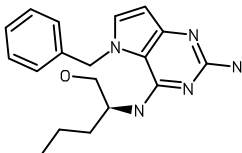
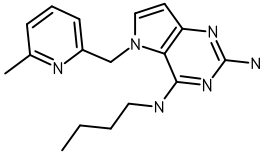
Tabla 1. Compuestos de fórmula (I) y sus datos analíticos correspondientes.

10 Los compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en la sección experimental. *R indica un enantiómero puro de configuración desconocida, representado en la configuración R. *S indica un enantiómero puro de configuración desconocida, representado en la configuración S.

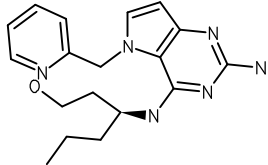
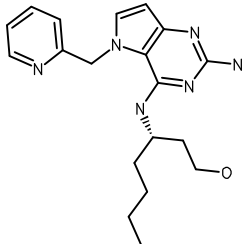
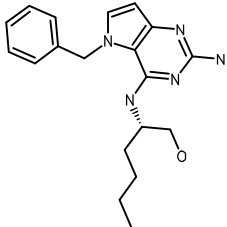
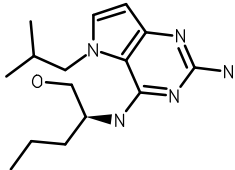
#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
1		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.77 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 0.98 - 1.11 (m, 2 H), 1.33 (dt, J=14.5, 7.2 Hz, 2 H), 3.25 - 3.30 (m, 2 H), 5.23 (s, 2 H), 5.48 (s, 6 2 H), 5.75 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 5.98 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 7.19 - 7.35 (m, 4 H)	B, 0.88	296
2		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.76 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.07 (dc, J=14.9, 7.3 Hz, 2 H), 1.23 - 1.35 (m, 2 H), 3.31 (td, J=6.8, 5.6 Hz, 2 H), 4.90 (t, J=4.9 Hz, 1 H), 5.12 (s. a., 2 H), 5.31 (s, 2 H), 6.21 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 6.71 - 6.79 (m, 1 H), 6.86 - 6.94 (m, 3 H), 6.97 - 7.05 (m, 2 H), 7.06 - 7.14 (m, 1 H), 7.20 - 7.27 (m, 1 H), 7.27 - 7.36 (m, 2 H)	A, 2.82	388
3		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 0.96 - 1.09 (m, 2 H), 1.28 - 1.41 (m, 2 H), 3.25 - 3.33 (m, 2 H), 5.55 (s, 4 H), 5.85 (dd, J=9.7, 2.6 Hz, 1 H), 5.98 (t, J=5.0 Hz, 1 H), 6.08 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.11 (td, J=8.5, 3.1 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J=8.8, 5.3 Hz, 1 H)	A, 2.49	393

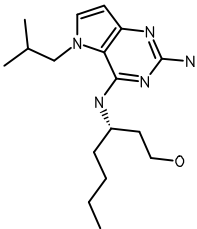
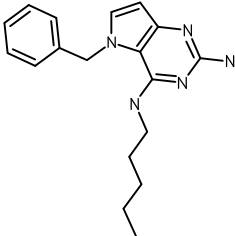
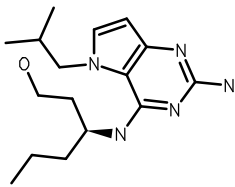
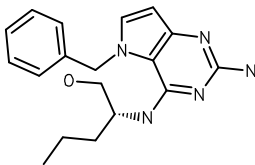
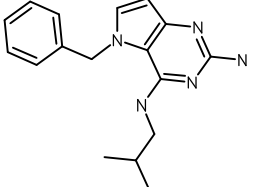
#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
4		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.91 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.30 - 1.44 (m, 2 H), 1.49 - 1.61 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.43 (td, J=7.1, 5.3 Hz, 2 H), 3.69 - 3.77 (m, 2 H), 4.20 - 4.29 (m, 2 H), 5.73 (s. a., 1 H), 6.20 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=3.2 Hz, 1 H), 7.11 (s. a., 1 H)	A, 1.95	264
5		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.74 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 0.90 - 1.07 (m, 2 H), 1.11 - 1.17 (m, 2 H), 3.18 - 3.28 (m, 2 H), 4.40 (s. a., 1 H), 4.94 (s. a., 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.23 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.79 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 6.94 - 7.03 (m, 2 H), 7.30 (td, J=8.0, 5.8 Hz, 1 H)	A, 2.29	314
6		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.72 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 0.88 - 1.03 (m, 2 H), 1.14 - 1.27 (m, 2 H), 3.24 (td, J=6.7, 5.3 Hz, 2 H), 4.29 (s. a., 1 H), 4.89 (s. a., 2 H), 5.33 (s, 2 H), 6.24 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 6.46 - 6.53 (m, 1 H), 6.99 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.10 - 7.22 (m, 2 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H)	A, 2.47	375
7		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.74 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 0.86 - 1.01 (m, 2 H), 1.06 - 1.18 (m, 2 H), 3.12 - 3.22 (m, 2 H), 4.31 (t, J=5.0 Hz, 1 H), 5.18 (s. a., 2 H), 5.19 - 5.24 (m, 2 H), 6.20 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.21 - 7.47 (m, 8 H)	A, 2.78	372
8		¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 0.93 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.06 - 1.27 (m, 2 H), 1.27 - 1.44 (m, 2 H), 1.50 - 1.66 (m, 4 H), 3.44 - 3.54 (m, 2 H), 4.28 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 5.99 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 6.17 (s. a., 2 H), 6.79 (s. a., 1 H), 7.28 (d, J=2.9 Hz, 1 H)	A, 2.28	262

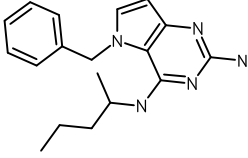
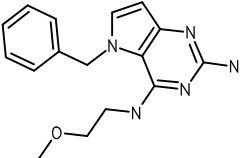
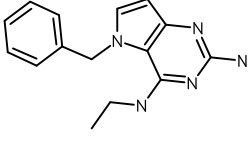
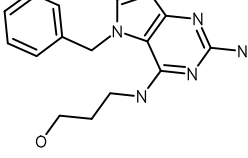
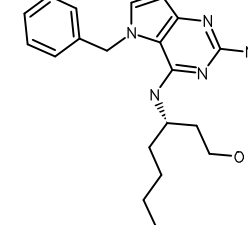
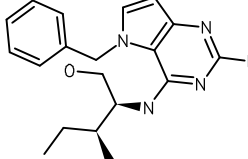
#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
9		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.86 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 0.91 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.36 (dc, J=15.0, 7.4 Hz, 2 H), 1.52 - 1.65 (m, 2 H), 1.76 (sext., J=7.3 Hz, 2 H), 3.52 (td, J=7.1, 5.6 Hz, 2 H), 4.07 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 5.17 - 5.30 (m, 1 H), 5.52 (s. a., 2 H), 6.09 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=3.0 Hz, 1 H)	A, 2.06	248
10		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.92 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.38 (dc, J=15.0, 7.3 Hz, 2 H), 1.56 - 1.68 (m, 2 H), 3.49 (td, J=7.1, 5.1 Hz, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 5.78 (s. a., 2 H), 6.18 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.06 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 1 H), 7.34 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.74 (td, J=7.7, 1.7 Hz, 1 H), 8.48 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.58 (s. a., 1 H)	A, 2.14	297
11		¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.39 (dc, J=14.9, 7.4 Hz, 2 H), 1.63 (quint., J=7.3 Hz, 2 H), 2.90 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 3.46 - 3.55 (m, 2 H), 4.55 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 5.94 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 6.33 (s. a., 2 H), 6.97 (s. a., 1 H), 7.02 - 7.12 (m, 3 H), 7.16 - 7.29 (m, 3 H)	A, 2.42	310
12		¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.90 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.34 (dc, J=14.9, 7.3 Hz, 2 H), 1.57 (quint., J=7.3 Hz, 2 H), 1.91 (quint., J=7.5 Hz, 2 H), 2.41 - 2.48 (m, 2 H), 3.41 - 3.49 (m, 2 H), 4.29 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 5.57 (s, 2 H), 5.94 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 6.32 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 7.10 - 7.22 (m, 4 H), 7.22 - 7.31 (m, 2 H)	A, 2.6	324
13		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.81 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.06 (dc, J=14.9, 7.3 Hz, 2 H), 1.22 - 1.35 (m, 2 H), 3.32 (td, J=6.7, 5.4 Hz, 2 H), 4.20 (s. a., 1 H), 4.51 (s. a., 2 H), 5.44 (s, 2 H), 6.31 (d, J=3.2 Hz, 1 H), 6.63 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.16 - 7.25 (m, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 1 H), 7.47 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1 H)	A, 2.47	330

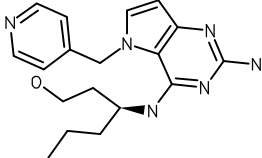
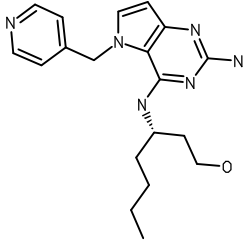
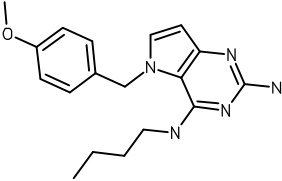
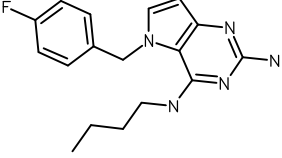
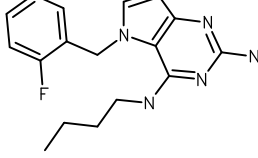
#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
14		¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) ppm 0.89 (t, J=6.9 Hz, 3 H), 1.20 - 1.27 (m, 1 H), 1.28 - 1.41 (m, 4 H), 1.64 (c, J=7.0 Hz, 2 H), 3.61 (dd, J=11.2, 6.9 Hz, 1 H), 3.77 (dd, J=11.0, 2.8 Hz, 1 H), 4.24 (td, J=6.9, 2.8 Hz, 1 H), 4.57 (s. a., 2 H), 5.48 - 5.68 (m, 2 H), 6.21 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=8.5, 1.3 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J=8.4, 4.9 Hz, 1 H), 9.16 (dd, J=5.0, 1.3 Hz, 1 H)	B, 0.63	342
15		¹ H RMN (400 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄) δ ppm 0.88 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.13 - 1.32 (m, 3 H), 1.46 - 1.69 (m, 3 H), 2.39 (t, J=6.8 Hz, 1 H), 3.61 (d, J=5.5 Hz, 2 H), 4.31 (dd, J=8.8, 5.0 Hz, 1 H), 5.62 - 5.87 (m, 2 H), 6.13 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J=8.5, 5.0 Hz, 1 H), 9.14 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1 H)	B, 0.55	328
16		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.77 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.02 (dc, J=14.9, 7.3 Hz, 2 H), 1.15 - 1.29 (m, 2 H), 3.25 (td, J=6.8, 5.4 Hz, 2 H), 4.08 - 4.22 (m, 1 H), 4.42 (s. a., 2 H), 5.23 (s, 2 H), 6.20 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 6.83 (ddd, J=8.5, 4.3, 2.2 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.04 - 7.12 (m, 2 H)	A, 2.5	348
17		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.69 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 0.80 - 0.93 (m, 2 H), 1.05 - 1.17 (m, 1 H), 1.34 - 1.45 (m, 1 H), 3.24 (s. a., 2 H), 4.06 - 4.16 (m, 1 H), 4.63 (s. a., 1 H), 5.03 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 5.40 - 5.57 (m, 2 H), 5.99 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 7.22 - 7.35 (m, 3 H), 7.36 (d, J=2.9 Hz, 1 H)	B, 0.79	326
18		¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.89 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.18 - 1.39 (m, 2 H), 1.45 - 1.63 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 3.36 - 3.46 (m, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 5.96 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.28 (t, J=5.2 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.71 (t, J=7.7 Hz, 1 H)	A, 1.68	311

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
19		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.99 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.26 - 1.43 (m, 2 H), 1.45 (d, J=6.3 Hz, 6 H), 1.67 (quint., J=7.3 Hz, 2 H), 3.54 - 3.63 (m, 2 H), 4.95 (dt, J=12.9, 6.4 Hz, 1 H), 6.18 (d, J=3.2 Hz, 1 H), 6.73 (s. a., 2 H), 7.29 (s. a., 1 H), 7.57 (d, J=3.2 Hz, 1 H)	A, 1.51	248
20		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.89 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.27 (dc, J=14.9, 7.4 Hz, 2 H), 1.51 (quint., J=7.2 Hz, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 3.26 - 3.44 (m, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 5.51 (s, 2 H), 5.83 - 5.87 (m, 1 H), 5.97 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 6.11 (t, J=5.3 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=3.0 Hz, 1 H)	A, 1.45	301
21		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.70 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 0.82 - 0.98 (m, 2 H), 1.17 - 1.36 (m, 2 H), 1.37 - 1.48 (m, 1 H), 1.51 - 1.63 (m, 1 H), 3.21 - 6.31 (m, 2 H), 4.17 - 4.29 (m, 1 H), 4.49 (s. a., 1 H), 5.24 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 5.41 - 5.58 (m, 2 H), 6.00 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.20 - 7.27 (m, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 7.36 (d, J=3.0 Hz, 1 H)	B, 0.83	340
22		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.87 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.15 - 1.32 (m, 2 H), 1.45 - 1.59 (m, 1 H), 1.64 (td, J=8.0, 5.0 Hz, 1 H), 3.50 - 3.54 (m, 2 H), 3.72 - 3.79 (m, 1 H), 4.35 (td, J=8.5, 4.8 Hz, 1 H), 5.45 - 5.64 (m, 2 H), 6.14 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 6.77 (s. a., 2 H), 7.43 (ddd, J=7.7, 4.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.91 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1 H), 8.42 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.50 - 8.58 (m, 1 H)	B, 0.69	327
23		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.67 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.25 (sext., J=7.3 Hz, 2 H), 3.24 (td, J=7.0, 5.4 Hz, 2 H), 4.65 (s. a., 1 H), 5.16 (s. a., 2 H), 5.39 (s, 2 H), 6.30 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.03 - 7.13 (m, 3 H), 7.32 - 7.47 (m, 3 H)	A, 2.15	282

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
24		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.82 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 1.13 - 1.24 (m, 2 H) 1.43 - 1.54 (m, 2 H) 1.55 - 1.76 (m, 2 H) 3.38 - 3.46 (m, 2 H) 4.28 - 4.37 (m, 1 H) 4.47 (s. a., 1 H) 5.35 (s, 2 H) 5.43 - 5.51 (m, 2 H) 5.97 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.37 (ddd, J=7.53, 5.02, 1.00 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 7.84 (td, J=7.65, 1.76 Hz, 1 H) 8.53 (dt, J=4.00, 0.80 Hz, 1 H)	B, 0.71	341
25		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.74 - 0.85 (m, 3 H) 1.09 - 1.18 (m, 2 H) 1.18 - 1.30 (m, 2 H) 1.40 - 1.56 (m, 2 H) 1.56 - 1.65 (m, 1 H) 1.65 - 1.76 (m, 1 H) 3.34 - 3.45 (m, 2 H) 4.24 - 4.34 (m, 1 H) 4.47 (s. a., 1 H) 5.22 (s, 2 H) 5.39 - 5.53 (m, 2 H) 5.96 (d, J=2.76 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.37 (ddd, J=7.53, 4.89, 1.13 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 7.83 (td, J=7.72, 1.88 Hz, 1 H) 8.50 - 8.55 (m, 1 H)	B, 0.8	355
26		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.73 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 0.77 - 0.93 (m, 2 H), 1.01 - 1.19 (m, 3 H), 1.38 - 1.51 (m, 1 H), 3.23 - 3.30 (m, 2 H), 4.04 - 6 4.17 (m, 1 H), 4.66 (s. a., 1 H), 5.12 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 5.40 - 5.60 (m, 2 H), 6.01 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 6.95 - 7.03 (m, 2 H), 7.22 - 7.35 (m, 3 H), 7.38 (d, J=3.0 Hz, 1 H)	B, 0.86	340
27		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.74 (d, J=6.52 Hz, 3 H) 0.82 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.92 (t, J=7.28 Hz, 3 H) 1.30 - 1.46 (m, 2 H) 1.50 - 1.69 (m, 2 H) 1.87 - 2.01 (m, 1 H) 3.43 - 3.58 (m, 2 H) 3.88 (dd, J=14.68, 8.16 Hz, 1 H) 4.12 (dd, J=14.56, 6.53 Hz, 1 H) 4.28 (m, J=8.40, 3.90 Hz, 1 H) 4.79 (s. a., 1 H) 5.22 (s, 2 H) 5.41 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 5.89 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=3.01 Hz, 1 H)	B, 0.76	292

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
28		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.69 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 0.79 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 0.82 - 0.91 (m, 3 H), 1.20 - 1.39 (m, 4 H), 1.49 - 1.65 (m, 2 H), 1.66 - 6 1.79 (m, 2 H), 1.83 - 1.97 (m, 1 H), 3.43 - 3.58 (m, 2 H), 3.86 (dd, J=14.5, 8.5 Hz, 1 H), 4.12 (dd, J=14.5, 6.5 Hz, 1 H), 4.27 - 4.44 (m, 1 H), 4.71 (s. a., 1 H), 5.21 (s, 2 H), 5.75 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 5.87 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=3.2 Hz, 1 H)	B, 0.89	320
29		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.75 - 0.85 (m, 3 H), 1.02 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 1.11 - 1.26 (m, 2 H), 1.34 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 3.28 (s, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 5.49 (s, 2 H), 5.76 (s, 1 H), 5.98 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=6.7 Hz, 2 H), 7.17 - 7.35 (m, 4 H)	A, 2.47	310
30		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.76 (dd, J=11.42, 6.65 Hz, 6 H) 0.90 (t, J=7.28 Hz, 3 H) 1.26 - 1.37 (m, 2 H) 1.53 - 1.63 (m, 1 H) 1.63 - 1.73 (m, 1 H) 1.74 - 1.90 (m, 3 H) 3.49 - 3.62 (m, 2 H) 4.11 - 4.22 (m, 2 H) 4.55 (m, J=6.50 Hz, 1 H) 4.79 (t, J=4.52 Hz, 1 H) 6.16 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.33 (s. a., 2 H) 7.44 (d, J=2.76 Hz, 1 H) 12.35 (s. a., 1 H)	B, 0.82	306
31		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.64 - 0.75 (m, 3 H), 0.77 - 0.97 (m, 2 H), 1.02 - 1.21 (m, 1 H), 1.30 - 1.50 (m, 1 H), 3.33 (d, J=4.3 Hz, 2 H), 4.15 (dd, J=9.2, 4.5 Hz, 1 H), 4.69 (s. a., 1 H), 5.34 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 5.42 - 5.64 (m, 2 H), 5.71 (s. a., 2 H), 6.06 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 7.17 - 7.37 (m, 3 H), 7.44 (d, J=3.0 Hz, 1 H)	A, 2.07	326
32		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.57 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 1.19 (s, 2 H), 1.33 - 1.52 (m, 1 H), 3.05 (dd, J=6.8, 5.6 Hz, 2 H), 4.61 - 4.78 (m, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 6.25 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 6.97 - 7.06 (m, 3 H), 7.26 - 7.39 (m, 3 H)	A, 2.25	296

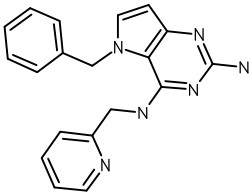
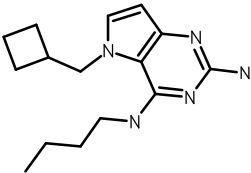
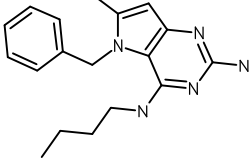
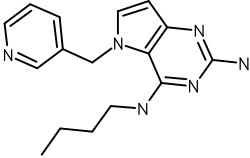
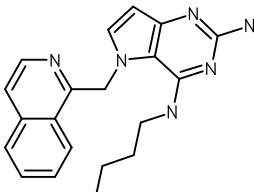
#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
33		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.74 - 0.82 (m, 3 H), 0.86 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 0.93 - 1.28 (m, 4 H), 4.01 - 4.22 (m, 1 H), 4.39 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 5.05 (s. a., 2 H), 5.37 (s, 2 H), 6.29 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.02 - 7.13 (m, 3 H), 7.32 - 7.47 (m, 3 H)	A, 2.4	310
34		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.24 (s, 3 H), 3.35 - 3.44 (m, 2 H), 3.57 (c, J=5.6 Hz, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 5.97 (s. a., 2 H), 6.09 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 6.30 (s. a., 1 H), 7.05 - 7.14 (m, 2 H), 7.25 - 7.41 (m, 3 H), 7.46 (d, J=3.0 Hz, 1 H)	A, 1.81	298
35		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.98 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 3.23 - 3.44 (m, 2 H), 5.43 (s, 2 H), 5.49 (s, 2 H), 5.96 - 6.07 (m, 2 H), 7.02 (d, J=6.7 Hz, 2 H), 7.17 - 7.38 (m, 4 H)	A, 1.96	268
36		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.56 (quint., J=6.4 Hz, 2 H), 3.24 - 3.44 (m, 4 H), 4.45 - 4.58 (m, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 5.61 (s. a., 2 H), 6.03 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 6.19 (t, J=5.0 Hz, 1 H), 6.96 - 7.04 (m, 2 H), 7.19 - 7.34 (m, 3 H), 7.37 (d, J=3.0 Hz, 1 H)	A, 1.61	298
37		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.74 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 0.80 - 0.95 (m, 2 H), 1.02 - 1.17 (m, 2 H), 1.19 - 1.48 (m, 3 H), 1.51 - 1.64 (m, 1 H), 3.21 - 6.327 (m, 2 H), 4.20 (tt, J=8.5, 4.0 Hz, 1 H), 4.49 (s. a., 1 H), 5.18 - 5.32 (m, 3 H), 5.40 - 5.59 (m, 2 H), 6.00 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 7.19 - 7.39 (m, 4 H)	B, 0.92	354
38		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.62 (d, J=4.0 Hz, 3 H), 0.65 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.95 - 1.04 (m, 1 H), 1.35 - 1.47 (m, 1 H), 1.89 (s, 3 H), 3.35 - 3.46 (m, 2 H), 3.98 - 4.07 (m, 1 H), 5.06 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 5.42 - 5.60 (m, 4 H), 6.01 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 6.94 - 6.98 (m, 2 H), 7.23 - 7.28 (m, 1 H), 7.29 - 7.35 (m, 2 H), 7.38 (d, J=3.1 Hz, 1 H)	B, 0.84	340

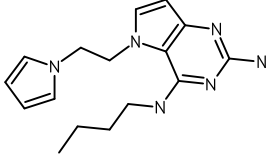
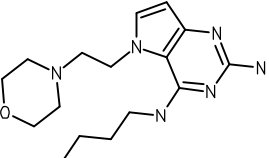
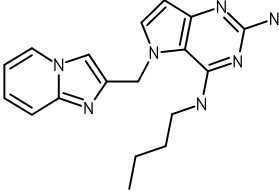
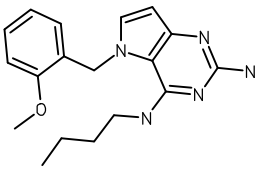
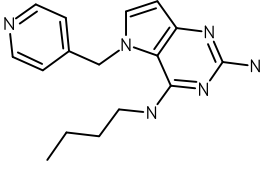
#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
39		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.63 - 0.73 (m, 3 H), 0.75 - 0.95 (m, 2 H), 1.18 - 1.36 (m, 2 H), 1.48 (dd, J=8.9, 4.7 Hz, 1 H), 1.53 - 1.64 (m, 1 H), 3.20 - 3.28 (m, 2 H), 4.13 - 4.29 (m, 1 H), 4.50 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 5.37 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 5.47 - 5.69 (m, 2 H), 6.04 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.36 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 8.40 - 8.50 (m, 2 H)	B, 0.57	341
40		¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.76 - 0.82 (m, 3 H), 0.87 - 1.00 (m, 2 H), 1.02 - 1.22 (m, 5 H), 1.28 - 1.41 (m, 1 H), 1.72 - 1.85 (m, 1 H), 3.34 (td, J=11.6, 2.4 Hz, 1 H), 3.44 - 3.55 (m, 1 H), 4.12 - 4.27 (m, 2 H), 4.58 (s. a., 2 H), 5.26 - 5.45 (m, 2 H), 6.27 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 6.89 - 6.97 (m, 2 H), 7.06 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 8.55 - 8.62 (m, 2 H)	B, 0.64	355
41		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.65 - 0.80 (m, 3 H) 0.89 - 1.07 (m, 2 H) 1.11 - 1.22 (m, 2 H) 3.14 - 3.28 (m, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 4.76 (s. a., 1 H) 5.08 - 5.24 (m, 2 H) 5.27 (s, 2 H) 6.18 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=8.66 Hz, 2 H) 6.94 (d, J=8.66 Hz, 2 H) 7.00 (d, J=3.02 Hz, 1 H)	A, 2.26	326
42		¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.70 - 0.87 (m, 3 H) 0.97 - 1.14 (m, 2 H) 1.31 - 1.46 (m, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 5.52 (s, 2 H) 5.62 (s, 2 H) 6.05 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 6.90 - 7.09 (m, 2 H) 7.09 - 7.24 (m, 2 H) 7.39 (d, J=3.02 Hz, 1 H)	A, 2.23	314
43		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.67 - 0.85 (m, 3 H) 0.94 - 1.13 (m, 2 H) 1.16 - 1.33 (m, 2 H) 3.16 - 3.43 (m, 2 H) 4.33 (s. a., 1 H) 4.54 (s. a., 2 H) 5.32 (s, 2 H) 6.21 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 6.67 (t, J=7.35 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 7.00 - 7.13 (m, 2 H) 7.22 - 7.32 (m, 1 H)	A, 2.27	314

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
44		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm -0.07 - 0.07 (m, 2 H) 0.21 - 0.43 (m, 3 H) 0.66 - 0.75 (m, 3 H) 0.76 - 0.95 (m, 1 H) 3.22 - 3.51 (m, 2 H) 4.86 (s. a., 1 H) 5.15 (s. a., 2 H) 5.41 (s, 2 H) 6.33 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 7.07 (s. a., 1 H) 7.10 (s, 2 H) 7.35 - 7.47 (m, 3 H)	A, 2.46	322
45		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 4.21 (d, <i>J</i> =4.95 Hz, 2 H) 4.48 (s. a., 1 H) 4.70 (s. a., 2 H) 5.18 - 5.30 (m, 2 H) 5.97 (s, 1 H) 6.22 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 6.90 (dd, <i>J</i> =6.53, 2.13 Hz, 2 H) 6.98 (s, 1 H) 7.02 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 4 H)	A, 2.09	320
46		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm -0.12 - 0.09 (m, 2 H) 0.24 - 0.46 (m, 2 H) 0.89 (d, <i>J</i> =5.64 Hz, 3 H) 2.84 - 3.06 (m, 1 H) 3.08 - 3.25 (m, 1 H) 4.51 (s. a., 1 H) 4.63 (s. a., 2 H) 5.34 (s, 2 H) 6.23 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 7.03 (d, <i>J</i> =2.75 Hz, 2 H) 7.06 (s. a., 1 H) 7.27 - 7.40 (m, 3 H)	A, 2.26	308
47		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1.42 (s, 3 H) 1.58 (s, 3 H) 3.66 - 3.80 (m, 2 H) 4.42 (s. a., 1 H) 4.71 - 4.88 (m, 1 H) 5.02 (s. a., 2 H) 5.28 (s, 2 H) 6.21 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 6.96 - 7.01 (m, 2 H) 7.02 (s, 1 H) 7.24 - 7.41 (m, 3 H)	A, 2.32	308
48		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 4.46 (d, <i>J</i> =5.22 Hz, 2 H) 4.65 (s. a., 2 H) 4.92 (s. a., 1 H) 5.30 (s, 2 H) 5.54 (s, 1 H) 6.22 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 6.89 - 7.01 (m, 2 H) 7.03 (d, <i>J</i> =3.16 Hz, 1 H) 7.21 - 7.27 (m, 3 H)	A, 1.97	335
49		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 3.79 (s, 3 H) 4.44 (d, <i>J</i> =4.67 Hz, 2 H) 5.33 (s, 2 H) 5.60 (s. a., 1 H) 5.84 (d, <i>J</i> =2.06 Hz, 1 H) 6.28 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 6.43 (s. a., 2 H) 6.96 (dd, <i>J</i> =6.53, 2.82 Hz, 2 H) 7.02 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 7.18 (d, <i>J</i> =2.20 Hz, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 3 H)	A, 1.83	334

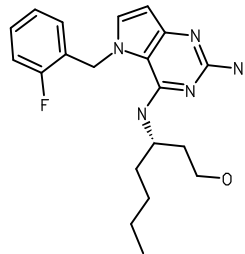
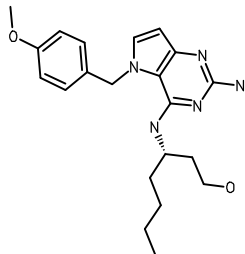
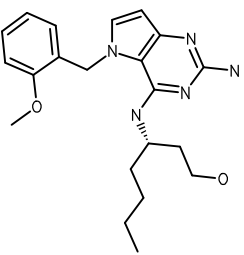
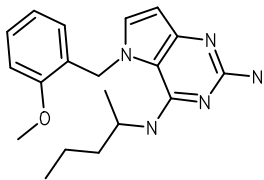
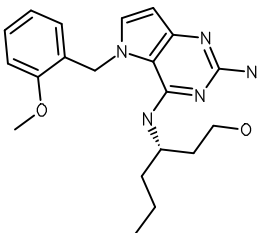
#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
50		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.83 - 0.91 (m, 3 H) 1.30 - 1.41 (m, 2 H) 1.57 - 1.67 (m, 2 H) 3.44 - 3.60 (m, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 6.22 (s, 2 H) 6.21 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 7.05 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 7.55 - 7.65 (m, 2 H) 7.70 (t, <i>J</i> =7.49 Hz, 1 H) 7.76 - 7.86 (m, 1 H) 7.95 (d, <i>J</i> =8.11 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H)	A, 2.52	347
51		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.71 (d, <i>J</i> =6.32 Hz, 6 H) 0.74 - 0.86 (m, 1 H) 0.93 - 1.05 (m, 2 H) 3.15 - 3.28 (m, 2 H) 4.59 (s, 1 H) 5.29 (s, 2 H) 6.18 (s, 2 H) 6.27 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 6.97 - 7.01 (m, 2 H) 7.02 (s, 1 H) 7.26 - 7.42 (m, 3 H)	A, 2.45	310
52		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.89 - 0.95 (m, 1 H) 0.92 (t, <i>J</i> =7.35 Hz, 3 H) 1.00 - 1.26 (m, 4 H) 1.31 - 1.44 (m, 2 H) 1.47 - 1.75 (m, 8 H) 3.43 - 3.59 (m, 2 H) 3.83 (d, <i>J</i> =7.29 Hz, 2 H) 4.73 (s, 1 H) 4.93 (s, 2 H) 6.08 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 6.81 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H)	A, 2.68	302
53		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.19 - 0.35 (m, 2 H) 0.50 - 0.65 (m, 2 H) 0.69 - 0.86 (m, 1 H) 0.91 (t, <i>J</i> =7.29 Hz, 3 H) 1.33 - 1.45 (m, 2 H) 1.49 - 1.65 (m, 2 H) 3.50 (td, <i>J</i> =7.11, 5.57 Hz, 2 H) 4.00 (d, <i>J</i> =6.05 Hz, 2 H) 4.68 (s, 2 H) 4.80 (s, 1 H) 6.10 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 6.93 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H)	A, 2.19	260
54		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.69 - 0.74 (m, 3 H) 0.89 - 0.97 (m, 2 H) 1.07 - 1.13 (m, 2 H) 2.21 (s, 3 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 4.66 (s, 1 H) 5.24 (s, 2 H) 6.40 (s, 2 H) 6.78 - 6.86 (m, 1 H) 6.92 - 7.05 (m, 2 H) 7.26 - 7.41 (m, 3 H)	A, 2.46	310
55		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.96 (t, <i>J</i> =7.29 Hz, 3 H) 1.38 - 1.57 (m, 2 H) 1.58 - 1.75 (m, 2 H) 3.54 - 3.64 (m, 2 H) 4.29 - 4.42 (m, 2 H) 4.56 (t, <i>J</i> =4.88 Hz, 2 H) 4.59 (s, 2 H) 5.96 (s, 1 H) 6.26 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 6.79 - 6.91 (m, 2 H) 6.99 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 7.00 - 7.08 (m,	A, 2.47	326

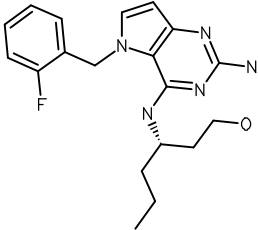
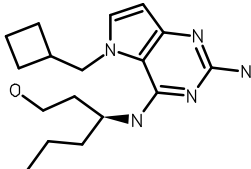
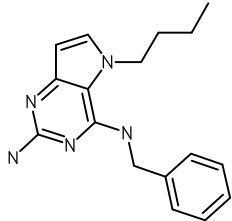
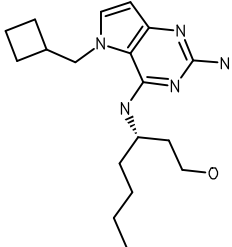
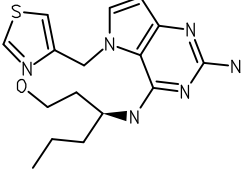
#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
		1 H) 7.28 - 7.34 (m, 2 H)		
56		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.93 (t, <i>J</i> =7.35 Hz, 3 H) 1.36 - 1.52 (m, 2 H) 1.52 - 1.71 (m, 2 H) 3.46 - 3.65 (m, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 6.06 (s. a., 2 H) 6.22 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 7.13 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 7.31 (t, <i>J</i> =5.02 Hz, 1 H) 8.02 (s. a., 1 H) 8.71 (d, <i>J</i> =5.09 Hz, 2 H)	C, 4.68	298
57		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.79 (t, <i>J</i> =7.29 Hz, 3 H) 1.22 (dd, <i>J</i> =15.19, 7.49 Hz, 2 H) 1.39 - 1.56 (m, 2 H) 3.29 - 3.45 (m, 2 H) 4.63 (s. a., 2 H) 5.44 (s, 2 H) 6.17 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 7.00 (s. a., 1 H) 7.09 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 7.18 - 7.28 (m, 1 H) 7.42 - 7.57 (m, 1 H) 7.62 - 7.83 (m, 2 H) 7.97 (d, <i>J</i> =8.39 Hz, 1 H) 8.10 (d, <i>J</i> =8.39 Hz, 1 H)	A, 2.49	347
58		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.69 - 0.74 (m, 3 H) 0.89 - 0.97 (m, 2 H) 1.07 - 1.13 (m, 2 H) 2.21 (s, 3 H) 3.14 - 3.27 (m, 2 H) 4.66 (s. a., 1 H) 5.24 (s, 2 H) 6.40 (s. a., 2 H) 6.78 - 6.86 (m, 1 H) 6.92 - 7.05 (m, 2 H) 7.26 - 7.41 (m, 3 H)	A, 2.56	310
59		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.89 (t, <i>J</i> =7.22 Hz, 3 H) 1.26 - 1.40 (m, 2 H) 1.41 - 1.57 (m, 2 H) 1.70 - 1.77 (m, 6 H) 3.32 - 3.51 (m, 2 H) 4.47 (s. a., 2 H) 4.66 (d, <i>J</i> =5.64 Hz, 2 H) 4.98 (s. a., 1 H) 5.28 - 5.41 (m, 1 H) 6.06 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 6.84 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H)	A, 2.37	274
60		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 4.47 (s. a., 2 H) 4.74 (d, <i>J</i> =5.50 Hz, 2 H) 5.15 (t, <i>J</i> =5.16 Hz, 1 H) 5.32 (s, 2 H) 6.22 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 6.94 - 7.01 (m, 2 H) 7.03 (d, <i>J</i> =3.02 Hz, 1 H) 7.14 (d, <i>J</i> =3.30 Hz, 1 H) 7.17 - 7.27 (m, 3 H) 7.58 (d, <i>J</i> =3.30 Hz, 1 H)	A, 1.86	337

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
61		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 4.38 (d, J=5.36 Hz, 2 H) 4.49 (s. a., 2 H) 4.54 - 4.66 (m, 1 H) 5.26 (s, 2 H) 6.21 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 6.84 - 6.92 (m, 2 H) 7.00 - 7.08 (m, 2 H) 7.08 - 7.14 (m, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 3 H) 8.15 - 8.23 (m, 1 H) 8.36 - 8.44 (m, 1 H)	A, 1.28	331
62		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.92 (t, J=7.35 Hz, 3 H) 1.37 (dc, J=14.90, 7.31 Hz, 2 H) 1.52 - 1.63 (m, 2 H) 1.65 - 1.78 (m, 2 H) 1.78 - 1.90 (m, 2 H) 1.91 - 2.05 (m, 2 H) 2.47 - 2.83 (m, 2 H) 3.41 - 3.54 (m, 1 H) 4.05 (d, J=7.01 Hz, 2 H) 4.73 (s. a., 1 H) 4.89 (s. a., 2 H) 6.09 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=3.02 Hz, 1 H)	A, 2.33	274
63		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 0.98 - 1.06 (m, 2 H), 1.32 (quint., J=7.2 Hz, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 3.24 - 3.28 (m, 2 H), 5.25 (s. a., 6 2 H), 5.44 (s, 2 H), 5.75 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 6.87 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 2 H)	B, 0.97	310
64		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.75 (t, J=7.30 Hz, 3 H) 0.89 - 1.06 (m, 2 H) 1.11 - 1.29 (m, 2 H) 3.24 - 3.34 (m, 2 H) 5.16 (s. a., 1 H) 5.47 (s, 2 H) 5.96 (s. a., 2 H) 6.21 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 7.18 - 7.26 (m, 2 H) 8.33 - 8.42 (m, 1 H) 8.49 - 8.59 (m, 1 H)	C, 4.21	297
65		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.95 (t, J=7.29 Hz, 3 H) 1.30 - 1.54 (m, 2 H) 1.70 (quint., J=7.32 Hz, 2 H) 3.50 (td, J=7.11, 5.02 Hz, 2 H) 4.76 (s. a., 2 H) 5.77 (s, 2 H) 6.14 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 7.17 - 7.21 (m, 1 H) 7.62 - 7.73 (m, 3 H) 7.80 - 7.87 (m, 1 H) 8.25 - 8.34 (m, 1 H) 8.37 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 8.59 (s. a., 1 H)	A, 2.61	347

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
66		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.90 (t, J=7.22 Hz, 3 H) 1.25 - 1.40 (m, 2 H) 1.43 - 1.54 (m, 2 H) 3.29 (td, J=7.11, 5.57 Hz, 2 H) 3.87 (s. a., 1 H) 4.07 - 4.22 (m, 2 H) 4.23 - 4.31 (m, 2 H) 4.61 (s. a., 2 H) 6.06 (t, J=2.06 Hz, 2 H) 6.14 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 6.29 (t, J=2.06 Hz, 2 H) 6.70 (d, J=3.02 Hz, 1 H)	A, 2.15	299
67		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.92 (t, J=7.29 Hz, 3 H) 1.26 - 1.47 (m, 2 H) 1.49 - 1.67 (m, 2 H) 2.34 - 2.46 (m, 4 H) 2.72 - 2.81 (m, 2 H) 3.52 (td, J=7.22, 5.77 Hz, 2 H) 3.57 - 3.64 (m, 4 H) 4.17 - 4.24 (m, 2 H) 5.75 - 6.08 (m, 2 H) 6.19 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 8.19 (s. a., 1 H)	A, 1.16	319
68		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.90 (t, J=7.29 Hz, 3 H) 1.30 - 1.46 (m, 2 H) 1.58 - 1.73 (m, 2 H) 3.53 (td, J=7.01, 5.22 Hz, 2 H) 5.32 (s, 2 H) 5.78 - 6.11 (m, 2 H) 6.18 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 6.78 - 6.84 (m, 1 H) 7.01 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 7.18 - 7.24 (m, 2 H) 7.46 (d, J=9.07 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 8.06 (d, J=6.74 Hz, 1 H) 8.92 - 9.11 (m, 0 H)	A, 1.76	336
69		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.74 (t, J=7.30 Hz, 3 H) 0.90 - 1.12 (m, 2 H) 1.14 - 1.27 (m, 2 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.55 (s. a., 3 H) 5.22 - 5.27 (m, 2 H) 6.18 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 6.62 (d, J=7.01 Hz, 1 H) 6.82 (t, J=7.56 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 6.98 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 1 H)	A, 2.44	326
70		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.74 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 0.88 - 1.09 (m, 2 H) 1.10 - 1.25 (m, 2 H) 3.18 - 3.28 (m, 2 H) 4.21 (s. a., 1 H) 4.66 (s. a., 2 H) 5.23 (s, 2 H) 6.22 (d, J=3.16 Hz, 2 H) 6.89 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 6.96 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 8.51 - 8.59 (m, 2 H)	A, 1.14	297

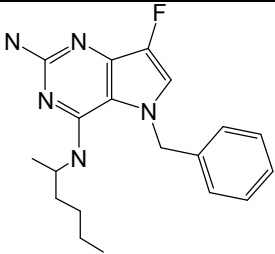
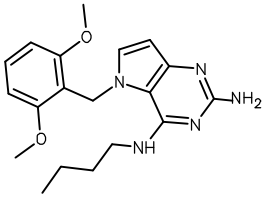
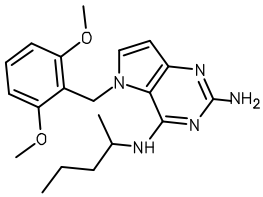
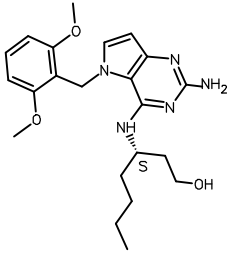
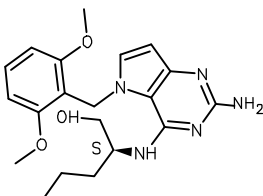
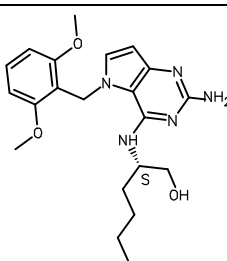
#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
71		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.91 (t, J=7.29 Hz, 3 H) 1.27 - 1.45 (m, 2 H) 1.49 - 1.67 (m, 3 H) 1.85 (d, J=7.01 Hz, 1 H) 1.91 - 2.12 (m, 2 H) 3.39 - 3.49 (m, 2 H) 3.72 (t, J=6.67 Hz, 2 H) 4.02 (dd, J=15.81, 4.54 Hz, 1 H) 4.12 - 4.23 (m, 1 H) 4.42 (dd, J=15.74, 1.72 Hz, 1 H) 5.76 - 6.13 (m, 2 H) 6.23 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 7.61 - 7.79 (m, 1 H)	A, 2.17	290
72		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.78 (t, J=7.30 Hz, 3 H) 1.00 - 1.15 (m, 2 H) 1.16 - 1.29 (m, 2 H) 3.19 - 3.31 (m, 2 H) 4.46 (s. a., 1 H) 4.59 (s. a., 2 H) 5.27 (s, 2 H) 6.17 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 6.82 (dd, J=4.95, 1.10 Hz, 1 H) 6.91 - 6.95 (m, 1 H) 6.97 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 7.34 (dd, J=4.95, 2.89 Hz, 1 H)	A, 2.27	302
73		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.79 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.02 - 1.33 (m, 4 H) 1.90 - 2.08 (m, 2 H) 3.27 (td, J=6.80, 5.36 Hz, 2 H) 4.58 (s. a., 2 H) 5.41 (s, 2 H) 6.19 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 6.67 - 6.84 (m, 1 H) 6.93 (dd, J=5.02, 3.51 Hz, 1 H) 6.98 (d, J=3.16 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J=5.09, 0.96 Hz, 1 H)	A, 2.28	302
74		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.73 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 0.89 (d, J=6.46 Hz, 3 H) 0.93 - 1.07 (m, 2 H) 1.07 - 1.29 (m, 2 H) 4.05 - 4.20 (m, 1 H) 4.43 (d, J=7.84 Hz, 1 H) 5.16 - 5.29 (m, 2 H) 5.33 (s, 2 H) 6.25 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 6.68 (t, J=7.49 Hz, 1 H) 7.02 - 7.13 (m, 3 H) 7.23 - 7.34 (m, 1 H)	A, 2.53	328
75		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.72 (t, J=7.00 Hz, 3 H) 0.83 (d, J=6.46 Hz, 3 H) 0.86 - 1.07 (m, 2 H) 1.08 - 1.22 (m, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 4.07 (s, 1 H) 4.57 - 4.62 (m, 1 H) 5.23 (s, 2 H) 5.30 - 5.55 (m, 2 H) 6.24 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 6.82 - 6.89 (m, 2 H) 6.90 - 6.97 (m, 2 H) 7.02 (d, J=3.02 Hz, 1 H)	A, 2.58	340

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
76		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.68 (t, J=7.20 Hz, 1 H) 0.81 - 0.95 (m, 2 H) 0.96 - 1.14 (m, 2 H) 1.16 - 1.36 (m, 2 H) 1.36 - 1.62 (m, 2 H) 3.21 - 3.28 (m, 2 H) 4.09 - 4.25 (m, 1 H) 4.39 - 4.48 (m, 1 H) 5.15 - 5.26 (m, 2 H) 5.32 - 5.39 (m, 1 H) 5.40 - 5.50 (m, 1 H) 5.55 - 5.65 (m, 1 H) 5.96 (d, J=2.90 Hz, 1 H) 6.34 - 6.44 (m, 1 H) 6.97 - 7.05 (m, 1 H) 7.10 - 7.30 (m, 3 H)	A, 2.34	372
77		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.73 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 0.80 - 1.00 (m, 4 H) 1.00 - 1.33 (m, 2 H) 1.47 - 1.83 (m, 3 H) 3.15 - 3.26 (m, 1 H) 3.32 - 3.43 (m, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 4.01 - 4.14 (m, 1 H) 4.22 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 4.40 (s. a., 2 H) 5.16 - 5.29 (m, 2 H) 6.18 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 6.80 - 6.95 (m, 4 H) 7.03 (d, J=3.02 Hz, 1 H)	A, 2.34	384
78		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.50 - 3.35 (m, 1H), 3.24 (td, J = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 1.86 - 1.69 (m, 2H), 1.44 - 1.29 (m, 1H), 1.29 - 0.92 (m, 6H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	A, 2.42	384
79		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.18 (dt, J = 14.2, 6.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.24 - 0.95 (m, 6H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.79 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	A, 2.60	340
80		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.26 (2d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 9.1, 6.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.36 (ddd, J = 11.8, 5.0, 2.7 Hz, 1H), 3.17 (td, J = 11.5, 2.7 Hz, 1H), 1.77 - 1.60 (m, 1H), 1.37 - 1.13 (m, 2H), 1.09 - 0.75 (m, 4H), 0.71 (t, J = 7.0 Hz,	A, 2.25	370

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
		3H).		
81		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.27 (dd, <i>J</i> = 13.6, 6.2 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.63 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.42 – 5.25 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.48 – 3.36 (m, 1H), 3.25 (td, <i>J</i> = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 1.82 – 1.65 (m, 2H), 1.39 – 0.86 (m, 5H), 0.71 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	A, 2.19	358
82		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 6.92 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 6.16 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.60 – 4.39 (m, 1H), 4.24 – 4.04 (m, 2H), 3.81 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.71 (dt, <i>J</i> = 14.9, 7.5 Hz, 1H), 2.15 – 1.32 (m, 13H), 0.97 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).	A, 2.22	318
83		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.44 – 7.28 (m, 5H), 6.93 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 6.17 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.78 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 4.03 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.85 – 1.59 (m, 2H), 1.35 – 1.10 (m, 2H), 0.84 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).	A, 2.55	296
84		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 6.94 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 6.17 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.27 – 3.99 (m, 2H), 3.72 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 8.12 – -0.50 (m, 60H), 2.71 (dd, <i>J</i> = 14.9, 7.4 Hz, 1H), 2.13 – 1.31 (m, 16H), 0.92 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	A, 2.65	332
85		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.75 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.19 (s, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 6.19 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.22 – 4.88 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.48 (dd, <i>J</i> = 23.1, 14.8 Hz, 3H), 2.03 – 1.83 (m, 2H), 1.81 – 1.05 (m, 5H), 0.82 (dt, <i>J</i> = 19.4, 7.1 Hz, 3H).	A, 1.35	347

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
86		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.48 – 7.28 (m, 3H), 7.15 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 5.72 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.23 (dd, <i>J</i> = 12.0, 6.8 Hz, 2H), 1.18 (dd, <i>J</i> = 14.4, 7.1 Hz, 2H), 1.03 (dd, <i>J</i> = 15.0, 7.1 Hz, 2H), 0.79 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	A, 2.58	314
87		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 6.88 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.57 – 4.45 (m, 1H), 4.00 (dd, <i>J</i> = 15.0, 6.2 Hz, 1H), 3.89 – 3.69 (m, 3H), 2.10 – 1.91 (m, 2H), 1.85 – 1.06 (m, 16H), 0.95 (dd, <i>J</i> = 15.9, 8.6 Hz, 3H).	A, 1.89	346
88		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.79 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.22 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.43 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.34 (ddd, <i>J</i> = 11.0, 5.5, 2.9 Hz, 1H), 3.57 (dd, <i>J</i> = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 3.44 (td, <i>J</i> = 11.7, 2.4 Hz, 2H), 2.03 – 1.87 (m, 2H), 1.70 – 1.45 (m, 2H), 1.41 – 1.18 (m, 4H), 0.87 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H).	A, 1.51	361
89		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.55 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.70 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.92 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 4.75 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).	A, 1.25	336
90		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.39 (s, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.83 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).	A, 1.37	350

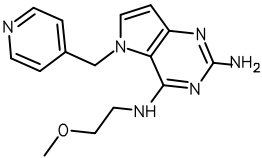
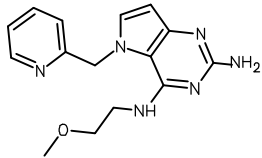
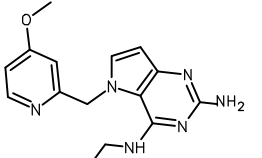
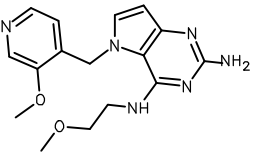
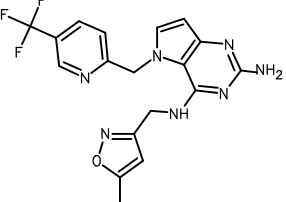
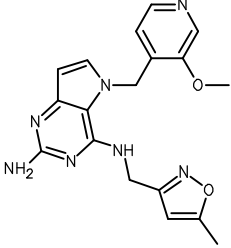
#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
91		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 6.90 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 6.26 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.34 (d, <i>J</i> = 23.9 Hz, 2H), 4.55 – 4.31 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 15.8, 4.2 Hz, 1H), 3.85 – 3.49 (m, 4H), 2.15 – 1.81 (m, 6H), 1.75 – 1.54 (m, 4H), 1.54 – 1.30 (m, 3H), 0.89 (dd, <i>J</i> = 14.3, 7.3 Hz, 3H).	A, 2.22	348
92		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 6.70 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.06 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.26 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.89 (dd, <i>J</i> = 15.8, 4.3 Hz, 1H), 3.69 – 3.24 (m, 4H), 2.09 – 1.61 (m, 4H), 1.60 – 1.33 (m, 4H), 1.31 – 1.09 (m, 3H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	A, 2.00	334
93		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.37 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 7.08 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.25 (dd, <i>J</i> = 12.1, 6.8 Hz, 2H), 1.32 – 1.13 (m, 2H), 1.04 (dc, <i>J</i> = 13.9, 7.1 Hz, 2H), 0.79 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	A, 2.40	314
94		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.38 (c, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 7.07 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.26 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.20 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.42 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 3.22 (td, <i>J</i> = 11.7, 2.4 Hz, 2H), 1.85 – 1.66 (m, 2H), 1.24 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 0.95 (ddd, <i>J</i> = 24.8, 13.8, 9.0 Hz, 3H), 0.75 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	A, 2.24	358
95		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.46 – 7.31 (m, 3H), 7.07 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.26 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.32 – 4.02 (m, 1H), 3.53 – 3.33 (m, 1H), 3.22 (td, <i>J</i> = 11.7, 2.5 Hz, 2H), 1.74 (ddd, <i>J</i> = 14.3, 8.6, 4.1 Hz, 2H), 1.38 – 1.08 (m, 3H), 0.93 (ddd, <i>J</i> = 13.8, 11.7, 4.3 Hz, 4H), 0.80 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	A, 2.44	372

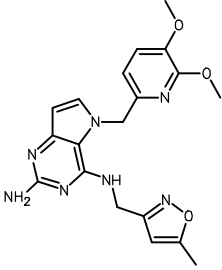
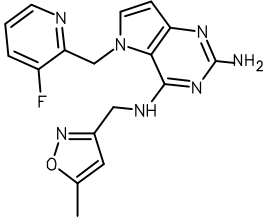
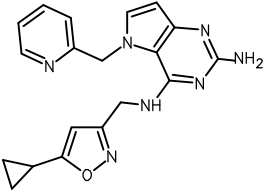
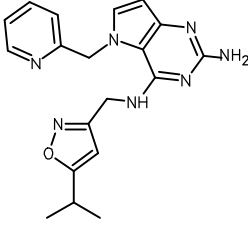
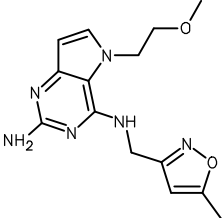
#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
96		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.49 – 7.30 (m, 3H), 7.08 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.28 – 3.96 (m, 1H), 1.08 (dddd, J = 18.0, 16.8, 13.6, 10.8 Hz, 7H), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.77 (dd, J = 9.4, 4.5 Hz, 3H).	A, 2.55	328
97		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.29 - 1.47 (m, 2 H), 1.61 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 3.46 (c, J=6.7 Hz, 2 H), 3.80 (s, 6 H), 5.17 (s, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 5.80 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 6.33 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 6.66 - 6.83 (m, 3 H), 7.38 (t, J=8.5 Hz, 1 H)	A, 2.79	356
98		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.91 (t, J=7.29 Hz, 3 H) 1.14 - 1.43 (m, 5 H) 1.46 - 1.72 (m, 2 H) 3.79 (s, 6 H) 4.41 - 4.60 (m, 1 H) 5.32 - 5.49 (m, 2 H) 6.02 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 6.72 - 6.88 (m, 5 H) 6.92 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 7.40 (t, J=8.39 Hz, 1 H)	A, 2.97	370
99		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.79 - 0.93 (m, 3 H) 1.18 - 1.39 (m, 4 H) 1.49 - 1.86 (m, 4 H) 3.41 - 3.54 (m, 2 H) 3.78 (s, 6 H) 4.30 - 4.48 (m, 1 H) 4.56 - 4.70 (m, 1 H) 5.10 - 5.24 (m, 2 H) 5.32 (s, 2 H) 5.78 - 5.83 (m, 1 H) 5.85 - 5.93 (m, 1 H) 6.76 (s, 3 H) 7.30 - 7.44 (m, 1 H)	A, 2.70	414
100		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.74 - 1.01 (m, 3 H) 1.19 - 1.44 (m, 2 H) 1.46 - 1.74 (m, 2 H) 3.45 - 3.58 (m, 2 H) 3.80 (s, 6 H) 4.24 - 4.43 (m, 1 H) 4.75 - 4.88 (m, 1 H) 5.11 - 5.22 (m, 2 H) 5.23 - 5.36 (m, 2 H) 5.74 - 5.81 (m, 1 H) 5.81 - 5.85 (m, 1 H) 6.78 (s, 3 H) 7.29 - 7.44 (m, 1 H)	A, 2.49	386
101		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.75 - 0.93 (m, 3 H) 1.19 - 1.40 (m, 4 H) 1.45 - 1.61 (m, 1 H) 1.61 - 1.78 (m, 1 H) 3.44 - 3.63 (m, 2 H) 3.80 (s, 6 H) 4.31 (d, J=4.95 Hz, 1 H) 4.81 (s. a., 1 H) 5.17 (s, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 5.78 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 5.83 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 6.69 - 6.82 (m, 1 H) 6.69 - 6.82 (m, 2 H) 7.37 (t, J=8.39 Hz, 1 H)	A, 2.69	400

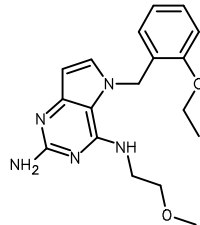
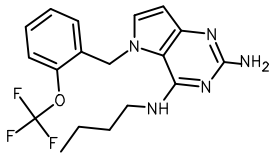
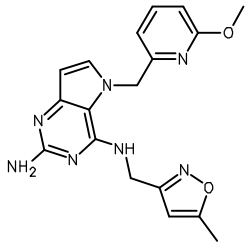
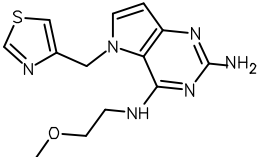
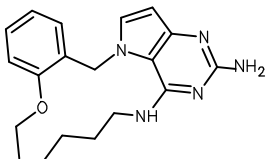
#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
102		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.89 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 1.20 - 1.42 (m, 2 H) 1.44 - 1.85 (m, 4 H) 3.42 - 3.54 (m, 2 H) 3.78 (s, 6 H) 4.32 - 4.51 (m, 1 H) 4.56 - 4.69 (m, 1 H) 5.12 - 5.23 (m, 2 H) 5.32 (s, 2 H) 5.81 (d, J=2.90 Hz, 1 H) 5.85 - 5.93 (m, 1 H) 6.71 - 6.79 (m, 3 H) 7.31 - 7.44 (m, 1 H)	A, 2.57	400
103		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.17 (s, 3 H) 3.31 - 3.42 (m, 3 H) 3.45 - 3.56 (m, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 5.11 (s. a., 2 H) 5.35 (s, 2 H) 5.62 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 5.97 (d, J=2.83 Hz, 1 H) 6.60 - 6.69 (m, 1 H) 6.84 (td, J=7.47, 0.81 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=3.23 Hz, 1 H) 7.22 - 7.33 (m, 1 H)	D, 0.74	328
104		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.56 (d, J=6.87 Hz, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 5.26 (s, 2 H) 5.49 (t, J=7.01 Hz, 1 H) 5.89 (d, J=2.89 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=7.42 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=2.89 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=7.01, 5.22 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=7.84 Hz, 1 H) 7.78 (td, J=7.70, 1.65 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=4.67 Hz, 1 H)	A, 1.23	269
105		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.53 (d, J=6.87 Hz, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 3.68 (t, J=4.81 Hz, 2 H) 4.42 (t, J=4.81 Hz, 2 H) 5.24 (s, 2 H) 5.47 (t, J=7.01 Hz, 1 H) 5.94 (d, J=2.89 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=7.42 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J=7.22, 5.02 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=7.84 Hz, 1 H) 7.75 (td, J=7.63, 1.37 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=4.81 Hz, 1 H)	A, 1.45	313
106		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.95 (t, J=7.37 Hz, 3 H) 1.37 - 1.46 (m, 2 H) 1.64 (quint., J=7.26 Hz, 2 H) 3.42 (td, J=6.93, 5.28 Hz, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 5.18 (s, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 5.89 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.47, 4.73 Hz, 1 H) 7.54 - 7.60 (m, 2 H) 8.11 (dd, J=4.73, 1.21 Hz, 1 H)	D, 0.90	327

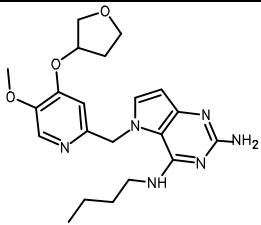
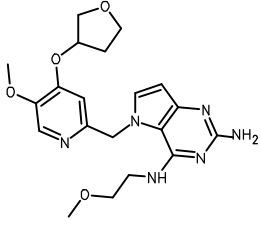
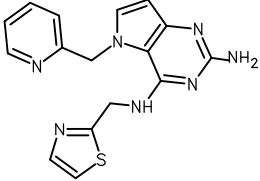
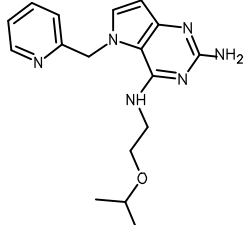
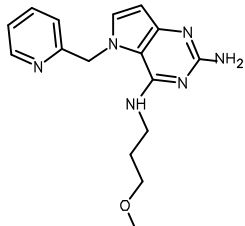
#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
107		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.20 (s, 3 H) 3.36 (t, J=6.05 Hz, 2 H) 3.47 - 3.54 (m, 2 H) 3.71 (s, 3 H) 5.29 (s, 2 H) 5.42 (s, 2 H) 5.88 (t, J=5.50 Hz, 1 H) 6.00 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 6.63 - 6.66 (m, 1 H) 6.83 (dd, J=8.14, 2.20 Hz, 1 H) 7.23 (t, J=7.92 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=3.08 Hz, 1 H)	D, 0.71	328
108		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.21 (d, J=7.04 Hz, 6 H) 3.02 (m, J=6.60, 6.60, 6.60, 6.60, 6.60, 6.60 Hz, 0 H) 4.64 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 5.56 (s, 2 H) 5.97 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.01 (d, J=0.66 Hz, 1 H) 7.24 (t, J=5.83 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 9.03 (d, J=1.76 Hz, 1 H)	D, 0.77	370
109		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.70 (t, J=7.04 Hz, 3 H) 0.84 - 0.95 (m, 2 H) 1.17 - 1.35 (m, 2 H) 1.38 - 1.46 (m, 1 H) 1.53 - 1.62 (m, 1 H) 3.23 - 3.34 (m, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 4.22 (dt, J=8.53, 4.43 Hz, 1 H) 4.49 (t, J=5.50 Hz, 1 H) 5.14 (d, J=8.58 Hz, 1 H) 5.23 (s, 2 H) 5.45 (c, J=16.95 Hz, 2 H) 5.98 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 6.48 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 6.56 - 6.58 (m, 1 H) 6.82 (dd, J=8.14, 2.20 Hz, 1 H) 7.21 (t, J=7.92 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=3.08 Hz, 1 H)	D, 0.8	370
110		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.30 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 4.55 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 5.71 (d, J=0.88 Hz, 1 H) 5.99 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 6.44 (dd, J=7.59, 1.43 Hz, 1 H) 6.50 (t, J=5.83 Hz, 1 H) 6.80 (td, J=7.43, 0.99 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 7.21 - 7.27 (m, 2 H)	D, 0.79	365
111		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.59 - 1.70 (m, 4 H) 2.28 - 2.39 (m, 4 H) 3.18 (s, 3 H) 3.32 (t, J=6.46 Hz, 2 H) 3.44 - 3.50 (m, 4 H) 5.26 (s, 2 H) 5.43 (s, 2 H) 5.86 (t, J=4.84 Hz, 1 H) 5.97 (d, J=2.83 Hz, 1 H) 6.84 - 6.90 (m, 0 H) 7.03 (s, 1 H) 7.15 (m, J=7.67 Hz, 1 H) 7.22 (t, J=7.30 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=3.23 Hz, 1 H)	E, 1.18	381

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
112		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 4.55 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 5.55 (s, 1 H) 5.61 (s, 2 H) 5.68 (s. a., 2 H) 6.11 (d, J=2.89 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=5.64 Hz, 2 H) 6.92 (t, J=5.43 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 8.44 (d, J=5.77 Hz, 2 H)	A, 0.994	336
113		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.60 (s, 3 H) 3.22 (s, 3 H) 3.52 (t, J=5.70 Hz, 2 H) 3.72 (c, J=5.58 Hz, 2 H) 5.71 (s. a., 2 H) 6.26 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 7.34 - 7.58 (m, 3 H) 7.72 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.94 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 8.81 - 8.97 (m, 1 H) 12.60 (s. a., 1 H)	E, 1.28	313
114		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.87 (t, J=7.37 Hz, 3 H) 1.18 - 1.32 (m, 2 H) 1.50 (quint., J=7.21 Hz, 2 H) 3.33 - 3.38 (m, 2 H) 5.27 (s, 2 H) 5.79 (s, 2 H) 5.99 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.47 (t, J=5.28 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=3.30 Hz, 1 H)	E, 1.6	303
115		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.30 (s, 3 H) 3.52 - 3.57 (m, 2 H) 3.57 - 3.64 (m, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 5.23 (s, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 5.90 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J=8.36, 4.62 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J=8.58, 1.10 Hz, 1 H) 7.80 (t, J=4.95 Hz, 1 H) 8.12 (dd, J=4.73, 1.21 Hz, 1 H)	D, 0.68	329
116		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.78 (t, J=7.30 Hz, 3 H) 1.01 - 1.11 (m, 2 H) 1.33 (quint., J=7.26 Hz, 2 H) 1.62 - 1.68 (m, 4 H) 2.31 - 2.37 (m, 4 H) 3.25 - 3.29 (m, 2 H) 3.48 (s, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 5.47 (s, 2 H) 5.69 (t, J=5.39 Hz, 1 H) 5.97 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 6.79 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 7.15 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.21 (t, J=7.59 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=2.86 Hz, 1 H)	D, 0.73	379
117		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.15 (s, 3 H) 3.35 (t, J=5.83 Hz, 2 H) 3.50 (c, J=5.65 Hz, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 5.63 (s, 2 H) 6.01 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.56 (t, J=5.39 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 8.21 (dd, J=8.36, 1.98 Hz, 1 H) 8.91 - 8.94	D, 0.77	367

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
		(m, 1 H)		
118		¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.15 (s, 3 H) 3.25 - 3.31 (m, 2 H) 3.47 (d, J=5.77 Hz, 2 H) 5.32 (s, 2 H) 5.53 (s, 2 H) 5.97 (s, 1 H) 6.03 (d, J=2.89 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=5.91 Hz, 2 H) 7.36 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 8.47 (d, J=5.91 Hz, 2 H)	A, 0.83	299
119		¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.26 (s, 3 H) 3.44 - 3.52 (m, 2 H) 3.52 - 3.62 (m, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 5.44 (s, 2 H) 5.96 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.33 - 7.45 (m, 1 H) 7.33 - 7.45 (m, 2 H) 7.83 (td, J=7.70, 1.65 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=4.26 Hz, 1 H)	A, 0.83	299
120		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.25 - 3.29 (m, 3 H) 3.47 - 3.54 (m, 2 H) 3.54 - 3.61 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 5.25 (s, 2 H) 5.33 (s, 2 H) 5.94 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.95 (dd, J=5.72, 2.64 Hz, 1 H) 6.98 (d, J=2.42 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.74 (t, J=5.06 Hz, 1 H) 8.37 (d, J=5.72 Hz, 1 H)	D, 0.65	329
121		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.18 (s, 3 H) 3.38 (t, J=5.70 Hz, 2 H) 3.51 (c, J=5.65 Hz, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 5.31 (s, 2 H) 5.40 (s, 2 H) 5.95 - 6.00 (m, 2 H) 7.08 (d, J=5.72 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 8.38 (d, J=5.72 Hz, 1 H)	D, 0.52	329
122		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 4.56 (d, J=5.94 Hz, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 5.68 (s, 2 H) 5.76 (d, J=0.88 Hz, 1 H) 6.05 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 7.08 (t, J=5.83 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 8.16 (dd, J=8.36, 1.98 Hz, 1 H) 8.82 - 8.85 (m, 1 H)	D, 0.80	404
123		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.31 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 4.56 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 5.44 (s, 2 H) 5.82 (s, 1 H) 6.01 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.70 (t, J=5.72 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=5.72 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 8.37 (d, J=5.50 Hz, 1 H)	D, 0.58	366

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
124		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.31 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 4.60 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.32 - 5.37 (m, 4 H) 5.86 (s, 1 H) 5.99 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 6.83 (t, J=5.83 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=2.86 Hz, 1 H)	D, 0.70	396
125		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.34 (s, 3 H) 4.63 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 5.36 (s, 2 H) 5.58 (d, J=1.76 Hz, 2 H) 5.97 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.06 (d, J=0.88 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J=3.08, 0.88 Hz, 1 H) 7.44 - 7.49 (m, 1 H) 7.62 (t, J=5.72 Hz, 1 H) 7.78 (ddd, J=9.90, 8.47, 1.21 Hz, 1 H) 8.21 - 8.24 (m, 1 H)	D, 0.67	354
126		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.76 - 0.83 (m, 2 H) 0.99 - 1.04 (m, 2 H) 2.06 (tt, J=8.47, 4.95 Hz, 1 H) 4.59 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 5.36 (s, 2 H) 5.48 (s, 2 H) 5.90 (s, 1 H) 5.99 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.14 - 7.17 (m, 1 H) 7.31 - 7.35 (m, 1 H) 7.40 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.74 (t, J=5.61 Hz, 1 H) 7.76 - 7.82 (m, 1 H) 8.40 - 8.43 (m, 1 H)	D, 0.74	362
127		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.19 (d, J=7.04 Hz, 6 H) 2.94 - 3.08 (m, 1 H) 4.63 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 5.49 (s, 2 H) 5.93 (s, 1 H) 5.99 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.32 (dd, J=7.04, 5.06 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.74 (t, J=5.61 Hz, 1 H) 7.78 (td, J=7.70, 1.76 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=4.18 Hz, 1 H)	D, 0.79	364
128		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.35 (d, J=0.66 Hz, 3 H) 3.15 (s, 3 H) 3.55 (t, J=5.06 Hz, 2 H) 4.36 (t, J=4.95 Hz, 2 H) 4.62 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.31 (s, 2 H) 5.92 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.18 (d, J=0.88 Hz, 1 H) 6.84 (t, J=5.83 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=3.08 Hz, 1 H)	E, 1.09	303

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
129		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.38 (t, J=6.9 Hz, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 3.27 - 3.33 (m, 2 H), 3.47 (c, J=5.6 Hz, 2 H), 4.10 (c, J=7.0 Hz, 2 H), 5.29 (s, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 5.72 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 5.97 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1 H), 6.79 - 6.85 (m, 1 H), 7.02 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.20 - 7.27 (m, 2 H)	E, 1.52	342
130		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.71 - 0.78 (m, 3 H), 0.96 - 1.08 (m, 2 H), 1.28 - 1.38 (m, 2 H), 3.22 - 3.29 (m, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 5.59 (s, 2 H), 5.77 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 6.03 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 6.35 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.28 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.35 - 7.40 (m, 2 H) SLAST_1343_1.1.esp	E, 1.84	380
131		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.29 - 2.33 (m, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 4.59 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.36 (s, 2 H) 5.44 (s, 2 H) 5.82 - 5.85 (m, 1 H) 6.01 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.50 (d, J=7.26 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 6.90 (t, J=5.72 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.62 (dd, J=8.25, 7.37 Hz, 1 H)	D, 0.74	366
132		¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 3.30 (s, 3 H) 3.47 - 3.60 (m, 2 H) 3.68 (m, J=5.10, 5.10, 5.10 Hz, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 5.77 (s. a., 2 H) 6.20 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=3.16 Hz, 1 H) 7.23 - 7.31 (m, 1 H) 7.85 (s. a., 1 H) 8.78 (d, J=1.79 Hz, 1 H)	A, 1.61	305
133		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.79 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.09 (dc, J=15.0, 7.4 Hz, 2 H), 1.30 - 1.35 (m, 2 H), 1.38 (t, J=6.9 Hz, 3 H), 3.24 - 3.29 (m, 2 H), 4.10 (c, J=6.9 Hz, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 5.50 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 5.96 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J=7.5, 1.3 Hz, 1 H), 6.77 - 6.84 (m, 1 H), 7.03 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 2 H)	D, 1.0	340

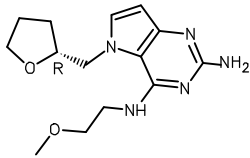
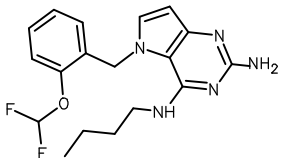
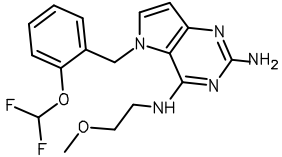
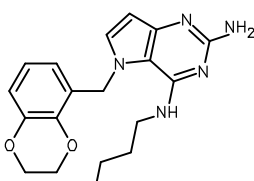
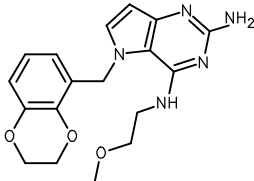
#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
134		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.29 - 1.39 (m, 2 H), 1.54 - 1.65 (m, 2 H), 1.84 - 1.94 (m, 1 H), 2.17 - 2.30 (m, 1 H), 3.37 - 6 3.44 (m, 2 H), 3.70 - 3.79 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.83 - 3.90 (m, 2 H), 4.97 - 5.04 (m, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 5.93 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.40 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 7.47 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H)	D, 0.82	413
135		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.29 - 1.39 (m, 2 H), 1.54 - 1.65 (m, 2 H), 1.84 - 1.94 (m, 1 H), 2.17 - 2.30 (m, 1 H), 3.37 - 6 3.44 (m, 2 H), 3.70 - 3.79 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.83 - 3.90 (m, 2 H), 4.97 - 5.04 (m, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 5.93 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.40 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 7.47 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H)	D, 0.64	415
136		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 4.94 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 5.53 (s, 2 H), 6.01 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.31 (ddd, J=7.7, 6 4.8, 1.1 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 7.78 (td, J=7.7, 2.0 Hz, 1 H), 8.10 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 8.42 - 8.46 (m, 1 H)	D, 0.60	338
137		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.05 (d, J=6.2 Hz, 6 H), 3.46 - 3.59 (m, 5 H), 5.27 (s, 2 H), 5.44 (s, 2 H), 5.96 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 2 H), 6 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.77 - 7.85 (m, 1 H), 8.51 - 8.59 (m, 1 H)	D, 0.73	327
138		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.78 (quint., J=6.6 Hz, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 3.28 - 3.32 (m, 2 H), 3.37 - 3.44 (m, 2 H), 5.25 (s, 2 H), 5.47 (s, 2 H), 5.96 (d, 6 J=2.9 Hz, 1 H), 7.01 (t, J=5.2 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 2 H), 7.81 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1 H), 8.53 - 8.56 (m, 1 H)	D, 0.63	313

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
139		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.47 - 1.58 (m, 1 H), 1.72 - 1.88 (m, 3 H), 3.39 - 3.54 (m, 2 H), 3.58 - 3.66 (m, 1 H), 3.70 - 3.78 (m, 1 H), 4.00 (quint., 6 J=6.2 Hz, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 5.38 - 5.50 (m, 2 H), 5.96 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.30 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 7.35 (ddd, J=7.6, 5.0, 1.1 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.82 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1 H), 8.55 (ddd, J=4.8, 1.5, 0.9 Hz, 1 H)	D, 0.65	325
140		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.08 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 3.43 (c, J=7.0 Hz, 2 H), 3.48 - 3.59 (m, 4 H), 5.27 (s, 2 H), 5.44 (s, 2 H), 5.96 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.23 - 7.31 (m, 2 H), 7.35 (ddd, J=7.6, 5.0, 1.1 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.81 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1 H), 8.53 - 8.57 (m, 1 H)	D, 0.66	313
141		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.87 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.21 - 1.33 (m, 1 H), 1.33 - 1.45 (m, 1 H), 3.26 - 3.33 (m, 1 H), 3.45 (dt, J=13.1, 5.4 Hz, 1 H), 6.350 - 3.60 (m, 1 H), 4.81 (s. a., 1 H), 5.27 (s, 2 H), 5.47 (s, 2 H), 5.96 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.17 - 7.26 (m, 2 H), 7.34 (ddd, J=7.7, 4.8, 1.1 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.81 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1 H), 8.52 - 8.56 (m, 1 H)	D, 0.58	313
142		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 4.79 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 5.47 (s, 2 H), 5.99 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=0.7 Hz, 1 H), 7.28 - 7.36 (m, 2 H), 7.42 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 7.81 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=0.9 Hz, 1 H), 8.06 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 8.40 - 8.45 (m, 1 H)	D, 0.57	322
143		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.23 - 2.32 (m, 3 H) 4.53 (d, J=5.94 Hz, 2 H) 5.40 (s, 2 H) 5.67 - 5.71 (m, 3 H) 6.07 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 6.96 (t, J=5.83 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 8.01 (t, J=7.92 Hz, 1 H)	E, 1.43	404

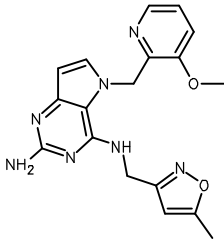
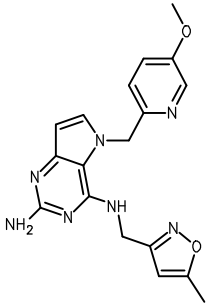
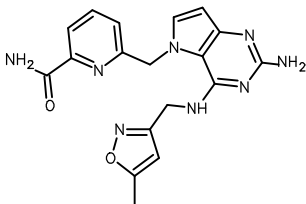
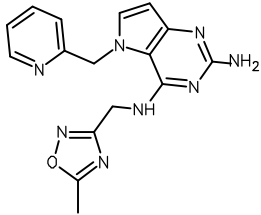
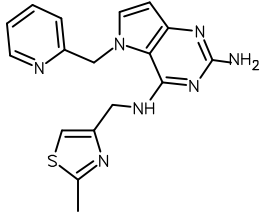
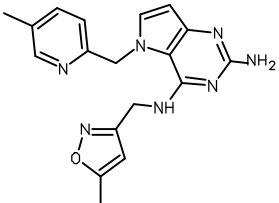
#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
144		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.31 - 2.35 (m, 3 H) 4.59 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.36 (s, 2 H) 5.52 (s, 2 H) 5.89 (d, J=0.88 Hz, 1 H) 6.00 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.69, 4.51 Hz, 1 H) 7.28 (t, J=5.83 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.70 (td, J=8.80, 2.86 Hz, 1 H) 8.42 (d, J=2.86 Hz, 1 H)	E, 1.49	354
145		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.31 (d, J=0.66 Hz, 3 H) 4.59 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 5.64 (s, 2 H) 5.84 (d, J=0.66 Hz, 1 H) 6.02 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.29 (t, J=5.72 Hz, 1 H) 7.42 - 7.45 (m, 2 H) 7.69 - 7.72 (m, 1 H) 8.71 (d, J=5.06 Hz, 1 H)	D, 0.79	404
146		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.93 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.37 (dc, J=15.0, 7.3 Hz, 2 H), 1.56 - 1.66 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 3.36 - 3.42 (m, 6 H), 3.72 (s, 3 H), 5.21 (s, 2 H), 5.44 (s, 2 H), 5.92 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.85 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H) SLAST_1354_1.1.esp M07(s)	E, 1.83	355
147		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.21 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 3.50 - 3.60 (m, 4 H), 3.72 (s, 3 H), 5.25 (s, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 5.92 (d, J=3.16 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 8.14 (t, J=4.7 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H) SLAST_1354_2.1.esp M04(m)	E, 1.45	357
148		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.93 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.38 (dc, J=14.9, 7.4 Hz, 2 H), 1.47 - 1.67 (m, 4 H), 1.69 - 1.84 (m, 1 H), 1.85 - 1.99 (m, 1 H), 3.34 - 3.42 (m, 2 H), 3.56 - 3.74 (m, 2 H), 4.01 - 4.11 (m, 1 H), 4.17 (dd, J=15.2, 6.2 Hz, 1 H), 4.37 (dd, J=15.2, 2.9 Hz, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 5.91 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 6.51 (t, J=5.2 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=2.9 Hz, 1 H)	D, 0.81	290

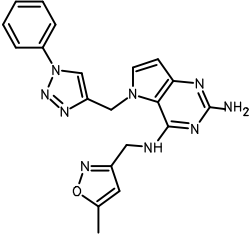
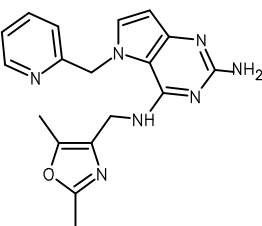
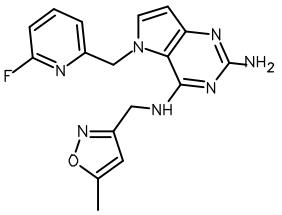
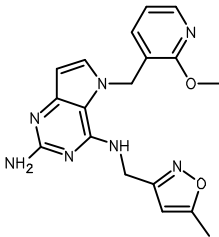
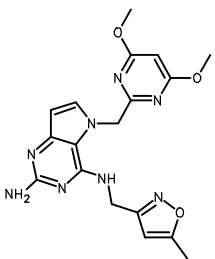
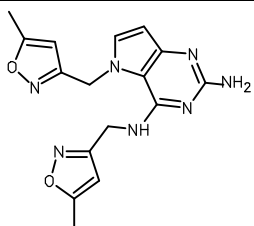
#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
149		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.83 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.17 (dc, J=14.9, 7.4 Hz, 2 H), 1.42 (quint., J=7.3 Hz, 2 H), 3.21 (t, J=8.7 Hz, 2 H), 3.29 - 3.35 (m, 2 H), 4.60 (t, J=8.7 Hz, 2 H), 5.23 (s, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 5.71 (t, J=5.3 Hz, 1 H), 5.95 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 6.46 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 6.72 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=3.1 Hz, 1 H)	E, 1.72	338
150		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.16 - 3.24 (m, 5 H), 3.40 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 3.52 (c, J=5.6 Hz, 2 H), 4.60 (t, J=8.7 Hz, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 5.92 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 5.95 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 6.73 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=2.9 Hz, 1 H)	E, 1.4	340
151		¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.58 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.29 (s, 3 H), 3.70 - 3.79 (m, 2 H), 4.32 - 4.41 (m, 2 H), 4.50 (s. a., 2 H), 5.49 (t, J=6.8 Hz, 1 H), 6.17 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.14 (ddd, J=7.5, 4.8, 1.1 Hz, 2 H), 7.33 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.61 (td, J=7.6, 1.8 Hz, 1 H), 8.50 - 8.60 (m, 1 H)	E, 1.2	313
152		¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.59 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 3.71 - 3.82 (m, 2 H), 4.39 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 4.42 (s. a., 2 H), 5.50 (t, J=6.7 Hz, 1 H), 6.18 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.10 - 7.20 (m, 2 H), 7.35 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.63 (td, J=7.6, 1.8 Hz, 1 H), 8.53 - 8.60 (m, 1 H)	E, 1.44	313
153		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.63 (dt, J=6.66, 3.16 Hz, 4 H), 2.27 (s, 3 H), 2.28 - 2.34 (m, 4 H), 3.44 (s, 2 H), 4.54 (d, J=5.72 Hz, 2 H), 5.32 (s, 2 H), 5.48 (s, 2 H), 5.56 (d, J=0.88 Hz, 1 H), 6.01 (d, J=2.86 Hz, 1 H), 6.61 (t, J=5.94 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=7.26 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.12 - 7.20 (m, 2 H), 7.35 (d, J=2.86 Hz, 1 H)	E, 1.07	418

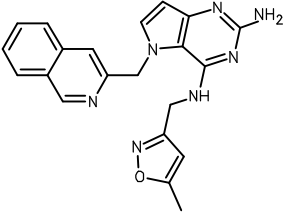
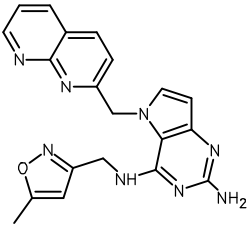
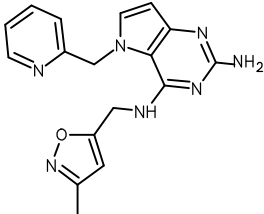
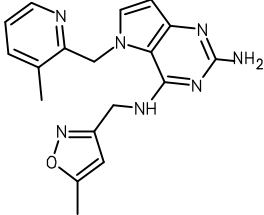
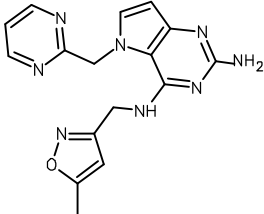
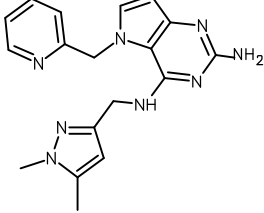
#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
154		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.34 (s, 3 H) 4.62 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 5.55 (s, 2 H) 5.97 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.02 (s, 1 H) 7.28 (t, J=5.83 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 9.04 (d, J=1.98 Hz, 1 H)	E, 1.14	342
155		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 4.70 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 5.48 (s, 2 H) 5.98 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.38 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.32 (ddd, J=7.54, 5.01, 1.10 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.79 (td, J=7.70, 1.76 Hz, 1 H) 7.87 (t, J=5.61 Hz, 1 H) 8.39 - 8.42 (m, 1 H) 8.77 (d, J=1.76 Hz, 1 H)	E, 1.34	322
156		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.34 (d, J=0.66 Hz, 3 H) 4.62 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 5.36 (s, 2 H) 5.62 (s, 2 H) 5.97 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.03 (d, J=0.66 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.14, 4.84 Hz, 1 H) 7.68 (t, J=5.72 Hz, 1 H) 8.00 (dd, J=8.14, 1.54 Hz, 1 H) 8.32 (dd, J=4.73, 1.43 Hz, 1 H)	D, 0.74	370
157		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 4.68 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.33 (s, 2 H) 5.48 (s, 2 H) 5.94 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 6.01 (s, 1 H) 6.89 (td, J=6.77, 1.21 Hz, 1 H) 7.26 (ddd, J=9.08, 6.66, 1.21 Hz, 1 H) 7.35 - 7.38 (m, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 8.30 (t, J=5.72 Hz, 1 H) 8.51 (dt, J=6.82, 1.10 Hz, 1 H)	D, 0.65	375
158		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.33 (s, 3 H) 4.60 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 5.52 (s, 2 H) 5.89 (s, 1 H) 6.01 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.18 - 7.22 (m, 1 H) 7.39 - 7.50 (m, 3 H) 8.41 (d, J=5.50 Hz, 1 H)	E, 1.35	370
159		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.31 (s, 3 H) 4.56 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.39 (s, 2 H) 5.56 (s, 2 H) 5.75 (s, 1 H) 6.05 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.68 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 6.99 (t, J=5.83 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.78 (t, J=7.81 Hz, 1 H)	D, 0.73	370

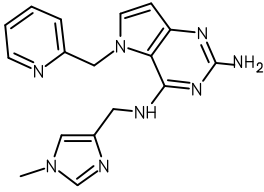
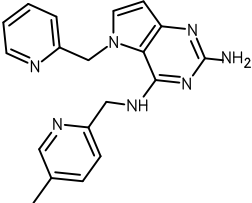
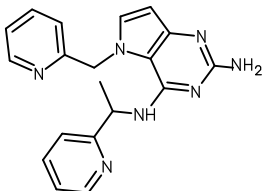
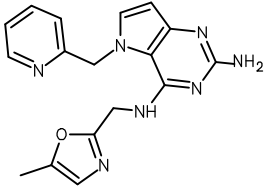
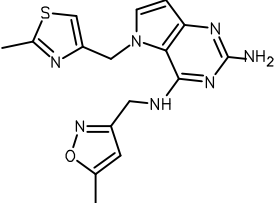
#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
160		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.46 - 1.70 (m, 2 H), 1.70 - 1.83 (m, 1 H), 1.87 - 1.99 (m, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 3.48 - 3.56 (m, 3 H), 3.56 - 3.65 (m, 2 H), 6.368 - 3.77 (m, 1 H), 4.05 (cd, J=6.7, 2.8 Hz, 1 H), 4.14 (dd, J=15.1, 6.5 Hz, 1 H), 4.35 (dd, J=15.1, 2.8 Hz, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 5.92 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 6.61 (t, J=4.8 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=3.1 Hz, 1 H)	D, 0.58	292
161		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.76 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.05 (dc, J=15.0, 7.3 Hz, 2 H), 1.30 - 1.40 (m, 2 H), 3.24 - 3.30 (m, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 5.51 (s, 6.2 H), 5.70 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 6.00 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 6.36 - 6.41 (m, 1 H), 7.06 - 7.12 (m, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 2 H), 7.29 (t, J=73.8 Hz, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H)	D, 0.94	362
162		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.13 (s, 3 H), 3.32 - 3.35 (m, 2 H), 3.46 (c, J=5.6 Hz, 2 H), 5.32 (s, 2 H), 5.48 (s, 2 H), 5.80 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 6.01 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 6.51 (dd, J=7.7, 1.3 Hz, 1 H), 7.08 - 7.14 (m, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 2 H), 7.28 (t, J=73.8 Hz, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 1 H)	D, 0.78	364
163		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.80 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.12 (dc, J=15.0, 7.4 Hz, 2 H), 1.34 - 1.44 (m, 2 H), 3.26 - 3.31 (m, 2 H), 4.23 - 4.30 (m, 2 H), 6.430 - 4.37 (m, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 5.59 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 5.96 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 6.02 (dd, J=7.6, 1.4 Hz, 1 H), 6.68 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 6.77 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=2.9 Hz, 1 H)	D, 0.9	354
164		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.16 (s, 3 H), 3.35 - 3.40 (m, 2 H), 3.51 (c, J=5.6 Hz, 2 H), 4.24 - 4.31 (m, 2 H), 4.31 - 4.37 (m, 2 H), 5.35 (s, 2 H), 6.537 (s. a., 2 H), 5.78 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 5.97 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 6.16 (dd, J=7.7, 1.5 Hz, 1 H), 6.70 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 6.76 - 6.81 (m, 1 H), 7.22 (d, J=2.9 Hz, 1 H)	D, 0.74	356

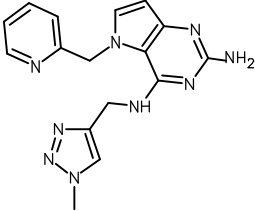
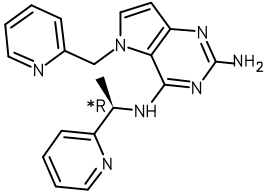
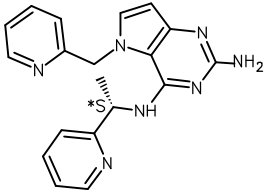
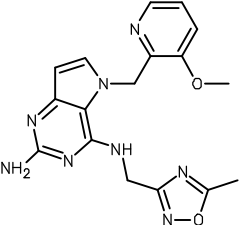
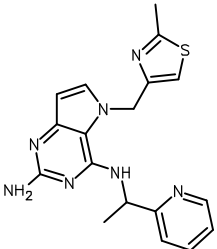
#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
165		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.16 (s, 3 H), 3.35 - 3.40 (m, 2 H), 3.51 (c, J=5.6 Hz, 2 H), 4.24 - 4.31 (m, 2 H), 4.31 - 4.37 (m, 2 H), 5.35 (s, 2 H), 6.537 (s. a., 2 H), 5.78 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 5.97 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 6.16 (dd, J=7.7, 1.5 Hz, 1 H), 6.70 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 6.76 - 6.81 (m, 1 H), 7.22 (d, J=2.9 Hz, 1 H)	D, 0.6	277
166		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.92 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.37 (dc, J=15.0, 7.3 Hz, 2 H), 1.51 - 1.62 (m, 2 H), 2.63 (d, J=4.6 Hz, 3 H), 3.33 - 3.41 (m, 2.6 H), 4.74 (s, 2 H), 5.40 (s. a., 2 H), 5.94 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 6.93 (t, J=5.2 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 8.31 (d, J=4.4 Hz, 1 H)	D, 0.42	293
167		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.34 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 4.63 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 5.33 - 5.39 (m, 4 H) 5.97 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.02 (s, 1 H) 6.90 (d, J=2.42 Hz, 1 H) 6.93 (dd, J=5.72, 2.42 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 8.16 (t, J=5.61 Hz, 1 H) 8.22 (d, J=5.94 Hz, 1 H)	D, 0.7	366
168		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.36 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 4.66 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 5.33 (s, 2 H) 5.36 (s, 2 H) 5.94 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 6.18 (s, 1 H) 7.14 (d, J=5.72 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=5.50 Hz, 1 H) 8.50 (t, J=5.50 Hz, 1 H)	E, 1.62	396
169		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.17 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 4.63 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 5.32 (s, 2 H) 5.44 (s, 2 H) 5.94 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.10 (s, 1 H) 7.33 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.49 (t, J=5.50 Hz, 1 H)	E, 1.76	394

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
170		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.35 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 4.66 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 5.33 (s, 2 H) 5.40 (s, 2 H) 5.93 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 6.13 (s, 1 H) 7.23 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.38 (dd, J=8.36, 4.62 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.92 (dd, J=4.62, 1.10 Hz, 1 H) 8.19 (t, J=5.50 Hz, 1 H)	E, 1.59	366
171		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.33 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 4.63 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 5.40 (s, 2 H) 5.96 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 5.98 (d, J=0.88 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.58 Hz, 1 H) 7.37 - 7.41 (m, 2 H) 7.79 (t, J=5.72 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=2.64 Hz, 1 H)	E, 1.53	366
172		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 4.56 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 5.59 - 5.64 (m, 3 H) 6.04 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.84 (t, J=5.83 Hz, 1 H) 7.03 (dd, J=6.05, 2.75 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.65 (s. a., 1 H) 7.80 (s. a., 1 H) 7.86 - 7.92 (m, 2 H)	E, 1.1	379
173		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.55 (s, 3 H) 4.76 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 5.46 (s, 2 H) 5.98 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.31 - 7.36 (m, 2 H) 7.42 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.81 (td, J=7.70, 1.76 Hz, 1 H) 8.06 (t, J=5.61 Hz, 1 H) 8.44 - 8.47 (m, 1 H)	E, 1.34	337
174		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.63 (s, 3 H) 4.67 (d, J=5.28 Hz, 2 H) 5.32 (s, 2 H) 5.49 (s, 2 H) 5.98 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 7.23 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=6.93, 5.17 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.75 - 7.83 (m, 2 H) 8.43 (d, J=4.40 Hz, 1 H)	D, 0.66	352
175		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 4.62 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 5.42 (s, 2 H) 5.96 - 5.99 (m, 2 H) 7.12 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.60 (dd, J=8.03, 2.09 Hz, 1 H) 7.84 (t, J=5.61 Hz, 1 H) 8.22 - 8.25 (m, 1 H)	D, 0.72	350

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
		H)		
176		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.22 (s, 3 H) 4.67 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 5.63 (s, 2 H) 5.98 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.07 - 6.09 (m, 1 H) 7.07 (t, J=5.83 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.46 - 7.51 (m, 1 H) 7.55 - 7.61 (m, 2 H) 7.79 - 7.84 (m, 2 H) 8.57 (s, 1 H)	E, 1.35	402
177		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 4.37 (d, J=5.06 Hz, 2 H) 5.26 (s, 2 H) 5.40 (s, 2 H) 5.95 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 2 H) 7.39 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.77 - 7.82 (m, 2 H) 8.45 - 8.48 (m, 1 H)	E, 1.23	350
178		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.30 (s, 3 H) 4.56 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 5.54 (s, 2 H) 5.75 - 5.80 (m, 1 H) 6.04 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 6.66 (dd, J=7.37, 2.31 Hz, 1 H) 6.87 (t, J=5.83 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J=8.14, 2.20 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.85 - 7.92 (m, 1 H)	F, 4	354
179		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.30 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 4.53 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 5.42 (s, 2 H) 5.72 (s, 1 H) 6.03 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.60 - 6.65 (m, 2 H) 6.84 (dd, J=7.26, 5.06 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 8.05 (dd, J=4.95, 1.65 Hz, 1 H)	E, 1.27	366
180		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.31 (s, 3 H) 3.69 (s, 6 H) 4.58 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 5.33 (s, 2 H) 5.43 (s, 2 H) 5.92 (s, 1 H) 5.99 (d, J=2.64 Hz, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 6.80 (t, J=5.61 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=2.64 Hz, 1 H)	E, 1.34	397
181		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.30 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 4.61 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 5.52 (s, 2 H) 5.83 (s, 1 H) 6.00 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.04 (s, 1 H) 6.85 (t, J=5.72 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=3.08 Hz, 1 H)	E, 1.17	340

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
182		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.20 (s, 3 H) 4.63 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 5.64 (s, 2 H) 5.82 (s, 1 H) 6.01 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.66 - 7.70 (m, 1 H) 7.75 - 7.80 (m, 2 H) 7.85 - 7.89 (m, 1 H) 8.13 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 9.20 (s, 1 H)	E, 1.47	386
183		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.07 (s, 1 H) 2.14 (s, 3 H) 4.57 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.35 (s, 1 H) 5.77 - 5.82 (m, 3 H) 6.06 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.56 (t, J=5.72 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.14, 4.18 Hz, 1 H) 8.45 (d, J=8.36 Hz, 2 H) 9.09 (dd, J=4.07, 1.65 Hz, 1 H)	E, 1.03	387
184		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.16 (s, 3 H) 4.71 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 5.50 (s, 2 H) 5.95 (s, 1 H) 5.99 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.35 (dd, J=6.82, 5.06 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.81 (td, J=7.65, 1.65 Hz, 1 H) 7.88 (t, J=5.50 Hz, 1 H) 8.47 (d, J=4.40 Hz, 1 H)	E, 1.11	336
185		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.34 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 4.63 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 5.49 (s, 2 H) 5.95 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.27 (dd, J=7.70, 4.84 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 8.17 (dd, J=4.73, 0.99 Hz, 1 H) 8.35 (t, J=5.61 Hz, 1 H)	E, 1.35	350
186		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.31 - 2.36 (m, 3 H) 4.58 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 5.62 (s, 2 H) 5.93 (d, J=0.66 Hz, 1 H) 5.97 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.13 (t, J=5.61 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.43 (t, J=4.95 Hz, 1 H) 8.72 (d, J=5.06 Hz, 2 H)	E, 0.98	337
187		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.17 (s, 3 H) 3.65 (s, 3 H) 4.46 (d, J=5.28 Hz, 2 H) 5.29 (s, 2 H) 5.44 (s, 2 H) 5.76 (s, 1 H) 5.96 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.30 - 7.34 (m, 1 H) 7.38 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.51 (t, J=5.28 Hz, 1 H) 7.78 (td, J=7.70, 1.76 Hz, 1 H) 8.39 (d,	E, 1.16	349

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
		J=4.18 Hz, 1 H)		
188		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.57 (s, 3 H) 4.45 (d, J=5.06 Hz, 2 H) 5.34 (s. a., 2 H) 5.44 (s, 2 H) 5.97 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 7.24 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=7.04, 5.28 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.64 (t, J=4.84 Hz, 1 H) 7.77 - 7.83 (m, 1 H) 8.43 (d, J=4.40 Hz, 1 H)	E, 0.92	335
189		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 4.67 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 5.26 (s, 2 H) 5.54 (s, 2 H) 5.99 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 6.97 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.32 (ddd, J=6.93, 5.61, 0.88 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=8.14, 1.98 Hz, 1 H) 7.62 (t, J=5.61 Hz, 1 H) 7.79 (td, J=7.70, 1.76 Hz, 1 H) 8.30 - 8.32 (m, 1 H) 8.43 (dd, J=4.95, 0.77 Hz, 1 H)	E, 1.27	346
190		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.52 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 5.21 (s, 2 H) 5.43 (quint., J=6.82 Hz, 1 H) 5.48 - 5.60 (m, 2 H) 5.97 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.18 - 7.25 (m, 1 H) 7.27 - 7.39 (m, 3 H) 7.44 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.63 - 7.69 (m, 1 H) 7.76 (d, J=7.26 Hz, 1 H) 7.80 - 7.88 (m, 1 H) 8.46 - 8.52 (m, 2 H)	E, 1.31	346
191		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.23 (d, J=1.10 Hz, 3 H) 4.72 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 5.31 (s, 2 H) 5.47 (s, 2 H) 5.98 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 6.73 (d, J=1.10 Hz, 1 H) 7.28 - 7.36 (m, 2 H) 7.42 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.81 (td, J=7.70, 1.76 Hz, 1 H) 7.99 (t, J=5.50 Hz, 1 H) 8.40 - 8.44 (m, 1 H)	E, 1.11	336
192		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.34 (d, J=0.7 Hz, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 4.64 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 5.35 (s, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 5.95 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 6.08 (d, J=0.7 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.31 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.57 (t, J=5.7 Hz, 1 H)	D, 0.7	356

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
193		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.98 (s, 3 H) 4.62 (d, J=5.28 Hz, 2 H) 5.36 (s, 2 H) 5.44 (s, 2 H) 5.96 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.31 - 7.35 (m, 1 H) 7.38 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.77 - 7.83 (m, 2 H) 7.89 (t, J=5.39 Hz, 1 H) 8.41 (dd, J=4.84, 0.66 Hz, 1 H)	E, 0.93	336
194		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.52 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 5.21 (s, 2 H) 5.43 (quint., J=7.04 Hz, 1 H) 5.47 - 5.58 (m, 2 H) 5.97 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.19 - 7.23 (m, 1 H) 7.28 - 7.38 (m, 3 H) 7.44 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.66 (td, J=7.70, 1.76 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=7.26 Hz, 1 H) 7.84 (td, J=7.70, 1.76 Hz, 1 H) 8.47 - 8.51 (m, 2 H).	E, 1.27	346
195		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.52 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 5.21 (s, 2 H) 5.42 (quint., J=6.99 Hz, 1 H) 5.47 - 5.58 (m, 2 H) 5.97 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.19 - 7.23 (m, 1 H) 7.28 - 7.38 (m, 3 H) 7.44 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.66 (td, J=7.65, 1.65 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=7.26 Hz, 1 H) 7.84 (td, J=7.59, 1.32 Hz, 1 H) 8.47 - 8.51 (m, 2 H)	E, 1.27	346
196		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.56 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 4.81 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.27 (s, 2 H) 5.40 (s, 2 H) 5.93 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J=8.36, 4.84 Hz, 1 H) 7.52 - 7.56 (m, 1 H) 7.98 (dd, J=4.84, 1.10 Hz, 1 H) 8.41 (t, J=5.50 Hz, 1 H)	E, 1.24	367
197		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.55 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 5.22 (s, 2 H), 5.41 - 5.49 (m, 1 H), 5.46 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 5.94 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.23 (ddd, J=7.5, 4.8, 0.9 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.47 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.69 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1 H), 8.47 - 8.54 (m, 1 H)	E, 1.37	366

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
198		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.15 (s, 6 H) 1.69 - 1.74 (m, 2 H) 3.57 - 3.64 (m, 2 H) 5.62 (s, 2 H) 6.22 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.34 - 7.48 (m, 4 H) 7.67 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.91 (td, J=7.70, 1.76 Hz, 1 H) 8.56 - 8.59 (m, 1 H) 8.79 (t, J=4.80 Hz, 1 H) 12.51 (s. a., 1 H)	E, 1.09	327
199		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.21 (d, J=7.04 Hz, 6 H) 2.97 - 3.10 (m, 1 H) 3.14 - 3.18 (m, 3 H) 3.56 (t, J=4.95 Hz, 2 H) 4.37 (t, J=5.06 Hz, 2 H) 4.65 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 5.93 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.18 (s, 1 H) 6.86 (t, J=5.61 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=3.08 Hz, 1 H)	D, 0.74	331
200		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.78 - 0.90 (m, 2 H) 0.94 - 1.06 (m, 2 H) 2.03 - 2.17 (m, 1 H) 3.11 - 3.18 (m, 3 H) 3.55 (t, J=5.06 Hz, 2 H) 4.36 (t, J=5.06 Hz, 2 H) 4.61 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.36 (s, 2 H) 5.92 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.15 (s, 1 H) 6.84 (t, J=5.72 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=3.08 Hz, 1 H)	D, 0.69	329
201		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.54 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 3.20 (s, 3 H) 3.63 (dt, J=5.94, 3.19 Hz, 2 H) 4.32 - 4.50 (m, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 5.42 (t, J=7.04 Hz, 1 H) 5.92 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 6.68 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.34 (ddd, J=7.87, 4.68, 0.66 Hz, 1 H) 7.84 (dt, J=7.92, 1.76 Hz, 1 H) 8.42 (dd, J=4.62, 1.54 Hz, 1 H) 8.68 (d, J=2.20 Hz, 1 H)	D, 0.6	313
202		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 3.17 - 3.19 (m, 3 H) 3.61 (t, J=5.06 Hz, 2 H) 4.40 (t, J=5.06 Hz, 2 H) 4.70 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 5.92 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.96 (t, J=5.61 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.55 (dd, J=8.03, 1.65 Hz, 1 H) 8.26 - 8.42 (m, 1 H)	D, 0.64	313

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
203		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.54 (s, 3 H) 4.72 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 5.59 (s, 2 H) 5.98 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.30 - 7.35 (m, 2 H) 7.45 (t, J=4.95 Hz, 1 H) 8.75 (d, J=4.84 Hz, 2 H)	D, 0.48	338
204		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.54 (s, 3 H) 4.71 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.33 (s, 2 H) 5.63 (s, 2 H) 6.02 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.22 - 7.30 (m, 1 H) 7.41 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.52 (dd, J=2.42, 1.54 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=2.42 Hz, 1 H)	E, 0.92	338
205		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.57 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 4.85 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.56 (s, 2 H) 6.24 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 6.84 - 6.90 (m, 2 H) 7.03 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 7.28 - 7.34 (m, 1 H) 7.40 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.49 (s. a., 2 H) 8.22 - 8.28 (m, 1 H) 12.89 (s. a., 1 H)	E, 1.31	366
206		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.21 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H), 3.32 - 3.35 (m, 1 H), 3.47 (dd, J=9.2, 5.1 Hz, 1 H), 4.35 - 4.55 (m, 6 1 H), 5.25 (s, 2 H), 5.36 (d, J=4.8 Hz, 2 H), 5.92 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H)	E, 1.33	333
207		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.37 (s, 3 H) 4.97 (d, J=5.06 Hz, 2 H) 5.81 (s, 2 H) 6.31 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.47 - 7.52 (m, 1 H) 7.57 (s. a., 1 H) 7.75 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.97 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 9.50 (s. a., 1 H) 12.88 (s. a., 1 H)	E, 1.21	352
208		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.37 (s, 3 H) 4.72 (s, 2 H) 4.82 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.29 (s, 2 H) 5.46 (s, 2 H) 5.96 - 6.00 (m, 1 H) 7.29 - 7.37 (m, 2 H) 7.42 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.81 (td, J=8.00, 1.50 Hz, 1 H) 8.12 (t, J=6.16 Hz, 1 H) 8.45 - 8.50 (m, 1 H)	E, 1.15	367

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
209		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.49 (s, 3 H) 3.71 (s, 6 H) 4.70 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.27 (s, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 5.98 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 6.79 (t, J=5.61 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=2.86 Hz, 1 H)	E, 1.23	398
210		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.19 (d, J=1.10 Hz, 3 H) 3.68 (s, 6 H) 4.77 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.68 (s, 2 H) 6.12 (s, 1 H) 6.28 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 7.45 (s. a., 1 H) 7.59 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 8.12 (t, J=5.50 Hz, 1 H) 12.59 - 12.72 (m, 1 H)	E, 1.27	397
211		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.17 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 3.23 - 3.30 (m, 4 H) 3.43 (dd, J=9.02, 5.06 Hz, 1 H) 4.36 - 4.44 (m, 1 H) 5.27 (s. a., 2 H) 5.36 - 5.47 (m, 2 H) 5.95 (d, J=2.64 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 7.33 - 7.43 (m, 3 H) 7.85 (t, J=7.37 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=3.96 Hz, 1 H)	E, 1.21	313
212		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.18 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 3.32 - 3.35 (m, 1 H) 3.45 (dd, J=9.35, 5.17 Hz, 1 H) 3.61 (t, J=4.73 Hz, 2 H) 4.28 - 4.39 (m, 2 H) 4.44 (dt, J=12.71, 6.30 Hz, 1 H) 5.32 (s. a., 2 H) 5.93 (s. a., 1 H) 6.24 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H)	E, 1.21	280
213		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.25 (d, J=1.10 Hz, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.76 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 5.29 (s, 2 H) 5.40 (s, 2 H) 5.93 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=1.10 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.39 (dd, J=8.36, 4.62 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=8.36, 1.10 Hz, 1 H) 7.94 (dd, J=4.73, 1.21 Hz, 1 H) 8.36 (t, J=5.61 Hz, 1 H)	E, 1.29	366
214		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.05 (d, J=1.32 Hz, 3 H) 4.73 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.31 (s, 2 H) 5.47 (s, 2 H) 5.98 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 2 H) 7.42 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=1.10 Hz, 1 H) 7.81 (td, J=7.70, 1.76 Hz, 1 H) 7.99 (t, J=5.61 Hz, 1 H) 8.41 - 8.45 (m, 1 H)	E, 1.17	336

#	ESTRUCTURA	¹ H RMN	Método de LC, t _R (min)	Masa experimental de LC-MS
215		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.31 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 4.77 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 5.43 (s, 2 H) 6.01 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 6.46 - 6.50 (m, 1 H) 6.80 (t, J=7.26 Hz, 1 H) 6.90 (t, J=5.83 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=8.14 Hz, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 2 H) 7.31 (d, J=1.10 Hz, 1 H)	E, 1.42	381
216		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.43 (s, 3 H) 4.85 (d, J=5.72 Hz, 2 H) 5.33 (s, 2 H) 5.49 (s, 2 H) 5.99 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.34 (ddd, J=7.54, 4.90, 0.99 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.80 (td, J=7.70, 1.76 Hz, 1 H) 8.03 (t, J=5.61 Hz, 1 H) 8.44 - 8.47 (m, 1 H)	E, 0.98	337

Métodos analíticos.

Todos los compuestos se caracterizaron mediante LC-MS de acuerdo con los siguientes métodos de LC-MS.

- 5 **Método A.** Se utilizó una columna Phenomenex Kinetex (XB-C18 50 x 4.6 mm de D.I. 2.6 μm), que se mantuvo a 35 °C. Detección de MS: modo de ionización positivo API-ES, intervalo de masas 100-1200. Detección de PDA (λ = 190-400 nm). Se utilizó el siguiente gradiente con un volumen de inyección de 2 μL:

Disolvente A	H ₂ O + 0.1% de ácido fórmico		
Disolvente B	Acetonitrilo		
Tiempo (min)	% de A	% de B	Flujo (mL/min)
0.0	95	5	3.0
4.2	5	95	3.0
4.9	5	95	3.0
5.0	95	5	3.0

- 10 **Método B.** La UPLC en fase inversa (cromatografía líquida de ultraresolución) se realizó en una columna C18 híbrida con puente de etilsiloxano/sílice (BEH) (1.7 μm, 2.1 x 50 mm; Waters Acquity) con una tasa de flujo de 0.8 mL/min. Se utilizaron dos fases móviles (acetato de amonio 10 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para aplicar unas condiciones de gradiente desde un 95% de A y un 5% de B hasta un 5% de A y un 95% de B en 1.3 minutos, y se mantuvieron estas condiciones durante 0.7 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 0.75 μL. El voltaje del cono fue de 30 V para el modo de ionización positivo y de 30 V para el modo de ionización negativo.

- 15 **Método C.** Los análisis se llevaron a cabo en una columna C18 Waters XTerra (100 x 4.6 mm de D.I., partículas de 3.5 μm) a 40 °C, con una tasa de flujo de 1.6 mL/min. Se aplicó el siguiente gradiente de elución: desde un 100% de una solución de acetato de amonio (25 mM) en agua/acetonitrilo 90:10 hasta una mezcla de acetonitrilo/metanol 50:50 en 7.5 min; desde la composición resultante hasta un 100% de acetonitrilo en 1.0 min; un 100% de acetonitrilo durante 1.5 min; desde un 100% de acetonitrilo hasta un 100% de una solución de acetato de amonio (25 mM) en agua/acetonitrilo 90:10 (25 mM) en 3.0 minutos. El volumen de inyección estándar fue de 3 μL. Los intervalos de adquisición se ajustaron a 200-400 nm para el UV.

Método D. La medición por LC se realizó utilizando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprendía una bomba binaria, un organizador de muestras, un calefactor para la columna (fijado a 55 °C), un detector de haz de diodos (DAD) y una columna según se especifica más adelante en los métodos respectivos. El flujo procedente de la columna se desvió a un espectrómetro de MS. El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización por electronebulización. Los espectros de masas se adquirieron mediante un barrido entre 100 y 1000 en 0.18 segundos utilizando un tiempo de lectura de 0.02 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 3.5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La UPLC en fase inversa (cromatografía líquida de ultrarresolución) se realizó en una columna C18 híbrida con puente de etilsiloxano/sílice (BEH) (1.7 µm, 2.1 x 50 mm; Waters Acquity) con una tasa de flujo de 0.8 mL/min. Se utilizaron dos fases móviles (acetato de amonio 10 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para aplicar unas condiciones de gradiente desde un 95% de A y un 5% de B hasta un 5% de A y un 95% de B en 1.3 minutos, y se mantuvieron estas condiciones durante 0.3 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 0.5 µL. El voltaje del cono fue de 10 V para el modo de ionización positivo y de 20 V para el modo de ionización negativo.

Método E

Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	Tiempo de análisis
				Temp. de la col.	
Waters: Acquity® UPLC® DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1.8 µm, 2.1*100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en 95% de H ₂ O + 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Desde un 100% de A hasta un 5% de A en 2.10 min, hasta un 0% de A en 0.90 min, hasta un 5% de A en 0.5 min	0.8 ----- 55	3.5

Método F

Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	Tiempo de análisis
				Temp. de la col.	
Waters: Alliance® DAD – ZQ y ELSD 2000 Alltech	Waters: Xterra MS C18 (3.5 µm, 4.6*100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 25 mM en 95% de H ₂ O + 5% de CH ₃ CN, B: CH ₃ CN, C: CH ₃ OH, D: 40% de CH ₃ CN y 40% de CH ₃ OH y 20% de H ₂ O con 0.25% de CH ₃ COOH	Desde un 100% de A hasta un 1% de A, un 49% de B y un 50% de C en 6.5 min, hasta un 1% de A y un 99% de B en 0.5 min, hasta un 100% de D en 1 min, se mantiene durante 1.0 min, hasta un 100% de A en 0.5 min y se mantiene durante 1.5 min.	1.6 ----- 40	11

15 **Actividad biológica de los compuestos de fórmula (I)**

Descripción de los ensayos biológicos

Evaluación de la actividad de TLR7 y TLR8

Se evaluó la capacidad de los compuestos para activar TLR7 y/o TLR8 humano en un ensayo con marcadores celulares utilizando células HEK293 transfectadas de forma transitoria con un vector de expresión de TLR7 o TLR8 y un constructo marcador de NFκB-luc.

Resumiendo, se cultivaron células HEK293 en medio de cultivo (DMEM con suplemento de FCS al 10% y glutamina 2 mM). Para la transfección de las células en placas de 10 cm, las células se desprendieron con tripsina-EDTA, se transfectaron con una mezcla de plásmido TLR8 o CMV-TLR7 (750 ng), plásmido NFκB-luc (375 ng) y un reactivo de transfección y se incubaron durante toda la noche a 37 °C en una atmósfera humidificada con un 5% de CO₂. A continuación, las células transfectadas se desprendieron con tripsina-EDTA, se lavaron con PBS y se volvieron a suspender en el medio hasta obtener una densidad de 1.67 x 10⁵ células/mL. A continuación, se dispensaron treinta

microlitros de células en cada pocillo en placas de 384 pocillos, donde ya había 10 µL de compuesto en un 4% de DMSO. Después de 6 horas de incubación a 37 °C con un 5% de CO₂, se determinó la actividad luciferasa añadiendo 15 µL de sustrato Steady Lite Plus (Perkin Elmer) a cada pocillo y la lectura se realizó con un generador de imágenes de microplacas ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Se generaron curvas de dosis-respuesta a partir de las mediciones realizadas por cuadruplicado. Se determinaron los valores de la concentración mínima eficaz (CME), que se define como la concentración que induce un efecto que es al menos dos veces superior a la desviación estándar del ensayo, para cada compuesto.

La toxicidad del compuesto se determinó en paralelo utilizando una dilución en serie similar del compuesto con 30 µL por pocillo de células transfectadas con el constructo de CMV-TLR7 solo (1.67 x 10⁵ células/mL), en placas de 384 pocillos. La viabilidad de las células se midió después de 6 horas de incubación a 37 °C y con un 5% de CO₂ añadiendo 15 µL de ATP lite (Perkin Elmer) por pocillo y realizando la lectura con un generador de imágenes de microplacas ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Los datos se registraron como CC₅₀.

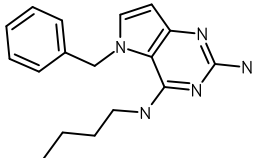
En paralelo, se utilizó una dilución en serie similar del compuesto (10 µL de compuesto en un 4% de DMSO) con 30 µL por pocillo de células transfectadas con constructo marcador NFκB-luc solo (1.67 x 10⁵ células/mL). Después de seis horas de incubación a 37 °C con un 5% de CO₂, se determinó la actividad luciferasa añadiendo 15 µL de sustrato Steady Lite Plus (Perkin Elmer) a cada pocillo y la lectura se realizó con un generador de imágenes de microplacas ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Los datos de los sistemas celulares de cribado inverso se presentan como CME.

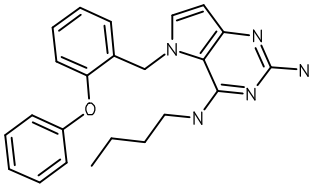
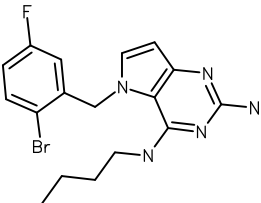
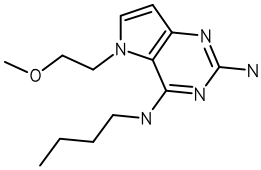
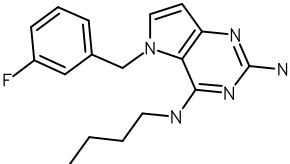
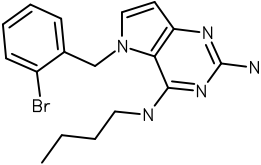
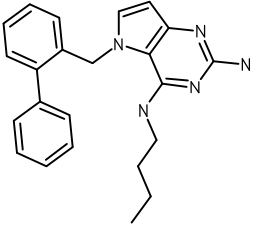
Activación de elementos promotores de ISRE

También se evaluó el potencial de los compuestos para inducir IFN-I midiendo la activación de elementos de respuesta estimulados por interferón (ISRE, por sus siglas en inglés) por parte de medios acondicionados de PBMC. El elemento ISRE de secuencia GAAACTGAACT es muy sensible al factor de transcripción STAT1-STAT2-IRF9, que se activa cuando el IFN-I se une a su receptor IFNAR (Clontech, PT3372-5W). El plásmido pISRE-Luc de Clontech (ref. 631913) contiene 5 copias de este elemento ISRE seguidas de la luciferasa de luciérnaga ORF. Se estableció una línea celular HEK293 transfectada de forma estable con pISRE-Luc (HEK-ISRELuc) para analizar los medios de cultivo de células PBMC acondicionadas.

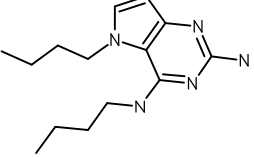
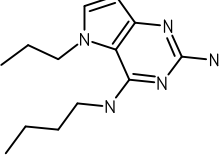
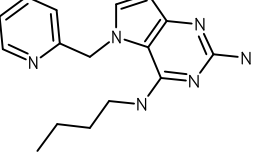
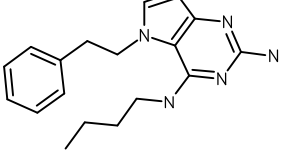
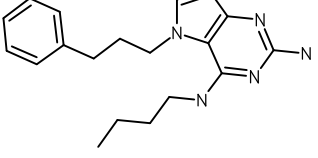
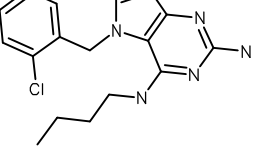
Resumiendo, se prepararon PBMC a partir de capas leucocitarias de al menos dos donantes utilizando un protocolo estándar de centrifugación de Ficoll. Las PBMC aisladas se volvieron a suspender en medio RPMI suplementado con un 10% de suero AB humano y se dispensaron 2 x 10⁵ células/pocillo en placas de 384 pocillos que contenían los compuestos (70 µL de volumen total). Después de incubarlas durante toda la noche, se transfirieron 10 µL de sobrenadante a placas de 384 pocillos que contenían 5 x 10³ células HEK-ISRELuc/pocillo en 30 µL (que se habían colocado en las placas el día anterior). Después de 24 horas de incubación, se midió la activación de los elementos ISRE mediante el análisis de la actividad luciferasa utilizando 40 µL/pocillo de sustrato Steady Lite Plus (Perkin Elmer) y se midió con un generador de imágenes de microplacas ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). La actividad estimuladora de cada compuesto sobre las células HEK-ISRELuc se indicó como un valor de CME, que se define como la concentración del compuesto aplicada a las PBMC que provoca una actividad luciferasa al menos dos veces superior a la desviación estándar del ensayo. A su vez, la CME indica el grado de activación del ISRE cuando se transfiere una cantidad definida de medio de cultivo de PBMC. Se utilizó el interferón α-2a recombinante (Roferón-A) como compuesto de control estándar.

Tabla 2. Actividad de los compuestos de fórmula (I). Ninguno de los compuestos presentó actividad (CME > 25 µM) en el ensayo de sistemas celulares de cribado inverso HEK 293 NF-κB descrito anteriormente.

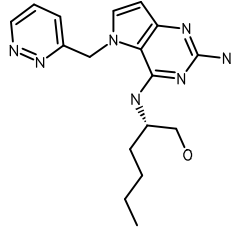
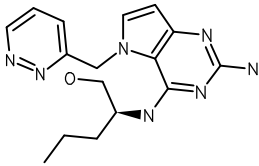
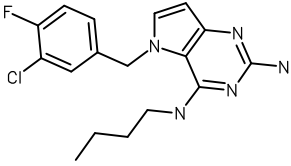
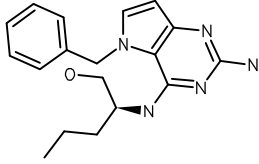
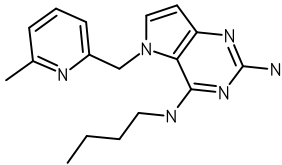
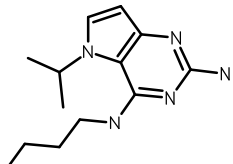
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (µM)	CME para TLR8 (µM)	CME para PBMC (µM)
1		0.20	> 25	0.20
2		0.50	> 25	0.60

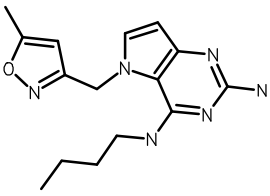
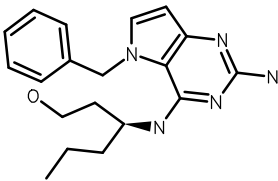
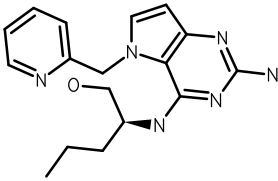
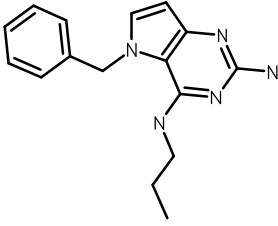
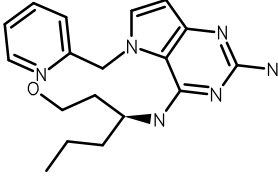
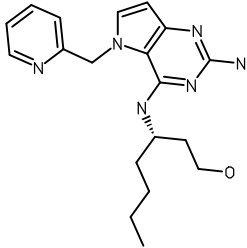
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
				
3		2.6	> 25	1.2
4		0.60	13.5	0.4
5		0.30	> 25	0.2
6		1.3	> 25	0.7
7		0.61	> 25	0.8

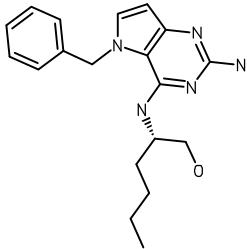
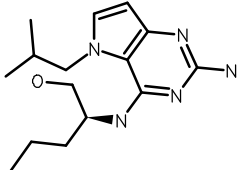
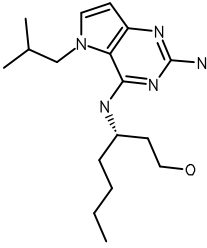
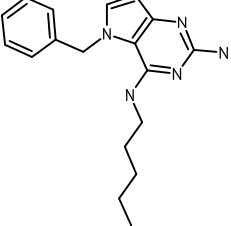
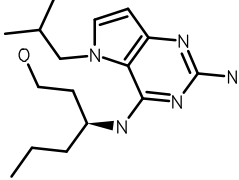
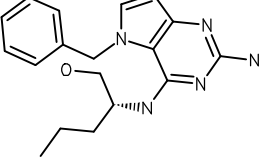
ES 2 670 513 T3

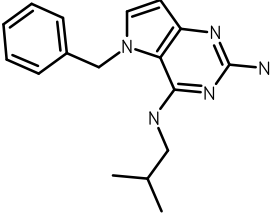
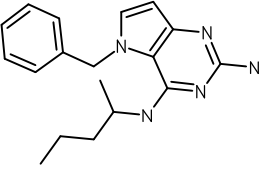
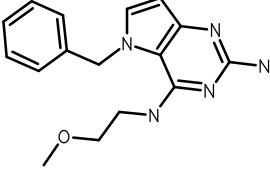
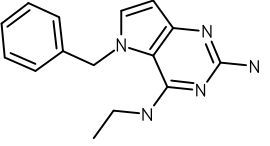
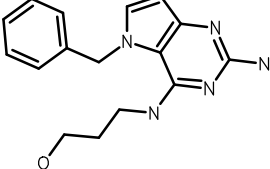
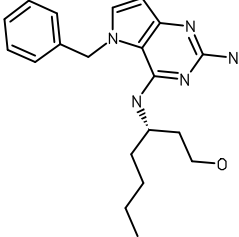
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
8		0.49	1.7	0.15
9		0.53	2.1	0.22
10		0.15	> 25	0.06
11		1.5	3.5	0.56
12		0.14	0.7	0.05
13		0.80	> 25	0.89

ES 2 670 513 T3

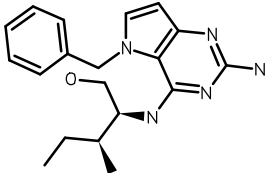
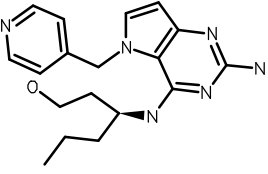
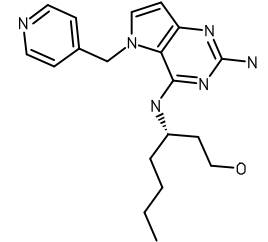
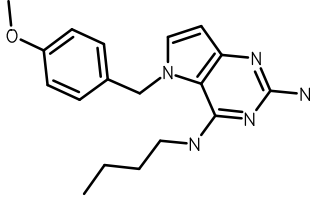
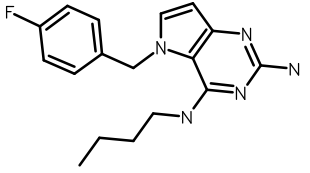
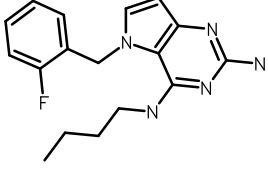
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (µM)	CME para TLR8 (µM)	CME para PBMC (µM)
14		0.52	6,57	0.01
15		5.84	> 25	0.1
16		0.89	> 25	0.6
17		0.07	12,5	0.01
18		0.07	> 25	0.01
19		2.5	7.06	0.62

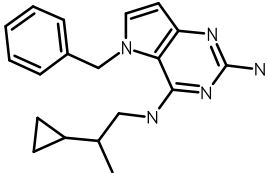
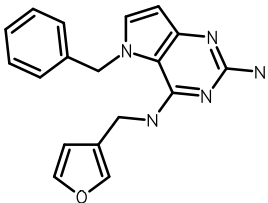
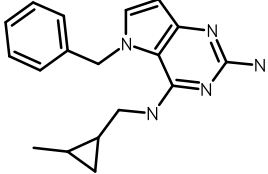
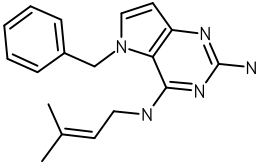
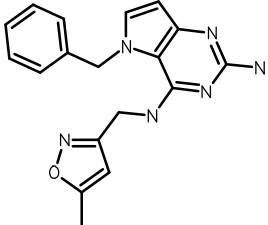
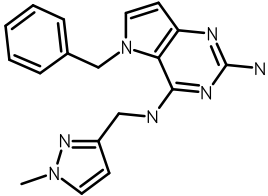
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
20		0.14	1.3	0.02
21		0.009	7.4	0.0007
22		0.48	9.2	0.02
23		0.83	> 25	0.27
24		0.02	6.47	0.0007
25		0.01	2.84	0.001

#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
26		0.03	1.95	0.002
27		0.15	0.85	0.17
28		0.11	1.1	0.03
29		0.15	> 25	0.04
30		0.16	0.67	0.05
31		0.22	> 25	0.16

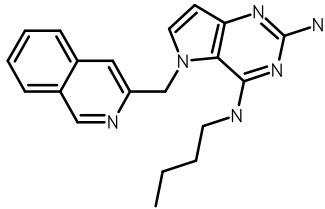
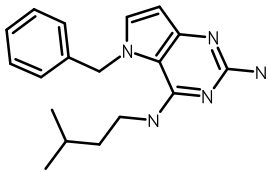
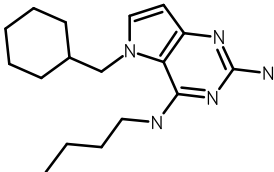
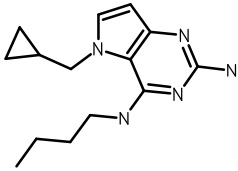
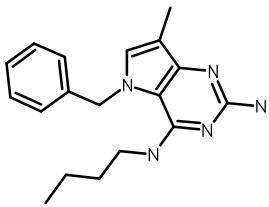
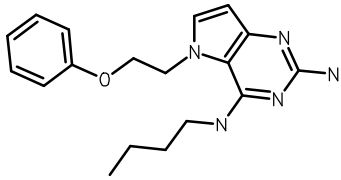
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
32		0.91	> 25	0.52
33		0.03	> 25	0.04
34		0.91	> 25	0.54
35		1.49	> 25	0.70
36		1.06	> 25	0.59
37		0.005	> 25	0.007

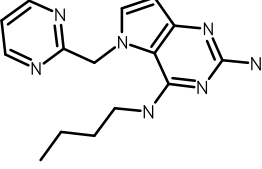
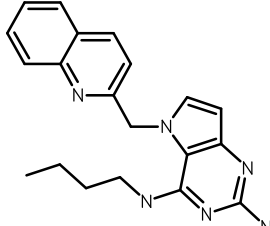
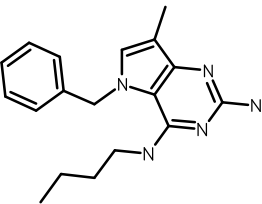
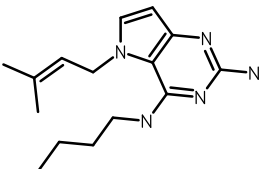
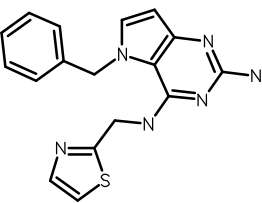
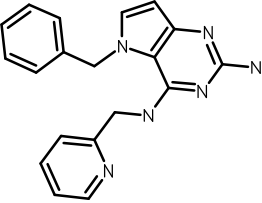
ES 2 670 513 T3

#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
38		0.54	> 25	0.63
39		0.17	> 25	0.009
40		0.12	24.61	0.004
41		0.09	> 25	0.11
42		0.28	> 25	0.16
43		0.11	> 25	0.17

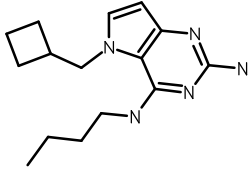
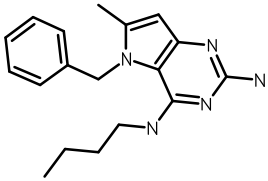
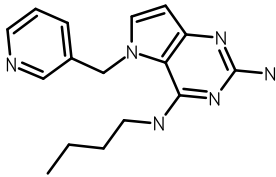
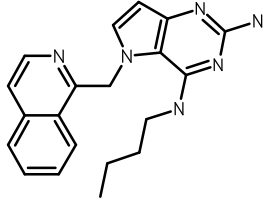
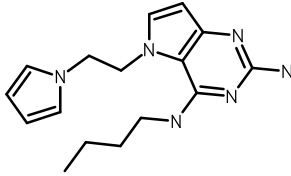
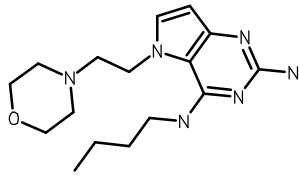
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
44		1.51	> 25	2.45
45		19.9	> 25	0.74
46		0.83	> 25	0.17
47		17.5	> 25	1.79
48		0.05	> 25	0.03
49		22.43	> 25	2.34

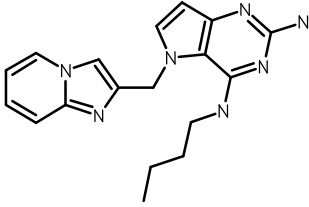
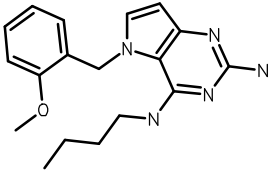
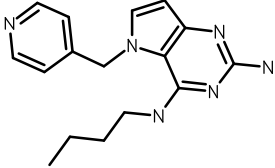
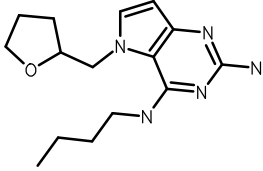
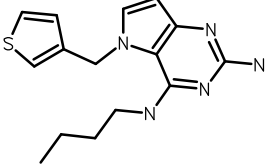
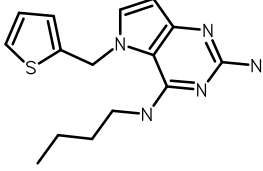
ES 2 670 513 T3

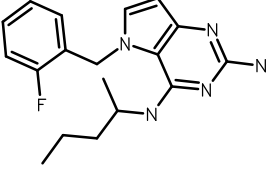
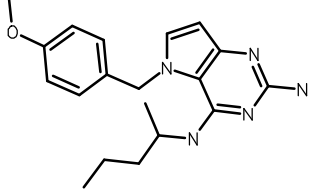
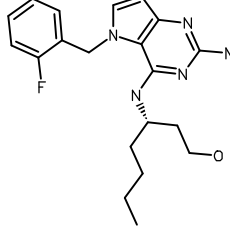
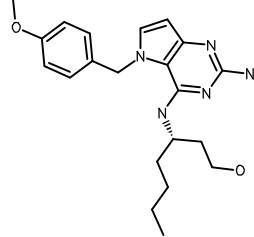
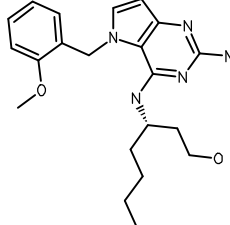
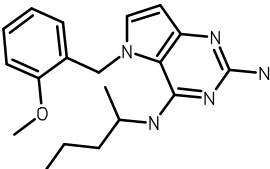
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
50		1.01	> 25	0.13
51		5.14	> 25	0.59
52		0.12	> 25	0.09
53		0.38	2.78	0.07
54		1.68	> 25	0.90
55		0.08	0.81	0.06

#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
56		0.99	17.5	0.07
57		0.33	> 25	0.28
58		0.24	> 25	0.90
59		0.37	> 25	0.22
60		0.39	> 25	0.33
61		1.01	> 25	1.95

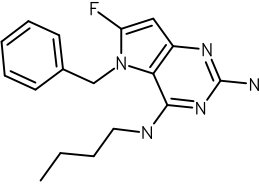
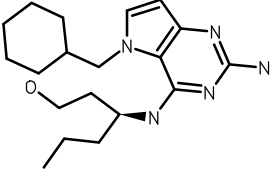
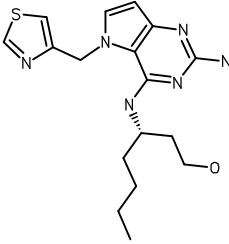
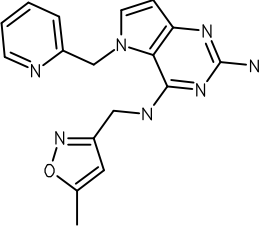
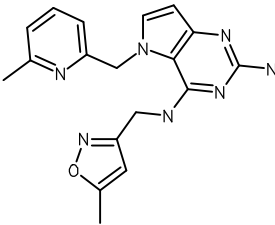
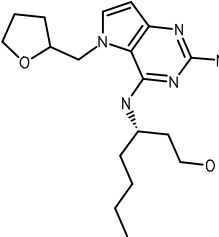
ES 2 670 513 T3

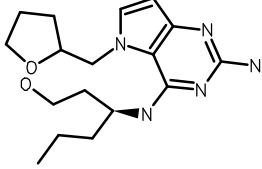
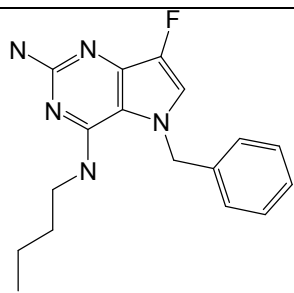
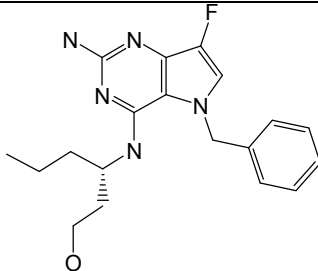
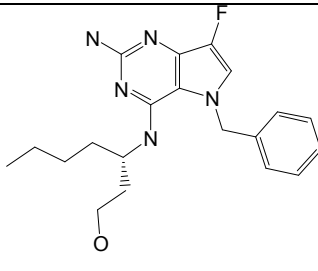
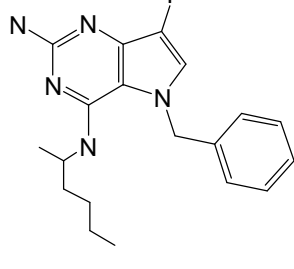
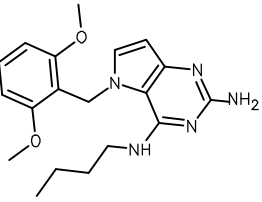
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
62		0.06	0.9934	0.06
63		0.67	> 25	0.18
64		1.36	> 25	0.26
65		0.1687	> 25	0.08
66		2.57	3.96	0.91
67		0.056	6.71	0.04

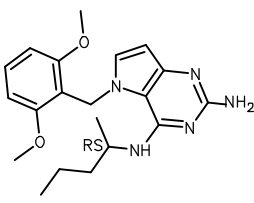
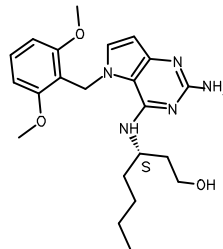
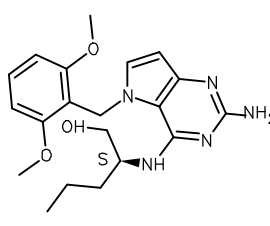
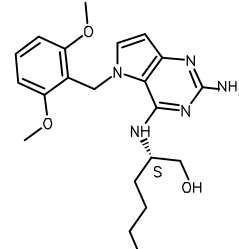
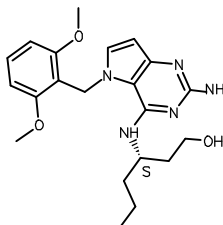
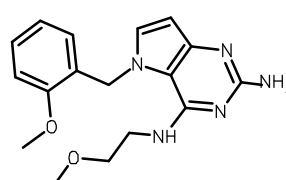
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
68		0.19	> 25	0.04
69		0.004	0.71	0.002
70		1.53	> 25	0.75
71		0.32	4.68	0.24
72		0.13	> 25	0.04
73		0.28	> 25	0.13

#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
74		0.10	> 25	0.04
75		0.04	> 25	0.04
76		0.01	4.09	0.007
77		0.008	2.62	0.002
78		0.0004	0.5577	< 0.0004
79		0.004	0.94	0.001

#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
80		< 0.0006	0.689	< 0.0004
81		0.01	22.02	0.002
82		0.07	0.57	0.01
83		1.57	> 25	2.3
84		0.04	1.14	0.01
85		0.03	10.14	0.002

#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
86		1.63	> 25	0.47
87		0.01	> 25	0.008
88		0.01	2.46	0.0006
89		0.04	> 25	0.006
90		0.03	> 25	0.01
91		0.05	2.17	0.02

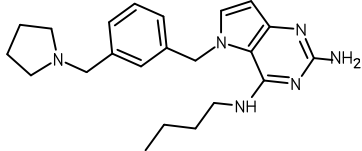
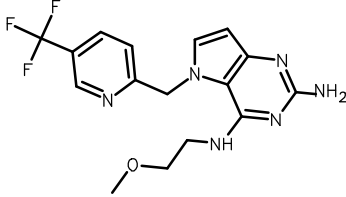
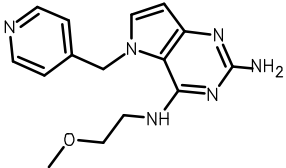
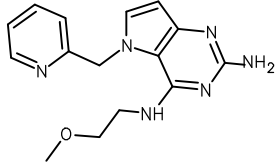
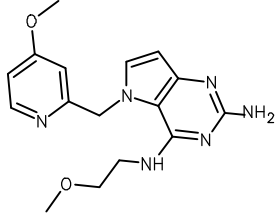
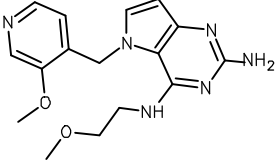
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
92		0.10	4.46	0.02
93		0.26	> 25	0.12
94		0.01	> 25	0.01
95		0.01	3.26	0.007
96		0.05	> 25	0.04
97		< 0.01	0.23	0.001

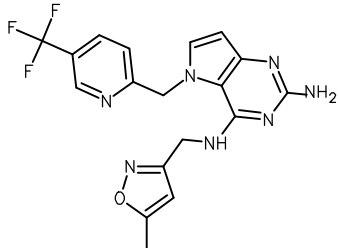
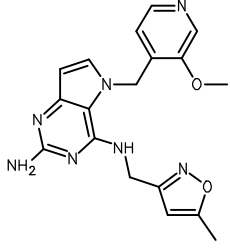
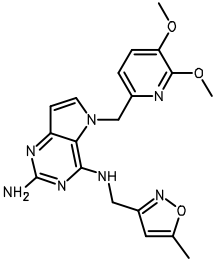
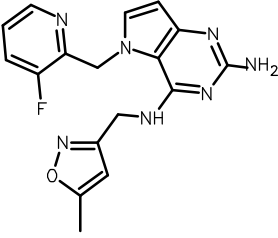
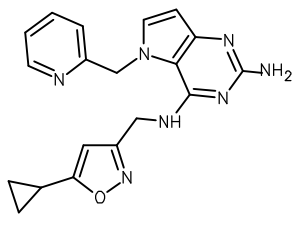
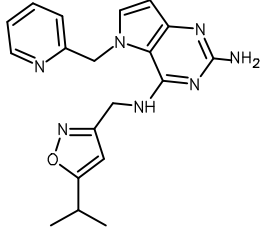
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
98		< 0.01	0.22	0.001
99		< 0.01	0.1	< 0.001
100		< 0.01	0.04	< 0.001
101		< 0.01	0.08	< 0.001
102		< 0.01	0.14	< 0.001
103		0.032	> 25	0.018

#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
104		11.960	> 25	1.980
105		0.827	> 25	0.194
106		0.008	0.59	0.005
107		2.030	> 25	2.130
108		0.126	> 25	0.070
109		0.005	7.17	0.003

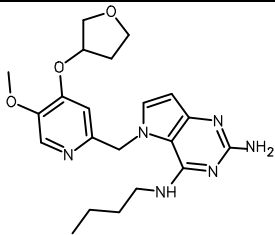
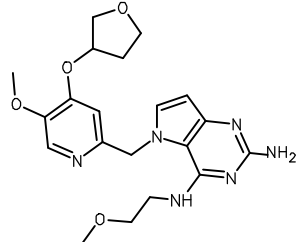
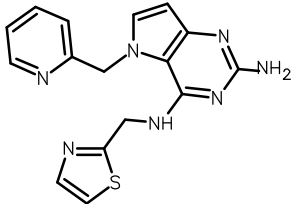
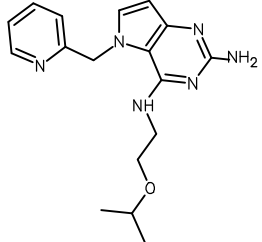
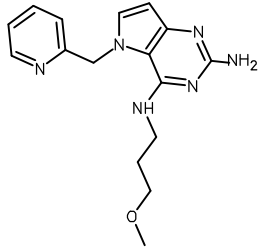
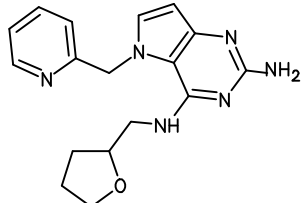
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
110		0.002	> 25	0.001
111		0.637	> 25	0.293
112		0.741	> 25	0.209
113		1.320	> 25	0.807
114		0.186	2.27	0.133
115		0.241	7.93	0.079

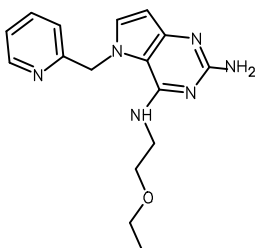
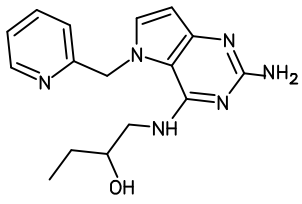
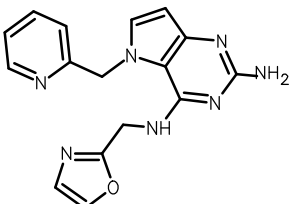
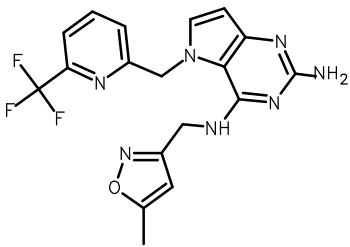
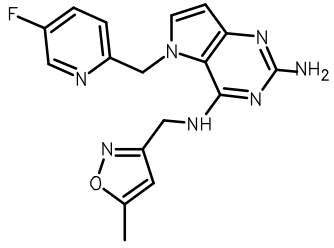
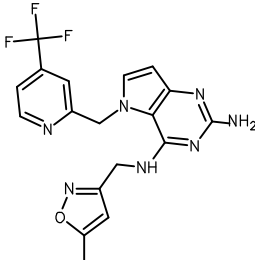
ES 2 670 513 T3

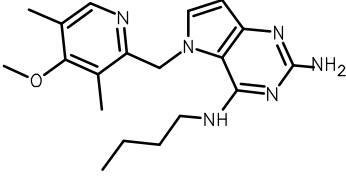
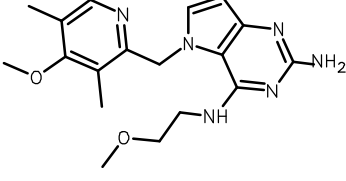
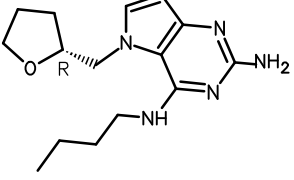
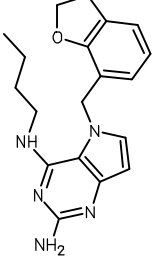
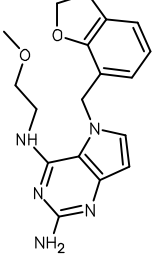
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
116		0.049	> 25	0.022
117		2.950	> 22.7	1.430
118		1.650	> 25	3.010
119		1.810	> 25	2.180
120		3.220	> 25	2.160
121		0.172	> 25	0.046

#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
122		0.050	> 25	0.030
123		0.026	> 25	0.002
124		0.003	> 22	0.001
125		0.086	> 25	0.009
126		0.054	> 25	0.008
127		0.337	> 25	0.019

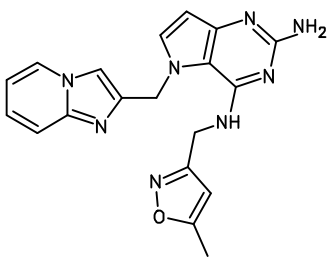
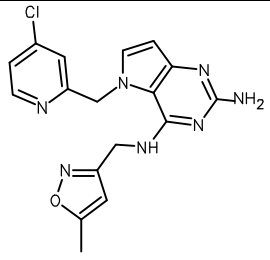
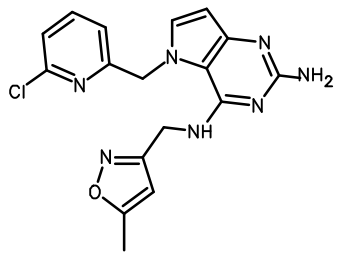
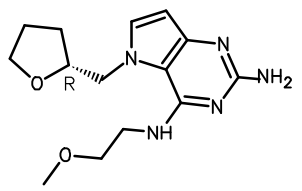
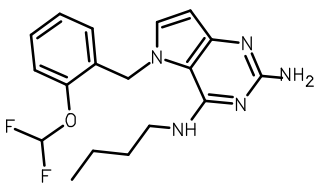
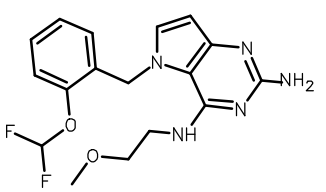
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
128		0.342	> 25	0.062
129		0.670	> 25	0.122
130		1.940	> 25	0.804
131		0.004	24.6	0.001
132		5.99	> 25	0.879
133		0.07	> 25	0.023

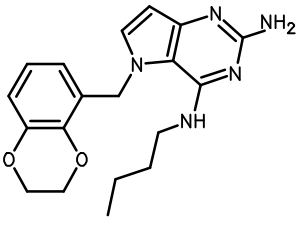
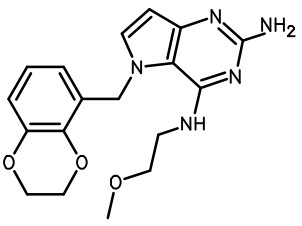
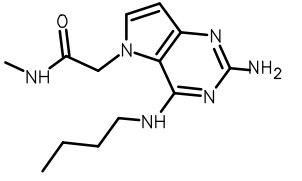
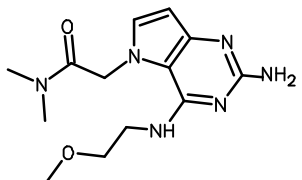
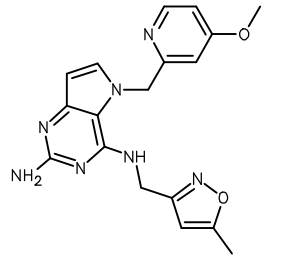
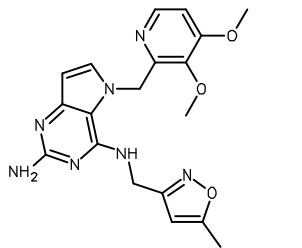
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
134		1.20	> 25	0.104
135		12.5	> 25	4.050
136		3.04	> 25	0.559
137		13.8	> 25	2.030
138		4.45	> 25	0.502
139		1.41	> 25	0.588

#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
140		1.24	> 25	0.513
141		0.43	> 25	0.048
142		0.52	> 25	0.134
143		0.10	> 25	0.016
144		0.07	> 25	0.009
145		0.05	> 25	0.021

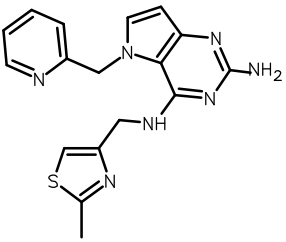
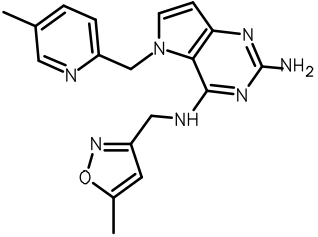
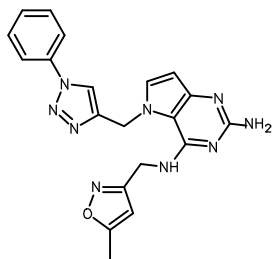
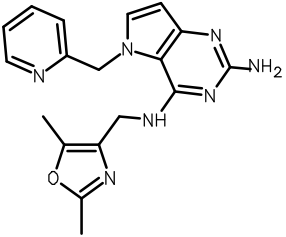
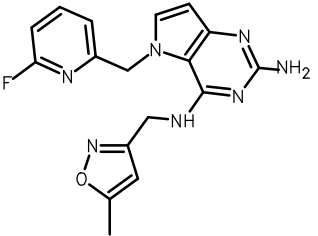
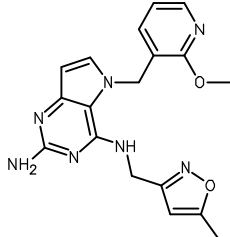
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
146		0.20	> 25	0.139
147		4.49	> 25	2.020
148		0.16	3.93	0.056
149		0.02	> 25	0.006
150		0.25	> 25	0.054

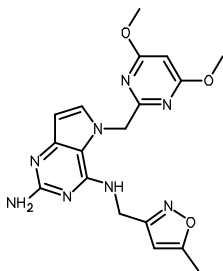
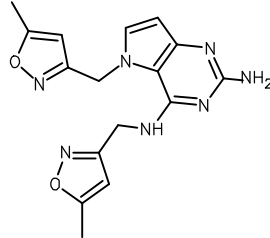
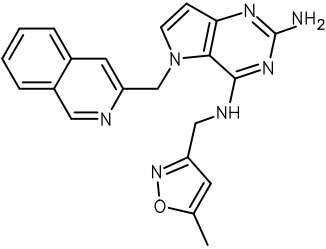
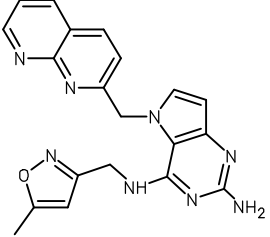
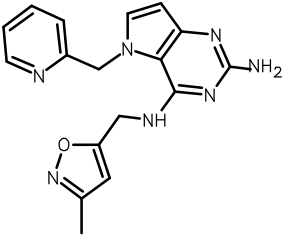
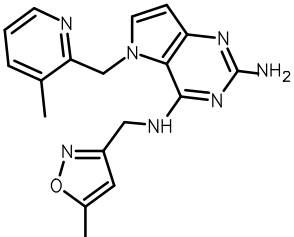
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
151		12.8	> 25	2.580
152		0.73	> 25	0.142
153		0.05	> 25	0.002
154		0.08	> 25	0.017
155		0.90	> 25	0.415
156		0.05	> 25	0.040

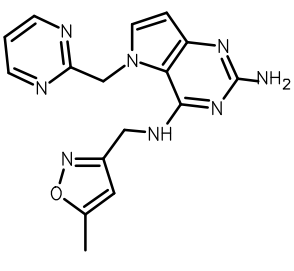
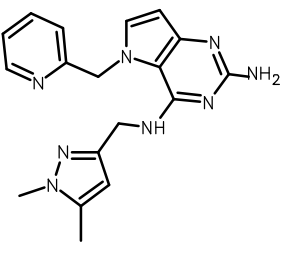
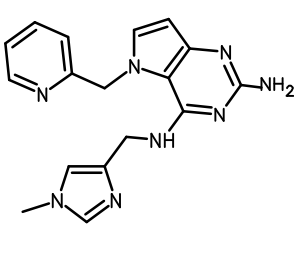
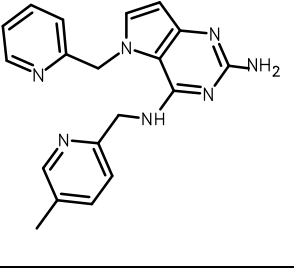
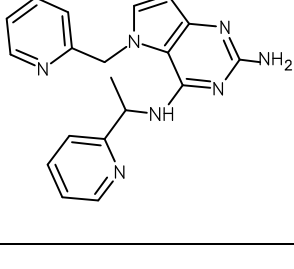
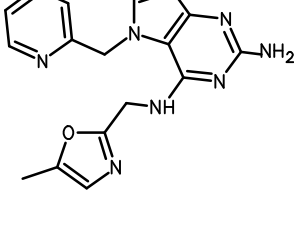
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
157		0.03	> 25	0.003
158		0.05	> 25	0.020
159		0.05	> 25	0.019
160		8.07	> 25	1.810
161		0.02	> 25	0.009
162		0.32	> 25	0.128

#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
163		< 0.01	0.75	0.001
164		0.04	15.93	0.025
165		4.94	> 25	0.957
166		4.88	NC	NC
167		0.09	> 25	0.008
168		0.09	> 25	0.011

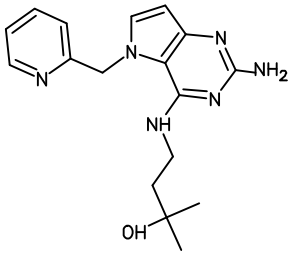
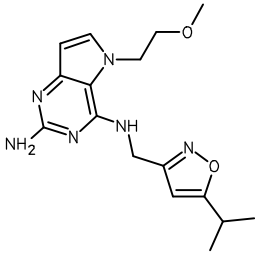
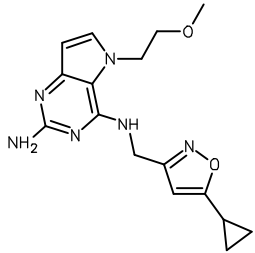
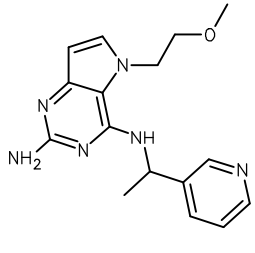
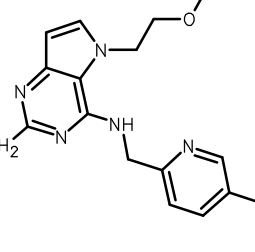
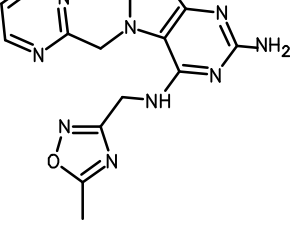
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
169		0.04	> 25	0.011
170		0.01	> 25	0.002
171		0.02	> 25	NC
172		1.40	> 25	0.017
173		0.53	> 25	0.066

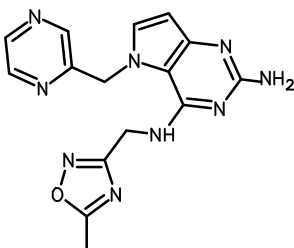
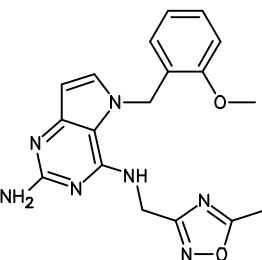
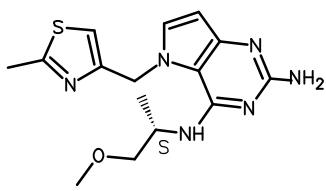
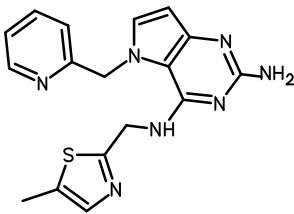
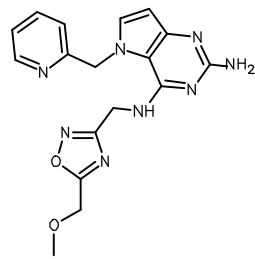
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
174		6.13	> 25	2.200
175		0.02	> 25	0.009
176		0.04	> 25	0.009
177		8.67	> 25	3.930
178		0.15	> 25	0.014
179		0.02	> 25	0.003

#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
180		0.01	> 25	0.004
181		0.06	20.2	0.015
182		0.05	> 25	0.018
183		0.59	> 25	0.009
184		0.49	> 25	0.131
185		0.07	> 25	0.018

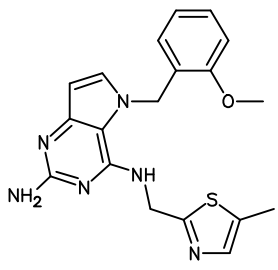
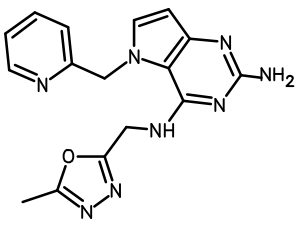
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
186		0.14	> 25	0.035
187		4.78	> 25	0.520
188		7.62	> 25	0.047
189		0.40	> 25	0.074
190		0.26	> 25	0.038
191		0.06	> 24	0.006

#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
192		0.07	> 25	0.030
193		11.3	> 25	0.447
194		2.38	> 25	0.507
195		0.16	> 25	0.024
196		0.01	12.6	0.002
197		0.39	> 25	0.040

#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
198		8.76	> 25	0.617
199		0.60	23.5	0.032
200		0.17	11.4	0.035
201		7.30	> 25	0.978
202		1.61	> 25	0.580
203		1.04	> 25	0.138

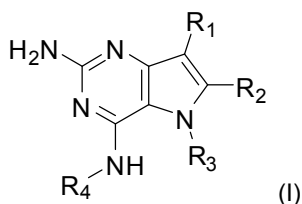
#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
204		1.78	> 25	0.188
205		< 0.01	7.7	0.001
206		0.74	15	0.129
207		0.06	23	0.009
208		5.14	> 25	0.402

#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
209		0.04	> 25	0.008
210		0.02	> 25	0.003
211		6.94	22	0.470
212		7.60	> 25	2.090
213		< 0.01	> 25	0.001
214		1.16	> 25	0.151

#	ESTRUCTURA	CME para TLR7 (μM)	CME para TLR8 (μM)	CME para PBMC (μM)
215		< 0.01	> 25	0.001
216		1.24	> 25	0.091

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



y una de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, donde

- 5 R₁ es H, flúor o metilo;
R₂ es H, halógeno o alquilo C₁₋₃;
R₃ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre ariloxi, halógeno, arilo, alquilamino, dialquilamino, alquilo C₁₋₆, ácido carboxílico, éster carboxílico, amida carboxílica, nitrilo o alcoxi C₁₋₆; o
- 10 R₃ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alqueno C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o heterocicloalquilo C₃₋₇; o
R₃ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido además con arilo;
R₄ es alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido además con alquilo C₁₋₆, y cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido además con alquilo C₁₋₆;
- 15 con la condición de que se excluya la 2-amino, 4-(*N*-butilamino)-5-(alfametilbencil)pirrolo[3,2-*d*]pirimidina.
2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R₃ es un grupo metilo sustituido con un arilo (sustituido o no sustituido), y R₁, R₂ y R₄ son como se describen en la reivindicación 1.
3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R₃ y R₄ son un alquilo C₁₋₃ sustituido con un arilo, opcionalmente sustituido además como se describe en la reivindicación 1.
- 20 4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R₁ es flúor, R₂ es hidrógeno, y R₃ y R₄ son como se describen en la reivindicación 1.
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, junto con uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.
- 25 6. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 5, para su uso como un medicamento.