

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 811**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.02.2013 PCT/EP2013/052372**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.08.2013 WO13117615**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2013 E 13703055 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 2812331**

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

30 Prioridad:

**08.02.2012 EP 12154474**

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

**17.06.2019**

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UNLIMITED  
COMPANY (100.0%)  
Barnahely, Ringaskiddy  
Co Cork, IE**

72 Inventor/es:

**MC GOWAN, DAVID CRAIG;  
RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD;  
JONCKERS, TIM HUGO MARIA y  
DAOUBI KHAMLICH, MOURAD**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 716 811 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 piperidinopirimidínicos para el tratamiento de infecciones víricas

Esta invención se refiere a derivados piperidinopirimidínicos, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas y ellos su uso en el tratamiento de infecciones víricas.

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

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

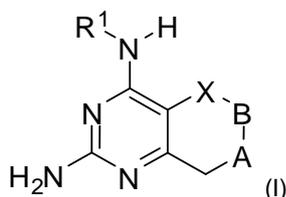
Para consultar revisiones detalladas sobre los receptores de tipo Toll, remítase a los siguientes artículos de revistas: Hoffmann, J.A., *Nature*, **426**, págs. 33-38, 2003; Akira, S., Takeda, K. y Kaisho, T., *Annual Rev. Immunology*, **21**, págs. 335-376, 2003; Ulevitch, R. J., *Nature Reviews: Immunology*,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

Previamente se han descrito compuestos que presentan actividad sobre los receptores de tipo Toll, tales como derivados de purina en WO 2006/117670, derivados de adenina en WO 98/01448 y WO 99/28321, y pirimidinas en WO 2009/067081.

30 Sin embargo, es muy necesario disponer de moduladores novedosos de receptores de tipo Toll que presenten una selectividad preferida, mayor potencia, mayor estabilidad metabólica y un perfil de seguridad mejorado (por ejemplo, un riesgo reducido en la biopsia corial, CVS, por sus siglas en inglés) en comparación con los compuestos de la técnica anterior.

La técnica anterior adicional incluye los documentos EP 1110951 y EP1552842. Estas referencias se refieren a, respectivamente, derivados de pirimidina y derivados de pirimidina bicíclicos. Se divulga que estos compuestos son útiles para el tratamiento de infecciones virales.

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



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

40 A se selecciona del grupo constituido por CH<sub>2</sub> y NCOR<sup>2</sup> con cualquier configuración estereoquímica,

B se selecciona del grupo constituido por CH<sub>2</sub> y NCOR<sup>4</sup> con cualquier configuración estereoquímica,

con la condición de que, cuando A sea NCOR<sup>2</sup>, entonces B no sea NCOR<sup>4</sup> y con la condición de que A y B no sean ambos CH<sub>2</sub>,

X es CH<sub>2</sub>,

45 R<sup>1</sup> es o bien alquilo C<sub>4-8</sub> sustituido con hidroxilo, o bien butilo,

R<sup>2</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterociclo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo sustituidos y no sustituidos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o nitrilo,

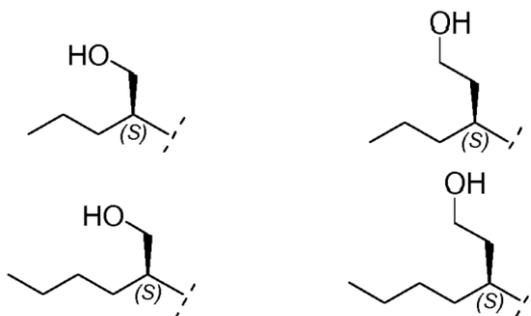
- 5 R<sup>4</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido o no sustituido, alcoxi, alcoxilquilo(C<sub>1-4</sub>), arilo o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con nitrilo y donde arilo se refiere a una estructura anular aromática que tiene 4, 5, 6 o 7 átomos anulares, que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S,

- 10 heteroarilo se refiere a una estructura anular aromática tal como se define para el término "arilo" que comprende al menos 1 heteroátomo seleccionado entre N, O y S, que incluye imidazolilo, isoxazolilo, furilo, oxazolilo, pirrolilo, piridonilo, piridilo, piridazinilo o pirazinilo.

En una primera realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde R<sup>1</sup> es butilo, y donde A, B y X son como se ha especificado previamente.

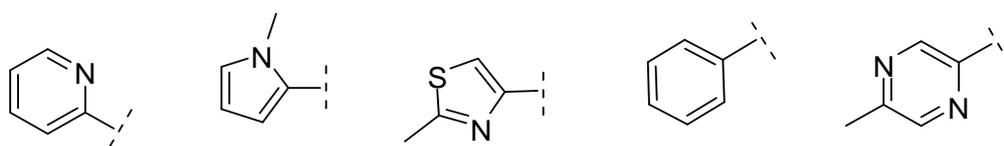
En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) donde R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>4-8</sub> sustituido con hidroxilo, y donde A, B y X son como se ha especificado previamente.

- 15 Otra realización se refiere a compuestos de fórmula (I) donde R<sup>1</sup>, el cual es alquilo C<sub>4-8</sub> sustituido con hidroxilo, es uno de los siguientes:

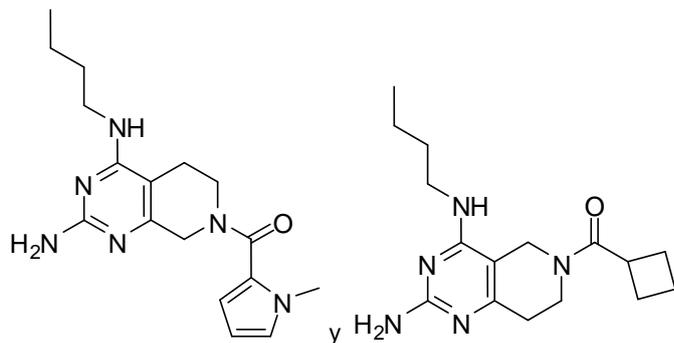


En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde X es CH<sub>2</sub>, y donde A es CH<sub>2</sub> y B es como se ha especificado previamente.

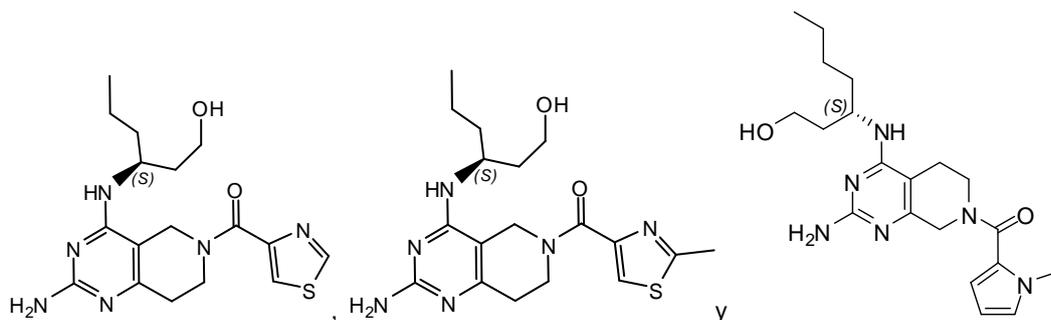
- 20 Además, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) donde R<sup>2</sup> es uno de los siguientes ejemplos que puede estar sustituido adicionalmente con alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, alcoxi, nitrilo, heterociclo, éster carboxílico o amida carboxílica:



- 25 Los compuestos preferidos son los compuestos de número 3 y 1, los cuales tienen las siguientes estructuras químicas, respectivamente:



Otros compuestos preferidos de acuerdo con la invención son los compuestos que tienen las siguientes estructuras químicas:



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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 25 El término "heteroarilo" se refiere a una estructura anular aromática según se define para el término "arilo" que comprende al menos 1 heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en particular entre N y O.

El término "arilo" se refiere a una estructura anular aromática que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en particular entre N y O. Dicha estructura anular aromática tiene 4, 5, 6 o 7 átomos anulares. En particular, dicha estructura anular aromática puede tener 5 o 6 átomos anulares.

- 30 La expresión "heterociclo bicíclico" se refiere a una estructura anular aromática, según se ha definido para el término "arilo", que comprende dos anillos aromáticos fusionados. Cada anillo comprende opcionalmente heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en particular entre N y O.

El término "arilalquilo" se refiere a una estructura anular aromática, según se ha definido para el término "arilo", opcionalmente sustituida con un grupo alquilo.

- 35 El término "heteroarilalquilo" se refiere a una estructura anular aromática, según se ha definido para el término "heteroarilo", opcionalmente sustituida con un grupo alquilo.

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

- 40 El término "heterociclo" se refiere a moléculas que están saturadas o parcialmente saturadas e incluye óxido de etilo, 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.

Los grupos heteroarilo son grupos heterocíclicos de naturaleza aromática. Estos son grupos 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.

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

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

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

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

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

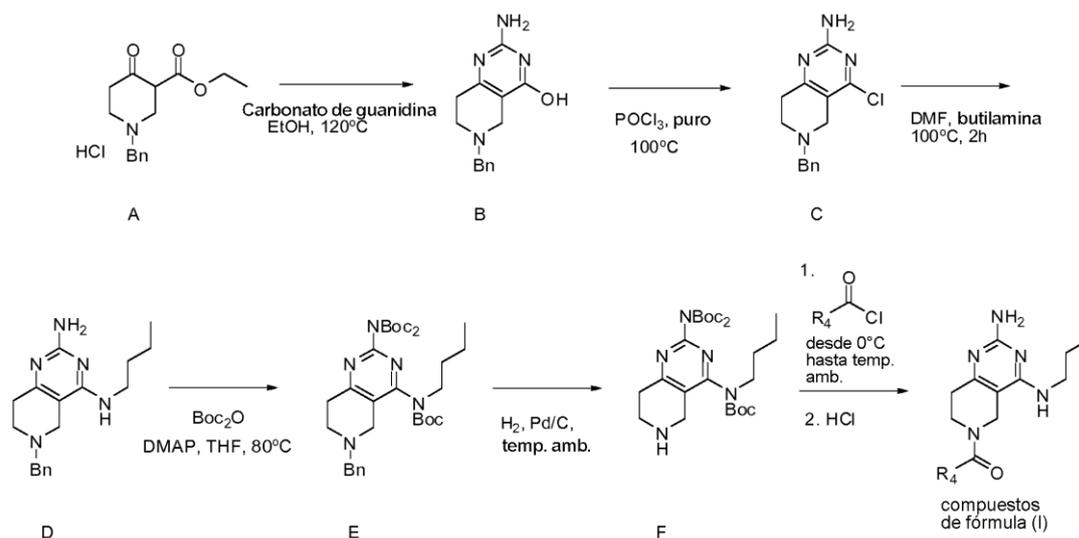
25 Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a la uniformidad de la dosis y a que se pueden administrar fácilmente. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la presente, se refiere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

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

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

### Métodos sintéticos generales

#### 10 Esquema 1

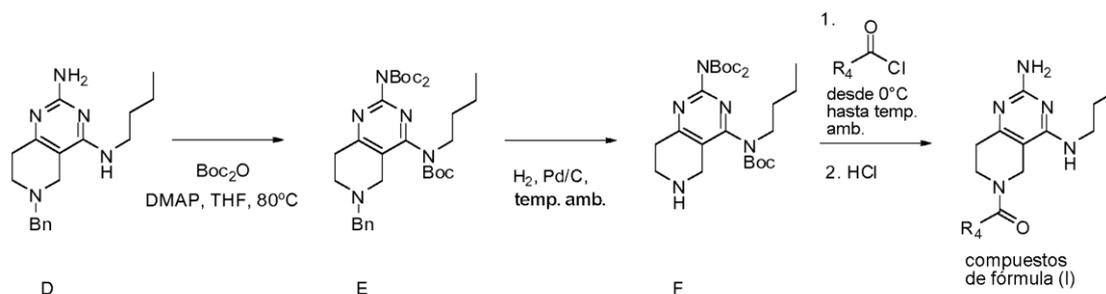
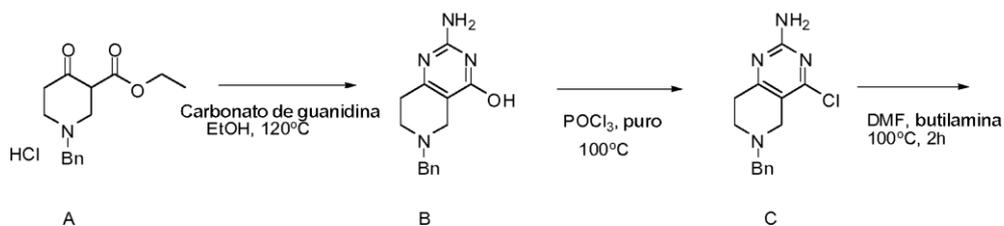


- 15 Los compuestos de fórmula (I) donde **B** es NCOR<sup>4</sup> se prepararon de acuerdo con el esquema 1. En la preparación de **III**, se descubrió que se podía utilizar carbonato de guanidina con o sin una base (p. ej., etóxido de sodio) en un disolvente que fuera un alcohol tal como el etanol. La cloración del anillo de hidroxipirimidina (**III**) para proporcionar la cloropirimidina **IV** se puede realizar con un agente clorante tal como POCl<sub>3</sub> ya sea como disolvente, junto con otros disolventes (es decir, diclorometano) o combinado con una base, por ejemplo, *N,N*-dimetilaminilina. El desplazamiento del cloro para obtener el intermedio **V** se puede llevar a cabo a una temperatura elevada en un disolvente polar (p. ej., acetonitrilo o DMF) con amina en exceso (NH<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>) con o sin una base (p. ej., DIPEA). La protección con Boc de **V** para proporcionar el intermedio **VI** se puede realizar utilizando *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) catalítica en un disolvente apolar tal como diclorometano o THF. La eliminación del grupo *N*-bencilo (Bn) se puede llevar a cabo mediante una hidrogenación catalítica. La formación de los productos amídicos de fórmula **I** se puede conseguir haciendo reaccionar **VII** con o bien: un cloruro de ácido combinado con base en exceso (p. ej., trietilamina); o un ácido carboxílico combinado con un agente de acoplamiento (p. ej., HBTU) y una base (p. ej., trietilamina).

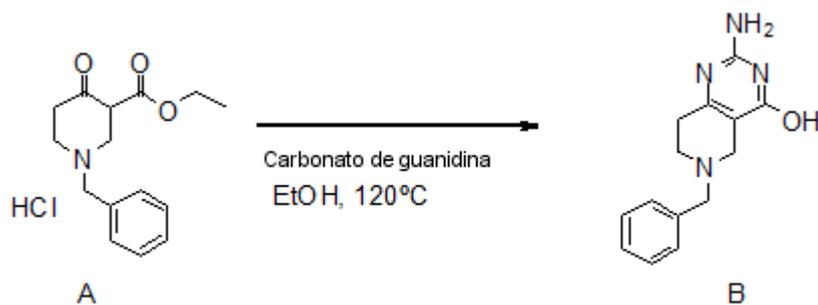
#### 25 Ejemplos

Preparación de compuestos de fórmula I

#### Esquema 2



**Preparación de B**

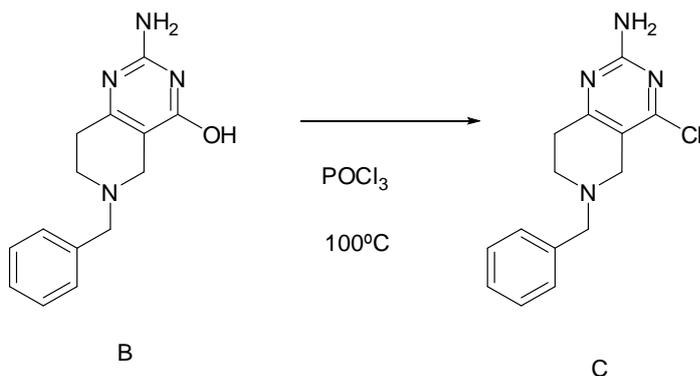


5 Se calentó una suspensión de **A** (19.5 g, 68.7 mmol) y carbonato de guanidina (19.5 g, 41.23 mmol) en etanol (170 mL) durante 16 horas a 120 °C. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se reconstituyó en acetonitrilo, donde precipitó el crudo y este se aisló mediante filtración. El sólido se utilizó como tal en el siguiente paso sin purificación adicional.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.35 - 2.46 (m, 2 H), 2.57 - 2.65 (m, 2 H), 3.04 (s, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 6.28 (s a, 2 H), 7.27 (dt, J=8.7, 4.5 Hz, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 4 H), 10.74 (s a, 1 H)

10 MS m/z: 257 [M+H<sup>+</sup>]

**Preparación de C**

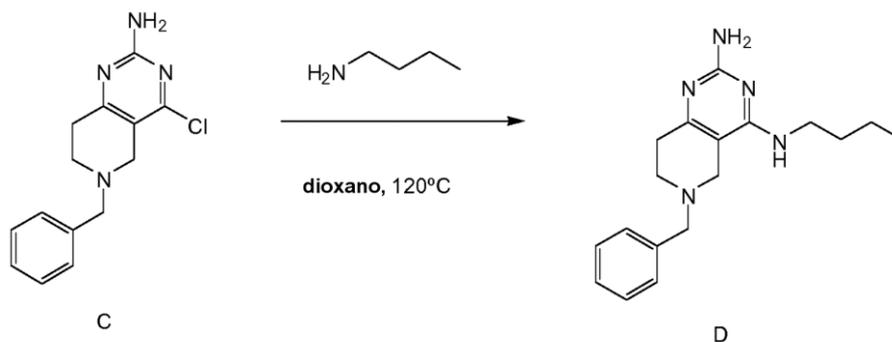


15 Se calentó una solución de **B** (8.2 g, 32 mmol) en oxiclورو de fosforilo (POCl<sub>3</sub>) (90 mL) durante 16 horas a 100 °C. Después de enfriar, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (150 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 x 100 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de

magnesio, se eliminaron los sólidos mediante filtración y los disolventes del filtrado se eliminaron a presión reducida. El sólido se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

MS m/z: 275 [M+H<sup>+</sup>]

#### Preparación de D



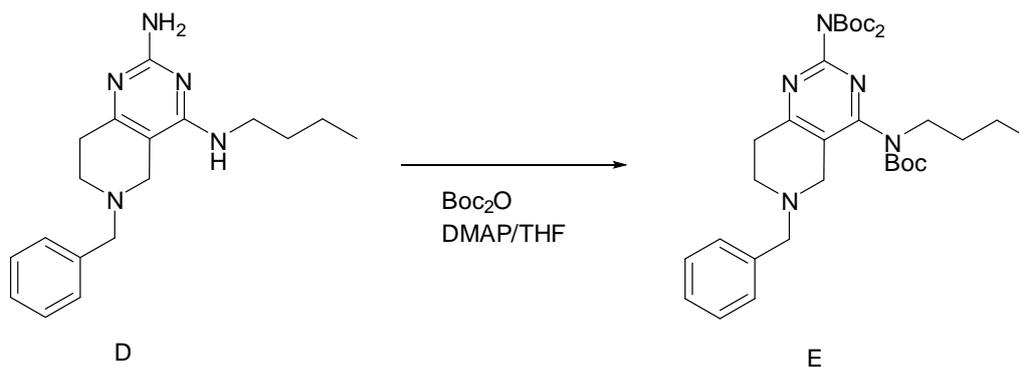
5

Se calentó una solución de **C** (2.78 g, 10.12 mmol) en dioxano (25 mL) y *n*-butilamina (1.5 mL, 15.2 mmol) durante 16 horas a 120 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde diclorometano hasta un 5% de metanol en diclorometano.

10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.90 - 1.01 (m, 3 H), 1.28 - 1.46 (m, 2 H), 1.49 - 1.64 (m, 2 H), 2.70 - 2.81 (m, 4 H), 3.21 (s, 2 H), 3.44 (td, *J*=7.1, 5.7 Hz, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 4.47 (s a, 1 H), 5.21 - 5.46 (m, 2 H), 7.30 - 7.40 (m, 5 H)

MS m/z: 312 [M+H<sup>+</sup>]

#### Preparación de E

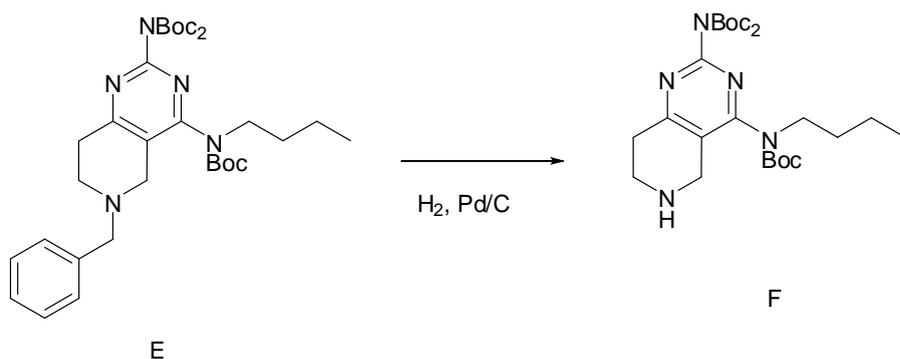


15

Se calentó una solución de **D** (3 g, 9.63 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (12.6 g, 57.8 mmol) y 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (0.118 g, 0.1 mmol) en THF (60 mL) hasta 80 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta acetato de etilo.

20 MS m/z: 612 [M+H<sup>+</sup>]

#### Preparación de F

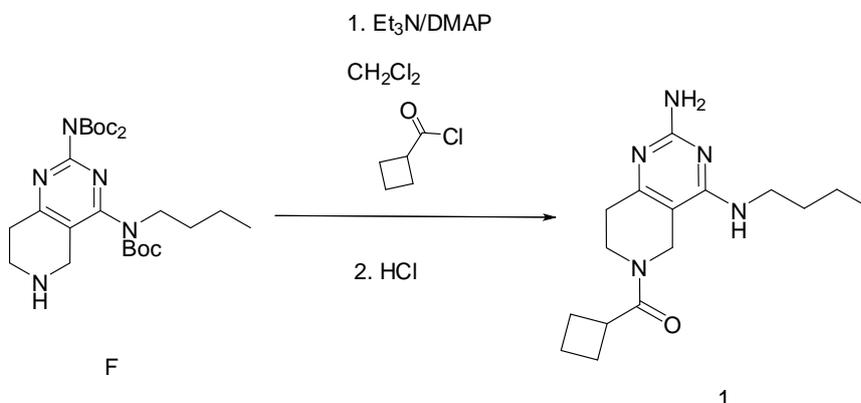


5 A una solución de **E** (0.711 g, 1.16 mmol) en etanol (6 mL), se añadieron 0.2 equivalentes en p/p de Pd/C (al 10%, húmedo) (71 mg). Se selló el recipiente y se eliminó la atmósfera al vacío. Se acopló al recipiente un globo lleno de hidrógeno gaseoso. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró sobre celite empacquetada y el disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde diclorometano hasta un 5% de metanol en diclorometano.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 0.90 (t,  $J=7.4$  Hz, 3 H), 1.19 - 1.36 (m, 2 H), 1.41 - 1.50 (m, 27 H), 1.51 - 1.58 (m, 2 H), 1.64 (s, 2 H), 2.91 - 3.02 (m, 2 H), 3.26 (t,  $J=6.1$  Hz, 2 H), 3.71 - 3.82 (m, 2 H), 3.86 (s, 1 H)

MS m/z: 523 [M+H<sup>+</sup>]

10 Preparación del compuesto **1**



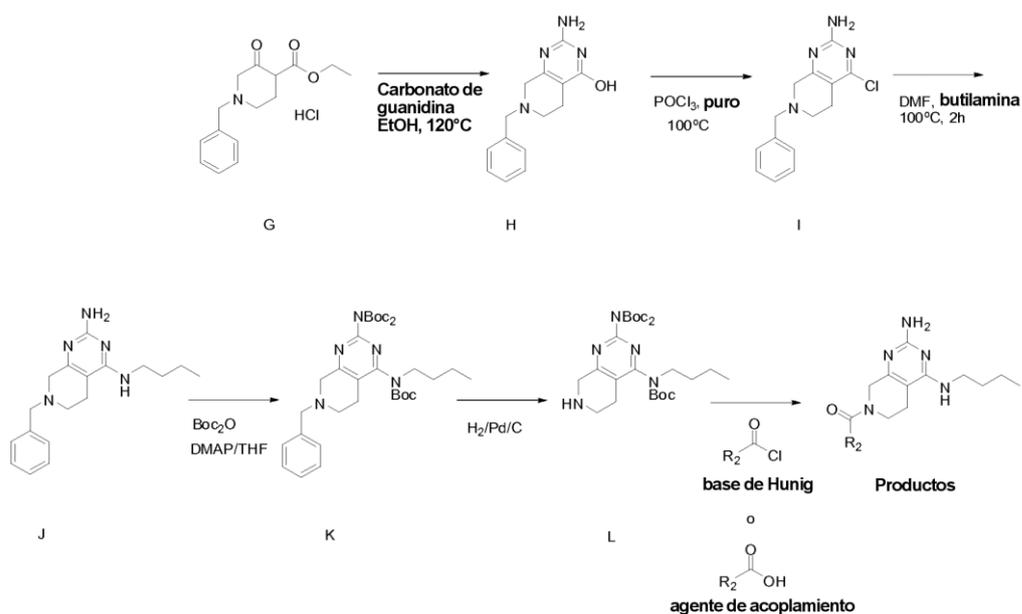
15 A una mezcla de **F** (100 mg, 0.191 mmol), DMAP (2 mg, 0.019 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.081 mL, 0.576 mmol) en diclorometano (2 mL), se añadió cloruro de ciclobutanocarbonilo (25 mg, 0.21 mmol) a 0 °C. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió HCl (1N, 1 mL) y la reacción se agitó durante 30 minutos más, a continuación se añadió NaHCO<sub>3</sub> (sat. ac., 10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se eliminaron los sólidos mediante filtración y los disolventes del filtrado se eliminaron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta acetato de etilo. Se agruparon las mejores fracciones y se eliminaron los disolventes a presión reducida para obtener el compuesto **1**.

20 MS m/z: 304 [M+H<sup>+</sup>]

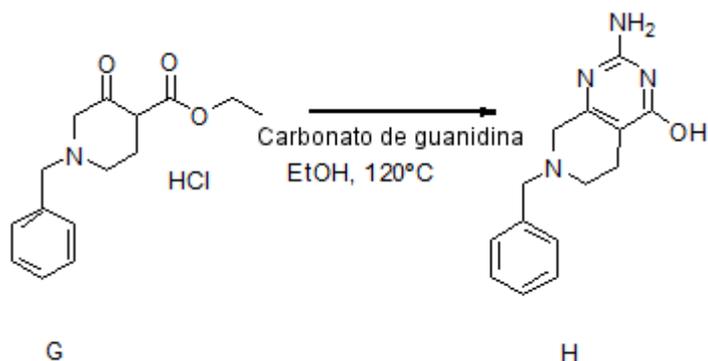
Ejemplos

Los compuestos de fórmula (I) donde **A** es NCOR<sup>2</sup> se prepararon de acuerdo con el **esquema 3**.

Esquema 3



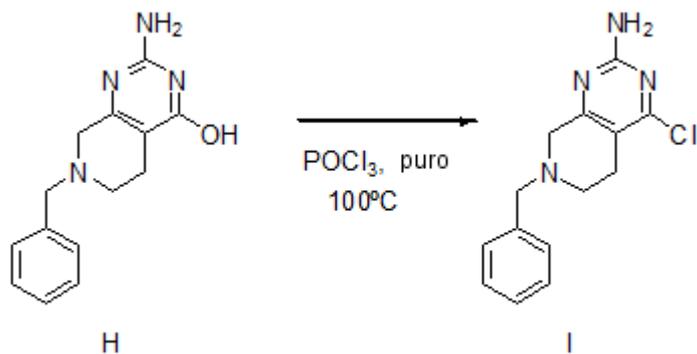
## Preparación de H



- 5 Se calentó a reflujo una suspensión de **G** (0.5 g, 1.76 mmol) y carbonato de guanidina (190 mg, 1.06 mmol) en etanol (5 mL) durante 16 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se hizo precipitar el crudo en acetonitrilo y se aisló mediante filtración. El sólido se utilizó como tal en el siguiente paso sin purificación adicional.

MS m/z: 257 [M+H<sup>+</sup>]

## Preparación de I

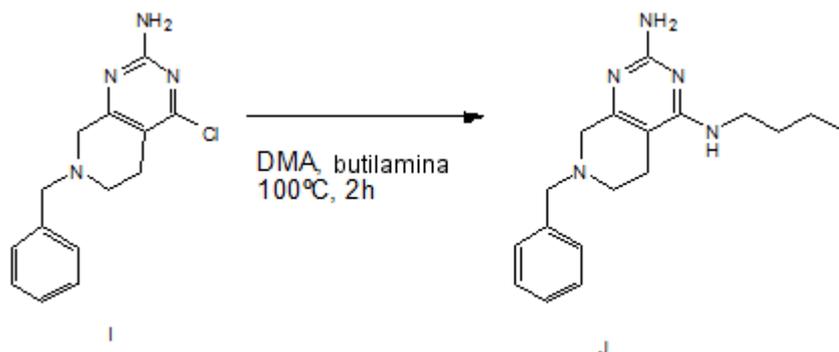


- 10 Se calentó una solución de **H** (6 g, 23.4 mmol) en oxicluro de fosforilo (POCl<sub>3</sub>) (65 mL) durante 3 horas a 100 °C. Después de enfriar, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (150 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 x 100 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de

magnesio, se eliminaron los sólidos mediante filtración y los disolventes del filtrado se eliminaron a presión reducida. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de diclorometano con un 5% de metanol.

MS m/z: 275 [M+H<sup>+</sup>]

5 Preparación de J



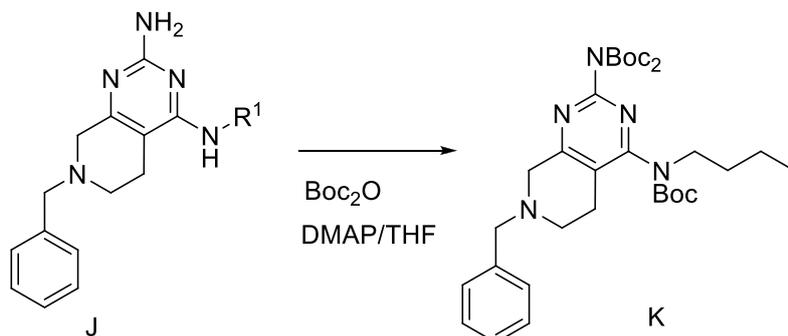
Se calentó una solución de I (2.78 g, 10.12 mmol) en DMA (25 mL) y n-butilamina (1.5 mL, 15.2 mmol) durante 16 horas a 120 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde diclorometano hasta un 3% de metanol en diclorometano.

10

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.76 - 0.87 (m, 3 H), 1.16 - 1.35 (m, 2 H), 1.38 - 1.71 (m, 2 H), 2.00 (quint., *J*=6.9 Hz, 2 H), 2.64 (td, *J*=7.4, 2.4 Hz, 2 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, 2 H), 3.84 (td, *J*=6.3, 1.8 Hz, 1 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)

15 MS m/z: 312 [M+H<sup>+</sup>]

Preparación de K

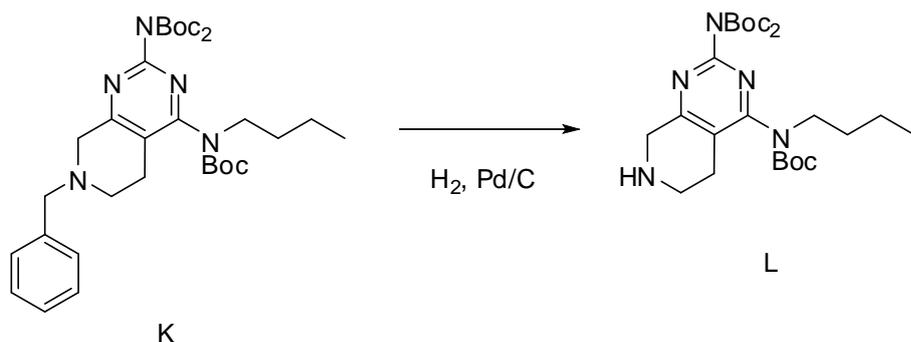


Se calentó una solución de J (3 g, 9.63 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (12.6 g, 57.8 mmol) y 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (0.118 g, 0.1 mmol) en THF (50 mL) hasta 80 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta acetato de etilo.

20

MS m/z: 612 [M+H<sup>+</sup>]

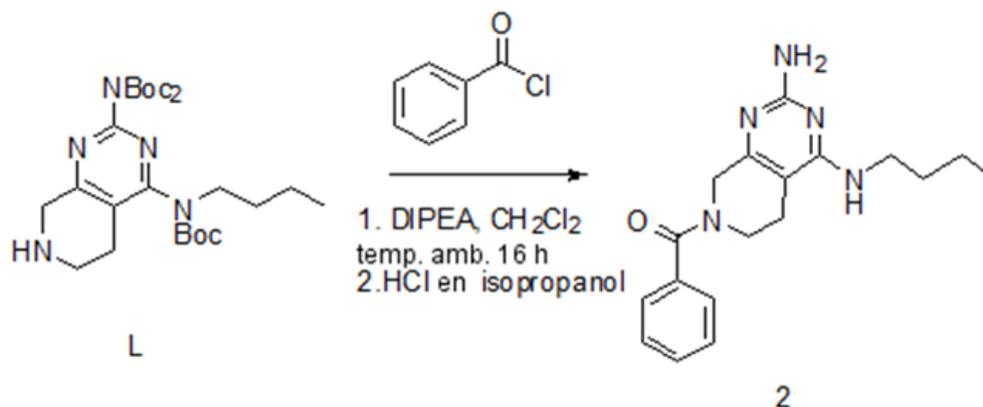
Preparación de L



5 A una solución de **K** (0.711 g, 1.16 mmol) en etanol (6 mL), se añadieron 0.2 equivalentes en p/p de Pd/C (al 10%, húmedo) (0.071 g) y se agitó en atmósfera de hidrógeno (globo) durante 16 horas. La mezcla se filtró sobre celite empacada y el disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde heptanos hasta acetato de etilo.

MS m/z: 523 [M+H<sup>+</sup>]

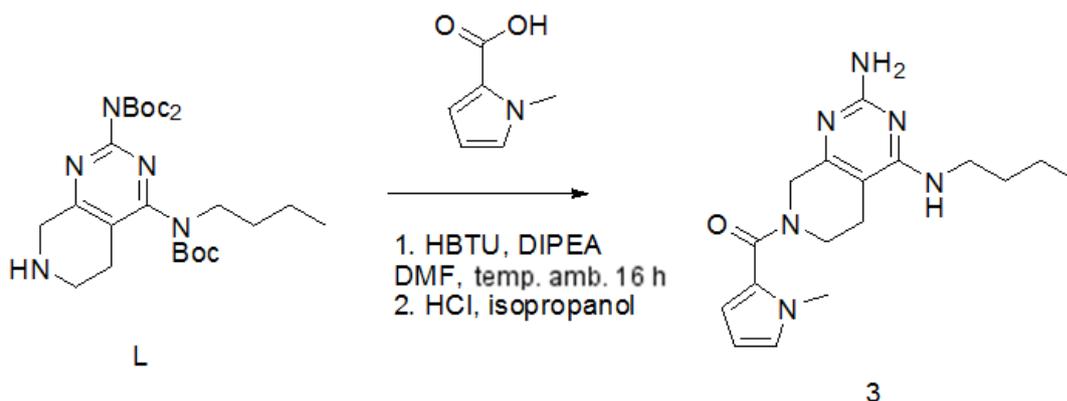
Preparación del compuesto **2**



10 A una solución de **L** (100 mg, 0.191 mmol), se añadieron Et<sub>3</sub>N (58 mg, 0.58 mmol) y cloruro de benzoilo (30 mg, 0.211 mmol) en diclorometano (3 mL) y DMAP (2 mg, 0.019 mmol), a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A esto se le añadió NaHCO<sub>3</sub> (sat., ac., 10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se eliminaron los sólidos mediante filtración y los disolventes del filtrado se eliminaron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un gradiente desde diclorometano hasta un 5% de metanol en diclorometano. El producto protegido con boc purificado se desprotegió añadiendo HCl en isopropanol.

15

Preparación del compuesto **3**

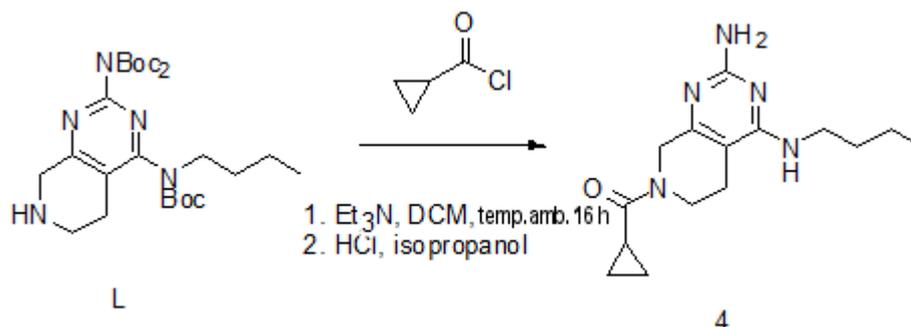


A una solución de **L** (90 mg, 0.173 mmol) en DMF (3 mL), se añadió DIPEA (33 mg, 0.26 mmol), HBTU (72 mg, 0.19 mmol) y ácido 1-metil-2-pirrolcarboxílico (23 mg, 0.18 mmol), a continuación se agitó a temperatura ambiente

durante 16 horas. A esto se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  (sat., ac., 10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se eliminaron los sólidos mediante filtración y los disolventes del filtrado se eliminaron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un gradiente desde diclorometano hasta un 3% de metanol en diclorometano. El producto protegido con boc purificado se desprotegió añadiendo HCl en isopropanol.

5

Preparación del compuesto 4



A una solución agitada de **L** (110 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (2 mL), se añadieron trietilamina (60 mg, 0.6 mmol), DMAP (6 mg, 0.05 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (24 mg, 0.23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A esto se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  (sat., ac., 50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se eliminaron los sólidos mediante filtración y los disolventes del filtrado se eliminaron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta acetato de etilo. El producto protegido con boc purificado se desprotegió añadiendo HCl en isopropanol.

10

15 En las Tablas 1 y 2 únicamente los compuestos que entran dentro del alcance de las reivindicaciones forman parte de la invención. Los compuestos adicionales son únicamente como referencia.

**Tabla 1: Compuestos de fórmula (I).**

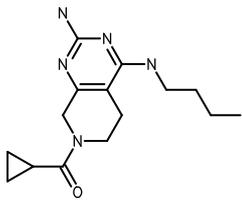
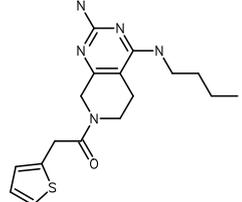
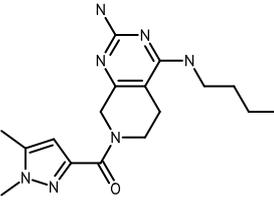
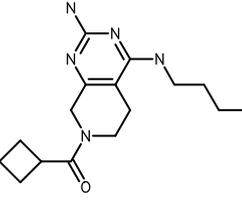
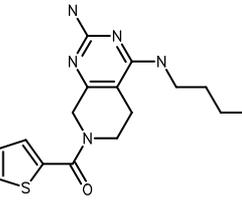
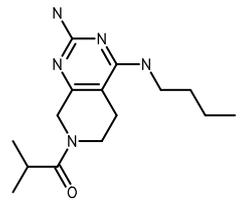
Los productos se prepararon mediante uno de los métodos descritos anteriormente.

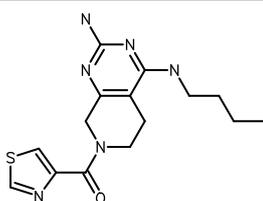
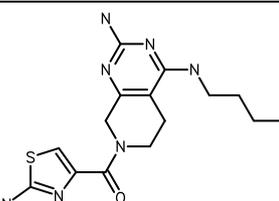
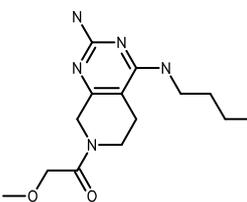
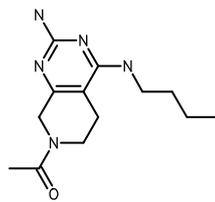
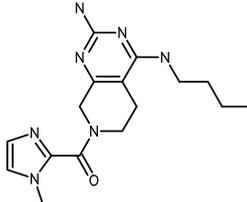
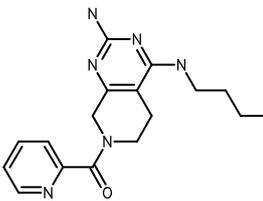
La Tabla I A representa compuestos donde  $A = \text{NCOR}^2$ , mientras que la Tabla I B representa compuestos donde  $B = \text{NCOR}^4$  y la Tabla I C contiene ambos compuestos regioisoméricos, respectivamente.

20

Tabla I A

#	ESTRUCTURA	Masa exacta	LC-MS (M+H)	RMN
2		325.19	326	$^1\text{H}$ RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 0.89 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.25 - 1.40 (m, 2 H), 1.51 (quint., $J=7.3$ Hz, 2 H), 1.59 (s, 1 H), 2.34 (s a, 2 H), 3.37 (td, $J=7.0, 5.7$ Hz, 2 H), 3.95 (s a, 1 H), 4.12 - 4.72 (m, 5 H), 7.35 (d, $J=2.7$ Hz, 5 H)
3		328.20	329	$^1\text{H}$ RMN (300 MHz, METANOL- <i>d</i> 4) $\delta$ ppm 0.86 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 1.29 (dd, $J=15.1, 7.4$ Hz, 2 H), 1.41 - 1.57 (m, 2 H), 2.34 (s, 2 H), 3.31 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 3.85 (t, $J=6.0$ Hz, 2 H), 4.42 (s, 3 H), 4.51 - 4.62 (m, 2 H), 6.01 (dd, $J=3.8, 2.6$ Hz, 1 H), 6.37 (dd, $J=3.8, 1.6$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H)

#	ESTRUCTURA	Masa exacta	LC-MS (M+H)	RMN
4		289.19	290	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 0.73 - 0.84 (m, 2 H), 0.92 - 0.99 (m, 3 H), 1.00 (s a, 1 H), 1.40 (dc, J=14.9, 7.3 Hz, 2 H), 1.59 (quint., J=7.3 Hz, 2 H), 1.70 (s, 3 H), 1.78 (s a, 1 H), 2.25 - 2.48 (m, 2 H), 3.36 - 3.51 (m, 2 H), 3.88 (m, J=5.1 Hz, 2 H), 4.39 - 4.57 (m, 2 H), 4.63 (s a, 1 H)
9		345.16	346	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 0.92 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.24 - 1.42 (m, 2 H), 1.49 - 1.63 (m, 2 H), 2.31 (s, 2 H), 3.26 - 3.41 (m, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 5.39 (s a, 2 H), 5.93 - 6.10 (m, 1 H), 6.85 - 7.01 (m, 2 H), 7.27 - 7.40 (m, 1 H)
10		343.21	344	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, METANOL- <i>d</i> 4) δ ppm 0.85 (t, J=7.3 Hz, 4 H), 1.28 (d, J=7.8 Hz, 3 H), 1.49 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.29 - 2.39 (m, 2 H), 3.33 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.73 (s, 4 H), 3.81 - 3.96 (m, 1 H), 4.22 - 4.51 (m, 2 H), 6.22 (s, 1 H)
11		303.21	304	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 0.85 - 1.00 (m, 3 H), 1.24 - 1.43 (m, 3 H), 1.50 - 1.61 (m, 2 H), 1.74 - 1.87 (m, 1 H), 1.92 - 2.03 (m, 1 H), 2.09 - 2.23 (m, 3 H), 2.27 - 2.34 (m, 2 H), 3.28 - 3.47 (m, 3 H), 3.54 - 3.69 (m, 2 H), 4.05 - 4.23 (m, 2 H), 5.31 - 5.47 (m, 2 H), 5.92 - 6.07 (m, 1 H)
12		331.15	332	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 0.90 (t, J=1.0 Hz, 3 H), 1.21 - 1.38 (m, 2 H), 1.45 - 1.58 (m, 2 H), 2.33 - 2.43 (m, 2 H), 3.23 - 3.32 (m, 2 H), 3.75 - 3.89 (m, 2 H), 4.31 - 4.46 (m, 2 H), 5.67 - 5.83 (m, 2 H), 6.31 - 6.47 (m, 1 H), 7.08 - 7.23 (m, 1 H), 7.40 - 7.52 (m, 1 H), 7.75 - 7.84 (m, 1 H)
13		291.21	292	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 0.84 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 0.96 (d, J=6.7 Hz, 6 H), 1.26 (d, J=7.4 Hz, 2 H), 1.46 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.25 (s a, 2 H), 2.75 - 2.89 (m, 1 H), 3.26 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 3.62 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 4.15 (s, 2 H), 5.29 (s a, 2 H), 5.82 - 6.04 (m, 1 H)

#	ESTRUCTURA	Masa exacta	LC-MS (M+H)	RMN
14		332.14	333	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, METANOL- <i>d</i> 4) δ ppm 0.86 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.28 (m, J=7.8 Hz, 2 H), 1.50 (s, 2 H), 2.31 - 2.49 (m, 2 H), 3.29 - 3.40 (m, 2 H), 3.91 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 4.39 - 4.63 (m, 2 H), 8.05 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 8.97 (d, J=2.1 Hz, 1 H); no se muestran los protones intercambiables.
15		347.15	348	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 0.92 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.35 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 1.55 (s, 2 H), 2.36 (s, 2 H), 3.34 (d, J=6.5 Hz, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 5.90 - 6.06 (m, 1 H), 6.82 (s a, 2 H), 6.97 (s, 1 H)
16		293.19	294	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 0.84 (t, J=1.0 Hz, 3 H), 1.16 - 1.20 (m, 1 H), 1.22 - 1.34 (m, 2 H), 1.39 - 1.55 (m, 2 H), 2.18 - 2.33 (m, 2 H), 3.24 (s, 4 H), 3.52 - 3.65 (m, 2 H), 4.04 (s, 2 H), 4.12 (s, 2 H), 5.20 - 5.39 (m, 2 H), 5.85 - 6.01 (m, 1 H)
17		263.17	264	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.36 - 1.47 (m, 2 H), 1.52 - 1.61 (m, 2 H), 2.12 - 2.20 (m, 3 H), 2.26 - 2.42 (m, 2 H), 3.35 - 3.52 (m, 2 H), 3.70 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 3.86 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 4.40 - 4.50 (m, 1 H), 4.65 (s a, 2 H)
18		329.20	330	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, METANOL- <i>d</i> 4) δ ppm 0.86 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.28 (m, J=15.2, 7.4 Hz, 2 H), 1.51 (m, J=7.2, 7.2 Hz, 2 H), 2.32 - 2.51 (m, 2 H), 3.38 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.91 (d, J=5.4 Hz, 2 H), 4.40 - 4.54 (m, 1 H), 4.67 (s a, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H); no se muestran los protones intercambiables.
19		326.19	327	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 0.92 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.30 - 1.43 (m, 2 H), 1.55 (m, J=7.1, 7.1 Hz, 2 H), 2.40 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 3.35 (m, J=6.5 Hz, 2 H), 3.51 - 3.98 (m, 2 H), 4.23 - 4.45 (m, 2 H), 5.40 (s a, 2 H), 5.94 - 6.14 (m, 1 H), 7.42 - 7.52 (m, 1 H), 7.60 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.83 - 8.00 (m, 1 H), 8.61 (d, J=4.7 Hz, 1 H)

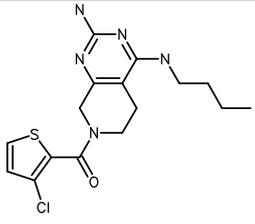
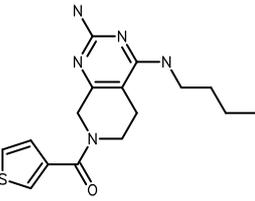
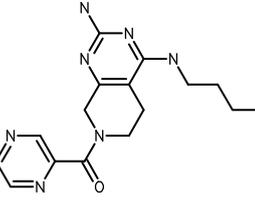
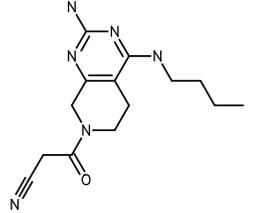
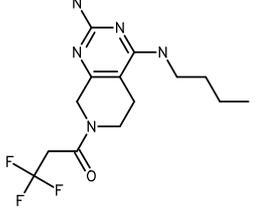
#	ESTRUCTURA	Masa exacta	LC-MS (M+H)	RMN
20		365.11	366	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.40 (dc, J=14.9, 7.3 Hz, 2 H), 1.51 - 1.67 (m, 2 H), 2.44 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 3.45 (td, J=7.1, 5.6 Hz, 2 H), 3.79 - 4.11 (m, 2 H), 4.34 - 4.55 (m, 3 H), 4.66 (s a, 2 H), 6.92 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=5.2 Hz, 1 H)
21		331.15	332	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.34 - 1.48 (m, 2 H), 1.51 - 1.66 (m, 2 H), 1.98 (s a, 2 H), 2.41 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 3.36 - 3.51 (m, 2 H), 3.76 - 4.11 (m, 2 H), 4.49 (s a, 2 H), 4.66 (s a, 1 H), 7.23 (dd, J=4.9, 1.1 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J=4.9, 3.0 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J=2.9, 1.2 Hz, 1 H)
22		327.18	328	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.40 (dc, J=15.0, 7.3 Hz, 2 H), 1.52 - 1.67 (m, 2 H), 1.88 (s a, 2 H), 2.49 (c, J=6.0 Hz, 2 H), 3.35 - 3.51 (m, 2 H), 4.07 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 4.51 - 4.69 (m, 3 H), 4.77 (s a, 1 H), 8.57 (m, J=2.2, 1.4 Hz, 1 H), 8.62 - 8.70 (m, 1 H), 8.96 - 9.05 (m, 1 H)
23		288.17	289	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 0.89 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.30 (dc, J=14.9, 7.3 Hz, 2 H), 1.50 (quint., J=7.3 Hz, 2 H), 2.26 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 2.36 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 3.24 - 3.33 (m, 2 H), 3.57 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 3.67 (t, J=5.7 Hz, 1 H), 4.11 (s, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 4.19 (s, 1 H), 5.76 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 6.40 (t, J=5.4 Hz, 1 H)
24		331.16	332	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.40 (dc, J=15.0, 7.2 Hz, 2 H), 1.59 (quint., J=7.3 Hz, 2 H), 1.85 (s a, 2 H), 2.34 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 2.41 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 3.20 - 3.37 (m, 2 H), 3.45 (td, J=7.0, 5.7 Hz, 2 H), 3.73 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 3.91 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 4.31 (s, 1 H), 4.58 - 4.81 (m, 2 H)

Tabla I B

#	ESTRUCTURA	Masa exacta	LC-MS (M+H)	RMN
---	------------	-------------	-------------	-----

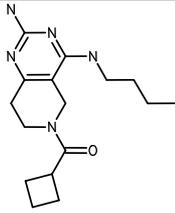
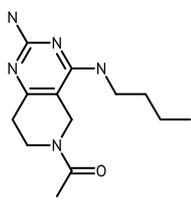
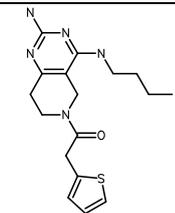
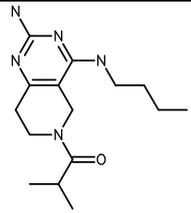
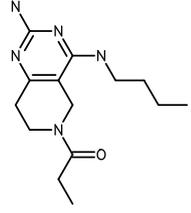
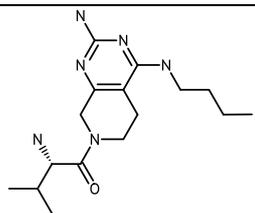
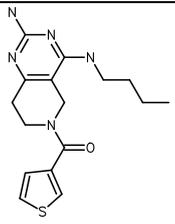
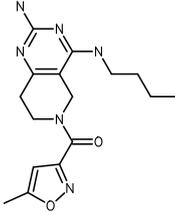
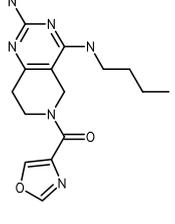
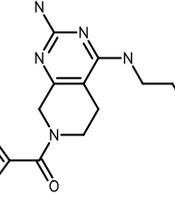
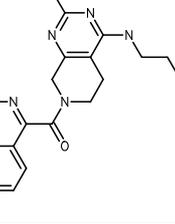
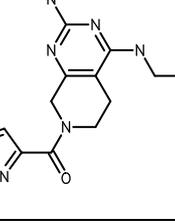
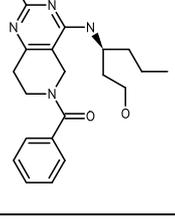
#	ESTRUCTURA	Masa exacta	LC-MS (M+H)	RMN
1		303.21	304	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.94 (t, J=1.0 Hz, 3 H), 1.29 - 1.43 (m, 2 H), 1.51 - 1.64 (m, 2 H), 1.73 - 1.84 (m, 1 H), 1.90 - 2.02 (m, 1 H), 2.08 - 2.29 (m, 4 H), 2.39 - 2.47 (m, 1 H), 3.19 - 3.25 (m, 1 H), 3.29 - 3.48 (m, 3 H), 3.52 - 3.63 (m, 2 H), 4.05 - 4.27 (m, 2 H), 5.33 - 5.49 (m, 2 H), 6.03 - 6.23 (m, 1 H)
5		263.17	264	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 0.90 - 0.98 (m, 3 H), 1.39 (dc, J=14.9, 7.3 Hz, 2 H), 1.50 - 1.65 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.69 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 3.43 (td, J=7.1, 5.6 Hz, 2 H), 3.68 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 4.46 - 4.57 (m, 1 H), 4.67 - 4.85 (m, 2 H)
6		345.16	346	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.90 (m, J=6.6 Hz, 3 H), 1.18 - 1.37 (m, 2 H), 1.44 - 1.59 (m, 2 H), 2.32 - 2.40 (m, 2 H), 3.21 - 3.29 (m, 2 H), 3.61 - 3.76 (m, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 4.16 - 4.34 (m, 2 H), 5.61 - 5.78 (m, 2 H), 6.24 - 6.45 (m, 1 H), 6.85 - 7.03 (m, 2 H), 7.30 - 7.46 (m, 1 H)
7		291.21	292	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.75 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 0.87 (d, J=6.7 Hz, 6 H), 1.19 (s, 2 H), 1.38 (s, 2 H), 2.24 - 2.30 (m, 2 H), 2.74 - 2.77 (m, 1 H), 3.18 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 3.50 (s, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 5.18 (s a, 2 H), 5.86 - 6.02 (m, 1 H)
8		277.19	278	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.96 (td, J=7.3, 3.6 Hz, 3 H), 1.07 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.37 (s, 2 H), 1.56 (s a, 2 H), 2.45 (dd, J=7.4, 3.0 Hz, 3 H), 2.50 - 2.54 (m, 1 H), 3.29 - 3.34 (m, 2 H), 3.68 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 4.23 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 4.31 - 4.31 (m, 0 H), 5.80 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 6.34 - 6.57 (m, 1 H)

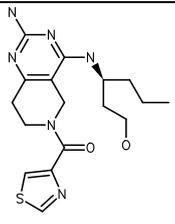
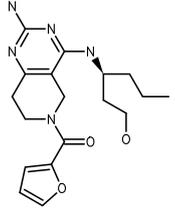
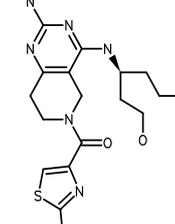
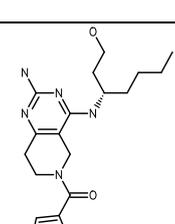
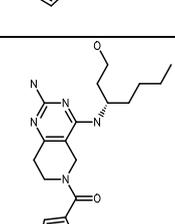
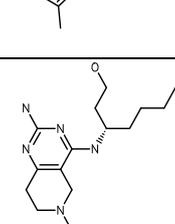
Tabla I C

#	ESTRUCTURA	Masa exacta	LC-MS (M+H)	RMN
25		320.2	321	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 0.68 - 1.01 (m, 7 H), 1.32 (dc, J=14.9, 7.3 Hz, 2 H), 1.43 - 1.62 (m, 6 H), 1.76 (dd, J=12.5, 6.3 Hz, 1 H), 2.26 (td, J=14.2, 6.1 Hz, 2 H), 3.36 (c, J=6.6 Hz, 2 H), 3.42 (s, 1 H), 3.49 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 3.66 (s a, 1 H), 3.71 - 3.95 (m, 1 H), 4.17 - 4.30 (m, 1 H), 4.32 - 4.46 (m, 1 H), 4.53 (s a, 2 H)

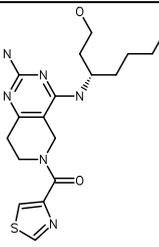
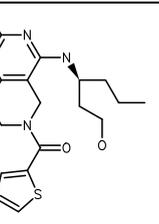
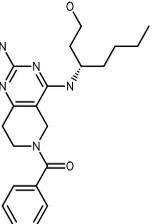
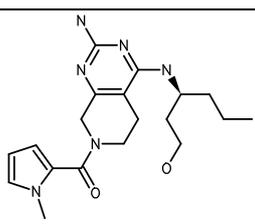
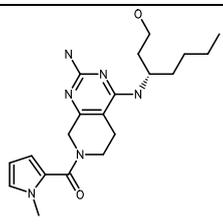
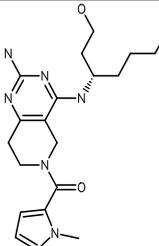
#	ESTRUCTURA	Masa exacta	LC-MS (M+H)	RMN
26		292.2	293	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 0.89 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3 H), 1.08 - 1.25 (m, 3 H), 1.32 (dc, <i>J</i> =14.9, 7.3 Hz, 2 H), 1.44 - 1.65 (m, 6 H), 2.24 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1 H), 3.31 - 3.40 (m, 2 H), 3.42 (s, 1 H), 3.71 - 3.91 (m, 2 H), 4.25 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H), 4.31 - 4.46 (m, 1 H), 4.53 (s a, 2 H)
27		333.1	334	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.90 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3 H), 1.31 (dc, <i>J</i> =14.9, 7.3 Hz, 2 H), 1.51 (quint., <i>J</i> =7.3 Hz, 2 H), 2.42 (t, <i>J</i> =5.2 Hz, 2 H), 3.18 - 3.28 (m, 2 H), 3.75 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 1 H), 3.96 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 1 H), 4.29 - 4.60 (m, 2 H), 5.65 - 6.00 (m, 2 H), 6.33 - 6.66 (m, 1 H), 9.52 - 9.70 (m, 1 H)
28		326.2	327	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.93 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3 H), 1.20 - 1.43 (m, 5 H), 1.48 - 1.62 (m, 2 H), 2.38 (s a, 2 H), 3.35 (c, <i>J</i> =6.5 Hz, 1 H), 3.51 - 3.80 (m, 1 H), 4.24 (s a, 1 H), 5.40 (s a, 2 H), 6.04 (s a, 1 H), 7.39 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2 H), 8.69 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2 H)
29		333.2	334	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.92 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3 H), 1.19 - 1.44 (m, 3 H), 1.47 - 1.77 (m, 6 H), 2.33 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 2 H), 2.94 (t, <i>J</i> =4.3 Hz, 2 H), 3.28 - 3.38 (m, 2 H), 3.44 (td, <i>J</i> =11.4, 2.4 Hz, 2 H), 3.72 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 2 H), 3.80 - 3.93 (m, 2 H), 5.38 (s a, 2 H), 6.00 (s a, 1 H)
30		277.2	278	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.90 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3 H), 1.00 (c, <i>J</i> =7.7 Hz, 3 H), 1.19 - 1.38 (m, 2 H), 1.50 (quint., <i>J</i> =7.3 Hz, 2 H), 2.23 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1 H), 2.27 - 2.45 (m, 3 H), 3.27 (s a, 2 H), 3.56 - 3.73 (m, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 5.71 (s a, 2 H), 6.16 - 6.42 (m, 1 H)
31		333.2	334	no se encuentra disponible
32		288.2	289	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.93 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3 H), 1.20 - 1.43 (m, 4 H), 1.56 (quint., <i>J</i> =7.3 Hz, 2 H), 3.36 (c, <i>J</i> =6.2 Hz, 2 H), 3.63 (s a, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 4.21 (s a, 2 H), 5.44 (s a, 2 H), 6.16 (s a, 1 H)

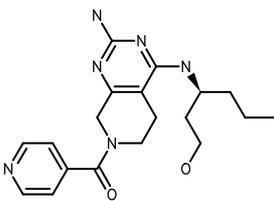
#	ESTRUCTURA	Masa exacta	LC-MS (M+H)	RMN
33		331.1	332	no se encuentra disponible
34		330.2	331	$^1\text{H}$ RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0.83 - 0.98 (m, 3 H), 1.22 - 1.43 (m, 2 H), 1.48 - 1.65 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 3.02 - 3.07 (m, 2 H), 3.25 - 3.55 (m, 2 H), 3.64 - 3.96 (m, 2 H), 4.39 (s a, 2 H), 5.42 (s a, 2 H), 5.91 - 6.34 (m, 1 H), 6.36 - 6.49 (m, 1 H)
35		316.2	317	$^1\text{H}$ RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0.93 (s, 3 H), 1.25 - 1.46 (m, 2 H), 1.49 - 1.64 (m, 2 H), 2.53 - 2.61 (m, 2 H), 3.28 - 3.44 (m, 2 H), 3.86 - 4.03 (m, 2 H), 4.30 - 4.51 (m, 2 H), 5.27 - 5.52 (m, 2 H), 6.02 - 6.25 (m, 1 H), 8.39 - 8.44 (m, 1 H), 8.46 - 8.50 (m, 1 H)
36		316.2	317	$^1\text{H}$ RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 1.37 (d, $J=7.6$ Hz, 2 H), 1.57 (s, 2 H), 2.43 (s, 2 H), 3.37 (d, $J=6.6$ Hz, 2 H), 3.98 (s a, 2 H), 4.52 (s a, 2 H), 5.42 (s a, 2 H), 5.97 - 6.14 (m, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H)
37		376.2	377	$^1\text{H}$ RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0.82 (d, $J=7.4$ Hz, 3 H), 1.11 - 1.31 (m, 2 H), 1.34 - 1.55 (m, 2 H), 2.07 - 2.17 (m, 1 H), 3.16 - 3.21 (m, 2 H), 3.69 - 3.78 (m, 1 H), 3.87 - 4.01 (m, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 5.43 - 5.58 (m, 1 H), 5.69 - 5.80 (m, 2 H), 6.11 - 6.26 (m, 1 H), 7.54 - 7.69 (m, 1 H), 7.71 - 7.91 (m, 1 H), 7.72 - 7.82 (m, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 1 H), 7.97 - 8.06 (m, 1 H), 8.37 - 8.53 (m, 1 H)
38		330.2	331	$^1\text{H}$ RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0.92 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.24 - 1.43 (m, 2 H), 1.55 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 2.40 (t, $J=5.8$ Hz, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 3.35 (d, $J=6.6$ Hz, 2 H), 3.84 (s a, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 5.42 (s a, 2 H), 5.95 - 6.19 (m, 1 H), 6.42 (s, 1 H)
39		369.2	370	$^1\text{H}$ RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 0.75 - 0.96 (m, 3 H), 1.14 - 1.39 (m, 3 H), 1.43 - 1.79 (m, 5 H), 3.38 - 3.51 (m, 2 H), 3.55 - 3.73 (m, 2 H), 3.99 - 4.16 (m, 1 H), 4.21 - 4.39 (m, 3 H), 5.32 - 5.49 (m, 2 H), 5.68 - 5.83 (m, 1 H), 7.27 - 7.59 (m, 5 H)

ES 2 716 811 T3

#	ESTRUCTURA	Masa exacta	LC-MS (M+H)	RMN
40		376.2	377	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.91 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.23 - 1.42 (m, 2 H), 1.54 (d, J=6.7 Hz, 2 H), 1.66 - 1.76 (m, 2 H), 2.57 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 3.49 (s a, 2 H), 3.86 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 4.04 - 4.19 (m, 1 H), 4.22 - 4.37 (m, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 5.43 (s a, 2 H), 5.70 (s, 1 H), 5.75 - 5.91 (m, 1 H), 8.13 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 9.15 (d, J=1.8 Hz, 1 H)
41		359.2	360	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.92 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.17 - 1.41 (m, 2 H), 1.57 (dt, J=14.2, 7.0 Hz, 2 H), 1.66 - 1.82 (m, 2 H), 2.60 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 3.24 (s a, 1 H), 3.51 (s a, 2 H), 3.89 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 4.13 (s a, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 5.43 (s, 2 H), 5.84 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.64 (dd, J=3.2, 1.5 Hz, 1 H), 7.04 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 7.71 - 7.91 (m, 1 H)
42		390.2	391	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.89 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.12 (t, J=7.0 Hz, 1 H), 1.24 - 1.40 (m, 2 H), 1.44 - 1.61 (m, 2 H), 1.62 - 1.78 (m, 2 H), 2.54 - 2.58 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 3.36 - 3.53 (m, 2 H), 3.85 (c, J=6.7 Hz, 1 H), 4.11 (s a, 1 H), 4.20 - 4.35 (m, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 5.40 (s a, 2 H), 5.78 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H)
43		373.2	374	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.85 (t, J=6.5 Hz, 3 H), 1.25 (d, J=4.1 Hz, 4 H), 1.43 - 1.77 (m, 4 H), 2.57 (s a, 2 H), 3.40 (c, J=6.2 Hz, 2 H), 3.74 - 3.98 (m, 2 H), 4.15 - 4.30 (m, 1 H), 4.32 - 4.49 (m, 3 H), 5.80 (s a, 2 H), 6.17 (s a, 1 H), 6.66 (dd, J=3.4, 1.8 Hz, 1 H), 7.08 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=1.0 Hz, 1 H)
44		404.2	405	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.88 (t, J=6.2 Hz, 3 H), 1.31 (s a, 4 H), 1.46 - 1.62 (m, 2 H), 1.69 (dt, J=13.2, 6.6 Hz, 2 H), 2.53 - 2.59 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 3.48 (s a, 2 H), 3.85 (dc, J=13.1, 6.8 Hz, 2 H), 4.11 (s a, 1 H), 4.19 - 4.34 (m, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 5.41 (s a, 2 H), 5.79 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H)
45		389.2	390	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.87 (t, J=6.4 Hz, 3 H), 1.29 (d, J=3.3 Hz, 4 H), 1.45 - 1.60 (m, 2 H), 1.63 - 1.79 (m, 2 H), 2.58 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 3.47 (d, J=4.8 Hz, 2 H), 3.84 (c, J=6.6 Hz, 2 H), 4.11 (s a, 1 H), 4.19 - 4.34 (m, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 5.81 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.14 (t, J=4.3 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=3.6 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=4.9 Hz, 1 H)

ES 2 716 811 T3

#	ESTRUCTURA	Masa exacta	LC-MS (M+H)	RMN
46		390.2	391	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.80 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 3 H), 1.11 - 1.30 (m, 3 H), 1.48 (s a, 2 H), 1.56 - 1.69 (m, 2 H), 2.48 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2 H), 3.13 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 3.39 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 2 H), 3.76 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 2 H), 3.93 - 4.06 (m, 1 H), 4.09 - 4.24 (m, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 5.32 (s a, 2 H), 5.64 - 5.80 (m, 1 H), 8.03 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1 H), 9.05 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1 H)
47		375.2	376	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.76 - 0.99 (m, 3 H), 1.16 - 1.23 (m, 1 H), 1.27 - 1.39 (m, 2 H), 1.44 - 1.61 (m, 2 H), 1.65 - 1.81 (m, 2 H), 2.55 - 2.62 (m, 2 H), 3.18 - 3.28 (m, 2 H), 3.41 - 3.53 (m, 1 H), 3.79 - 3.92 (m, 2 H), 4.40 - 4.47 (m, 2 H), 5.34 - 5.50 (m, 2 H), 5.81 - 5.89 (m, 1 H), 7.10 - 7.25 (m, 1 H), 7.41 - 7.54 (m, 1 H), 7.68 - 7.79 (m, 1 H)
48		383.2	384	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.87 (t, <i>J</i> =6.7 Hz, 3 H), 1.29 (s a, 4 H), 1.54 (s a, 2 H), 1.67 (s, 2 H), 2.53 (s a, 2 H), 3.46 (s a, 2 H), 3.53 - 3.77 (m, 2 H), 4.00 - 4.14 (m, 1 H), 4.20 - 4.28 (m, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 5.40 (s a, 2 H), 5.67 - 5.86 (m, 1 H), 7.27 - 7.53 (m, 5 H)
49		372.2	373	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.70 - 0.83 (m, 3 H), 1.09 - 1.29 (m, 3 H), 1.32 - 1.71 (m, 4 H), 2.26 - 2.37 (m, 2 H), 3.32 - 3.40 (m, 2 H), 3.56 - 3.64 (m, 3 H), 3.71 - 3.82 (m, 2 H), 4.10 - 4.22 (m, 1 H), 4.26 - 4.32 (m, 2 H), 4.33 - 4.45 (m, 1 H), 5.61 - 5.74 (m, 1 H), 5.84 - 5.94 (m, 1 H), 5.96 - 6.04 (m, 1 H), 6.27 - 6.36 (m, 1 H), 6.81 - 6.88 (m, 1 H)
50		386.2	387	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.77 - 0.92 (m, 3 H), 1.13 - 1.36 (m, 4 H), 1.39 - 1.74 (m, 4 H), 2.32 - 2.43 (m, 2 H), 3.38 - 3.47 (m, 2 H), 3.63 - 3.71 (m, 3 H), 3.77 - 3.90 (m, 2 H), 4.17 - 4.26 (m, 1 H), 4.32 - 4.38 (m, 2 H), 4.39 - 4.45 (m, 1 H), 5.65 - 5.76 (m, 2 H), 5.91 - 6.01 (m, 1 H), 6.02 - 6.10 (m, 1 H), 6.34 - 6.43 (m, 1 H), 6.89 - 6.95 (m, 1 H)
51		386.2	387	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.68 (t, <i>J</i> =6.5 Hz, 3 H), 1.10 (d, <i>J</i> =3.3 Hz, 4 H), 1.27 - 1.40 (m, 2 H), 1.49 (dt, <i>J</i> =13.2, 6.6 Hz, 2 H), 2.33 - 2.39 (m, 2 H), 3.28 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 3.54 - 3.73 (m, 2 H), 3.84 - 3.97 (m, 1 H), 4.07 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1 H), 4.18 (s, 2 H), 5.28 (s a, 2 H), 5.66 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 5.81 - 5.91 (m, 1 H), 6.17 (dd, <i>J</i> =3.7, 1.5 Hz, 1 H), 6.67 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1 H)

#	ESTRUCTURA	Masa exacta	LC-MS (M+H)	RMN
52		370.2	371	<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.80 - 1.01 (m, 3 H), 1.16 - 1.39 (m, 3 H), 1.44 - 1.78 (m, 3 H), 2.26 - 2.46 (m, 2 H), 3.43 - 3.56 (m, 2 H), 3.86 - 3.98 (m, 1 H), 4.06 - 4.13 (m, 1 H), 4.22 - 4.34 (m, 1 H), 4.38 - 4.49 (m, 2 H), 5.64 - 5.73 (m, 1 H), 5.80 - 5.89 (m, 2 H), 5.93 - 6.15 (m, 1 H), 7.40 - 7.58 (m, 2 H), 8.69 - 8.81 (m, 2 H)

#### Métodos analíticos

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

5 Todos los análisis se realizaron utilizando un cuadrupolo LC/MSD de Agilent de la serie 1100 acoplado a un sistema de cromatografía de líquidos (LC) de Agilent de la serie 1100 que consistía en una bomba binaria con un desgasificador, un automuestreador, un compartimento para la columna termostatazido y un detector de haz de diodos. El espectrómetro de masas (MS) se utilizó con una fuente de ionización por electronebulización a presión atmosférica (API-ES) en modo de iones positivos. El voltaje del capilar se ajustó a 3000 V, el voltaje del fragmentador a 70 V y la temperatura del cuadrupolo se mantuvo a 100 °C. Los valores para el flujo y la temperatura del gas desecante fueron 12.0 L/min y 350 °C, respectivamente. Se empleó nitrógeno como gas nebulizador, a una presión de 35 psig (0.24 MPa de presión manométrica). La adquisición de datos se llevó a cabo con el software Chemstation de Agilent.

10 Los análisis se realizaron en una columna C18 YMC pack ODS-AQ (50 mm x 4.6 mm; partículas de 3 µm) a 35 °C, con una tasa de flujo de 2.6 mL/min. Se llevó a cabo una elución en gradiente desde 95% de (agua + 0.1% de ácido fórmico)/5% de acetonitrilo hasta 5% de (agua + 0.1% de ácido fórmico)/95% de acetonitrilo en 4.80 minutos, a continuación la composición de la fase móvil final se mantuvo durante 1.00 min más. El volumen de inyección estándar fue de 2 µL. Los rangos de adquisición se fijaron a 190-400 nm para el detector de UV-PDA y a 100-1400 m/z para el detector de MS.

El análisis de RMN se llevó a cabo utilizando un espectrómetro Avance III de BRUKER con un imán Ultrashield de 300MHz.

#### 20 Descripción de los ensayos biológicos

##### Evaluación de la actividad de TLR7 y TLR8

25 Se evaluó la capacidad de los compuestos para activar TLR7 y/o TLR8 humano en un ensayo con marcadores celulares utilizando células HEK293 transfectadas de forma transitoria con un vector de expresión de TLR7 o TLR8 y un constructo marcador de NFκB-luc. En un caso, el constructo de expresión de TLR expresa la secuencia de origen natural respectiva o una secuencia mutada que comprende una delección en la segunda repetición rica en leucina del TLR. Se ha demostrado previamente que tales proteínas de TLR mutadas son más sensibles a la activación por parte de agonistas (US 7498409).

30 Resumiendo, se cultivaron células HEK293 en medio de cultivo (DMEM con suplemento de FCS al 10% y glutamina 2 mM). Para la transfección de las células en placas de 10 cm, las células se desprendieron con tripsina-EDTA, se transfectaron con una mezcla de plásmido TLR8 o CMV-TLR7 (750 ng), plásmido NFκB-luc (375 ng) y un reactivo de transfección y se incubaron durante toda la noche a 37 °C en una atmósfera humidificada con un 5% de CO<sub>2</sub>. A continuación, las células transfectadas se desprendieron con tripsina-EDTA, se lavaron con PBS y se volvieron a suspender en el medio hasta obtener una densidad de 1.67 x 10<sup>5</sup> células/mL. A continuación, se dispensaron treinta microlitros de células en cada pocillo en placas de 384 pocillos, donde ya había 10 µL de compuesto en DMSO al 4%. Después de 6 horas de incubación a 37 °C con un 5% de CO<sub>2</sub>, se determinó la actividad luciferasa añadiendo 15 µL de sustrato Steady Lite Plus (Perkin Elmer) a cada pocillo y la lectura se realizó con un generador de imágenes de microplacas ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Se generaron curvas de dosis-respuesta a partir de las mediciones realizadas por cuadruplicado. Se determinaron los valores de la concentración mínima eficaz (CME), que se define como la concentración que induce un efecto que es al menos dos veces superior a la desviación estándar del ensayo, para cada compuesto.

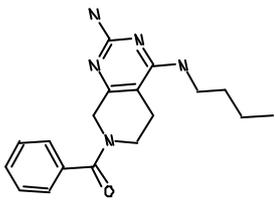
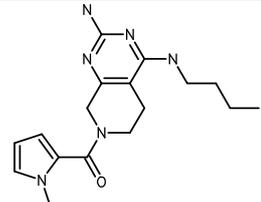
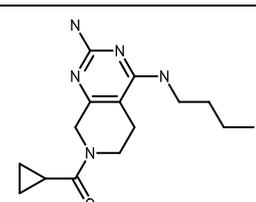
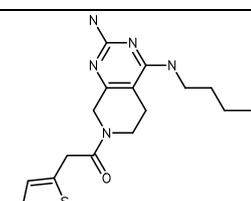
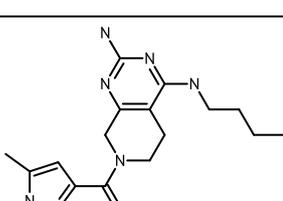
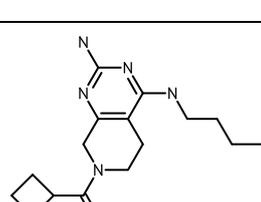
45 La toxicidad del compuesto se determinó en paralelo utilizando una serie de dilución similar del compuesto con 30 µL por pocillo de células transfectadas con el constructo de CMV-TLR7 solo (1.67 x 10<sup>5</sup> células/mL), en placas de 384 pocillos. La viabilidad de las células se midió después de 6 horas de incubación a 37 °C y con un 5% de CO<sub>2</sub> añadiendo 15 µL de ATP lite (Perkin Elmer) por pocillo y realizando la lectura con un generador de imágenes de microplacas ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Los datos se registraron como CC<sub>50</sub>.

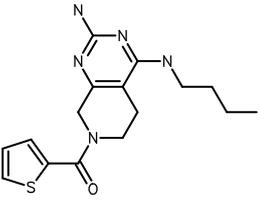
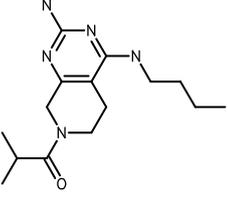
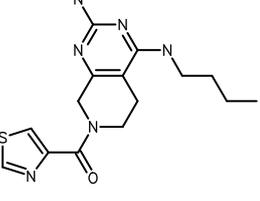
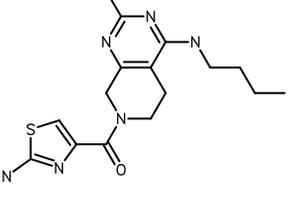
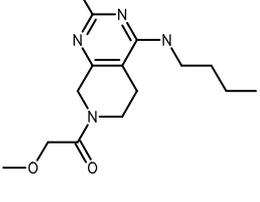
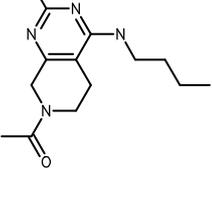
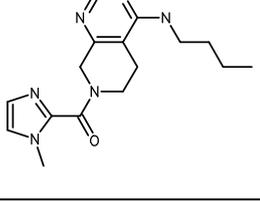
Actividad biológica de los compuestos de fórmula (I). Todos los compuestos presentaron una  $CC_{50} > 24 \mu\text{M}$  en el ensayo HEK 293 TOX descrito anteriormente.

**Tabla 2. Actividad biológica de los compuestos de fórmula (I).**

5 La Tabla II A representa compuestos donde A = NCOR<sup>2</sup>, mientras que la Tabla II B representa compuestos donde B = NCOR<sup>4</sup> y la Tabla II C contiene ambos compuestos regioisoméricos, respectivamente.

Tabla II A

#	ESTRUCTURA	TLR7 humano (CME, $\mu\text{M}$ )	TLR8 humano (CME, $\mu\text{M}$ )
2		3.96	0.75
3		0.79	0.60
4		6.82	0.47
9		1.60	0.46
10		2.04	0.71
11		2.10	0.51

#	ESTRUCTURA	TLR7 humano (CME, $\mu\text{M}$ )	TLR8 humano (CME, $\mu\text{M}$ )
12		2.40	0.36
13		3.21	0.85
14		4.43	0.90
15		4.66	1.31
16		5.37	1.49
17		5.82	0.43
18		6.16	0.96

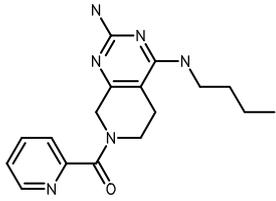
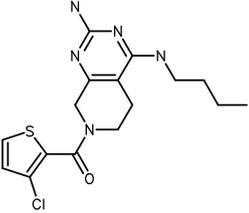
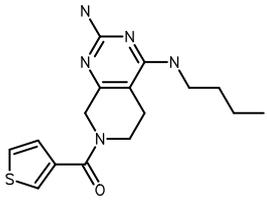
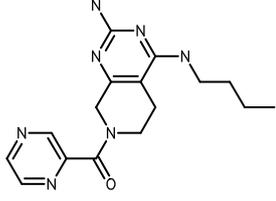
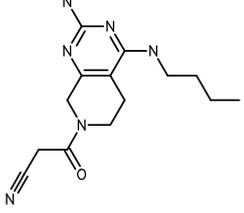
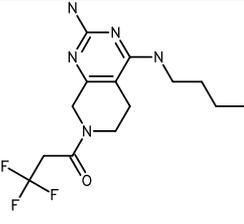
#	ESTRUCTURA	TLR7 humano (CME, $\mu\text{M}$ )	TLR8 humano (CME, $\mu\text{M}$ )
19		6.59	0.83
20		7.15	0.68
21		8.13	1.85
22		9.35	1.37
23		11.62	2.67
24		12.93	2.29

Tabla II B

#	ESTRUCTURA	TLR7 humano (CME, $\mu\text{M}$ )	TLR8 humano (CME, $\mu\text{M}$ )
---	------------	--------------------------------------	--------------------------------------

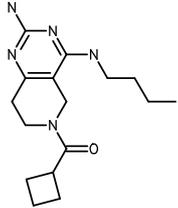
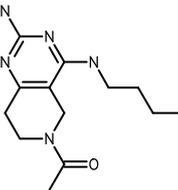
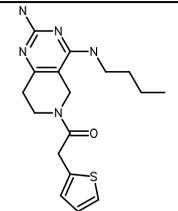
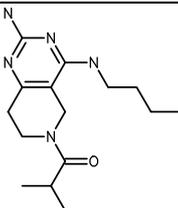
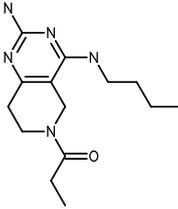
#	ESTRUCTURA	TLR7 humano (CME, $\mu\text{M}$ )	TLR8 humano (CME, $\mu\text{M}$ )
1		0.83	0.32
5		4.90	0.50
6		3.45	0.88
7		8.13	1.62
8		2.34	0.40

Tabla II C

#	TLR7 humano (CME, $\mu\text{M}$ )	TLR8 humano (CME, $\mu\text{M}$ )	PBMC-IFNa (CME, $\mu\text{M}$ )
25	20.0	1.8	1.1
26	16.8	2.1	0.6
27	> 25	1.9	1.2

## ES 2 716 811 T3

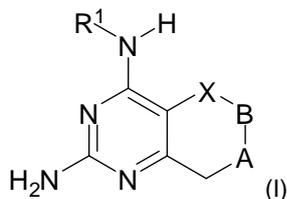
#	TLR7 humano (CME, $\mu\text{M}$ )	TLR8 humano (CME, $\mu\text{M}$ )	PBMC-IFNa (CME, $\mu\text{M}$ )
28	8.6	2.2	1.9
29	> 25	7.5	8.7
30	5.0	0.5	0.5
31	7.7	0.6	1.3
32	7.1	0.6	0.9
33	0.3	0.2	0.2
34	0.8	0.4	0.2
35	0.7	0.2	0.2
36	4.7	0.9	0.6
37	7.2	1.7	1.8
38	5.2	0.8	0.6
39	2.5	4.2	0.5
40	2.2	4.5	0.2
41	0.4	0.4	0.1
42	2.2	2.1	0.2
43	0.1	0.7	0.04
44	1.0	6.6	0.2

ES 2 716 811 T3

#	TLR7 humano (CME, $\mu\text{M}$ )	TLR8 humano (CME, $\mu\text{M}$ )	PBMC-IFNa (CME, $\mu\text{M}$ )
45	0.2	1.7	0.2
46	0.6	3.5	0.2
47	0.2	1.1	0.2
48	1.2	3.9	0.3
49	2.7	4.0	0.3
50	1.7	3.9	0.3
51	0.5	0.4	0.1
52	12.1	15	NA

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

5 A se selecciona del grupo constituido por CH<sub>2</sub> y NCOR<sup>2</sup> con cualquier configuración estereoquímica,

B se selecciona del grupo constituido por CH<sub>2</sub> y NCOR<sup>4</sup> con cualquier configuración estereoquímica,

con la condición de que, cuando A sea NCOR<sup>2</sup>, entonces B no sea NCOR<sup>4</sup> y con la condición de que A y B no sean ambos CH<sub>2</sub>,

X es CH<sub>2</sub>,

10 R<sup>1</sup> es o bien alquilo C<sub>4-8</sub> sustituido con hidroxilo o butilo,

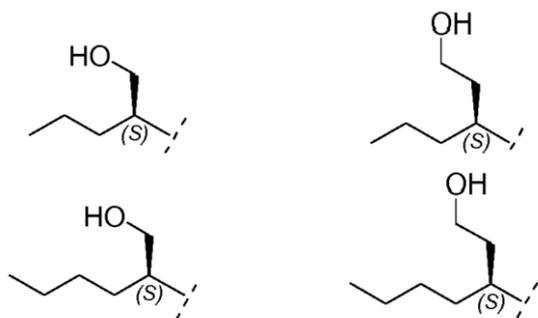
R<sup>2</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterociclo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo sustituidos y no sustituidos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o nitrilo,

15 R<sup>4</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxilalquilo(C<sub>1-4</sub>), arilo o cicloalquilo C<sub>3-7</sub> sustituidos o no sustituidos, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con nitrilo, donde arilo se refiere a una estructura anular aromática que tiene 4, 5, 6 o 7 átomos anulares, que comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S,

heteroarilo se refiere a un arilo que comprende al menos 1 heteroátomo seleccionado entre N, O y S, que incluye imidazolilo, isoxazolilo, furilo, oxazolilo, pirrolilo, piridonilo, piridilo, piridazinilo o pirazinilo.

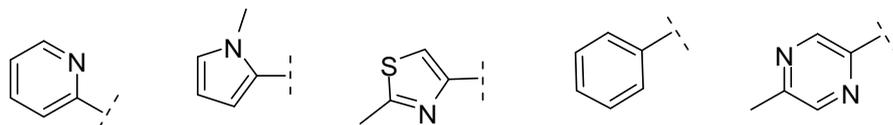
20 2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> es butilo, y donde A, B y X son como se ha definido en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup>, el cual es alquilo C<sub>4-8</sub> sustituido con hidroxilo, es uno de los siguientes:



25 4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es CH<sub>2</sub>, y donde A es CH<sub>2</sub> y B es como se ha definido en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R<sup>2</sup> es uno de los siguientes ejemplos que puede estar sustituido adicionalmente con alquilo C<sub>1-3</sub> o nitrilo:



6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-5, junto con uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.
- 5 7. Uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-5, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 en la fabricación de un medicamento.
8. Uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-5, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno en el que interviene la modulación de TLR7 y/o TLR8.