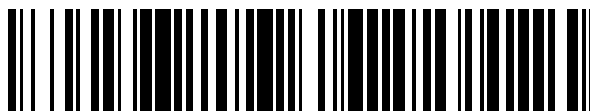


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 745**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2012** **PCT/EP2012/056388**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2012** **WO12136834**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2012** **E 12712666 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018** **EP 2694484**

54 Título: **Derivados de pirimidina para el tratamiento de infecciones víricas**

30 Prioridad:

08.04.2011 EP 11161595

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

28.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 691 745 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidina para el tratamiento de infecciones víricas.

La presente invención se refiere a derivados de pirimidina, procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas y su uso en el tratamiento de infecciones víricas, como VHB o VHC.

- 5 La presente invención se refiere al uso de derivados de pirimidina en el tratamiento de infecciones víricas, trastornos inmunes o inflamatorios, en los cuales está implicada la modulación o el agonismo de receptores de tipo toll (TLR). Los receptores de tipo toll son proteínas transmembrana primarias caracterizadas por un dominio rico en leucina extracelular y una extensión citoplásmica que contiene una región conservada. El sistema inmune innato puede reconocer patrones moleculares asociados con patógenos mediante estos TLR expresados en la superficie celular de ciertos tipos de células inmunes. El reconocimiento de patógenos extraños activa la producción de citocinas y el aumento de la regulación de moléculas co-estimuladores en fagocitos. Esto conduce a la modulación de la conducta de las células T.

- 15 Se ha estimado que la mayoría de las especies mamíferas tienen entre diez y quince tipos de receptores de tipo toll. Se han identificado trece TLR (llamados TLR1 a TLR13) en seres humanos y ratones, y se han hallado formas equivalentes de muchos de estos en otras especies mamíferas. No obstante, los equivalentes de ciertos TLR hallados en seres humanos no están presentes en todos los mamíferos. Por ejemplo, un gen que codifica una proteína análoga a TLR10 en seres humanos está presente en ratones, pero parece haber sido dañado en algún punto en el pasado por un retrovirus. Por otra parte, los ratones expresan los TLR 11, 12 y 13, ninguno de los cuales está representado en seres humanos. Otros mamíferos pueden expresar TLR que no se hallan en seres humanos. 20 Otras especies no mamíferas pueden tener TLR distintos de los de mamíferos, como lo demuestra el TLR14, que se encuentra en el pez globo Takifugu. Esto puede complicar el proceso de usar animales experimentales como modelos de inmunidad innata humana.

- 25 Para revisiones detalladas de receptores de tipo toll, ver los siguientes artículos científicos. Hoffmann, J.A., Nature, 426, pág. 33-38, 2003; Akira, S., Takeda, K., y Kaisho, T., Annual Rev. Immunology, 21, pág. 335-376, 2003; Ulevitch, R. J., Nature Reviews: Immunology, 4, pág. 512-520, 2004.

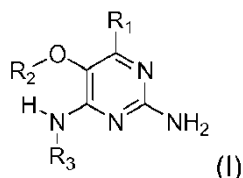
Los compuestos que indican actividad en receptores de tipo toll se han descrito previamente, como los derivados de purina en el documento WO 2006/117670, derivados de adenina en los documentos WO 98/01448 y WO 99/28321, y pirimidinas en el documento WO 2009/067081.

- 30 No obstante, existe una fuerte necesidad de nuevos moduladores de los receptores de tipo toll que tengan selectividad preferida, mayor potencia, mayor estabilidad metabólica y un mejor perfil de seguridad que los compuestos de la técnica anterior.

- 35 En el tratamiento de determinadas infecciones víricas se pueden administrar inyecciones regulares de interferón (IFN α), como en el caso del virus de 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 de moléculas pequeñas disponibles oralmente ofrecen ventajas potenciales de inmunogenicidad reducida y conveniencia de administración. Por lo tanto, los nuevos inductores de IFN son una nueva clase de fármacos potencialmente eficaz para tratar infecciones víricas. Para un ejemplo en la bibliografía de un inductor de IFN de moléculas pequeñas que tiene efecto antivírico, véase De Clercq, E.; Descamps, J.; De Somer, P. Science 1978, 200, 563-565.

- 40 IFN α es también administrado en combinación con otros fármacos en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer (Eur. J. Cancer 46, 2849-57, y Cancer Res. 1992, 52, 1056). Los agonistas de TLR 7/8 son también de interés como adyuvantes de vacunas debido a su capacidad de inducir una respuesta de Th1 pronunciada (Hum. Vaccines 2010, 6, 322-335; Hum. Vaccines 2009, 5, 381-394).

De acuerdo con la presente invención, se da a conocer un compuesto de fórmula (I)



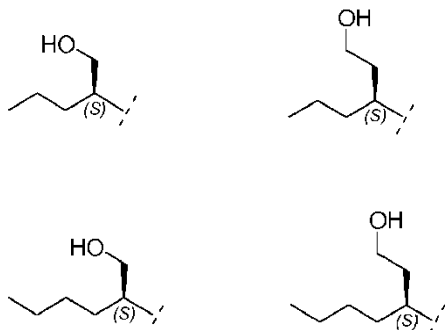
- 45 o una de sus sales, tautómeros, solvatos o polimorfismos farmacéuticamente aceptables, en donde

R₁ es hidrógeno, metilo, alquilo C₁₋₂, ciclopropilo, metoxi, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo o difluorometilo,

R₂ es alquilo C₁₋₈, alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₇, heterociclo C₄₋₇, heterociclo bicíclico aromático, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, di-alquilamino (C₁₋₆),

alquilamino C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, ácido carboxílico, éster carboxílico, amida carboxílica, heterociclo, arilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, nitrilo, y

R₃ es alquilo C₄₋₈ sustituido con hidroxilo seleccionado del grupo que consiste en:

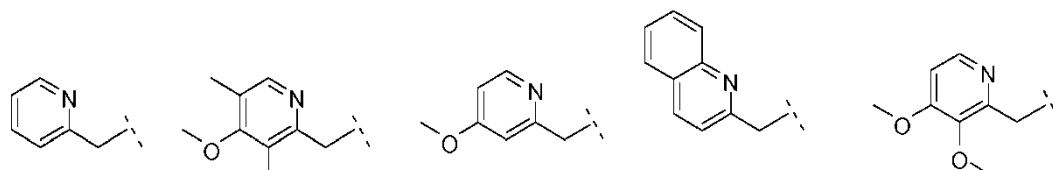


5

En otra realización de la presente invención se dan a conocer compuestos de fórmula (I) en donde R₂ es arilalquilo o heteroarilalquilo, sustituido con alquilo C₁₋₃, hidroxilo, alcoxi, nitrilo, heterociclo o éster y en donde R₁ y R₃ son como se mencionó anteriormente.

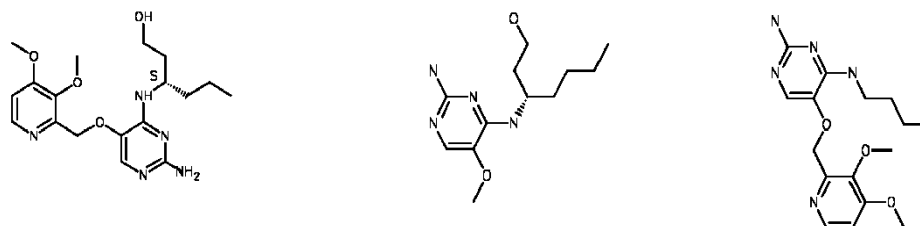
10 Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde R₂ es alquilo C₁₋₃ sustituido con arilo, heterociclo o heteroarilo que está además sustituido con alquilo C₁₋₃, alcoxi, éster carboxílico o amida carboxílica y en donde R₁ y R₃ son como se definió anteriormente

Asimismo, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde R₂ es uno de los siguientes ejemplos que pueden además sustituirse con alquilo C₁₋₃, hidroxilo, alcoxi, nitrilo, heterociclo o éster.



15

Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención son:



20

Los compuestos de fórmula (I) y su sal, tautómero(s), solvato o polimorfismo farmacéuticamente aceptable tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores de receptores de tipo toll (especialmente TLR7 y/o TLR8).

En otro aspecto, la presente invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal, solvato o polimorfismo farmacéuticamente aceptable junto con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

25

Asimismo, un compuesto de fórmula (I) o su sal, solvato o polimorfismo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención, o dicha composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de fórmula (I) o su sal, solvato o polimorfismo farmacéuticamente aceptable, se puede usar como medicamento.

30

Un compuesto de fórmula (I) o su sal, solvato o polimorfismo farmacéuticamente aceptable, o dicha composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de fórmula (I) o su sal, solvato o polimorfismo farmacéuticamente aceptable se puede usar por consiguiente en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en donde está implicada la modulación de TLR7 y/o TLR8.

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 como se definió anteriormente, que consiste en por lo menos dos átomos de carbono y por lo menos un doble enlace carbono-carbono.

El término "alquino" se refiere a un alquilo como se definió anteriormente, que consiste en por lo menos dos átomos de carbono y por lo menos un triple enlace carbono-carbono.

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

El término "heteroarilo" significa una estructura de anillo aromático según se define para el término "arilo" que comprende por lo menos 1 heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en particular entre N y O.

- 10 El término "arilo" significa una estructura de anillo aromático que opcionalmente comprende uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en particular entre N y O. Dicha estructura de anillo aromático puede tener 4, 5, 6 o 7 átomos del anillo. En particular, dicha estructura de anillo aromático puede tener 5 o 6 átomos del anillo.

El término "heterociclo bicíclico" significa una estructura de anillo aromático, según se define para el término "arilo" comprendida por dos anillos aromáticos condensados. Cada anillo está opcionalmente comprendido por heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en particular entre N y O.

- 15 El término "arilalquilo" significa una estructura de anillo aromático como se define para el término "arilo" opcionalmente sustituida con un grupo alquilo.

El término "heteroarilalquilo" significa una estructura de anillo aromático según se define para el término "heteroarilo" opcionalmente sustituida con un grupo alquilo.

- 20 El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo (cadena de carbono e hidrógeno) singular unido a oxígeno como por ejemplo un grupo metoxi o un grupo etoxi.

Heterociclo se refiere a moléculas que están saturadas o parcialmente saturadas e incluyen etilóxido, 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.

- 25 Los grupos heteroarilo son grupos heterocíclicos que son aromáticos por naturaleza. Estos son heteroátomos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S. Los grupos heteroarilo pueden ser, por ejemplo, imidazolilo, isoxazolilo, furilo, oxazolilo, pirrolilo, piridonilo, piridilo, piridazinilo o pirazinilo.

- 30 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición con ácido y sus sales de base. Las sales de adición con ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Las sales de base adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas.

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

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

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos. Se pueden obtener por ejemplo como tapones sólidos, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por atomización o secado evaporativo. Se pueden administrar solos o combinados con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos. En general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en la presente invención para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente depende en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de administración.

- 45 Los compuestos de la presente invención o cualquiera de sus subgrupos se pueden formular en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones usualmente empleadas para fármacos de administración sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en la forma de sal de adición, como el ingrediente activo en una mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde el vehículo puede adoptar una gran variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas son convenientemente en forma de dosis unitaria adecuada, por ejemplo, para administración oral, rectal o percutánea. Por ejemplo, para preparar las composiciones en una presentación oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico habitual tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como
- 50

suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolina, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de administración unitaria oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente los vehículos farmacéuticos sólidos. Además se incluyen las preparaciones en forma sólida que se pueden convertir, justo antes de usar, a formas líquidas. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo opcionalmente comprende un agente potenciador de penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, en donde los aditivos no introducen un efecto perjudicial importante sobre 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 diversas formas, p. ej., como un parche transdérmico, como un *spot-on*, como un ungüento. Los compuestos de la presente invención pueden además administrarse por inhalación o insuflación a través de métodos y formulaciones empleados en la técnica para administrar de esta manera. Por lo tanto, en general, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en la forma de una disolución, una suspensión o un polvo seco.

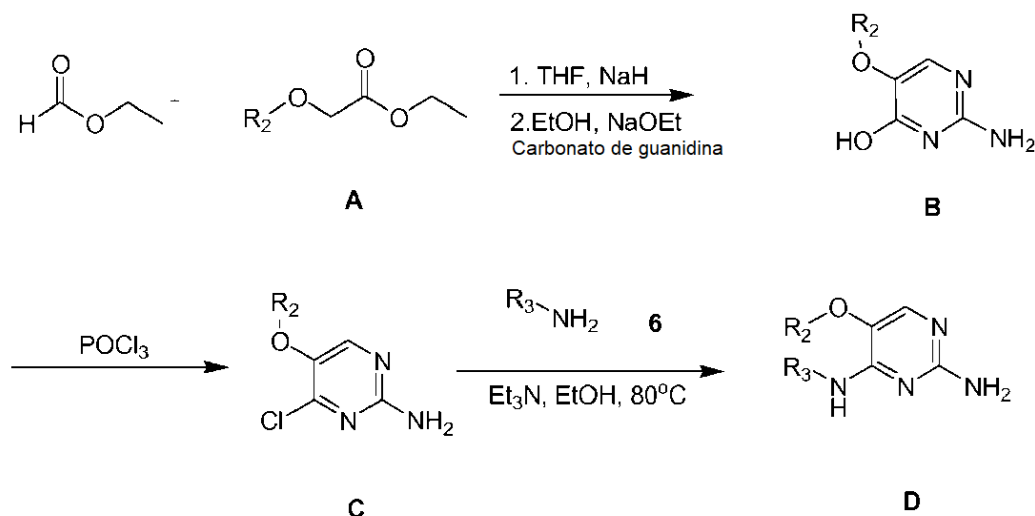
Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosis. La forma de dosis unitaria, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, en donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Los ejemplos de dichas formas farmacéuticas de dosis unitarias son comprimidos (incluidos comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, bolsitas de polvo, obleas, supositorios, disoluciones inyectables o suspensiones y similares, y sus múltiples segregados.

Los expertos en el tratamiento de enfermedades infecciosas serán capaces de determinar la cantidad eficaz a partir de los resultados de los ensayos presentados en lo sucesivo. En general, se contempla que una cantidad diaria eficaz sería entre 0,01 mg/kg y 50 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente entre 0,1 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser adecuado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más sub-dosis en intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas sub-dosis se pueden formular como formas de dosis unitarias, por ejemplo, que contienen entre 1 y 1000 mg, y en particular entre 5 y 200 mg de ingrediente activo por forma farmacéutica de dosis unitaria.

La dosis y la frecuencia exactas 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 otros medicamentos que el individuo pueda estar tomando, como conocen los expertos en la técnica. Asimismo, es obvio que la cantidad eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidades eficaces anteriormente mencionados son por consiguiente solamente pautas y no tienen como fin limitar el alcance o el uso de la invención en grado alguno.

Preparación de compuestos

Los compuestos de fórmula (I), en donde R₁ es un átomo de hidrógeno, se preparan de acuerdo con el esquema 1.

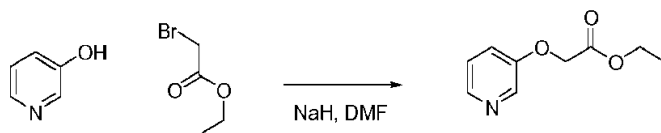


Esquema 1

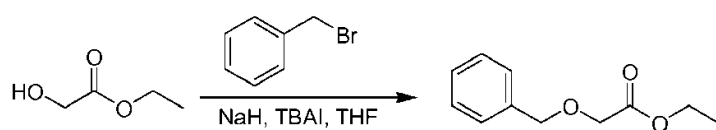
Los compuestos de tipo A, en el esquema 1, se preparan o bien por

(i) Reacción de un alcohol heterocíclico con un éster halogenado y una base adecuada, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidruro de sodio. El ejemplo se muestra en el esquema 2a.

5 (ii) Reacción de un alcohol, o hidroxi éster, por ejemplo acetato de 2-hidroxi etilo, con un haluro de alquilo usando una base apropiada, por ejemplo hidruro de sodio. El ejemplo se muestra en el esquema 2b.

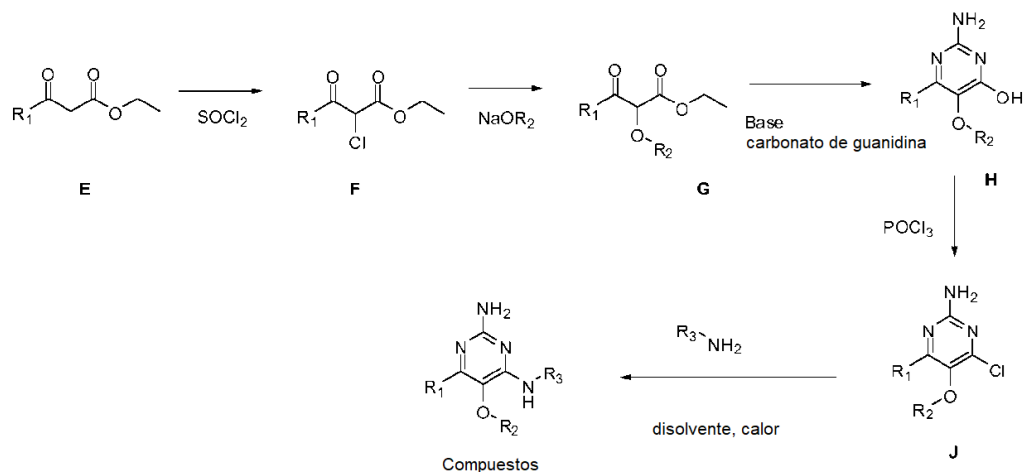


Esquema 2a

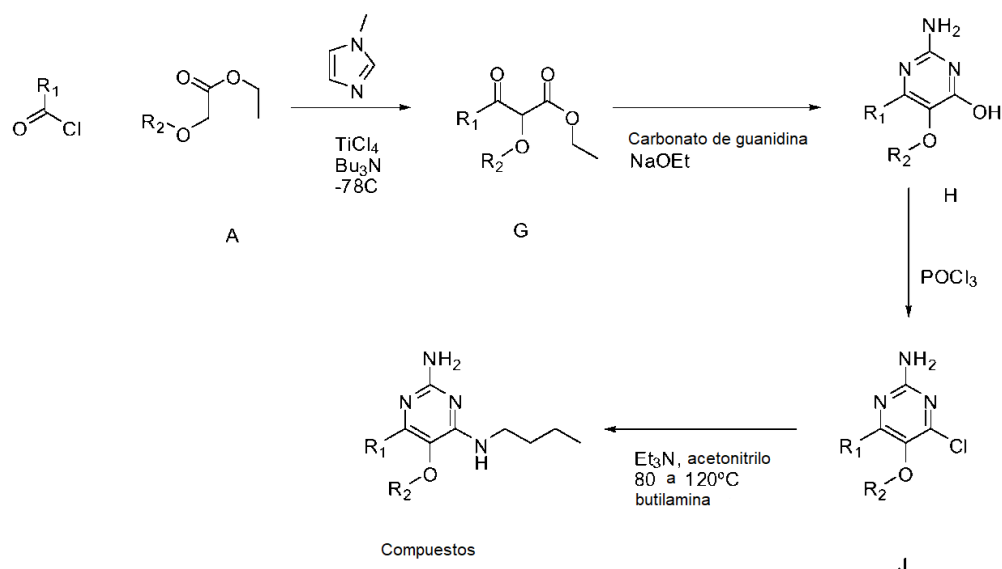


Esquema 2b

Los compuestos de fórmula (I), cuando R₁ es alquilo, cicloalquilo, trifluorometilo o alcoxi y en donde R₂ es arilo o heteroarilo, se preparan como en el esquema 3 a continuación. El betacetoéster (E) se puede clorar usando, por ejemplo, cloruro de tionilo para proporcionar el intermedio de 2-cloro-beta-cetoéster (F). El fenol o alcohol heteroaromático (R₂OH) se combina con una relación equimolar de hidróxido de sodio acuoso. Los disolventes luego se eliminan a presión reducida para proporcionar la sal de fenol o alcohol heteroaromático de R₂. Esta sal se combina con el intermedio de 2-cloro-β-cetoéster (F) para dar el intermedio G de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía. El intermedio G se combina entonces, con o sin base, con carbonato de guanidina en un disolvente apropiado, por ejemplo, etanol. Luego se somete a reacción el intermedio H con oxiclórico de fósforo para formar el intermedio de cloropirimidina (J). Los productos se forman entonces como consecuencia del calentamiento (J) en presencia de exceso de amina y opcionalmente exceso de base orgánica, por ejemplo trietilamina, a temperatura elevada. Este es un esquema general que emplea métodos conocidos para el experto, véase, por ejemplo, Organic Syntheses volumen 33, pág.43 (1953).



Esquema 3

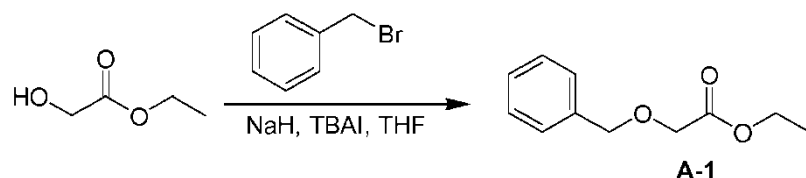


Esquema 4

Los compuestos de fórmula (I), cuando R_1 es alquilo, cicloalquilo, trifluorometilo o alcoxi y en donde R_2 es aromático o alifático, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 4. Este esquema de reacción comienza con una reacción Claisen cruzada en donde un cloruro de acilo reacciona con el intermedio de éster A (se muestra en el esquema 1) para formar los intermedios (G) como en el esquema 3. A partir del intermedio G, el esquema de reacción sigue la misma ruta que los productos del esquema 3. Este es un esquema general que emplea métodos conocidos por el experto en la técnica, véase, por ejemplo, The Journal of American Chemical Society volumen 127, página 2854 (2005).

Sección experimental.

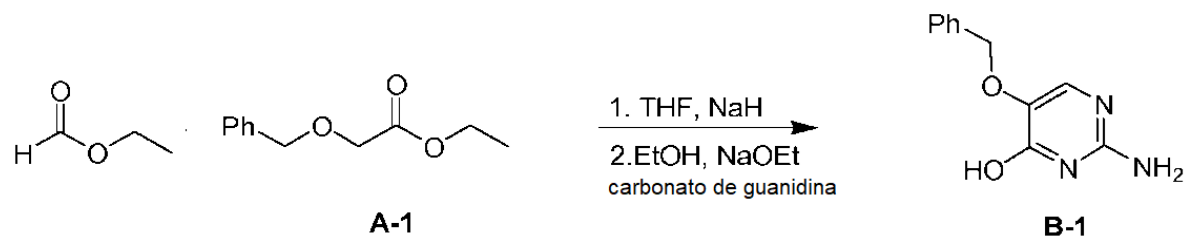
Síntesis del intermedio A-1.



A una mezcla de glicolato de etilo [623-50-7] (250,00 g, 2,40 mol), NaH (105,65 g, 2,64 mol), yoduro de tetrabutilamonio (TBAI) (88,70 g, 240,14 mmol) en THF anhidro (2 l) se le añadió bromuro de bencilo (451,80 g, 2,64 mol) gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (1 L), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 L), se secaron sobre sulfato de magnesio, los sólidos se eliminaron por filtración, y los disolventes del filtrado se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 6:1) para obtener el intermedio **A-1** (200 g).

^1H RMN (CDCl_3 400MHz) δ ppm 7.37-7.27 (m, 5H); 4.62 (s, 2H), 4.24-4.19 (q, J = 6.8 Hz, 2H); 4.07 (s, 2H); 1.29-1.25 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

Procedimiento para la preparación del intermedio B-1.

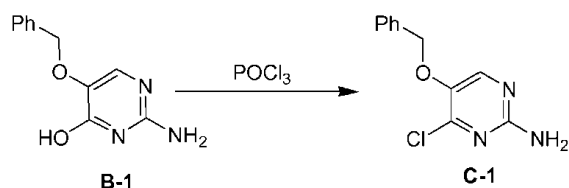


A una suspensión agitada de NaH (45,30 g, 1,13 mol) en THF anhidro (1,2 L) se le añadió formiato de etilo (114,42 g, 1,54 mol). La suspensión se enfrió en un baño de hielo y luego se añadió gota a gota el compuesto **A-1** (200 g, 1,03 mol) en THF anhidro (300 ml) con un embudo de adición. La mezcla blanca se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente durante 5 horas. Durante este periodo, la reacción fue exotérmica y se tornó amarilla. En un matraz separado, se trató carbonato de guanidina [593-85-1] (111,31 g, 0,618 mol) con disolución de etóxido sódico, recién preparada por adición cautelosa de Na (28,41 g, 1,24 mol) a etanol anhidro (750 ml) a temperatura ambiente. La suspensión blanquecina obtenida después de agitar durante 1 hora se añadió a la disolución amarilla anteriormente preparada. La mezcla de reacción amarilla pálida resultante se calentó hasta reflujo durante 15 horas. El disolvente se eliminó y el residuo bruto se disolvió en agua (1,5 L). La mezcla se ajustó hasta pH=5 con ácido acético. El sólido se recogió, se lavó abundantemente con agua y etanol para dar el intermedio **B-1** (160 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.90 (s, 2 H), 6.33 (s a, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.29 - 7.42 (m, 5 H), 11.21 (s a, 1 H)

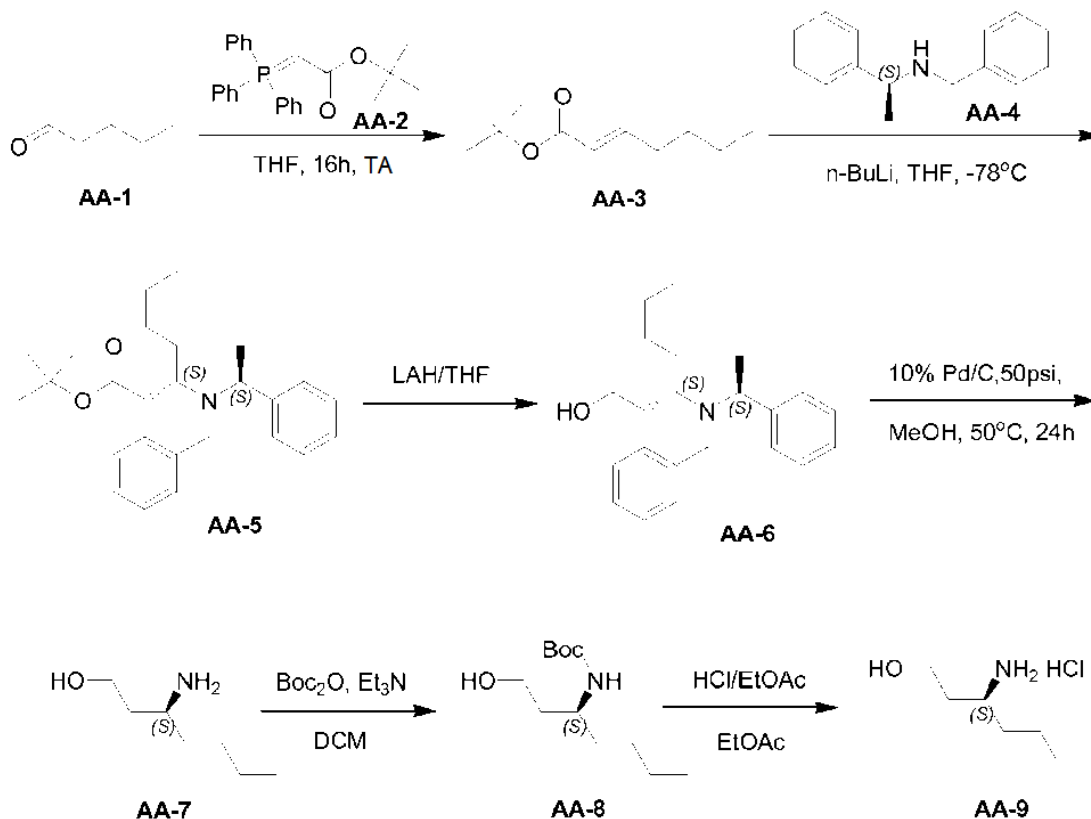
Procedimiento para la preparación del intermedio C-1.

Esquema de reacción:

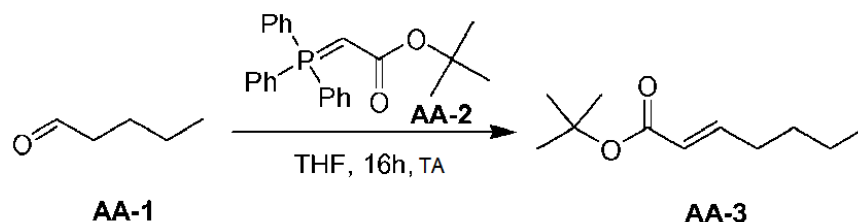


Una suspensión del intermedio **B-1** (160 g, 0,74 mol) en POCl_3 (900 ml) se calentó hasta 100°C bajo N_2 agitando durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se eliminó el exceso de POCl_3 a presión reducida, se vertió el residuo oleoso en NaHCO_3 sat. acuoso frío (2 L) que se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 1,5 L). Las capas orgánicas combinadas se separaron y lavaron con salmuera (1 L), se secaron sobre sulfato de sodio, los sólidos se eliminaron por filtración y los disolventes del filtrado se concentraron para dar el intermedio **C-1** (70 g) en la forma de un sólido amarillo. El producto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Esquema sintético para la preparación de AA-9



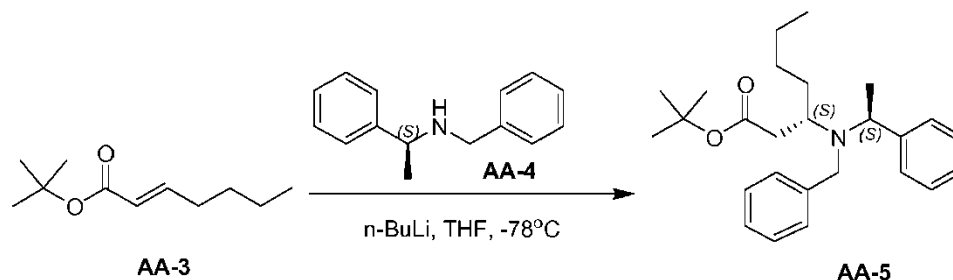
Síntesis del intermedio AA-3



A una disolución de valeraldehído (43 g, 500 mmol) en THF (1 L) se le añadió **AA-2** (200 g, 532 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y el residuo se diluyó en éter de petróleo y se filtró. Los disolventes del filtrado se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de sílice, usando un gradiente de éter de petróleo a 3% acetato de etilo en éter de petróleo para dar **AA-3** (90 g) en la forma de un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 6.81-6.77 (m, 1H), 5.68-5.64 (td, $J=1.2\text{Hz}$, 15.6 Hz, 1H), 2.11-2.09 (m, 2H), 1.406 (s, 9H), 1.38-1.26 (m, 4H), 0.85-0.81 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

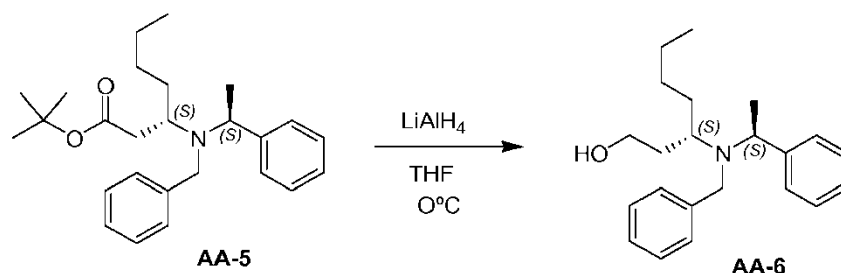
Síntesis del compuesto AA-5



Se añadió n-butil-litio (290 ml, 725 mmol, 1,5 eq.) a una disolución agitada de AA-4 (165 g, 781 mmol) en THF (800 ml) a -78°C . La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, luego se añadió AA-3 (90 g, 488,4 mmol) en THF (400 ml) y la reacción se agitó durante 2 horas a -78°C . La mezcla se inactivó con disolución saturada acuosa de NH_4Cl y se calentó hasta temperatura ambiente. El producto se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 5% acetato de etilo en éter de petróleo para dar un aceite incoloro, **AA-5** (132 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.36-7.16 (m, 10H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.43-3.39 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 3.33-3.15 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.26-1.17 (m, 7H), 0.83-0.79 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

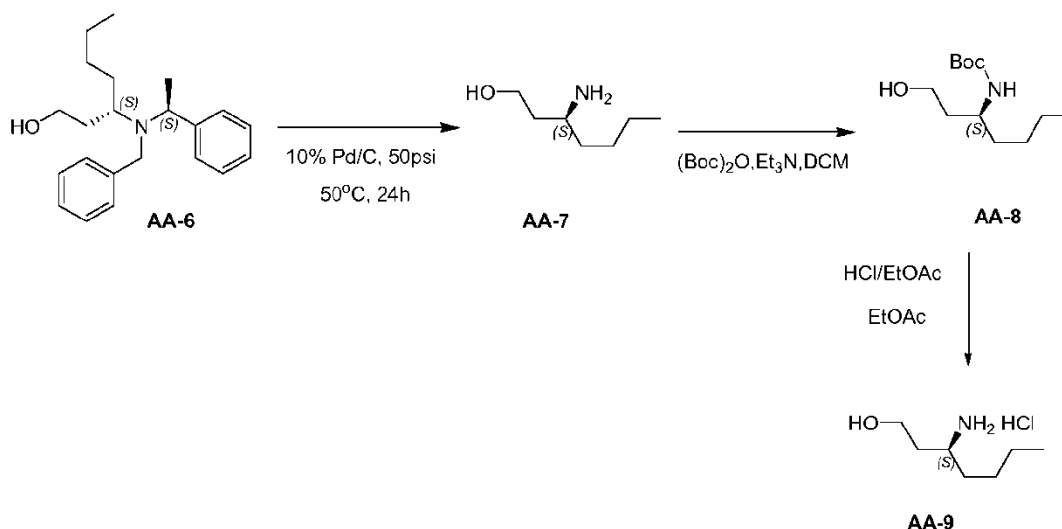
Síntesis de AA-6



Se disolvió AA-5 (130 g, 328 mmol) en THF (1,5 L) y se añadió LAH (20 g, 526 mmol) a 0°C en pequeñas porciones. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con una disolución saturada acuosa de NH_4Cl . El producto se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, los sólidos se eliminaron por filtración y se concentraron para dar **AA-6** bruto (100 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.33-7.14 (m, 10H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.80-3.77 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.63-3.60 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.43-3.42 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 2H), 1.65-1.28 (m, 10H), 0.89-0.81 (m, 3H).

Síntesis de AA-9



Una disolución de AA-6 (38 g, 116,75 mmol) y 10% Pd/C en metanol (200 ml) se hidrogenó bajo 50 PSI de hidrógeno a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó para dar el producto bruto **AA-7** (17 g).

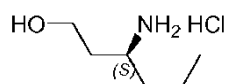
- 5 El producto bruto se disolvió en diclorometano (200 ml), se añadieron trietilamina (26,17 g, 259,1 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (84,7 g, 194,4 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice eluyendo con 20% acetato de etilo en éter de petróleo para dar **AA-8** (13 g) en la forma de un aceite incoloro.

- 10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 4.08-4.03 (a, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.20-2.90(a, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.42-1.17 (m, 15 H), 0.85-0.82(t, J=6.8Hz, 3H).

Se disolvió AA-8 (42 g, 0,182 mol) en dioxano (200 ml) y se añadió dioxano/HCl (4M, 200 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó para dar el producto bruto. Se añadió una mezcla de diclorometano/éter de petróleo (50 ml, 1:1, v/v) al producto bruto y se decantó el sobrenadante. Este procedimiento se repitió dos veces para obtener un aceite, **AA-9** (26,6 g).

- 15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 8.04 (s, 3H), 3.60-3.49 (m, 2H), 3.16-3.15 (m, 1H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.60-1.55(m, 2H), 1.33-1.26 (m, 4H), 0.90-0.87 (t, J=6.8Hz, 3H).

Preparación de AA-10

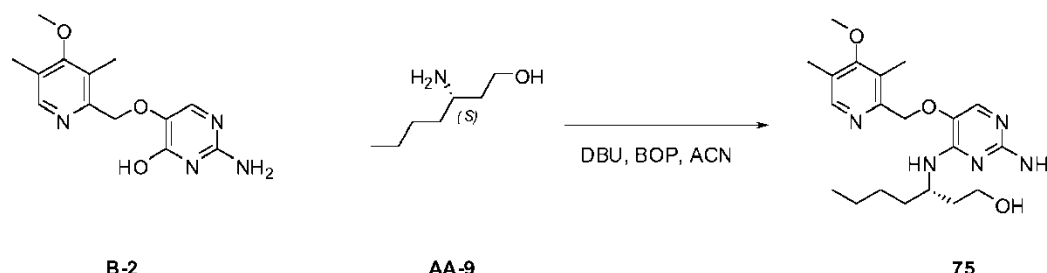


AA-10

- 20 Se preparó AA-10 de acuerdo con la preparación de AA-9, usando butiraldehído en lugar de valeraldehído.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 8.07 (s, 3H), 4.85 (a, 1H), 3.57-3.45 (m, 2H), 3.14-3.12 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 2H), 0.90-0.80 (t, J=6.8Hz, 3H).

Preparación de 75



B-2

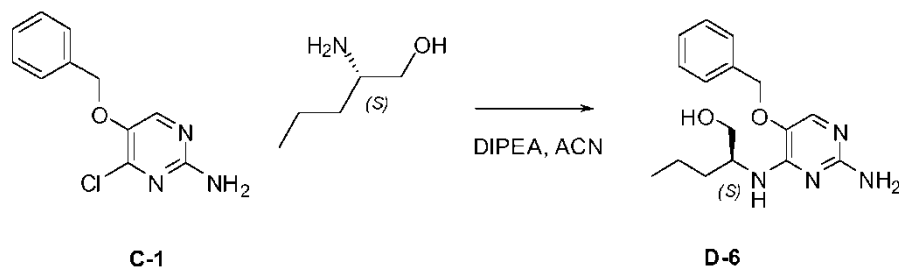
AA-9

75

- 25 Etapa 1. Se preparó el intermedio **B-2** de acuerdo con el método descrito para la preparación del intermedio **B-1**.

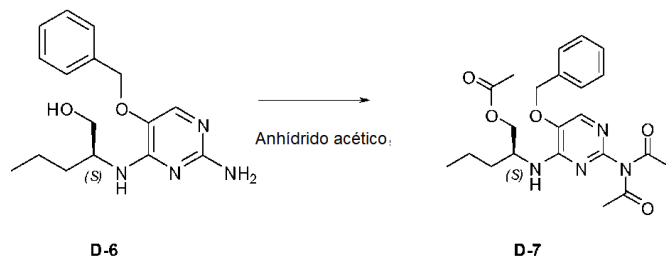
Etapa 2. A una disolución de **B-2** (1 g, 3,62 mmol) y DBU (5,4 ml, 36 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió BOP (2,08 g, 4,71 mmol) y la mezcla de reacción se tornó transparente y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió **AA-9** (910 mg, 5,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días a 50°C. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice usando un gradiente de diclorometano a 10% metanol en diclorometano. Las mejores fracciones se combinaron y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El bruto se reconstituyó en diclorometano (2 ml), luego se añadió HCl en éter dietílico para formar la sal de HCl. El precipitado se aisló por filtración y se secó en la estufa de vacío para proporcionar el compuesto **75**.

Preparación de 76



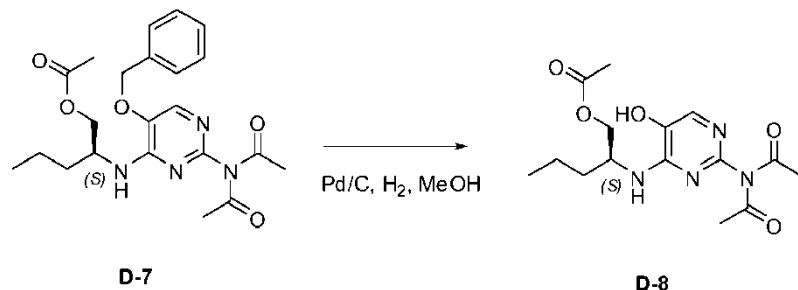
Etapa 1. Se disolvieron **C-1** (2 g, 8,49 mmol), L-norvalinol (1,75 g, 17 mmol) y diisopropiletilamina (5,85 ml, 34 mmol) en acetonitrilo (200 ml) en un recipiente a presión recubierto con teflón de 500 ml y se calentó hasta 130°C durante 15 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron a presión reducida y el bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de diclorometano a 10% metanol en diclorometano. Las mejores fracciones se combinaron y los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar el intermedio **D-6**.

LC-MS: Anal. calc. para $C_{16}H_{22}N_4O_2$: 302,17; encontrado 303 $[M+H]^+$



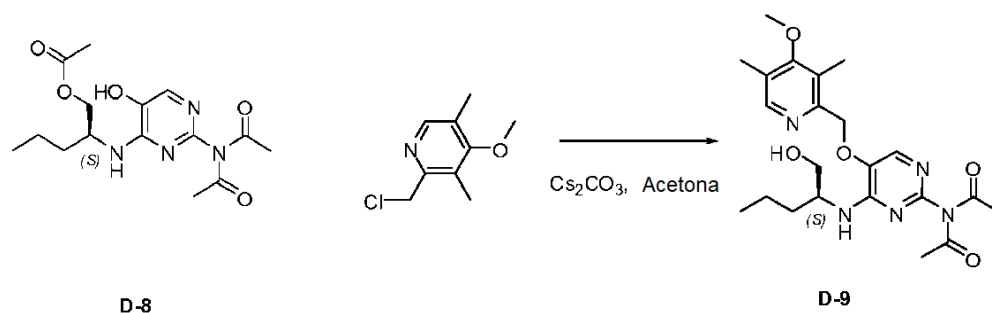
Etapa 2. Se calentó **D-6** (2 g, 6,61 mmol) a reflujo en anhídrido acético (100 ml) en un matraz con fondo redondo de 250 ml durante 4 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de heptano a acetato de etilo produciendo un aceite amarillo, **D-7**.

LC-MS: Anal. Calcd. Para $C_{22}H_{28}N_4O_5$: 428.21; observado 429 $[M+H]^+$



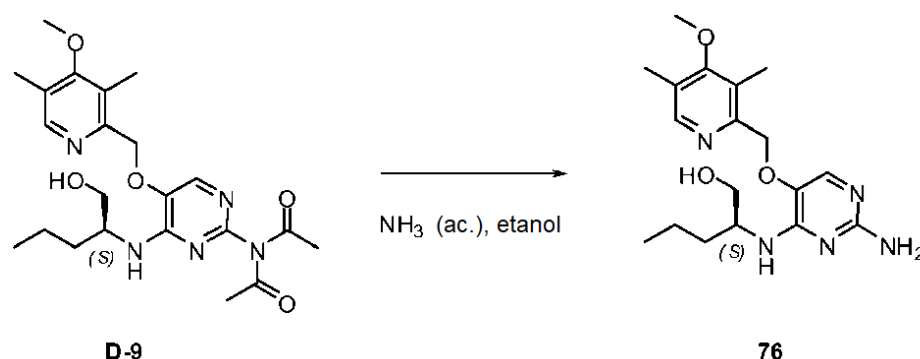
Etapa 3. Se preparó **D-8** de acuerdo con el método para preparar el intermedio D-2.

LC-MS: Anal. Calcd. Para $C_{15}H_{22}N_4O_5$: 338.16; observado 339 $[M+H]^+$



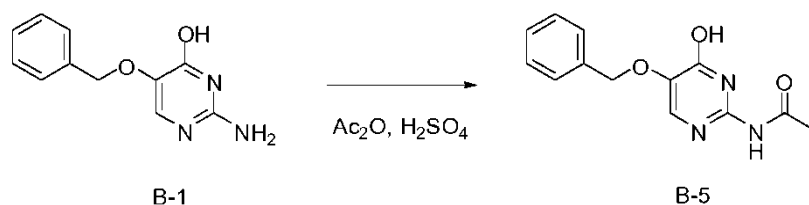
Etapa 4. El intermedio **D-9** se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo **75** a partir del intermedio **D-4**.

LC-MS: Anal. Calcd. Para $C_{15}H_{22}N_4O_5$: 338.16; observado 339 $[M+H]^+$

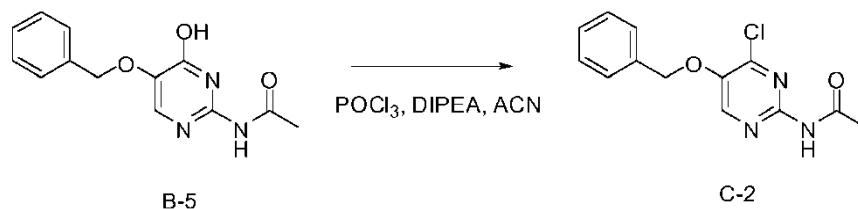


Etapa 5. La desprotección de **D-9** se efectuó de acuerdo con el método descrito en la etapa 2 del compuesto **5** para dar **76**.

Preparación de **79**



- 10 Etapa 1. En un matraz de 500 ml se calentó una mezcla de **B-1** (30 g, 138 mmol) y ácido sulfúrico (3 ml) en anhídrido acético (300 ml) a 90°C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el precipitado se aisló por filtración con diisopropiléter y se secó al vacío a 50°C para obtener un sólido blanco, **B-5**.

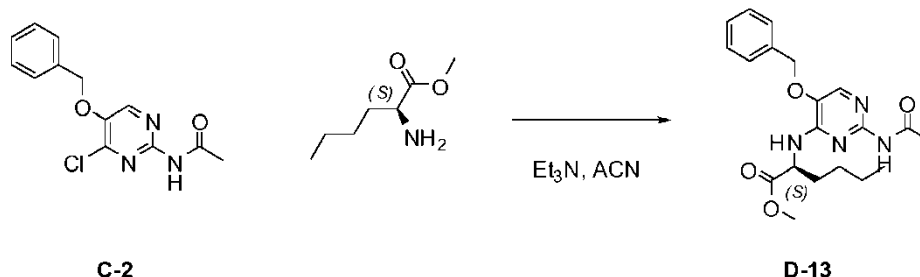


- 15 Etapa 2. En un reactor multimax de 400 ml se agitó una mezcla de **B-5** (21,8 g, 84 mmol) en acetonitrilo (244 ml) a 30°C bajo una corriente moderada de nitrógeno. Se añadió cloruro de fosforilo (18,14 ml, 195 mmol) gota a gota en un periodo de 5 minutos. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 45°C y la mezcla se agitó durante 15 minutos, luego se añadió lentamente DIPEA (33 ml, 195 mmol) en un periodo de 1,5 horas. La reacción se agitó a 45°C hasta completar (monitoreada por LC-MS). Se calentó una disolución de etanoato de sodio (65 g) en agua (732 ml) en un matraz de 2 L hasta 35°C y la mezcla de reacción se repartió en esta disolución en un periodo de 5 minutos. La temperatura se mantuvo entre 35-40°C con un baño de enfriamiento externo. La mezcla se dejó
- 20

alcanzar temperatura ambiente y se siguió agitando por 1 hora. El precipitado se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 50°C para obtener **C-2** en la forma de un sólido.

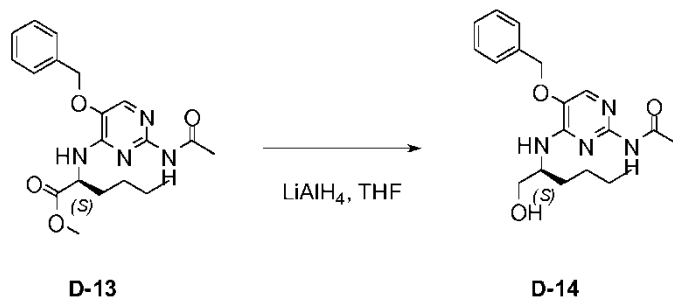
LC-MS: Anal. Calcd. Para $C_{13}H_{12}ClN_3O_2$: 277.06; observado 278 $[M+H]^+$

1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.11 (s, 3 H), 5.31 (s, 2 H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 7.43 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 7.46 - 7.51 (m, 2 H), 8.59 (s, 1 H), 10.65 (s, 1 H)



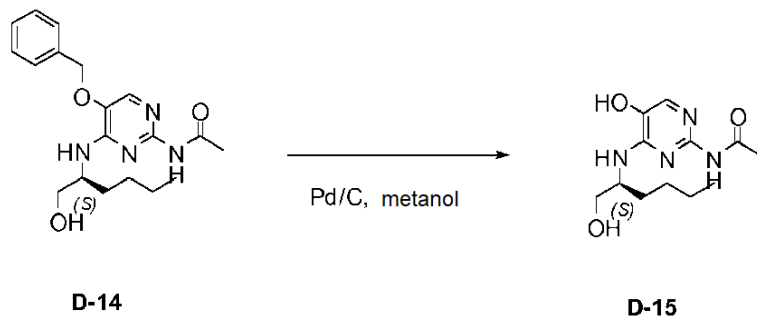
Etapa 3. Una disolución del intermedio **C-2** (5,9 g, 21,2 mmol), (2S)-2-amino-6-methoxyhexanoato de metilo (5,79 g, 31,9 mmol) y trietilamina (14,8 ml, 106 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se calentó a reflujo durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), luego se purificó directamente mediante una columna de sílice usando un gradiente de diclorometano a 10% metanol en diclorometano. Las mejores fracciones se combinaron y los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar **D-13**.

LC-MS: Anal. Calcd. Para $C_{20}H_{26}N_4O_4$: 386.20; observado 387 $[M+H]^+$



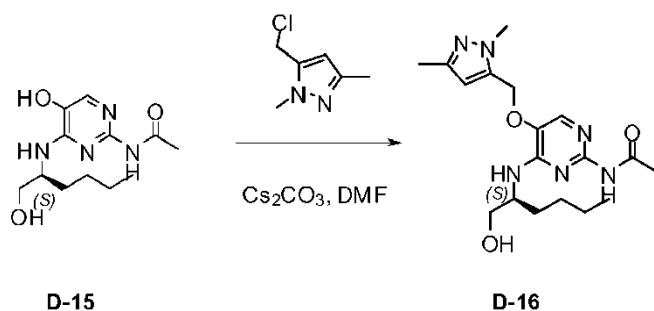
Etapa 2. Se disolvió **D-13** (3,7 g, 9,57 mmol) en THF anhidro (100 ml). Se añadió gota a gota hidruro de aluminio y litio (1M en THF, 9,6 ml, 9,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió NH_4Cl (sat., ac.) gota a gota a la mezcla de reacción y las sales precipitadas se eliminaron por filtración y se lavó con THF. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de diclorometano a 10% metanol en diclorometano. Las mejores fracciones se combinaron y los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar **D-14**.

LC-MS: Anal. Calcd. Para $C_{19}H_{26}N_4O_3$: 358.20; observado 359 $[M+H]^+$



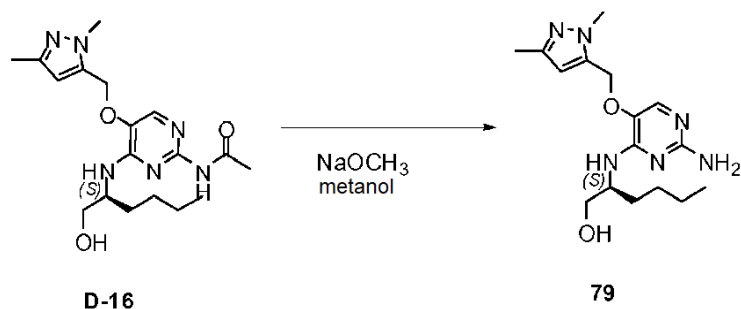
Etapa 3. Se preparó **D-15** de acuerdo con el método descrito para el intermedio **D-2**. Se usó sin purificación en la etapa siguiente.

LC-MS: Anal. Calcd. Para $C_{12}H_{20}N_4O_3$: 268.15; observado 269 $[M+H]^+$



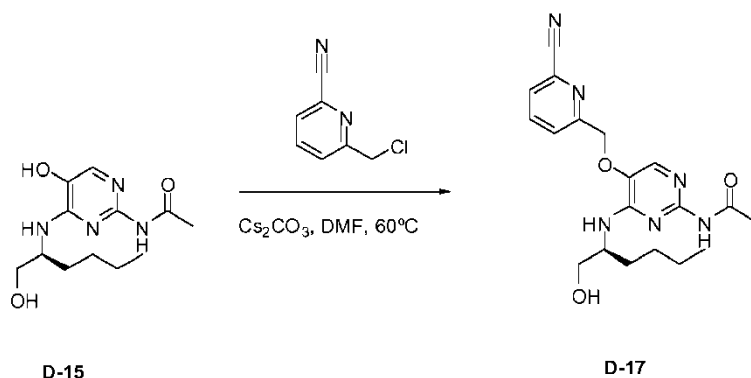
- 5 Etapa 4. Una mezcla de D-15 (210 mg, 0,78 mmol) y carbonato de cesio (765 mg, 2,35 mmol) en DMF (25 ml) se calentó hasta 60°C con agitación y luego se añadió gota a gota una disolución de 5-(clorometil)-1,3-dimetil-1H-pirazol (113 mg, 0,78 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 60°C. Los sólidos se eliminaron por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se usó **D-16** bruto como tal en la siguiente etapa.

LC-MS: Anal. Calcd. Para $C_{18}H_{28}N_6O_3$: 376.22; observado 377 $[M+H]^+$



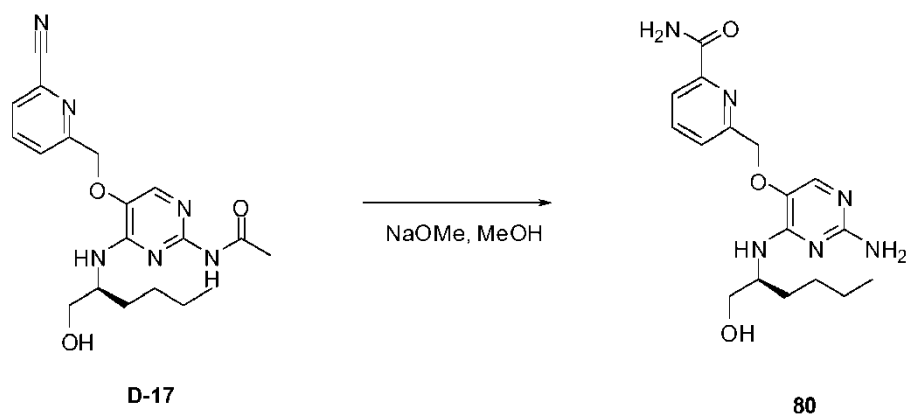
- 10 Etapa 5. En un tubo de vidrio de 30 ml se dispusieron D-16 (295 mg, 0,78 mmol) y NaOCH₃ (30% en metanol, 2 ml) y metanol (20 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de líquidos de fase inversa (Sunfire Prep C18 OBD 10mm, 30 x 150 mm. Fase móvil disolución al 0,25% de NH₄OAc en agua, metanol) para proporcionar **79** como la base libre.

Preparación de 80



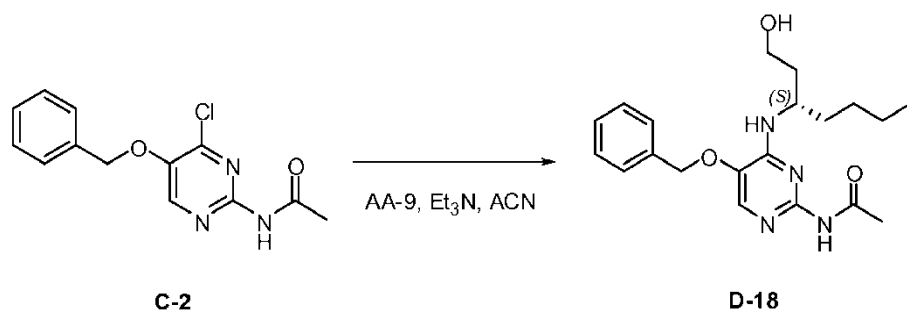
Etapa 1. Se preparó el intermedio **D-17** de acuerdo con el método utilizado para D-16 por alquilación de D-15.

LC-MS: Anal. Calcd. Para $C_{19}H_{24}N_6O_3$: 384.19; observado 385 $[M+H]^+$



Etapa 2. En un tubo de vidrio de 30 ml se disolvieron D-17 (301 mg, 0.78 mmol) y NaOCH₃ (30% en metanol, 2 ml) en metanol (20 ml) y se agitó a 60°C durante la noche. Se añadieron 10 ml de agua a la mezcla de reacción y se agitó durante 2 horas a 60°C. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de líquidos de fase inversa (Sunfire Prep C18 OBD 10 mm, 30 x 150 mm. Fase móvil disolución al 0,25% de NH₄OAc en agua, metanol) proporcionando **80** en la forma de un polvo.

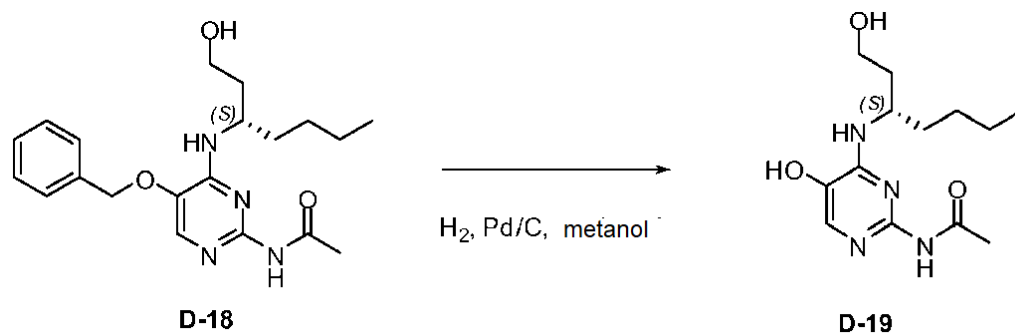
Preparación de 81



Se calentó una disolución del intermedio C-2 (2 g, 7.2 mmol), AA-9 (3.02 g, 18 mmol) y trietilamina (5 ml, 36 mmol) en acetonitrilo (75 ml) hasta reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se cargó en un cartucho de sílice y se aplicó un gradiente de diclorometano a 10% metanol en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad proporcionando un polvo blanco, **D-18**.

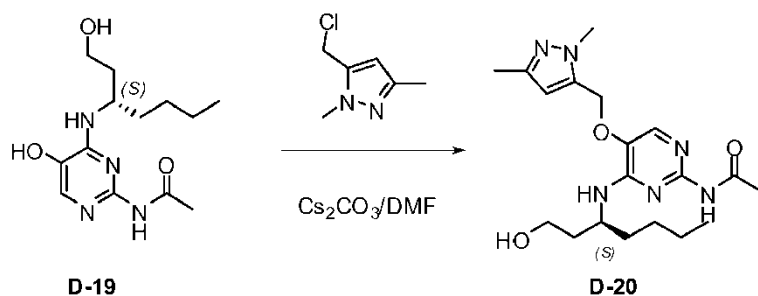
LC-MS: Anal. Calcd. Para C₂₀H₂₈N₄O₃: 372.22; observado 373 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.77 - 0.92 (m, 3 H) 1.15 - 1.36 (m, 4 H) 1.42 - 1.72 (m, 4 H) 2.12 (s, 3 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 4.11 - 4.24 (m, 1 H) 4.35 - 4.52 (m, 1 H) 6.42 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 9.63 (s a, 1 H)



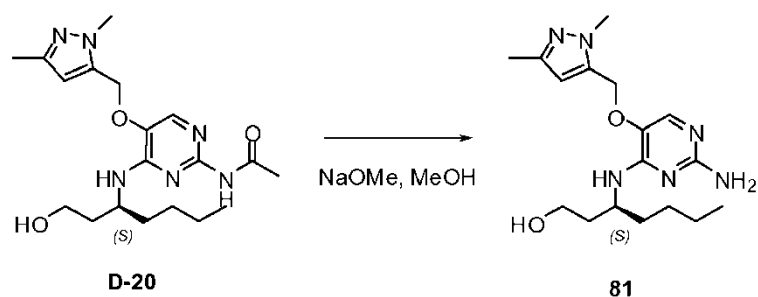
Se preparó **D-19** a partir de D-18 de acuerdo con el método empleado para el intermedio D-2.

LC-MS: Anal. Calcd. Para $C_{13}H_{22}N_4O_3$: 282.1; observado 283 $[M+H]^+$



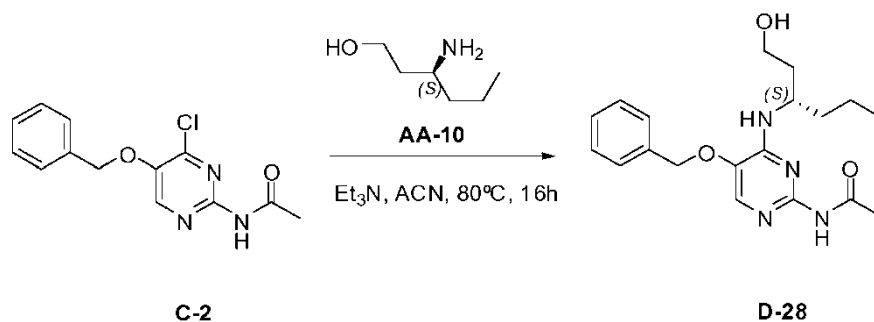
Se preparó **D-20** a partir de **D-19** de acuerdo con el método para preparar **D-17**.

5 LC-MS: Anal. Calcd. Para $C_{19}H_{30}N_6O_3$: 390.24; observado 391 $[M+H]^+$



Se preparó **81** a partir de **D-20** de acuerdo con el método para preparar el compuesto 79.

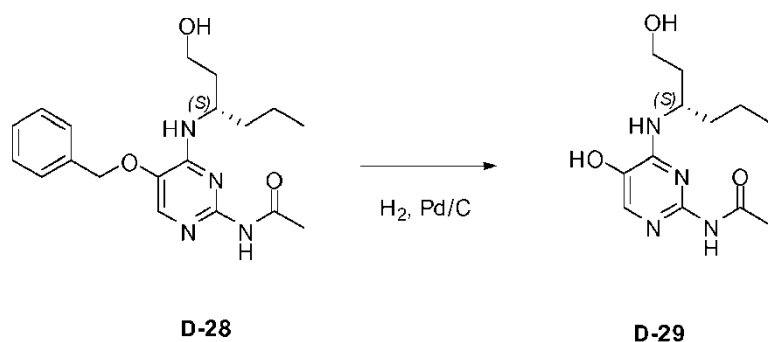
Preparación de 87



Etapa 1. En un matraz de 100 ml con fondo redondo se dispuso una disolución de **C-2** (500 mg, 1,8 mmol), **AA-10** (692 mg, 4,5 mmol) y trietilamina (0.75 ml, 5,4 mmol) en acetonitrilo (30 ml). La mezcla se calentó hasta 80°C durante 16 horas con agitación. La reacción se dejó enfriar y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), los sólidos se eliminaron por filtración y el disolvente del filtrado se eliminó para obtener un aceite, **D-28**.

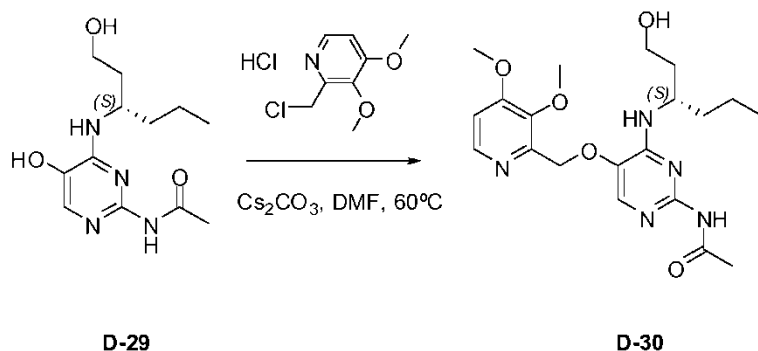
LC-MS: Anal. Calcd. Para $C_{19}H_{26}N_4O_3$: 358.20; observado 359 $[M+H]^+$

1H RMN (360 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.85 (t, $J=7.32$ Hz, 3 H) 1.19 - 1.37 (m, 2 H) 1.38 - 1.53 (m, 1 H) 1.53 - 1.75 (m, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 3.38 - 3.48 (m, 2 H) 4.19 - 4.31 (m, 1 H) 5.16 (s, 2 H) 6.69 (d, $J=9.15$ Hz, 1 H) 7.29 - 7.41 (m, 3 H) 7.45 - 7.53 (m, 2 H) 7.66 (s, 1 H) 9.77 (s, 1 H)



Etapa2. Se preparó **D-29** de acuerdo con el método utilizado para preparar D-21. Se añadió THF para incrementar la solubilidad de **D-29**.

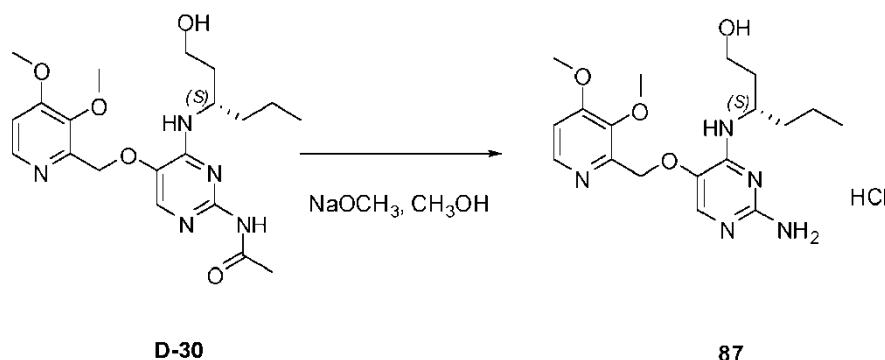
- 5 LC-MS: Anal. Calcd. Para $C_{12}H_{20}N_4O_3$: 268.15; observado 269 $[M+H]^+$



- 10 Etapa 3. En un matraz de 250 ml con fondo redondo se agitó una mezcla de D-29 (5 g, 18,6 mmol) y carbonato de cesio (18,2 g, 55,9 mmol) en DMF (80 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se calentó hasta 60°C y se añadió gota a gota una disolución de hidrocloreuro de 2-clorometil-3,4-dimetoxi piridina (3,97 g, 17,7 mmol) en DMF (60 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 60°C. La reacción se dejó enfriar y las sales se eliminaron por filtración. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se usó **D-30** como tal en la etapa siguiente.

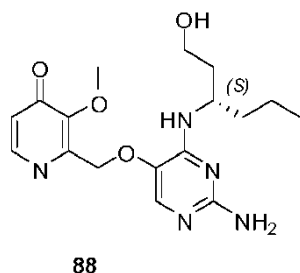
LC-MS: Anal. Calcd. Para $C_{20}H_{29}N_5O_5$: 419.22; observado 420 $[M+H]^+$

- 15 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.83 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 1.18 - 1.32 (m, 2 H), 1.41 - 1.71 (m, 4 H), 2.14 (s, 3 H), 3.34 - 3.40 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.17 - 4.29 (m, 1 H), 4.41 (t, $J=5.3$ Hz, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 6.79 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J=5.7$ Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 8.24 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 9.75 (s, 1 H)



- 20 Etapa 4. Se preparó **87** de acuerdo con el mismo método utilizado para preparar 79 a partir del intermedio D-16. Se purificó 87 por cromatografía de fase inversa (Hyperprep C18 HS BDS. Fase móvil (Gradiente de 90% bicarbonato de amonio en agua 0,25%, 10% acetonitrilo a 0% bicarbonato de amonio en agua 0,25%, 100% acetonitrilo). Las mejores fracciones se combinaron, los disolventes se eliminaron a presión reducida, se reconstituyeron en metanol y

se trataron con HCl 2M en éter y luego se concentraron a presión reducida para obtener un sólido blanco, la sal de HCl de **87**.

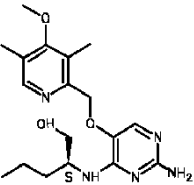
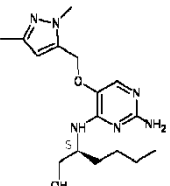
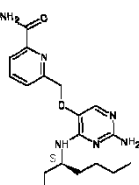
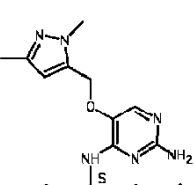
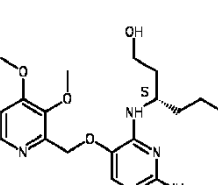
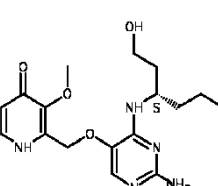


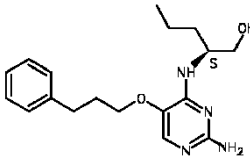
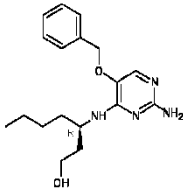
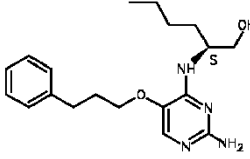
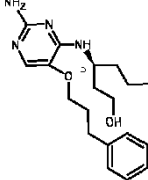
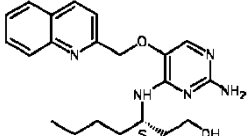
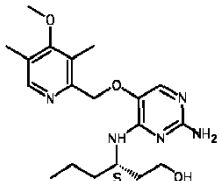
- 5 El aislamiento de la sal de HCl de **87** mediante cromatografía de líquidos de fase inversa condujo al aislamiento concomitante de **88** con bajo rendimiento. Las mejores fracciones se combinaron, y los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar un sólido blanco, **88**.

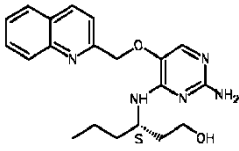
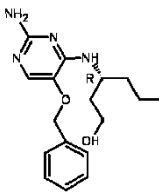
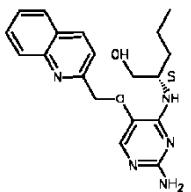
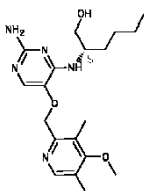
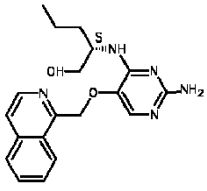
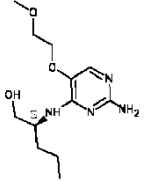
Tabla I: Compuestos de fórmula (I).

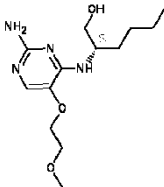
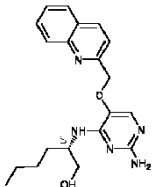
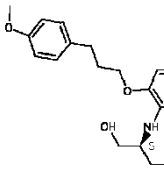
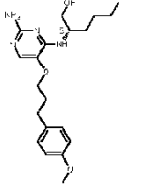
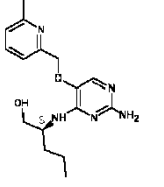
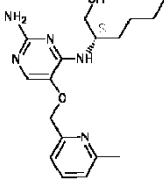
	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Método LCMS Tiempo ret.	RMN 1H
42		333.18	334	0.76, D	¹ H RMN (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.89 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.21 - 1.36 (m, 2 H), 1.42 - 1.54 (m, 2 H), 3.23 - 3.30 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.90 (s, 2 H), 5.59 (s, 2 H), 6.72 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 8.23 (d, J=5.5 Hz, 1 H)
54		254.17	255	0.68, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 (t, J=6.9 Hz, 3 H), 1.14 - 1.33 (m, 4 H), 1.44 - 1.54 (m, 2 H), 1.56 - 1.72 (m, 2 H), 3.40 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 4.05 - 4.18 (m, 1 H), 4.39 (s, 1 H), 5.45 (s, 2 H), 6.13 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1 H)
55		226.14	227	0.52, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.86 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.19 - 1.35 (m, 2 H), 1.45 (dt, J=13.5, 4.4 Hz, 1 H), 1.50 - 1.62 (m, 1 H), 3.30 - 3.49 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 4.05 (td, J=8.8, 5.0 Hz, 1 H), 4.36 - 4.96 (m, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 5.89 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H)
57		240.16	241	0.58, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.85 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.15 - 1.34 (m, 2 H), 1.37 - 1.54 (m, 2 H), 1.56 - 1.73 (m, 2 H), 3.40 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 4.04 - 4.22 (m, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 6.13 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H)

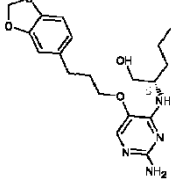
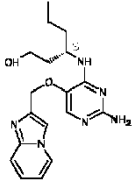
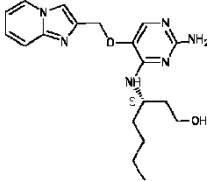
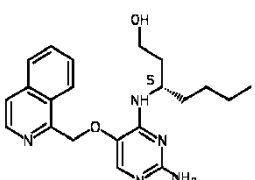
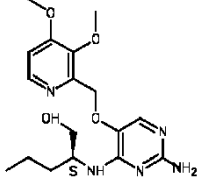
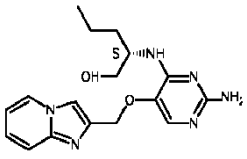
	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Método LCMS Tiempo ret.	RMN 1H
59		240.16	241	0.62, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.79 - 0.90 (m, 3 H), 1.16 - 1.34 (m, 4 H), 1.37 - 1.49 (m, 1 H), 1.53 - 1.67 (m, 1 H), 3.17 - 3.51 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.95 - 4.11 (m, 1 H), 4.67 (s a, 1 H), 5.45 (s, 2 H), 5.89 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H)
62		226.14	227	0.52, D	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.33 - 1.48 (m, 2 H), 1.50 - 1.67 (m, 2 H), 3.61 (dd, J=10.9, 6.9 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.87 - 4.00 (m, 1 H), 4.01 - 4.13 (m, 1 H), 4.45 (s a, 2 H), 5.22 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H)
72		226.14	227	0.52, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.86 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.18 - 1.36 (m, 2 H), 1.45 (dd, J=8.9, 4.9 Hz, 1 H), 1.51 - 1.62 (m, 1 H), 3.40 (d, J=16.6 Hz, 2 H), 3.67 (s, 3H), 3.95 - 4.13 (m, 1 H), 4.65 (s a, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 5.88 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H)
73		240.16	241	0.63, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.81 - 0.90 (m, 3 H), 1.17 - 1.37 (m, 3 H), 1.39 - 1.51 (m, 1 H), 1.54 - 1.66 (m, 1 H), 2.51 (dt, J=3.7, 1.8 Hz, 1 H), 3.34 - 3.41 (m, 1 H), 3.41- 3.48 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 4.04 (td, J=8.7, 5.0 Hz, 1 H), 4.43 - 4.91 (m, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 5.90 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H)
75		389.24	390	0.88, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 (t, J=6.9 Hz, 3 H), 1.15 - 1.38 (m, 4 H), 1.58 (m, J=13.3, 13.3, 7.0 Hz, 1 H), 1.67 - 1.83 (m, 2 H), 1.84 - 1.99 (m, 6 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.41 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 4.38 (dt, J=9.0, 4.7 Hz, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 7.51 (s a, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.96 (s a, 1 H), 12.20 (s a, 1 H)
76		361.21	362	0.75, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.86 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.18 - 1.36 (m, 2 H), 1.36 - 1.50 (m, 1 H), 1.50 - 1.63 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 6 3.29 - 3.48 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.03 (td, J=8.7, 4.6 Hz, 1 H), 4.68 (s a, 1 H), 4.91 - 5.05 (m, 2 H), 5.53 (s, 2 H), 6.19 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H)

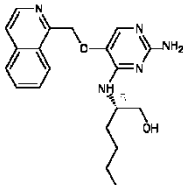
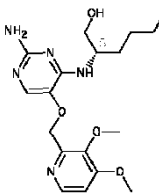
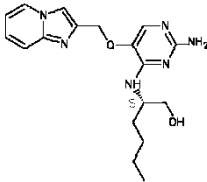
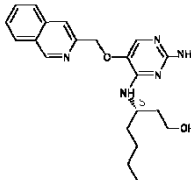
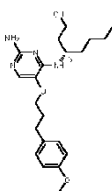
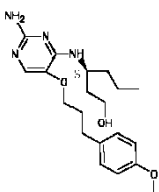
	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Método LCMS Tiempo ret.	RMN 1H
					
79		334.21	335	0.7, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.85 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.15 - 1.34 (m, 4 H), 1.36 - 1.50 (m, 1 H), 1.51 - 1.64 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 3.39 - 3.46 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 4.02 (td, J=8.8, 4.8 Hz, 1 H), 4.66 (s a, 1 H), 4.94 (s, 2 H), 5.56 (s, 2 H), 5.85 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H)
80		360.19	361	0.63, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 (t, J=6.9 Hz, 3 H), 1.14 - 1.34 (m, 4 H), 1.37 - 1.51 (m, 1 H), 1.52 - 1.67 (m, 1 H), 3.36 - 3.48 (m, 2 H), 3.99 - 64.11 (m, 1 H), 4.69 (s a, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 6.00 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.68 (s a, 1 H), 7.72 (dd, J=7.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.93 - 8.02 (m, 2 H), 8.03 (s, 1 H)
81		348.23	349	0.73, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.11 - 1.37 (m, 4 H), 1.47 - 1.63 (m, 2 H), 1.63 - 1.79 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 3.40 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 4.30 (m, J=8.0 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 6.21 (s, 1 H), 7.48 (s a, 2 H), 7.55 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 11.96 (d, J=5.3 Hz, 1 H)
87		377.21	378	0.7, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.86 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 1.19 - 1.32 (m, 2 H) 1.49 - 1.59 (m, 1 H) 1.66 - 1.79 (m, 2 H) 1.83 - 1.93 (m, 1 H) 3.35 - 3.48 (m, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 4.09 (s, 3 H) 4.35 - 4.51 (m, 1 H) 5.32 (s, 2 H) 7.52 (s a, 2 H) 7.56 (s a, 1 H) 7.71 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 8.82 (s a, 1 H) 12.01 (d, J=4.27 Hz, 1 H)
88		395.16	396	0.48, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 - 0.91 (m, 3 H), 1.21 - 1.36 (m, 2 H), 1.47 - 1.55 (m, 2 H), 1.57 - 1.78 (m, 2 H), 3.45 (dd, J=6.9, 6.1 Hz, 4 H), 3.76 (s, 3 H), 4.06 - 4.22 (m, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 6.07 (s a, 1 H), 6.40 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.67 (d, J=6.5 Hz, 1 H)
125		330.21	331	0.9, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.87 (t, J=7.28 Hz, 3 H) 1.19 - 1.38 (m, 2 H) 1.40 - 1.51 (m,

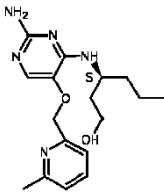
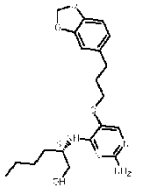
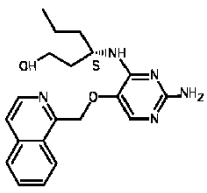
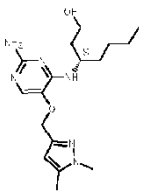
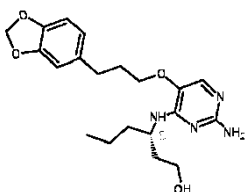
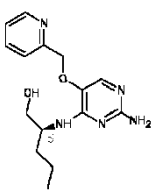
	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Método LCMS Tiempo ret.	RMN 1H
					1 H) 1.51 - 1.62 (m, 1 H) 1.94 - 2.02 (m, 2 H) 2.66 - 2.76 (m, 2 H) 3.38 - 3.48 (m, 2 H) 3.83 (td, J=6.34, 2.64 Hz, 2 H) 4.00 - 4.10 (m, 1 H) 4.69 (s a, 1 H) 5.48 (s, 2 H) 5.72 - 5.79 (m, 1 H) 7.05 - 7.33 (m, 5 H) 7.35 (s, 1 H)
145		330.21	331	2.18, F	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.76 - 0.87 (m, 3 H), 1.14 - 1.31 (m, 5 H), 1.33 - 1.57 (m, 3 H), 1.80 (m, J=11.4, 5.1, 2.7 Hz, 1 H), 3.31 - 3.43 (m, 1 H), 3.45 - 3.56 (m, 1 H), 4.03 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 4.81 - 4.89 (m, 1 H), 4.91 (s, 2 H), 7.27 - 7.35 (m, 5 H), 7.39 (s, 1 H)
154		344.22	345	0.98, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 (t, J=6.90 Hz, 3 H) 1.22 - 1.36 (m, 4 H) 1.44 - 1.67 (m, 2 H) 1.95 - 2.08 (m, 2 H) 2.73 (t, J=7.65 Hz, 2 H) 3.41 - 3.64 (m, 2 H) 3.81 - 3.96 (m, 2 H) 4.05 - 4.20 (m, 1 H) 4.80 (s a, 1 H) 6.69 (s a, 2 H) 6.99 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.14 - 7.34 (m, 5 H) 7.39 (s, 1 H) 7.90 (s a, 1 H)
165		344.22	345	0.97, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.85 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 1.21 - 1.34 (m, 2 H) 1.41 - 1.57 (m, 2 H) 1.57 - 1.70 (m, 2 H) 1.94 - 2.01 (m, 2 H) 2.69 - 2.75 (m, 2 H) 3.38 - 3.46 (m, 2 H) 3.82 (td, J=6.34, 1.88 Hz, 2 H) 4.11 - 4.18 (m, 1 H) 4.45 (t, J=5.02 Hz, 1 H) 5.48 (s, 2 H) 6.00 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.11 - 7.31 (m, 5 H) 7.33 (s, 1 H)
186		381.22	382	0.9, D	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.80 - 0.89 (m, 3 H), 1.20 - 1.35 (m, 5 H), 1.44 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 1.59 (dd, J=8.3, 5.8 Hz, 2 H), 1.86 - 1.98 (m, 1 H), 3.11 - 3.40 (m, 2 H), 3.55 (dd, J=10.8, 3.0 Hz, 1 H), 3.59 (dd, J=5.0, 3.3 Hz, 1 H), 4.14 - 4.27 (m, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 6.32 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.48 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.57 (ddd, J=8.1, 7.0, 1.3 Hz, 1 H), 7.75 (ddd, J=8.5, 7.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=8.5 Hz, 1 H) tomado en las bases libres
187		375.23	376	0.81, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.87 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.21 - 1.36 (m, 2 H), 1.47 - 1.63 (m, 1 H), 1.69 - 1.88 (m, 2 H), 1.89 - 2.04 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 3.41 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 4.36 - 4.50 (m, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 7.53 (s a, 2 H), 7.86 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 9.19 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 12.35 (d, J=5.3 Hz, 1 H)
188		367.20	368	0.78, H	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.85 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 1.25 - 1.43 (m, 3 H) 1.50 - 1.59 (m, 2 H) 1.82 - 1.94 (m, 1 H) 2.92 - 3.32 (m, 1 H)

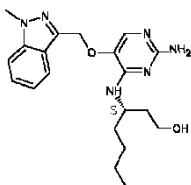
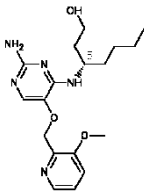
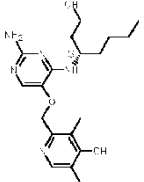
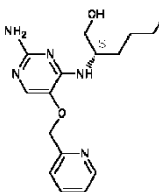
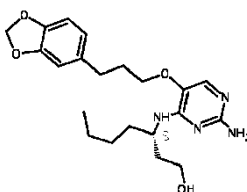
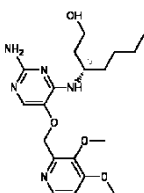
	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Método LCMS Tiempo ret.	RMN 1H
					3.42 - 3.51 (m, 1 H) 3.53 - 3.60 (m, 1 H) 4.11 - 4.23 (m, 1 H) 4.83 (s, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 5.73 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.55 - 7.59 (m, 1 H) 7.73 (ddd, J=8.47, 6.96, 1.38 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=8.53 Hz, 1 H)
190		316.19	317	0.84, D	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.84 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.14 - 1.55 (m, 6 H), 1.75 - 1.90 (m, 1 H), 3.30 - 3.43 (m, 1 H), 3.45 - 3.57 (m, 1 H), 4.06 (ddd, J=11.3, 5.2, 3.3 Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 4.80 - 4.86 (m, 1 H), 4.90 (s, 2 H), 7.27 - 7.34 (m, 5 H), 7.40 (s, 1 H)
192		353.19	354	0.78, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.87 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.16 - 1.35 (m, 2 H), 1.51 - 1.63 (m, 2 H), 3.48 - 3.55 (m, 2 H), 4.28 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 7.51 (s a, 2 H), 7.58 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.68 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.85 (ddd, J=8.5, 7.0, 1.4 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 11.83 (d, J=5.5 Hz, 1 H)
194		375.23	376	0.82, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 (t, J=6.9 Hz, 3 H), 1.14 - 1.35 (m, 4 H), 1.59 - 1.80 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.51 - 3.61 (m, 2 H), 6.40 (s, 3 H), 4.26 - 4.39 (m, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 7.54 (s a, 2 H), 7.86 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 9.00 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 12.41 (d, J=3.3 Hz, 1 H)
195		353.19	354	0.76, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.88 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.18 - 1.39 (m, 2 H), 1.56 - 1.69 (m, 1 H), 1.69 - 1.84 (m, 1 H), 3.53 - 3.68 (m, 2 H), 4.33 - 6.45 (m, 1 H), 6.08 (s, 2 H), 7.55 (s a, 2 H), 7.96 - 8.08 (m, 2 H), 8.17 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.41 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 8.65 (d, J=6.5 Hz, 1 H), 8.70 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 9.10 - 9.28 (m, 1 H), 12.58 (s a, 1 H)
196		270.17	271	1.37, F	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.95 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.30 - 1.48 (m, 3 H), 1.49 - 1.67 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.55 - 3.64 (m, 1 H), 3.67 (t, J=4.4 Hz, 2 H), 3.73 - 3.80 (m, 1 H), 3.97 - 4.04 (m, 2 H), 4.09 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 4.80 (s a, 2 H), 5.91 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H)
197		284.18	285	1.62, F	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.86 - 0.97 (m, 3 H), 1.24 - 1.43 (m, 4 H), 1.46 - 1.72 (m, 2 H), 3.40 - 3.45 (m, 3 H), 3.48 (s a, 1 H), 3.60 (dd,

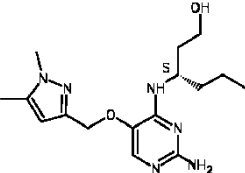
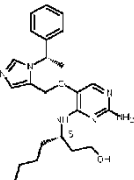
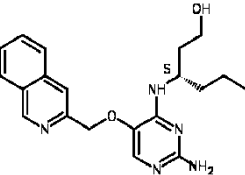
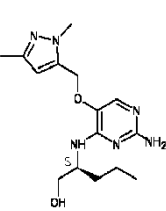
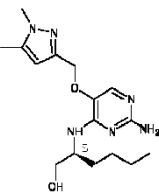
	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Método LCMS Tiempo ret.	RMN 1H
					J=11.1, 6.7 Hz, 1 H), 3.67 (t, J=4.3 Hz, 2 H), 3.72 - 3.81 (m, 1 H), 4.00 (q, J=3.9 Hz, 2 H), 4.04 - 4.14 (m, 1 H), 4.92 (s a, 2 H), 5.96 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H)
198		367.20	368	0.85, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.77-0.84 (m, 3 H), 1.14-1.34 (m, 5 H), 1.48 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 1.56 - 1.67 (m, 1 H), 3.39 - 3.51 (m, 2 H), 4.07 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 4.72 (s a, 1 H), 5.63 (s, 2 H), 6.35 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.62 (ddd, J=8.1, 6.8, 1.1 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.79 (ddd, J=8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.98 - 8.05 (m, 2 H), 8.41 (d, J=8.5 Hz, 1 H)
200		360.22	361	2.21, F	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.96 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.36 - 1.50 (m, 3 H), 1.50 - 1.69 (m, 3 H), 2.00 - 2.14 (m, 2 H), 2.72 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 3.58 - 3.66 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.91 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 4.05 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 4.59 (s a, 2 H), 5.25 (d, J=6.9 Hz, 1 H), 6.80 - 6.88 (m, 2 H), 7.11 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.34 (s, 1 H)
201		374.23	375	2.43, F	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.85 - 0.96 (m, 3 H), 1.23 - 1.43 (m, 5 H), 1.46 - 1.71 (m, 2 H), 1.99 - 2.13 (m, 2 H), 2.71 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 3.57 - 3.66 (m, 1 H), 3.74 (d, J=3.2 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.90 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 4.03 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 4.63 (s a, 2 H), 5.26 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 6.80 - 6.89 (m, 2 H), 7.10 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.32 (s, 1 H)
202		317.19	318	1.35, F	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.94 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.32 - 1.52 (m, 3 H), 1.53 - 1.68 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 3.58 - 3.68 (m, 1 H), 3.74 - 3.84 (m, 1 H), 4.12 (td, J=6.9, 3.0 Hz, 1 H), 4.61 (s a, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 5.94 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=11.7, 7.7 Hz, 2 H), 7.49 (s, 1H), 7.62 (t, J=7.7 Hz, 1 H)
203		331.20	332	1.63, F	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.85 - 0.96 (m, 3 H), 1.18 - 1.46 (m, 5 H), 1.50 - 1.72 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 3.58 - 3.69 (m, 1 H), 3.75 - 3.84 (m, 1 H), 4.09 (td, J=6.9, 2.6 Hz, 1 H), 4.62 (s a, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 5.95 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=12.3, 7.8 Hz, 2 H), 7.49 (s, 1H), 7.62 (t, J=7.7 Hz, 1 H)

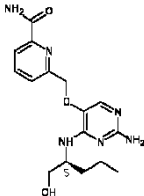
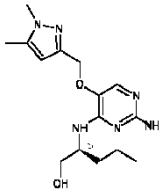
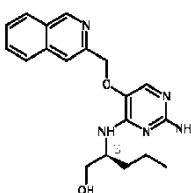
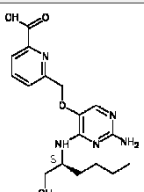
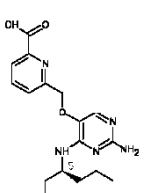
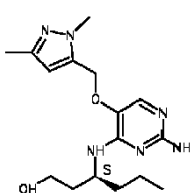
	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Método LCMS Tiempo ret.	RMN 1H
204		374.20	375	2.26, F	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.97 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.32 - 1.49 (m, 3 H), 1.51- 1.70 (m, 3 H), 1.98 - 2.14 (m, 2 H), 2.70 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 1 H), 3.74 - 3.83 (m, 1 H), 3.91 (t, J=6.4 Hz, 1 H), 3.99 - 4.15 (m, 1 H), 4.68 (s a, 2 H), 5.26 - 5.33 (m, 2 H), 5.92 - 5.95 (m, 2 H), 6.59 - 6.66 (m, 1 H), 6.69 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 6.72 - 6.78 (m, 1 H), 7.33 (s, 1 H)
205		356.20	357	0.66, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 (t, J=7.28 Hz, 3 H) 1.15 - 1.30 (m, 2 H) 1.43 - 1.57 (m, 1 H) 1.57 - 1.69 (m, 1 H) 1.69 - 1.87 (m, 2 H) 3.37 - 3.45 (m, 2 H) 4.24 - 4.43 (m, 1 H) 5.30 (s, 2 H) 7.28 (t, J=6.53 Hz, 1 H) 7.55 (s a, 2 H) 7.70 (s, 1 H) 7.62 - 7.77 (m, 1 H) 7.81 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.27 - 8.35 (m, 1 H) 8.81 (d, J=6.78 Hz, 1 H) 12.15 (s a, 1 H)
207		370.21	371	0.71, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.83 (t, J=1.00 Hz, 3 H) 1.13 - 1.33 (m, 4 H) 1.47 - 1.61 (m, 1 H) 1.61 - 1.78 (m, 2 H) 1.79 - 1.89 (m, 1 H) 3.29 - 3.47 (m, 2 H) 4.27 - 4.38 (m, 1 H) 5.37 (s, 2 H) 7.47 (s a, 1 H) 7.57 (s a, 2 H) 7.73 (s a, 1 H) 7.86 - 8.01 (m, 2 H) 8.35 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.94 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 12.19 (s a, 1 H)
208		381.22	382	0.86, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 (t, J=7.03 Hz, 3 H) 1.13 - 1.36 (m, 4 H) 1.52 - 1.67 (m, 1 H) 1.71 - 1.84 (m, 2 H) 1.88 - 2.00 (m, 1 H) 3.33 - 3.48 (m, 2 H) 4.42 (m, J=8.80, 4.60, 4.60 Hz, 1 H) 6.02 (s, 2 H) 7.51 (s a, 2 H) 7.96 (t, J=1.00 Hz, 1 H) 7.96 (t, J=1.00 Hz, 1 H) 8.13 (t, J=7.65 Hz, 1 H) 8.21 - 8.47 (m, 1 H) 8.32 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.64 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 9.17 (s a, 1 H) 12.34 (s a, 1 H)"
214		363.19	364	0.65, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.86 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.18 - 1.35 (m, 2 H), 1.36 - 1.48 (m, 1 H), 1.51- 1.64 (m, 1 H), 3.31 - 3.49 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.99 - 4.09 (m, 1 H), 4.68 (s a, 1 H), 4.86 - 4.97 (m, 2 H), 5.59 (s, 2 H), 6.38 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 8.23 (d, J=5.5 Hz, 1 H)
215		342.18	343	0.6, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.85 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.14 - 1.33 (m, 2 H), 1.49 - 1.72 (m, 2 H), 3.47 - 3.61 (m, 2 H), 4.21 - 4.33 (m, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 7.50 (td, J=6.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.61 (s a, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.91 - 8.03 (m, 2 H), 8.22 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.97 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 12.42 (s a, 1 H)
216		367.20	368	0.82, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.80 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.08 - 1.18 (m, 2 H), 1.18 - 1.27 (m, 2 H),

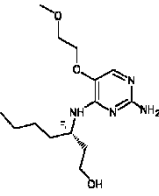
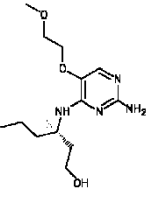
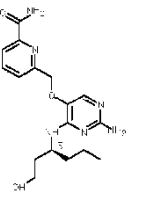
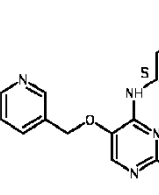
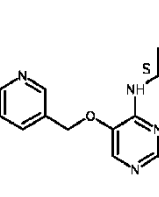
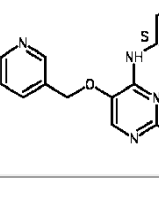
	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Método LCMS Tiempo ret.	RMN 1H
					1.27 - 1.37 (m, 1 H), 1.49 - 1.61 (m, 1 H), 3.27 - 6 3.33 (m, 2 H), 3.92 - 4.04 (m, 1 H), 4.65 (s a, 1 H), 5.47 - 5.63 (m, 4 H), 6.08 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.66 - 7.74 (m, 1 H), 7.78 - 7.83 (m, 1 H), 7.85 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.40 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.48 (d, J=5.8 Hz, 1 H)
217		377.21	378	0.73, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 (t, J=6.9 Hz, 3 H), 1.15 - 1.37 (m, 4 H), 1.58 - 1.79 (m, 2 H), 3.50 - 3.64 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.16 (s, 3 H), 6 4.25 - 4.37 (m, 1 H), 5.37 - 5.47 (m, 2 H), 7.58 (s a, 2 H), 7.71 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 8.62 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 8.89 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 12.30 - 12.47 (m, 1 H)
218		356.20	357	0.68, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.82 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.09 - 1.36 (m, 4 H), 1.61 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 3.45-3.59 (m, 2 H), 4.18 - 4.31 (m, 1 H), 5.33 - 6 5.45 (m, 2 H), 7.47 (t, J=6.7 Hz, 1 H), 7.59 (s a, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 7.86-8.02 (m, 2 H), 8.20 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.94 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 12.33 (s a, 1 H)
223		381.22	382	0.86, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.83 (t, J=7.00 Hz, 3 H) 1.17 - 1.34 (m, 4 H) 1.53 - 1.67 (m, 2 H) 1.71 - 1.83 (m, 2 H) 3.46 (t, J=6.30 Hz, 2 H) 4.34 (m, J=7.80 Hz, 1 H) 5.33 (s, 2 H) 7.49 (s a, 2 H) 7.64 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 7.79 (t, J=7.50 Hz, 1 H) 7.91 (t, J=7.53 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.06 (d, J=8.30 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 9.48 (s, 1 H)
225		388.25	389	2.51, F	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.74 - 0.88 (m, 3 H), 1.14 - 1.36 (m, 4 H), 1.40 - 1.65 (m, 2 H), 1.77 - 1.93 (m, 2 H), 2.00 (quin, J=6.9 Hz, 2 H), 2.64 (td, J=7.4, 2.4 Hz, 2 H), 3.38 - 3.42 (m, 1 H), 3.46 (dd, J=11.4, 2.6 Hz, 1 H), 3.52 (dd, J=5.1, 2.2 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.84 (td, J=6.3, 1.8 Hz, 2 H), 4.06 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 4.48 (s a, 2 H), 4.89 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.72 - 6.80 (m, 2 H), 7.02 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.25 (s, 1 H)
226		374.23	375	2.36, F	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.85 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.24 - 1.39 (m, 3 H), 1.41 - 1.54 (m, 2 H), 1.85 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 2.00 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 2.64 (td, J=7.4, 2.1 Hz, 2 H), 3.42 (s, 1 H), 3.46 (dd, J=11.4, 2.6 Hz, 1 H), 3.52 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.84 (td, J=6.4, 1.4 Hz, 2 H), 4.01 - 4.17 (m, 1 H), 4.46 (s a, 2 H), 4.85 (s a, 1 H), 6.71 - 6.82 (m, 2 H), 6.97 - 7.08 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H)

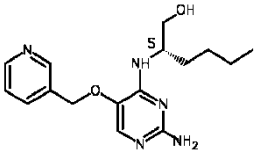
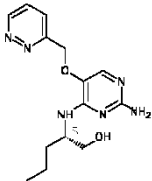
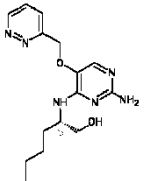
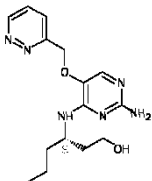
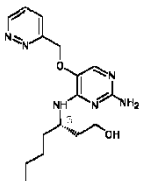
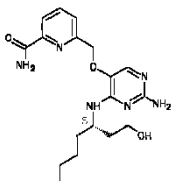
	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Método LCMS Tiempo ret.	RMN 1H
227		331.20	332	1.5, F	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.90 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.22 - 1.50 (m, 4 H), 1.52 - 1.67 (m, 2 H), 1.83 - 2.05 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 3.43 - 3.55 (m, 1 H), 3.56 - 3.65 (m, 1 H), 4.20 (s a, 1 H), 4.60 - 4.76 (m, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 5.82 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.14 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.61 (t, J=7.7 Hz, 1 H)
228		388.21	389	2.4, F	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.92 (t, J=1.0 Hz, 3 H), 1.22 - 1.43 (m, 5 H), 1.47 - 1.71 (m, 2 H), 1.97 - 2.12 (m, 2 H), 2.64 - 2.75 (m, 2 H), 3.63 (dd, J=10.9, 6.8 Hz, 1 H), 3.74 - 3.83 (m, 1 H), 3.91 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 3.97 - 4.10 (m, 1 H), 4.57 (s a, 2 H), 5.26 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 5.94 (s, 2 H), 6.59 - 6.66 (m, 1 H), 6.69 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 6.72 - 6.78 (m, 1 H), 7.35 (s, 1 H)
231		367.20	368	0.8, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.86 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 1.19 - 1.30 (m, 2 H) 1.48 - 1.58 (m, 1 H) 1.65 - 1.78 (m, 2 H) 1.82 - 1.92 (m, 1 H) 3.35 - 3.45 (m, 2 H) 4.37 - 4.45 (m, 1 H) 5.93 (s, 2 H) 7.49 (s a, 2 H) 7.80 (s a, 1 H) 7.90 (t, J=7.40 Hz, 1 H) 8.04 (t, J=6.90 Hz, 1 H) 8.22 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 8.54 - 8.63 (m, 2 H) 8.88 (s a, 1 H) 12.04 (s a, 1 H)
237		348.23	349	0.73, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 (m, J=7.20, 7.20 Hz, 3 H) 1.14 - 1.34 (m, 4 H) 1.55 (m, J=16.10, 8.00, 8.00 Hz, 2 H) 1.62 - 1.78 (m, 2 H) 2.23 (s, 2 H) 3.39 (m, J=6.40, 6.40 Hz, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 4.23 - 4.33 (m, 1 H) 4.93 (s, 2 H) 6.15 (s, 1 H) 7.46 (s a, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 8.04 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 11.92 (d, J=5.27 Hz, 1 H)
238		388.21	389	2.34, F	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.29 - 1.47 (m, 3 H), 1.49 - 1.64 (m, 3 H), 1.87 - 2.00 (m, 1 H), 2.07 (quin, J=6.9 Hz, 2 H), 2.66 - 2.73 (m, 2 H), 3.46 - 3.57 (m, 1 H), 3.58 - 3.68 (m, 1 H), 3.91 (td, J=6.4, 1.4 Hz, 2 H), 4.16 (ddd, J=11.2, 5.4, 3.0 Hz, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 4.93 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 5.94 (s, 2 H), 6.60 - 6.65 (m, 1 H), 6.69 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 6.72 - 6.77 (m, 1 H), 7.34 (s, 1 H)
239		303.17	304	1.42, F	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.88 - 1.01 (m, 3 H), 1.22 - 1.51 (m, 3 H), 1.54 - 1.71 (m, 2 H), 3.62 (dd, J=11.0, 6.7 Hz, 1 H), 3.78 (dd, J=11.0, 3.2 Hz, 1 H), 4.11 (td, J=6.8, 3.0 Hz, 1 H), 4.56 (s a, 2 H), 4.92 - 5.13 (m, 2 H), 6.21 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.30 (m, J=5.4 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.74 (td, J=7.7, 1.6 Hz, 1 H), 8.61 (d, J=4.7 Hz, 1 H)

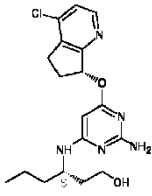
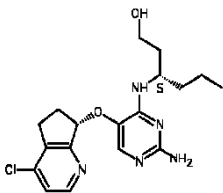
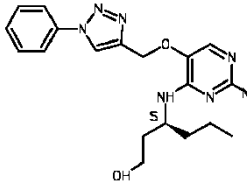
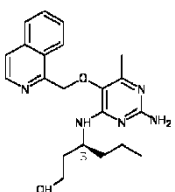
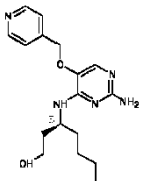
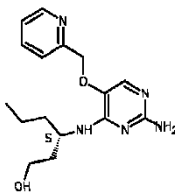
	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Método LCMS Tiempo ret.	RMN 1H
240		384.23	385	0.88, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.73 - 0.87 (m, 3 H) 1.08 - 1.19 (m, 2 H) 1.19 - 1.31 (m, 2 H) 1.43 - 1.59 (m, 2 H) 1.59 - 1.75 (m, 2 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 4.03 (s, 3 H) 4.20 - 4.33 (m, 1 H) 5.44 (s, 2 H) 7.16 (t, J=7.40 Hz, 1 H) 7.43 (s a, 1 H) 7.43 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.65 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 11.70 (s, 1 H)
241		361.21	362	0.88, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 (m, J=7.00, 7.00 Hz, 3 H) 1.14 - 1.35 (m, 4 H) 1.53 - 1.66 (m, 2 H) 1.68 - 1.83 (m, 2 H) 3.40 (m, J=6.70, 6.70 Hz, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 4.28 - 4.41 (m, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 7.49 (s a, 2 H) 7.61 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.77 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=4.52 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 11.84 (d, J=5.50 Hz, 1 H)
242		375.23	376	, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.79 - 0.87 (m, 3 H) 1.16 - 1.34 (m, 4 H) 1.54 - 1.63 (m, 1 H) 1.68 - 1.79 (m, 2 H) 1.85 - 1.95 (m, 1 H) 2.17 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 3.38 - 3.46 (m, 2 H) 4.33 - 4.43 (m, 1 H) 5.30 (s, 2 H) 7.48 (s a, 2 H) 7.74 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.87 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 11.99 (s a, 1 H)"
243		317.19	318	1.66, F	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.90 (t, J=1.0 Hz, 3 H), 1.30 - 1.46 (m, 5 H), 1.51- 1.75 (m, 2 H), 3.57 - 3.68 (m, 1 H), 3.75 - 3.84 (m, 1 H), 4.09 (td, J=6.9, 2.9 Hz, 1 H), 4.63 (s a, 2 H), 4.94 - 5.12 (m, 2 H), 6.25 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 7.37 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.74 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1 H), 8.62 (d, J=4.1 Hz, 1 H)
244		402.23	403	2.46, F	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.85 - 0.94 (m, 3 H), 1.23 - 1.44 (m, 5 H), 1.46 - 1.71 (m, 2 H), 1.94 (m, J=14.0, 11.3, 5.3, 3.0 Hz, 2 H), 2.06 (quin, J=6.9 Hz, 2 H), 2.70 (td, J=7.4, 1.6 Hz, 2 H), 3.45 - 3.57 (m, 1 H), 3.58 - 3.68 (m, 1 H), 3.85 - 3.98 (m, 2 H), 4.13 (ddd, J=11.2, 5.4, 3.0 Hz, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 4.94 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 5.93 (s, 2 H), 6.60 - 6.65 (m, 1 H), 6.68 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 6.71 - 6.77 (m, 1 H), 7.35 (s, 1 H)
245		391.22	392	0.77, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.78 - 0.87 (m, 3 H) 1.16 - 1.33 (m, 4 H) 1.52 - 1.62 (m, 1 H) 1.63 - 1.78 (m, 2 H) 1.81 - 1.91 (m, 1 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 4.08 (s, 3 H) 4.32 - 4.41 (m, 1 H) 5.29 (s, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 7.51 (s, 2 H) 7.68 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 8.74 (s a, 1 H) 11.90 (s, 1 H)"

	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Método LCMS Tiempo ret.	RMN 1H
246		334.21	335	0.66, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.78 - 0.90 (m, 3 H) 1.15 - 1.29 (m, 2 H) 1.40 - 1.62 (m, 2 H) 1.63 - 1.78 (m, 2 H) 2.23 (s, 3 H) 3.32 - 3.43 (m, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 4.25 - 4.33 (m, 2 H) 4.93 (s, 2 H) 6.15 (s, 1 H) 7.47 (s a, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 8.04 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 11.93 (s, 1 H)
247		424.26	425	0.27, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm -0.05 - 0.01 (m, 2 H) 0.77 - 0.87 (m, 3 H) 1.12 - 1.35 (m, 4 H) 1.48 - 1.59 (m, 2 H) 1.66 - 1.79 (m, 2 H) 1.90 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 3.41 - 3.47 (m, 2 H) 4.25 - 4.36 (m, 1 H) 4.85 (d, J=13.30 Hz, 1 H) 5.12 (d, J=13.05 Hz, 1 H) 5.81 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 7.27 - 7.43 (m, 5 H) 7.45 - 7.61 (m, 2 H) 7.54 (s a, 1 H) 7.95 - 8.05 (m, 1 H) 9.47 (s, 1 H) 12.16 (s a, 1 H)
249		367.20	368	0.84, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.87 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 1.21 - 1.31 (m, 2 H) 1.49 - 1.58 (m, 1 H) 1.58 - 1.69 (m, 1 H) 1.70 - 1.85 (m, 2 H) 3.38 - 3.50 (m, 2 H) 4.30 - 4.42 (m, 1 H) 5.35 (s, 2 H) 7.51 (s a, 2 H) 7.65 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 7.81 (t, J=7.53 Hz, 1 H) 7.93 (t, J=7.40 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.29 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 9.52 (s, 1 H) 11.84 (d, J=5.27 Hz, 1 H)
254		320.20	321	0.62, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.86 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.17 - 1.35 (m, 2 H), 1.36 - 1.47 (m, 1 H), 1.47 - 1.60 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 3.36 - 3.47 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 4.05 (td, J=8.8, 4.9 Hz, 1 H), 4.66 (s a, 1 H), 4.94 (s, 2 H), 5.58 (s, 2 H), 5.86 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H)
255		334.21	335	0.72, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.11 - 1.38 (m, 4 H), 1.39 - 1.67 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 3.38 - 3.52 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 6.4.13 - 4.24 (m, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 6.16 (s, 1 H), 7.47 (s a, 2 H), 7.53 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 11.96 (d, J=5.3 Hz, 1 H)
256		346.18	347	0.55, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.86 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.17 - 1.33 (m, 2 H), 1.39 - 1.50 (m, 1 H), 1.50 - 1.62 (m, 1 H), 3.37 - 3.48 (m, 2 H), 4.01 - 6.4.14 (m, 1 H), 4.69 (s a, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 6.00 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.68 (s a, 1 H), 7.72 (dd, J=7.5, 1.3 Hz, 1 H), 7.94 - 8.03 (m, 2 H), 8.03 (s, 1 H)

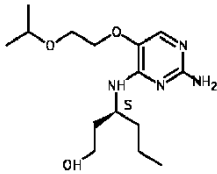
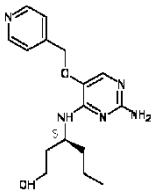
	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Método LCMS Tiempo ret.	RMN 1H
					
257		320.20	321	0.63, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.86 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.13 - 1.34 (m, 2 H), 1.46 - 1.60 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 3.38 - 3.53 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 4.18 - 4.28 (m, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 6.16 (s, 1 H), 7.48 (s a, 2 H), 7.54 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 11.97 (d, J=5.5 Hz, 1 H)
258		353.19	354	0.79, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.87 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.18 - 1.37 (m, 2 H), 1.58 (q, J=7.7 Hz, 2 H), 3.45 - 3.58 (m, 2 H), 4.21 - 4.32 (m, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.54 (s a, 2 H), 7.69 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.84 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 7.97 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.32 (t, J=8.5 Hz, 2 H), 9.58 (s, 1 H), 11.98 (d, J=5.0 Hz, 1 H)
259		361.18	362	0.5, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 (t, J=6.8 Hz, 3 H), 1.15 - 1.35 (m, 4 H), 1.38 - 1.57 (m, 1 H), 1.57 - 1.68 (m, 1 H), 3.38 - 3.50 (m, 2 H), 4.04 - 6.47 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 6.51 (s a, 2 H), 6.71 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.62 - 7.74 (m, 2 H), 7.90 - 7.98 (m, 2 H)
260		347.16	348	0.44, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.86 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.26 (dq, J=14.9, 7.3 Hz, 2 H), 1.43 - 1.63 (m, 2 H), 3.38 - 3.50 (m, 2 H), 4.13 (td, J=8.7, 5.1 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 6.50 (s a, 2 H), 6.69 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 2 H), 7.93 - 7.97 (m, 2 H)
264		334.21	335	0.65, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.86 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.16 - 1.30 (m, 2 H), 1.43 - 1.63 (m, 2 H), 1.63 - 1.80 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 3.40 (t, J=6.4 Hz, 6 2 H), 3.75 (s, 3 H), 4.26 - 4.39 (m, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 6.23 (s, 1 H), 7.53 (s a, 2 H), 7.59 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 12.22 (d, J=5.0 Hz, 1 H)
266		298.20	299	1.7, F	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.86 - 0.94 (m, 3 H), 1.25 - 1.45 (m, 5 H), 1.46 - 1.69 (m,

	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Método LCMS Tiempo ret.	RMN 1H
					2 H), 1.86 - 2.00 (m, 1 H), 2.05 (s, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.46 - 3.56 (m, 1 H), 3.57 - 3.63 (m, 1 H), 3.64 - 3.69 (m, 2 H), 3.96 - 4.04 (m, 2 H), 4.06 - 4.24 (m, 1 H), 5.18 (s a, 2 H), 5.72 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H)
268		284.18	285	1.46, F	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.92 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.30 - 1.49 (m, 4 H), 1.51 - 1.65 (m, 2 H), 1.85 - 1.98 (m, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.52 (dd, J=11.4, 2.6 Hz, 1 H), 3.60 (td, J=5.9, 2.5 Hz, 1 H), 3.63 - 3.69 (m, 2 H), 3.95 - 4.03 (m, 2 H), 4.14 (ddd, J=8.3, 5.5, 2.7 Hz, 1 H), 4.85 (s a, 2 H), 5.65 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H)
270		360.19	361	0.61, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.85 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.24 (dq, J=14.7, 7.4 Hz, 2 H), 1.39 - 1.56 (m, 2 H), 1.56 - 1.73 (m, 2 H), 3.41 (s a, 2 H), 6.40 - 4.22 (m, 1 H), 4.44 (s a, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 6.26 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.68 (s a, 1 H), 7.74 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.93 - 8.03 (m, 2 H), 8.06 (s a, 1 H)
271		317.19	318	0.64, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.80 - 0.92 (m, 3 H) 1.17 - 1.36 (m, 4 H) 1.47 - 1.65 (m, 2 H) 1.67 - 1.81 (m, 2 H) 4.29 - 4.37 (m, 1 H) 5.26 (s, 2 H) 7.52 (s a, 2 H) 7.62 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 7.99 (dd, J=8.03, 5.52 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 8.87 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 9.02 (s, 1 H) 11.98 (s, 1H)
272		331.20	332	0.72, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.85 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.10 - 1.38 (m, 4 H) 1.56 (dd, J=14.56, 7.53 Hz, 2 H) 1.74 (dd, J=13.68, 5.90 Hz, 2 H) 4.25 - 4.39 (m, 2 H) 4.25 - 4.39 (m, 1 H) 5.19 (s, 2 H) 7.52 (s a, 2 H) 7.61 (s, 1 H) 7.66 (dd, J=7.78, 5.02 Hz, 1 H) 8.16 (t, J=8.41 Hz, 2 H) 8.69 (d, J=4.27 Hz, 1 H) 8.83 (s, 1 H) 12.08 (s a, 1 H)
273		303.17	304	0.59, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.81 - 0.91 (m, 3 H) 1.17 - 1.32 (m, 2 H) 1.47 - 1.60 (m, 2 H) 3.41 - 3.54 (m, 2 H) 4.20 - 4.34 (m, 1 H) 5.21 (s, 2 H) 7.50 (s a, 2 H) 7.59 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=7.65, 5.40 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 8.29 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 8.75 (d, J=4.27 Hz, 1 H) 8.92 (s, 1 H) 11.95 (s a, 1 H)
274		317.19	318	0.57, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.85 (t, J=7.03 Hz, 3 H) 1.13 - 1.36 (m, 4 H) 1.47 - 1.66 (m, 2 H) 3.40 - 3.52 (m, 2 H) 4.16 - 4.30 (m, 1 H) 5.24 (s, 2 H) 7.53 (s a, 2 H) 7.62 (d, J=4.02 Hz, 1 H)

	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Método LCMS Tiempo ret.	RMN 1H
					7.86 (dd, J=7.91, 5.40 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 8.39 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 8.80 (d, J=4.27 Hz, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 12.08 (s a, 1 H)
277		304.16	305	0.5, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.87 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.17 - 1.35 (m, 2 H), 1.47 - 1.62 (m, 2 H), 3.43 - 3.54 (m, 2 H), 4.19 - 4.31 (m, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.55 (s a, 2 H), 7.65 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 7.85 (dd, J=8.5, 5.0 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 9.27 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1 H), 12.03 - 12.17 (m, 1 H)
278		318.18	319	0.58, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.85 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.14 - 1.38 (m, 4 H), 1.45 - 1.71 (m, 2 H), 3.42 - 3.53 (m, 2 H), 4.23 (td, J=9.0, 5.4 Hz, 1 H), 6.539 (s, 2 H), 7.55 (s a, 2 H), 7.65 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J=8.4, 4.9 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 9.27 (dd, J=5.0, 1.8 Hz, 1 H), 12.10 (s a, 1 H)
279		318.18	319	0.54, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.87 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.25 (dq, J=14.9, 7.4 Hz, 2 H), 1.45 - 1.66 (m, 2 H), 1.66 - 1.83 (m, 2 H), 3.43 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.28 - 4.40 (m, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.56 (s a, 2 H), 7.66 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 7.85 (dd, J=8.5, 5.0 Hz, 1 H), 7.98 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1 H), 8.26 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 9.27 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1 H), 12.13 (s a, 1 H)
280		332.20	333	0.62, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.85 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.15 - 1.35 (m, 4 H), 1.49 - 1.66 (m, 2 H), 1.68 - 1.80 (m, 2 H), 3.43 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 4.26 - 6.439 (m, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.55 (s a, 2 H), 7.66 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 7.85 (dd, J=8.5, 5.0 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1 H), 8.26 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 9.27 (dd, J=5.0, 1.5 Hz, 1 H), 12.05 - 12.16 (m, 1 H)
282		374.21	375	0.66, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.13 - 1.33 (m, 4 H), 1.42 - 1.56 (m, 2 H), 1.56 - 1.73 (m, 2 H), 3.40 (s a, 2 H), 4.06 - 4.20 (m, 1 H), 4.44 (s a, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 6.28 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.67 (s a, 1 H), 7.71 - 7.76 (m, 1 H), 7.93 - 8.03 (m, 2 H), 8.06 (s a, 1 H)
283		377.16	378	0.91, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.82 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 1.11 - 1.22 (m, 2 H) 1.43 - 1.55 (m, 2 H) 1.66 - 1.76 (m, 2 H) 2.25 - 2.34 (m, 1 H) 2.52 -

	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Método LCMS Tiempo ret.	RMN 1H
					2.65 (m, 1 H) 2.88 - 2.97 (m, 1 H) 3.10 - 3.22 (m, 1 H) 3.43 (t, J=6.40 Hz, 2 H) 4.24 - 4.34 (m, 1 H) 5.61 (dd, J=7.40, 4.14 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=7.60 Hz, 1 H) 7.53 (s a, 2 H) 7.84 (s, 1 H) 8.17 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 8.44 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 11.77 (s a, 1 H)
284		377.16	378	0.92, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.82 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 1.11 - 1.22 (m, 2 H) 1.43 - 1.55 (m, 2 H) 1.66 - 1.76 (m, 2 H) 2.25 - 2.34 (m, 1 H) 2.52 - 2.65 (m, 1 H) 2.88 - 2.97 (m, 1 H) 3.10 - 3.22 (m, 1 H) 3.43 (t, J=6.40 Hz, 2 H) 4.24 - 4.34 (m, 1 H) 5.61 (dd, J=7.40, 4.14 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=7.60 Hz, 1 H) 7.53 (s a, 2 H) 7.84 (s, 1 H) 8.17 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 8.44 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 11.77 (s a, 1 H)
285		383.21	384	0.8, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.62 - 0.92 (m, 3 H) 1.14 - 1.31 (m, 2 H) 1.42 - 1.63 (m, 2 H) 1.63 - 1.82 (m, 2 H) 3.40 (t, J=6.40 Hz, 2 H) 4.25 - 4.36 (m, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 7.47 - 7.59 (m, 1 H) 7.47 - 7.59 (m, 2 H) 7.59 - 7.67 (m, 2 H) 7.72 (s a, 1 H) 7.85 - 7.98 (m, 2 H) 8.08 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 9.07 (s, 1 H) 12.16 (s a, 1 H)
286		381.22	382	0.89, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 (t, J=7.28 Hz, 3 H) 1.18 - 1.30 (m, 2 H) 1.50 - 1.64 (m, 2 H) 1.75 (dt, J=12.80, 6.40 Hz, 2 H) 2.14 (s, 3 H) 3.40 - 3.44 (m, 2 H) 4.31 (m, J=7.50 Hz, 1 H) 5.64 (s, 2 H) 7.46 (s a, 2 H) 7.78 - 7.85 (m, 1 H) 7.91 (t, J=7.65 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 8.37 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 9.30 (s a, 1 H) 12.20 (s, 1 H)
291		331.20	332	0.7, D	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.90 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.27 - 1.45 (m, 5 H), 1.47 - 1.69 (m, 2 H), 1.87 - 1.99 (m, 1 H), 3.49 - 3.58 (m, 1 H), 3.60 - 3.66 (m, 1 H), 4.17 (ddd, J=10.8, 5.5, 3.0 Hz, 1 H), 5.00 (s, 2 H), 5.15 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 8.57 - 8.67 (m, 2 H) admite estructura pero no ve intercambiables
293		317.19	318	1.55, F	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.92 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.31-1.50 (m, 3 H), 1.55 - 1.67 (m, 2 H), 1.94 (m, J=11.2, 11.2, 5.5, 2.6 Hz, 2 H), 3.42 - 3.54 (m, 1 H), 3.56 - 3.69 (m, 1 H), 4.17 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 4.53 (s a, 2 H), 5.04 (s, 2 H), 6.05 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.29 - 7.38 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.74 (td, J=7.7, 1.6 Hz, 1 H), 8.63 (d, J=4.7 Hz, 1 H)
294		331.20	332	1.76, F	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.80 (t, J=6.9 Hz, 3 H), 1.13 - 1.39 (m, 5 H), 1.44 - 1.60

	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Método LCMS Tiempo ret.	RMN 1H
					(m, 3 H), 1.80 - 1.95 (m, 1 H), 3.35 - 3.47 (m, 1 H), 3.48 - 3.59 (m, 1 H), 4.08 (ddd, J=11.0, 5.5, 2.7 Hz, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 4.97 (s, 2 H), 6.04 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.20 - 7.24 (m, 1 H), 7.27 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.66 (td, J=7.7, 2.2 Hz, 1 H), 8.51 - 8.60 (m, 1 H)
295		345.22	346	1.7, F	¹ H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0.88 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.17 - 1.45 (m, 4 H), 1.50 - 1.81 (m, 4 H), 1.95 (tdd, J=11.2, 11.2, 5.5, 2.6 Hz, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 3.42 - 3.54 (m, 1 H), 3.56 - 3.66 (m, 1 H), 4.17 (m, J=11.1, 5.6, 2.8 Hz, 1 H), 4.51 (s a, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 5.77 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.14 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.62 (t, J=7.6 Hz, 1 H)
296		326.23	327	0.84, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.85 (t, J=6.8 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=6.3 Hz, 6 H), 1.18 - 1.36 (m, 4 H), 1.41 - 1.73 (m, 4 H), 3.41 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.55 - 3.67 (m, 3 H), 3.82 - 3.90 (m, 2 H), 4.04 - 4.18 (m, 1 H), 4.40 (s a, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 5.86 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H)
297		322.19	323	0.48, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.85 (t, J=7.00 Hz, 3 H) 1.13 - 1.39 (m, 4 H) 1.51 - 1.65 (m, 2 H) 1.66 - 1.81 (m, 2 H) 3.36 - 3.45 (m, 2 H) 4.28 - 4.39 (m, 1 H) 5.46 (s, 2 H) 7.51 (s a, 2 H) 7.62 (s, 1 H) 8.23 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 11.85 (s a, 1 H)
298		321.19	322	0.58, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.09 - 1.34 (m, 4 H) 1.46 - 1.61 (m, 2 H) 1.61 - 1.77 (m, 2 H) 4.24 - 4.34 (m, 1 H) 5.17 (s, 2 H) 7.47 (s a, 2 H) 7.59 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.99 - 8.11 (m, 1 H) 11.89 (d, J=5.52 Hz, 1 H)
299		318.18	319	0.58, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.87 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 1.16 - 1.32 (m, 2 H) 1.47 - 1.65 (m, 2 H) 1.67 - 1.80 (m, 2 H) 4.29 - 4.40 (m, 1 H) 5.03 - 5.20 (m, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 7.53 (s a, 2 H) 7.63 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 8.61 - 8.71 (m, 2 H) 8.94 (s, 1 H) 12.05 (d, J=5.02 Hz, 1 H)
301		312.22	313	0.75, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.86 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=6.0 Hz, 6 H), 1.28 (dt, J=14.7, 7.5 Hz, 2 H), 1.48 (q, J=7.4 Hz, 2 H), 1.54 - 1.62 (m, 1 H), 1.63 - 1.74 (m, 1 H), 3.38 - 3.46 (m, 2 H),

	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Método LCMS Tiempo ret.	RMN 1H
					3.54 - 3.68 (m, 3 H), 3.86 (dd, J=5.5, 4.0 Hz, 2 H), 4.14 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 4.34 - 4.48 (m, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 5.86 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H)
302		317.19	318	0.61, D	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.87 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.19 - 1.34 (m, 2 H), 1.41 - 1.60 (m, 2 H), 1.66 (s, 2 H), 3.44 (d, J=6.5 Hz, 2 H), 4.09 - 4.26 (m, 1 H), 4.41 - 4.50 (m, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 5.61 (s, 2 H), 6.36 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.42 - 7.46 (m, 2 H), 8.52 - 8.61 (m, 2 H)

Métodos analíticos.

Todos los compuestos se caracterizaron por LC-MS. Se emplearon los siguientes métodos de LC-MS:

- 5 Método A. Waters Aquity UPLC equipado con un detector de PDA (210-400 nm) y un equipo Waters SQD con una fuente de iones de modo dual ES+/- . La columna utilizada fue una Halo C18, 2,7 µm, 2,1 x 50 mm, calentada hasta 50°C. Se utilizó un gradiente de ácido fórmico al 95% acuoso (0,1%)/5% acetonitrilo hasta 100% acetonitrilo durante 1,5 minutos, mantenido durante 0,6 minutos, luego retorna a ácido fórmico al 100% acuoso (0,1%) durante 0,5 minutos. El caudal fue 0,6 ml/min.

Método B.

Columna	YMC-PACK ODS-AQ, 50×2,0 mm 5 µm		
Fase móvil	A :H ₂ O (0,1%TFA)		
	B:acetonitrilo (0,05%TFA)		
Gradiente	Tiempo de cese:10 min		
	Tiempo de espera: DESACTIVADO		
	TIEMPO (min)	A%	B%
	0	100	0
	1	100	0
	5	40	60
	7.5	40	60
	8	100	0
Caudal	0,8 ml/min		

ES 2 691 745 T3

Longitud de onda	UV 220 nm
Temperatura de la columna	50°C
Polaridad MS	positiva
LCMS	Agilent 1100

Método C.

Columna	YMC-PACK ODS-AQ, 50×2,0 mm 5 µm		
Fase móvil	A :H ₂ O (0.1%TFA)		
	B:acetonitrilo (0,05% TFA)		
Gradiente	Tiempo de cese: 10 min		
	Tiempo de espera: DESACTIVADO		
	TIEMPO (min)	A%	B%
	0	90	10
	0.8	90	10
	4.5	20	80
	7.5	20	80
	8	90	10
Caudal	0,8 ml/min		
Longitud de onda	UV 220 nm		
Temp. estufa	50°C		
Polaridad MS	positiva		
LCMS	Agilent 1100		

- 5 Método D. La UPLC (cromatografía de líquidos de ultra rendimiento) de fase inversa se llevó a cabo en una columna híbrida con puente de etilsiloxano/sílice (BEH) C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal 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 ejecutar una condición de gradiente de 95% A y 5 B a 5% A y 95% B en 1,3 minutos durante 0,7 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,75 µl. El voltaje del cono fue 30 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.
- 10 Método E. Usando una columna Phenomenex Kinetex (XB-C18 50 x 4,6 mm I.D. 2,6u) mantenida a 35°C. Detección MS: modo de ionización positiva API-ES, intervalo de masas 100-1200. Detección PDA (λ=190-400 nm). Se usó el siguiente gradiente con una inyección de 2 µl:

Disolvente A	H ₂ O + 0,1% ácido fórmico		
Disolvente B	Acetonitrilo		
Tiempo (min)	%A	%B	Caudal (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

Método F. Usando YMC ODS-AQ C-18;50 x 4,6 mm, ID = 3 µm que se mantuvo a 35°C. Detección MS: API-ES modo ionización positiva, intervalo de masas 100-1400. Detección PDA (λ=190-400 nm). Se empleó el siguiente gradiente con una inyección de 2 µl:

Disolvente A	H ₂ O + 0,1% ácido fórmico		
Disolvente B	Acetonitrilo		
Tiempo (min)	%A	%B	Caudal (ml/min)
0.0	95	5	2.6
4.8	5	95	2.6
5.8	5	95	2.6
6.0	95	5	2.6

5

Método G. Sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgaseador, un automuestreador, una estufa de columna (programada a 40 °C). El caudal de la columna se separó a un espectrómetro de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% acetato de amonio 25 mM + 5% acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de 100% A a 50% B y 50% C en 6,5 minutos, a 100% B en 0,5 minuto, 100% B durante 1 minuto y re-equilibrar con 100% A durante 1,5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 µl.

Método H. Se llevó a cabo UPLC (cromatografía de líquidos de ultra rendimiento) de fase inversa en una columna híbrida con puente de etilsiloxano/sílice (BEH) C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles (fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de 95% A y 5% B a 5% A y 95% B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,2 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

Actividad biológica de los compuestos de fórmula (I)

Descripción de ensayos biológicos

Evaluación de la actividad de TLR7 y TLR8

Se evaluó la capacidad de los compuestos de activar TLR7 y/o TLR8 humano en un ensayo indicador celular que utiliza células HEK293 transfectadas transitoriamente con un vector de expresión de TLR7 o TLR8 y un constructo indicador de NFκB-luc. En un caso el constructor de expresión de TLR expresa la respectiva secuencia de tipo salvaje o una secuencia mutante que comprende una eliminación en la segunda repetición rica en leucina del TLR. Dichas proteínas de TLR mutantes han demostrado previamente ser más susceptibles a la activación de agonistas (US 7498409).

En síntesis, se desarrollaron células HEK293 en medio de cultivo (DMEM enriquecido con 10% FCS y glutamina 2 mM). Para la transfección de células en placas de 10 cm, las células se desprendieron con Tripsina-EDTA, se transfectaron con una mezcla de CMV-TLR7 o plásmido TLR8 (750 ng), plásmido NFκB-luc (375 ng) y un reactivo de transfección, y se incubaron durante 48 horas a 37°C en una atmósfera de 5% CO₂ humidificada. Las células transfectadas se desprendieron luego con Tripsina-EDTA, se lavaron con PBS y se resuspendieron en medio hasta una densidad de $1,67 \times 10^5$ células/ml. Treinta microlitros de células se dispensaron luego en cada pocillo de placas de 384 pocillos, en donde ya estaban presentes 10 µl del compuesto en 4% DMSO. 6 horas después de la incubación a 37°C, 5% CO₂, se determinó la actividad de la luciferasa añadiendo 15 µl de sustrato Steady Lite Plus (Perkin Elmer) a cada pocillo y la lectura se llevó a cabo en un lector de imágenes de microplacas ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Las curvas de dosis y respuesta se generaron a partir de las mediciones cuadruplicadas. Los valores de las concentraciones eficaces más bajas (LEC), definidos como la concentración que induce un efecto que está al menos dos veces por encima de la desviación estándar del ensayo, se determinaron para cada compuesto.

La toxicidad del compuesto se determinó en paralelo usando una serie de diluciones similares del compuesto con 30 µl por pocillo de células transfectadas con el constructo CMV-TLR7 solo ($1,67 \times 10^5$ células/ml), en placas de 384 pocillos. La viabilidad de las células se midió después de 6 horas de incubación a 37°C, 5% CO₂ añadiendo 15 µl de ATP lite (Perkin Elmer) por pocillo y leyendo en un lector de imágenes de microplacas ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Los datos se describieron como CC₅₀.

Supresión de la replicación del replicón del VHC

La activación de TLR7 humano resulta en la producción robusta de interferón por las células dendríticas plasmacitoides presentes en sangre humana. El potencial de los compuestos de inducir interferón se evaluó mirando la actividad antiviral en el sistema de replicón del VHC tras la incubación con medio acondicionado de células mononucleares de sangre periférica (PBMC). El ensayo del replicón del VHC se basa en un constructo de expresión bicistrónico, como lo describen Lohmann et al. (Science (1999) 285: 110-113; Journal of Virology (2003) 77: 3007-15 3019) con las modificaciones descritas por Krieger et al. (Journal of Virology (2001) 75: 4614-4624). El ensayo utilizó la línea celular establemente transfectada Huh-7 luc/neo que aloja un ARN que codifica un constructo de expresión bicistrónico que comprende las regiones NS3-NS5B de tipo salvaje del VHC de tipo 1b que se traducen de un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES) del virus de encefalomiocarditis (EMCV), precedido por un gen indicador (luciérnaga-luciferasa) y un gen marcador seleccionable (neoR, neomicina fosfotransferasa). El constructo es flanqueado por NTR 5' y 3' (regiones no traducidas) de VHC de tipo 1b. El cultivo continuado de las células del replicón en presencia de G418 (neoR) depende de la replicación del ARN de VHC. Las células del replicón establemente transfectadas que replican el ARN del VHC de manera autónoma y en altos niveles, que codifican, entre otros, luciferasa, se usaron para obtener un perfil del medio de cultivo celular acondicionado.

En síntesis, se prepararon PBMC de capas leucocíticas de por lo menos dos donantes usando un protocolo de centrifugación Ficoll estándar. Las PBMC aisladas se resuspendieron en medio RPMI enriquecido con suero AB humano al 10% y se dispensaron 2×10^5 células/pocillo en placas de 384 pocillos que contenían los compuestos (70 µl de volumen total). Después de incubar durante la noche, se transfirieron 10 µl de sobrenadante a placas de 384 pocillos que contenían $2,2 \times 10^3$ células del replicón/pocillo en 30 µl (dispuestas en placas el día anterior). Después de 24 horas de incubación, se midió la replicación ensayando la actividad de la luciferasa usando 40 µl/pocillo de sustrato Steady Lite Plus (Perkin Elmer) y se midió con el generador de imágenes de microplacas ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). La actividad inhibidora de cada compuesto en Huh7-luc/células neo se describió como valores CE₅₀, definidos como la concentración de compuesto aplicada a las PBMC que resulta en una reducción de 50% de actividad de luciferasa, que a su vez indica el grado de replicación del ARN del replicón en la transferencia de una cantidad definida de medio de cultivo de PBMC. Se usó interferón α-2a recombinante (Roferon-A) como compuesto control estándar.

Actividad biológica de los compuestos de fórmula (I). Todos los compuestos demostraron CC₅₀ de >24 µM en el ensayo de HEK 293 TOX anteriormente descrito.

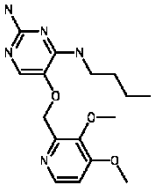
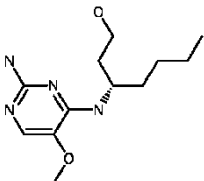
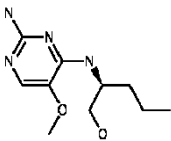
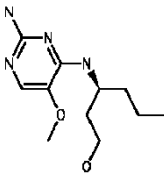
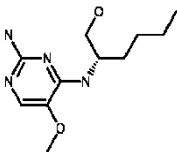
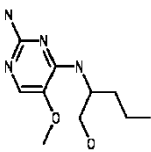
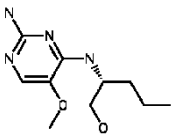
Activación de elementos promotores de ISRE

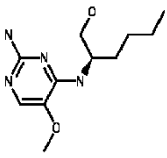
El potencial de los compuestos de inducir IFN-I se evaluó también midiendo la activación de elementos sensibles a la estimulación con interferón (ISRE) por medio acondicionado de PBMC. El elemento ISRE de la secuencia GAACTGAACT es altamente sensible al factor de transcripción STAT1-STAT2-IRF9, activado tras la unión de IFN-I a su receptor IFNAR (Clontech, PT3372-5W). El plásmido pISRE-Luc de Clontech (ref. 631913) contiene 5 copias de este elemento ISRE, seguido por luciferasa de luciérnaga ORF. Se estableció una línea celular HEK293

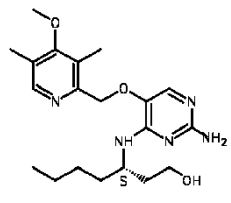
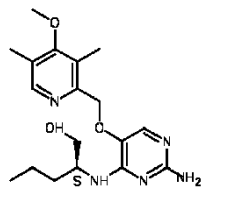
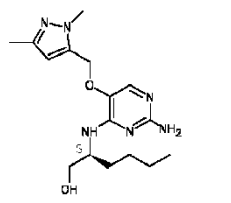
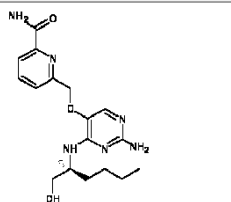
establemente transfectada con pISRE-Luc (HEK-ISREluc) para obtener un perfil del medio de cultivo celular de PBMC acondicionado.

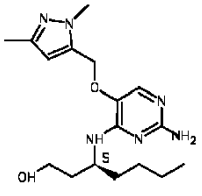
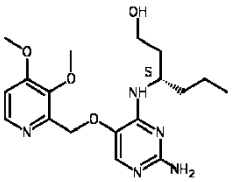
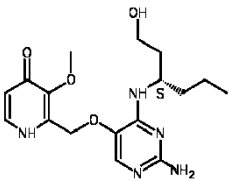
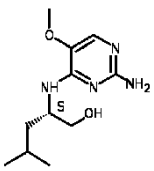
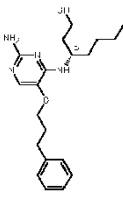
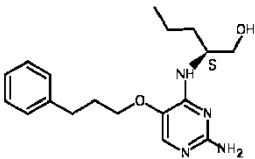
- 5 En síntesis, se prepararon PBMC de capas leucocíticas de por lo menos dos donantes usando un protocolo de centrifugación Ficoll estándar. Las PBMC aisladas se resuspendieron en medio RPMI enriquecido con 10% suero AB humano y 2×10^5 células/pocillo se dispensaron en placas de 384 pocillos que contenían los compuestos (70 μ l volumen total). Después de incubar durante toda la noche, se transfirieron 10 μ l de sobrenadante a placas de 384 pocillos que contenían 5×10^3 células HEK-ISREluc/pocillo en 30 μ l (dispuestas en placas el día anterior). Después de 24 horas de incubación, se midió la activación de los elementos ISRE ensayando la actividad de la luciferasa con el uso de 40 μ l/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 en las células HEK-ISREluc se describió como el valor LEC, definido como la concentración de compuesto aplicada a las PBMC que resulta en actividad de luciferasa por lo menos dos veces encima de la desviación estándar del ensayo. El valor LEC a su vez indica el grado de activación de ISRE en la transferencia de una cantidad definida de medio de cultivo de PBMC. Se usó interferón recombinante α -2a (Roferon-A) como compuesto control estándar.
- 10
- 15 Para un compuesto determinado, el valor LEC obtenido a partir de este ensayo estuvo dentro del mismo intervalo que los valores CE_{50} obtenidos a partir de la "supresión del ensayo de replicación del VHC". Por lo tanto, es posible comparar el potencial de los compuestos para inducir IFN-I por PBMC, que se mide con cualquiera de los 2 ensayos.

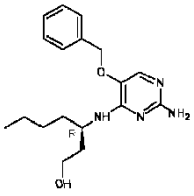
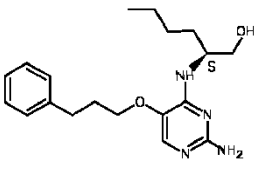
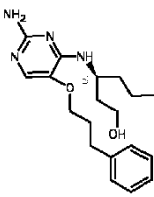
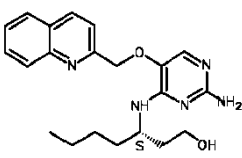
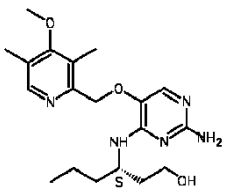
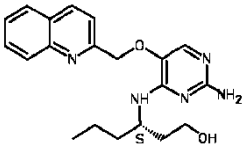
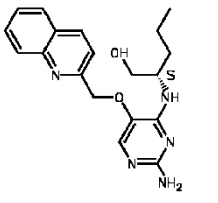
Tabla II Actividad biológica de los compuestos.

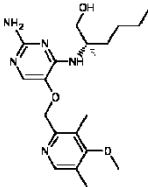
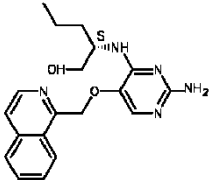
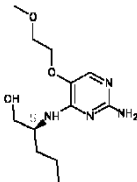
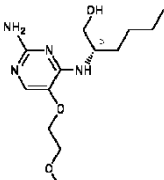
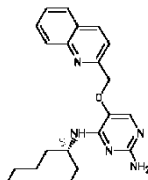
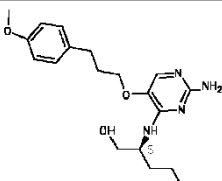
	ESTRUCTURA	TLR7- wt_LEC	TLR7- dIRR2_LEC	TLR8- wt_LEC	TLR8- dIRR2_LEC	PBMC- HUH7_EC ₅₀
42			0.04	1.15	0.41	0.04
54			0.68	1.40	0.69	0.75
55			0.72	0.16	0.12	0.41
57			0.88	1.80	0.74	0.80
59			1.20	0.36	0.13	0.40
62		21.26	1.76	0.55	0.15	0.74
72			>25	6.57	6.24	17.50

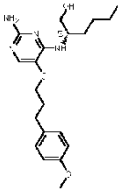
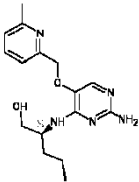
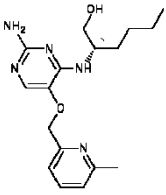
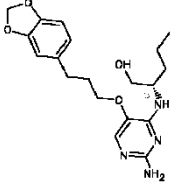
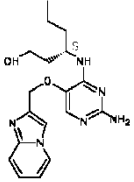
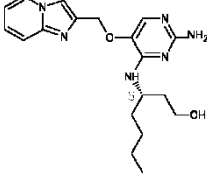
	ESTRUCTURA	TLR7- wt_LEC	TLR7- dIRR2_LEC	TLR8- wt_LEC	TLR8- dIRR2_LEC	PBMC- HUH7_EC ₅₀
73			>25	0.80	0.47	1.39

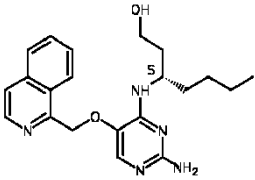
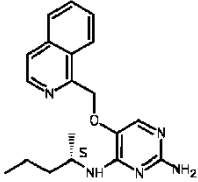
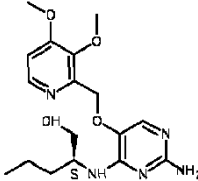
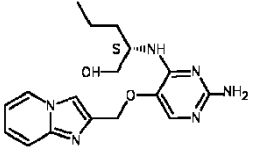
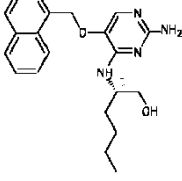
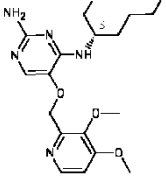
	ESTRUCTURA	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH- 7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
75		0.023	0.218	0.007	ND
76		0.021	0.055	ND	0.008
79		1.620	0.329	ND	0.235
80		0.560	0.041	ND	0.027
81		0.101	0.429	ND	0.086

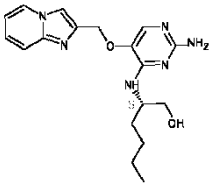
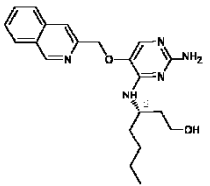
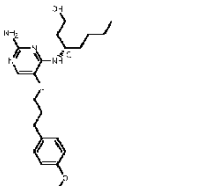
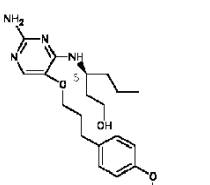
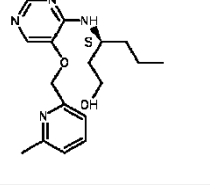
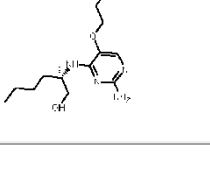
	ESTRUCTURA	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH- 7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
					
87		0.013	0.567	0.012	ND
88		3.090	6.960	ND	0.050
93		>25	15.880	9.050	ND
113		0.433	2.240	0.251	ND
125		1.630	0.598	0.336	ND

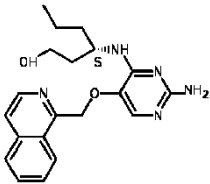
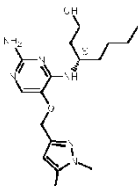
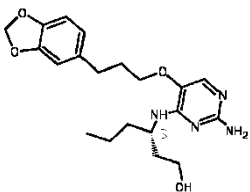
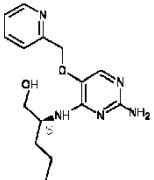
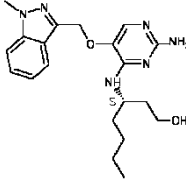
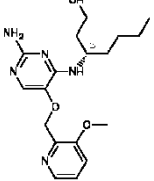
	ESTRUCTURA	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH- 7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
145		2.140	1.920	0.632	ND
154		3.710	2.960	3.020	ND
165		0.683	1.800	0.187	ND
186		0.122	0.680	0.065	ND
187		0.074	0.178	0.022	ND
188		0.237	0.530	0.086	ND
192		0.080	0.220	0.044	ND

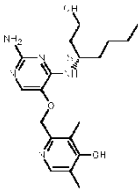
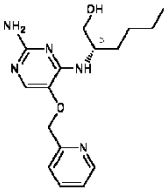
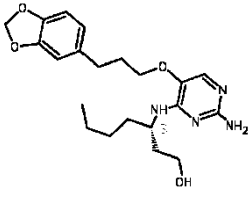
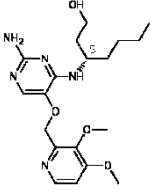
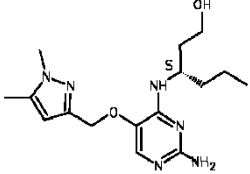
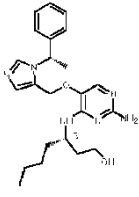
	ESTRUCTURA	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH- 7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
194		0.031	0.164	0.019	ND
195		0.003	0.056	0.003	ND
196		1.900	0.469	0.687	ND
197		2.650	0.624	0.767	ND
198		0.076	0.511	0.089	ND
200		0.253	0.181	0.200	ND
201		0.566	0.647	0.758	ND

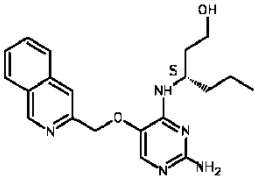
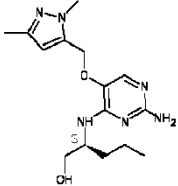
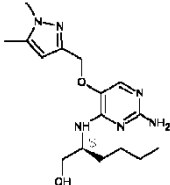
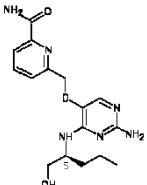
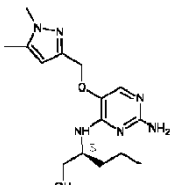
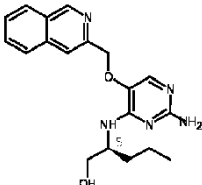
	ESTRUCTURA	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH- 7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
					
202		0.164	0.089	0.049	ND
203		0.124	0.160	0.054	ND
204		0.791	0.791	0.493	ND
205		0.369	1.110	0.047	ND
207		0.177	1.450	0.063	ND
208		0.001	0.093	0.000	ND

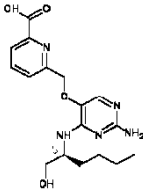
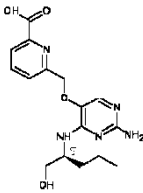
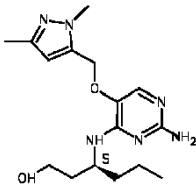
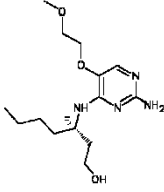
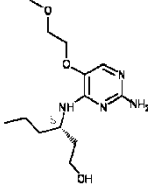
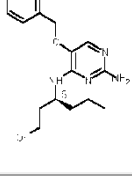
	ESTRUCTURA	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH- 7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
					
212		0.007	0.148	0.005	ND
214		0.134	0.593	ND	0.027
215		0.171	0.300	ND	0.029
216		0.008	0.111	ND	0.002
217		0.106	0.433	ND	0.007
218		0.154	0.352	ND	0.032

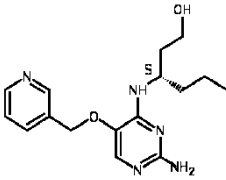
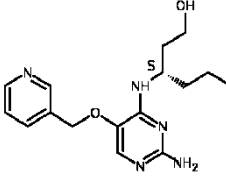
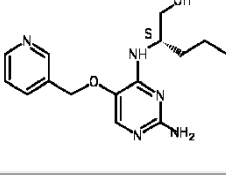
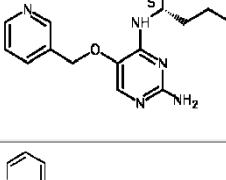
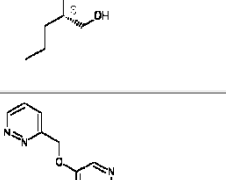
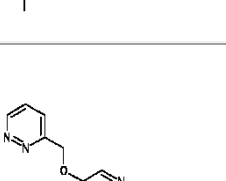
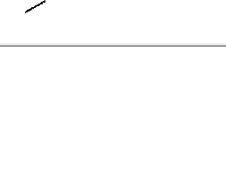
	ESTRUCTURA	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH- 7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
					
223		0.100	1.400	ND	0.033
225		0.385	2.180	ND	0.129
226		0.274	1.050	ND	0.036
227		0.170	0.717	ND	0.030
228		1.410	1.510	ND	0.112
231		0.001	0.052	ND	<0.001

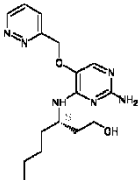
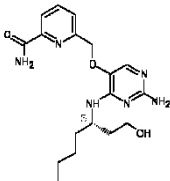
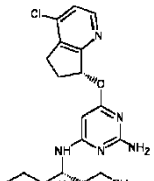
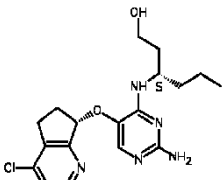
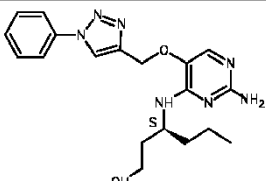
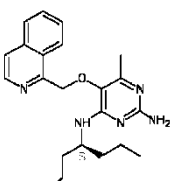
	ESTRUCTURA	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH- 7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
					
237		0.156	1.830	ND	0.051
238		0.234	1.920	ND	0.091
239		0.464	0.247	ND	0.145
240		0.008	0.442	ND	0.005
241		0.008	0.304	ND	0.004
242		5.400	3.010	ND	0.006

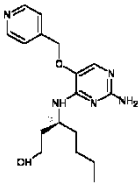
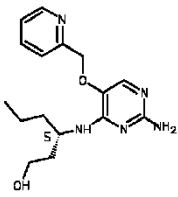
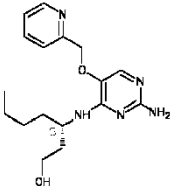
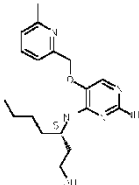
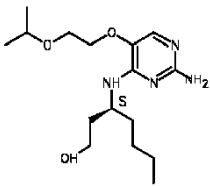
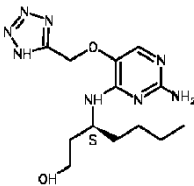
	ESTRUCTURA	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH- 7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
					
243		0.343	0.103	ND	0.190
244		0.202	1.400	ND	0.104
245		0.040	0.507	ND	0.011
246		0.157	1.150	ND	0.048
247		12.390	8.240	ND	3.200
249		0.039	0.172	ND	0.036

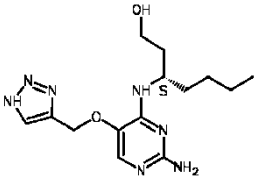
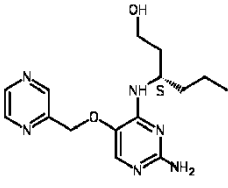
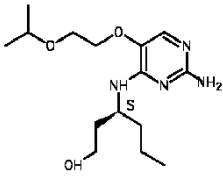
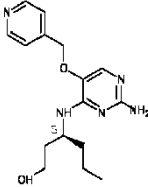
	ESTRUCTURA	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH- 7 EC ₅₀	HEK-ISREIuc LEC
					
254		1.770	0.467	ND	0.364
255		0.552	0.515	ND	0.315
256		1.630	0.100	ND	0.039
257		0.697	0.444	ND	0.304
258		0.074	0.153	ND	0.060
259		6.980	3.150	ND	1.250

	ESTRUCTURA	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH- 7 EC ₅₀	HEK-ISREIuc LEC
					
260		4.850	2.830	ND	>8.14
264		0.215	0.489	ND	0.087
266		1.070	1.890	ND	0.557
268		2.100	1.800	ND	1.170
270		0.109	0.131	ND	0.006
271		0.261	0.511	ND	0.088

	ESTRUCTURA	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH- 7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
					
272		0.207	1.110	ND	0.084
273		1.100	0.516	ND	0.552
274		1.140	0.303	ND	0.357
277		1.180	0.438	ND	0.135
278		0.880	0.270	ND	0.136
279		0.724	1.100	ND	0.034

	ESTRUCTURA	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH- 7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
280		0.392	1.450	ND	0.038
282		0.133	0.502	ND	0.005
283		17.180	8.320	ND	4.350
284		9.910	10.300	ND	2.150
285		0.266	0.530	ND	0.036
286		0.620	7.660	ND	0.128
291		0.120	0.407	ND	0.106

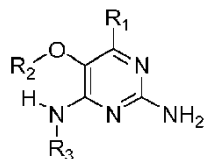
	ESTRUCTURA	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH- 7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
					
293		0.197	0.530	ND	0.088
294		0.133	0.521	ND	0.042
295		0.047	0.430	ND	0.034
296		0.664	2.540	ND	0.310
297		2.810	>25	ND	2.540
298		0.394	2.840	ND	0.058

	ESTRUCTURA	TLR 7 wt LEC	TLR 8 wt LEC	PBMC HUH- 7 EC ₅₀	HEK-ISREluc LEC
					
299		0.211	0.433	ND	0.159
301		1.170	2.640	ND	0.534
302		0.385	0.487	ND	0.070

ND = No realizado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



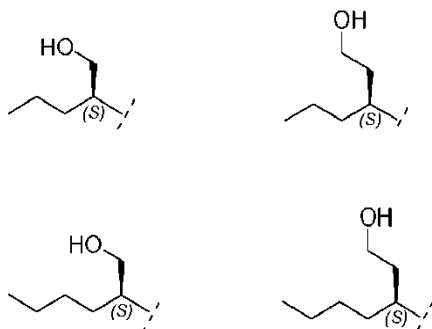
o su sal, tautómero(s), solvato o polimorfismo farmacéuticamente aceptable, en donde

5 R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, ciclopropilo o alcoxi C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo,

R₂ es alquilo C₁₋₈, alcoxi (C₁₋₄)-alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₇, heterociclo C₄₋₇, heterociclo aromático, bicíclico, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, di-alquilamino (C₁₋₆), alquilamino C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, ácido carboxílico, éster carboxílico, amida carboxílica, heterociclo, arilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, nitrilo,

10

R₃ es alquilo C₄₋₈ sustituido con hidroxilo seleccionado del grupo que consiste en



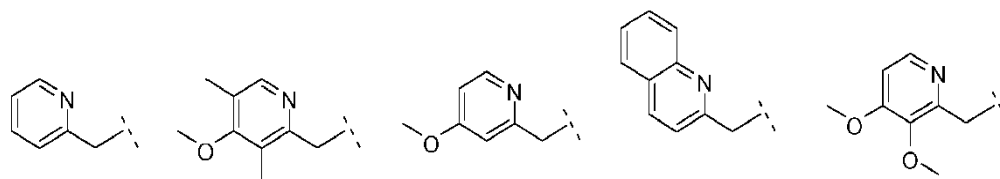
15

2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde R₂ es arilalquilo o heteroarilalquilo, sustituido con alquilo C₁₋₃, hidroxilo, alcoxi, nitrilo, heterociclo o éster y en donde R₁ y R₃ son como se indicó anteriormente.

3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde R₂ es alquilo C₁₋₃ sustituido con arilo, heterociclo o heteroarilo que está además sustituido con alquilo C₁₋₃, alcoxi, éster carboxílico o amida carboxílica y en donde R₁ y R₃ son como se indicó anteriormente.

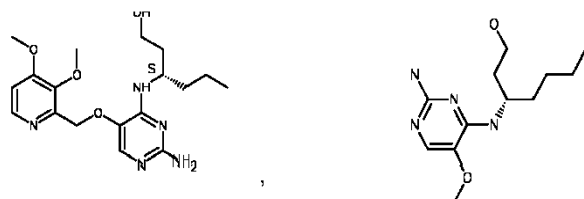
20

4. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde R₂ es



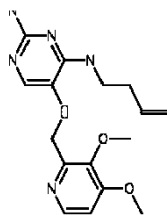
cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, nitrilo, heterociclo o éster y en donde R₁ y R₃ son como se indicó anteriormente.

5. Un compuesto que tiene la fórmula:



25

o



- 5 6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o un compuesto según la reivindicación 5 o su sal, tautómero(s), solvato o polimorfismo farmacéuticamente aceptable junto con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.
7. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o un compuesto según la reivindicación 5 o su sal, tautómero(s), solvato o polimorfismo farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica según la reivindicación 6 para uso como medicamento.