

MEMORIA DESCRIPTIVA

BENCENOSULFONILUREAS ASIMÉTRICAS Y USOS MÉDICOS DE LAS MISMAS

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con novedosos compuestos de ureas asimétricas, usos médicos de los mismos, particularmente en el tratamiento de condiciones médicas moduladas por el receptor de grelina.

Antecedentes

El receptor de secretagogo de la hormona de crecimiento (GHS-R) regula una cantidad de procesos fisiológicos, incluyendo la liberación de la hormona de crecimiento (GH), el metabolismo y el apetito. La grelina, una hormona circulante producida predominantemente por células endocrinas en el estómago, es su ligando endógeno. La grelina es un péptido de 28 aminoácidos con una cadena lateral acilo requerida para su actividad biológica (Kojima *et al.*, *Nature*, 402, 656-660, 1999). Se ha demostrado que la grelina estimula la liberación de la hormona de crecimiento (GH) y que aumenta la ingesta de alimento cuando es administrada tanto central como periféricamente (Wren *et al.*, *Endocrinology*, 141, 4325-4328, 2000).

Los niveles de grelina endógena aumentan en ayunas y disminuyen en seres humanos re-alimentados (Cummings *et al.*, *Diabetes*, 50, 1714-1719, 2001). La grelina también parece jugar un papel en el mantenimiento del balance de energía a largo plazo y en la regulación del apetito. La administración crónica de

grelina en roedores conduce a hiperfagia y aumento de peso independientes de la secreción de hormona de crecimiento (Tschöp et al., *Nature*, 407, 908-913, 2000). Los niveles de grelina circulantes disminuyen en respuesta a la sobrealimentación crónica y aumentan en respuesta al balance negativo crónico de energía asociado con anorexia o ejercicio. Las personas obesas generalmente tienen bajos niveles de grelina en plasma (Tschöp et al., *Diabetes*, 50, 707-709, 2001) de acuerdo con la respuesta fisiológica del cuerpo en la reducción de ingesta de calorías. La grelina endovenosa es efectiva para estimular la ingesta de alimento en seres humanos. Un estudio reciente mostró un aumento del 28 % en la ingesta de alimento a partir de una comida buffet con una infusión de grelina en comparación con un control de solución salina (Wren et al., *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 5992, 2001).

En vista de la evidencia experimental anteriormente descrita, se han propuesto compuestos que modulan la actividad del receptor de grelina para evitar y/o tratar trastornos asociados con la fisiología del receptor de grelina. Por ejemplo, algún día se podrían desarrollar antagonistas para el receptor de grelina para reducir el apetito, reducir la ingesta de alimentos, inducir una baja de peso y tratar la obesidad sin afectar ni reducir los niveles de hormona de crecimiento circulante. Por otra parte, se podrían desarrollar agonistas del receptor de grelina para estimular la ingesta de alimentos, llegando a ser, de este modo, útiles para el tratamiento de trastornos de alimentación (por ejemplo, anorexia nerviosa) o en el tratamiento

de caquexia resultante de cáncer, SIDA o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los agonistas de grelina pueden ser útiles además como agentes gastroprocinéticos los cuales pueden mejorar la motilidad gastrointestinal aumentando la frecuencia o intensidad de las contracciones en el intestino delgado, pero sin alterar su ritmo. Los agentes gastroprocinéticos son utilizados para aliviar los síntomas gastrointestinales tales como incomodidad abdominal, inflamación, constipación, acidez, náusea, y vómitos, y son utilizados para tratar una cantidad de trastornos gastrointestinales, como por ejemplo, síndrome de colon irritable, gastritis, enfermedad de reflujo ácido, gastroparesis y dispepsia funcional. Además, los compuestos que modulan la actividad del receptor de grelina se podrían utilizar además para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con abuso de sustancias (por ejemplo, abuso de alcohol o abuso de drogas, como anfetaminas, barbitúricos, benzodiacepinas, cocaína, metacualona y opioides), lo cual hace referencia a un patrón de uso desadaptativo de una sustancia que no está considerada dependiente.

El receptor de grelina posee una actividad constitutiva naturalmente elevada que representa el 50 % de su actividad máxima. Dado el rol que juegan la grelina y su receptor en la ingesta de alimentos y control del apetito, un agonista inverso del receptor de grelina se puede usar como fármaco antiobesidad. Un agonista inverso disminuiría la actividad del receptor por debajo del nivel basal o constitutivo.

En la literatura, aparece una cantidad de compuestos que actúan sobre el receptor de grelina. Por ejemplo, el compuesto YIL-781 es una pequeña molécula antagonista del receptor de grelina de Bayer que, según se informa, mejora la tolerancia a la glucosa, suprime el apetito y estimula la baja de peso (Esler *et al.*, *Endocrinology* 148 (11):5175-5185); el compuesto LY444711 es un agonista del receptor de grelina oralmente activo de Lilly que, según se informa, estimula la formación de adiposidad mediante la estimulación del consumo de alimento y dejando de lado la utilización de grasas (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2004, 14, 5873-5876); la anamorelina es una molécula pequeña agonista del receptor de grelina disponible en forma oral de Helsinn Therapeutics que está en ensayos clínicos para el tratamiento de anorexia y caquexia en pacientes con cáncer. Los agonistas y antagonistas del receptor de grelina a base de ureas asimétricas están descritos en la patente US 2012/0220629, que se incorpora completa al presente documento como material de consulta. Otros moduladores del receptor de grelina de molécula pequeña aparecen en las patentes WO 2008/092681, US 2009/0253673, WO 2008/148853, WO 2008/148856, US 2007/0270473 y US 2009/0186870.

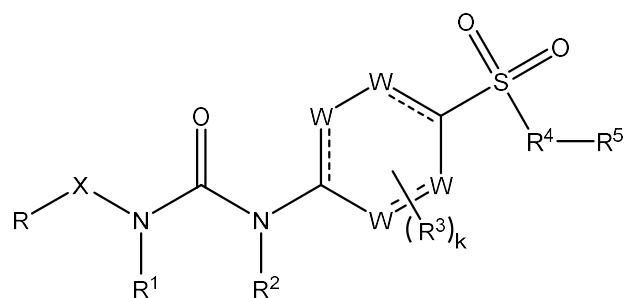
En vista de lo anterior, es recomendable encontrar nuevos compuestos que modulen la actividad del receptor de grelina.

Sumario

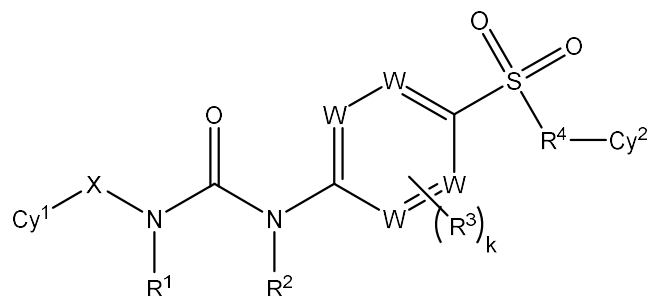
Los presentes inventores han descubierto inesperadamente, a través de profunda investigación y experimentación, una novedosa

serie de compuestos que tienen actividad agonista inversa contra los receptores de grelina.

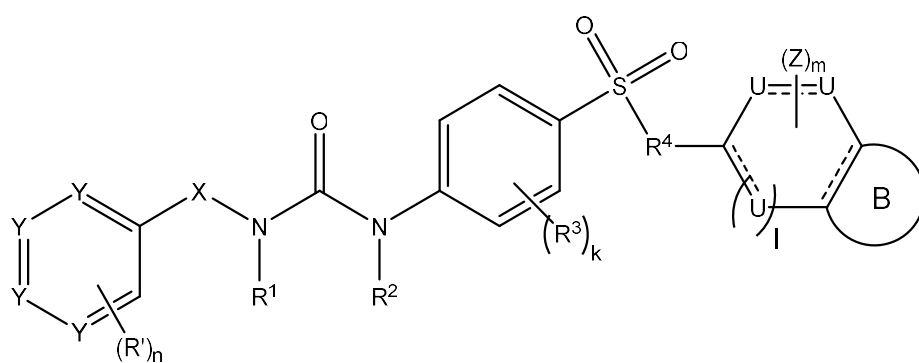
La presente invención permite obtener compuestos de fórmulas I a IV:



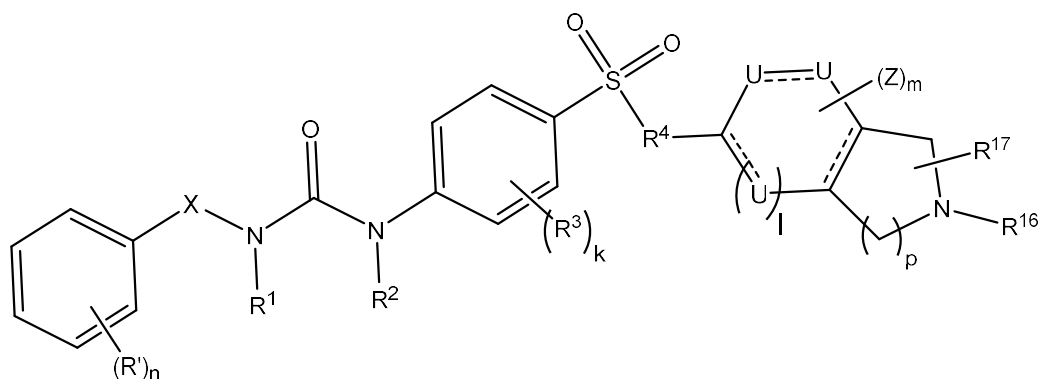
I,



II,



III,



IV,

con U, W, X, Y, Z, Cy¹, Cy², R, R', R¹-R⁵, R¹⁶, R¹⁷, k, l, m, n y p definidos en el presente documento, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

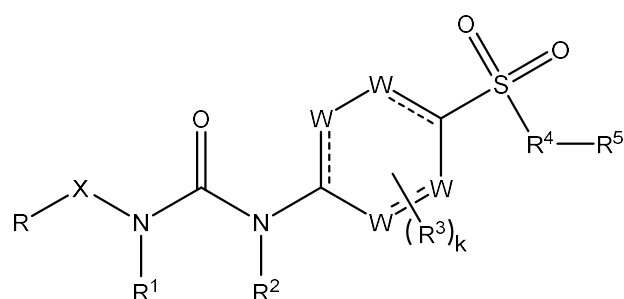
Los compuestos de fórmulas I a IV, también denominados en el presente documento "sulfonilureas asimétricas", son particularmente útiles para prevenir y/o tratar enfermedades fisiopatológicamente relacionadas con el receptor de grelina en un sujeto. Asimismo, en otra modalidad, la invención provee un método de tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de grelina, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmulas I a IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describen composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar enfermedades fisiopatológicamente relacionadas con el receptor de grelina en un sujeto, que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmulas I a IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Descripción detallada

Antes de que se describan los presentes compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y/o métodos, debe entenderse que ellos no están limitados a métodos específicos de síntesis ni métodos específicos de tratamiento, a menos que se especifique lo contrario, ni a reactivos particulares, a menos que se especifique lo contrario, en tanto que como tales pueden variar, por supuesto. Debe entenderse también que la terminología utilizada en el presente documento tiene solamente el propósito de describir modalidades particulares y no está destinada a ser limitante.

En una primera modalidad principal, la presente invención permite obtener compuestos de fórmula I,



I,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

una línea discontinua indica un enlace opcional;

W es C, N u O;

X es un enlace, CO o CR⁷R⁸;

k es 0 a 2;

R es alquilo C₁₋₆ o Cy¹, donde dicho alquilo C₁₋₆ o Cy¹ está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halo, heteroarilo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo, CO₂(alquilo C₁₋₆) y CO(alquilo C₁₋₆);

R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-3} , metoxi, halo u OH;

o R^1 y R^2 , tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo de 5 a 6 miembros;

o R^1 y X, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo de 5 a 6 miembros;

o R^1 , X y R, tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman una estructura bicíclica;

R^3 es H, alquilo C_{1-3} , metoxi, halo u -OH, $-\text{COOR}^{12}$, $-\text{CR}^{13}\text{R}^{14}\text{OH}$, $-\text{CONHR}^{15}$, cicloalquilo, heteroarilo;

R^4 es un enlace, NR^6 o CR^9R^{10} ;

o R^3 y R^4 , tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo de 3 a 6-miembros;

R^5 es Cy^2 , $\text{CO}(\text{alquilo } C_{1-6})$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo o heterocicloalquilo, donde dicho Cy^2 , $\text{CO}(\text{alquilo } C_{1-6})$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilamina C_{1-6} , COR^{11} , SO_2R^{11} , heterocicloalquilo, CO_2R^{11} , hidroxialquilo C_{1-6} , heteroarilo, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{11}$, alcoxi C_{1-6} , OH, CN, R^{11} , $\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$, bencilo, $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, CH_2CN y NHCH_2 -cicloalquilo;

R^6 es un enlace, H o CH_3 ;

R^7 y R^8 son, cada uno independientemente, H, alquilo C_{1-3} o CONH_2 , donde dicho alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido por halo;

R^9 y R^{10} son cada uno, independientemente, H o alquilo C_{1-3} , donde dicho alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido por halo;

R^{11} es H, NH_2 o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R¹² es H o alquilo C₁₋₃;

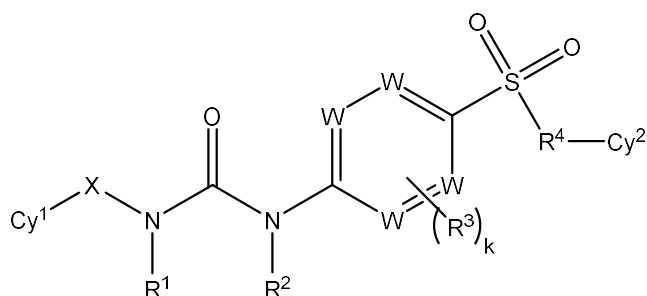
R¹³ y R¹⁴ son, cada uno independientemente, H o alquilo C₁₋₃;

y

R¹⁵ es H o alquilo C₁₋₃.

En una segunda modalidad principal, la presente invención permite obtener compuestos de fórmula

II:



II,

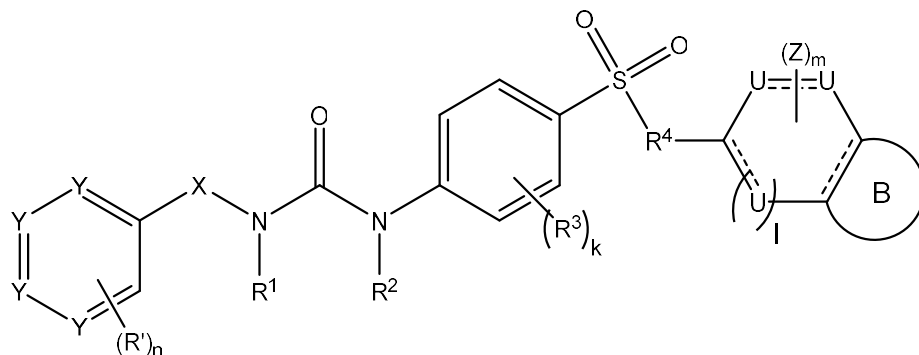
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X, W, R¹ - R⁴ y k corresponden a la definición anterior;

Cy¹ es un grupo molecular cíclico seleccionado del grupo formado por arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo, donde dicho grupo molecular cíclico está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halo, heteroarilo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo, CO₂(alquilo C₁₋₆) y CO(alquilo C₁₋₆); y

Cy² es un grupo molecular cíclico seleccionado del grupo formado por arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, donde dicho grupo molecular cíclico está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilamina C₁₋₆, COR¹¹, SO₂R¹¹, heterocicloalquilo, CO₂R¹¹, hidroxialquilo C₁₋₆, heteroarilo, CH₂CO₂R¹¹, alcoxi C₁₋₆, OH, CN, R¹¹, CH₂OSO₃H, bencilo, CH₂SO₃H, CH₂CN y NHCH₂ cicloalquilo.

En una tercera modalidad principal, los compuestos tienen la estructura de fórmula III:



III,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

X, $R^1 - R^4$ y k corresponden a la definición anterior;

una línea discontinua indica un enlace opcional;

U es C, N, S u O

B es un anillo de 5 a 7 miembros o una estructura bicíclica, donde dicho anillo de 5 a 7 miembros o estructura bicíclica están opcionalmente sustituidos por COR^{11} , SO_2R^{11} , heterocicloalquilo, CO_2R^{11} , hidroxialquilo C_{1-6} , heteroarilo, $CH_2CO_2R^{11}$, alcoxi C_{1-6} , OH, CN, R^{11} , CH_2OSO_3H , bencilo, CH_2SO_3H o CH_2CN ;

Y es cada uno, independientemente, un C o N;

Z es halo, metoxi o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido por halo;

R' es un halo, heteroarilo, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo, CN cicloalquilo, CO_2 (alquilo C_{1-6}) o CO (alquilo C_{1-6});

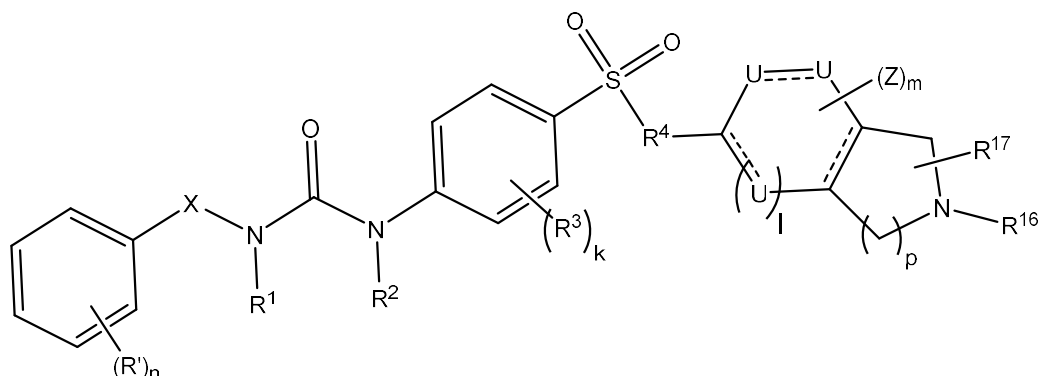
o dos R' , tomados junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo de 5 a 6 miembros;

l es 0 a 3;

m es 0 a 3; y

n es 0 a 3.

En una cuarta modalidad principal, los compuestos tiene la estructura de fórmula IV:



IV,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde X, R¹ - R⁴, k, U, Z, R', k, l, m y n corresponden a la definición anterior; R¹⁶ es H, alquilo C₁₋₃; R¹⁷ es H, halo o alquilo C₁₋₃; y p es 1 a 3.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, X es CO.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, X es un enlace.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, X es alquilo C₁₋₃.

En la primera modalidad principal, así como en la segunda, tercera y cuarta modalidades discutidas más adelante, en una submodalidad, X es CHCH₃.

En algunas modalidades, X no es CHCH₃.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, X es CH₂.

En algunas modalidades, X no es CH₂.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, X es $C(CH_3)_2$.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, X es $CHCF_3$.

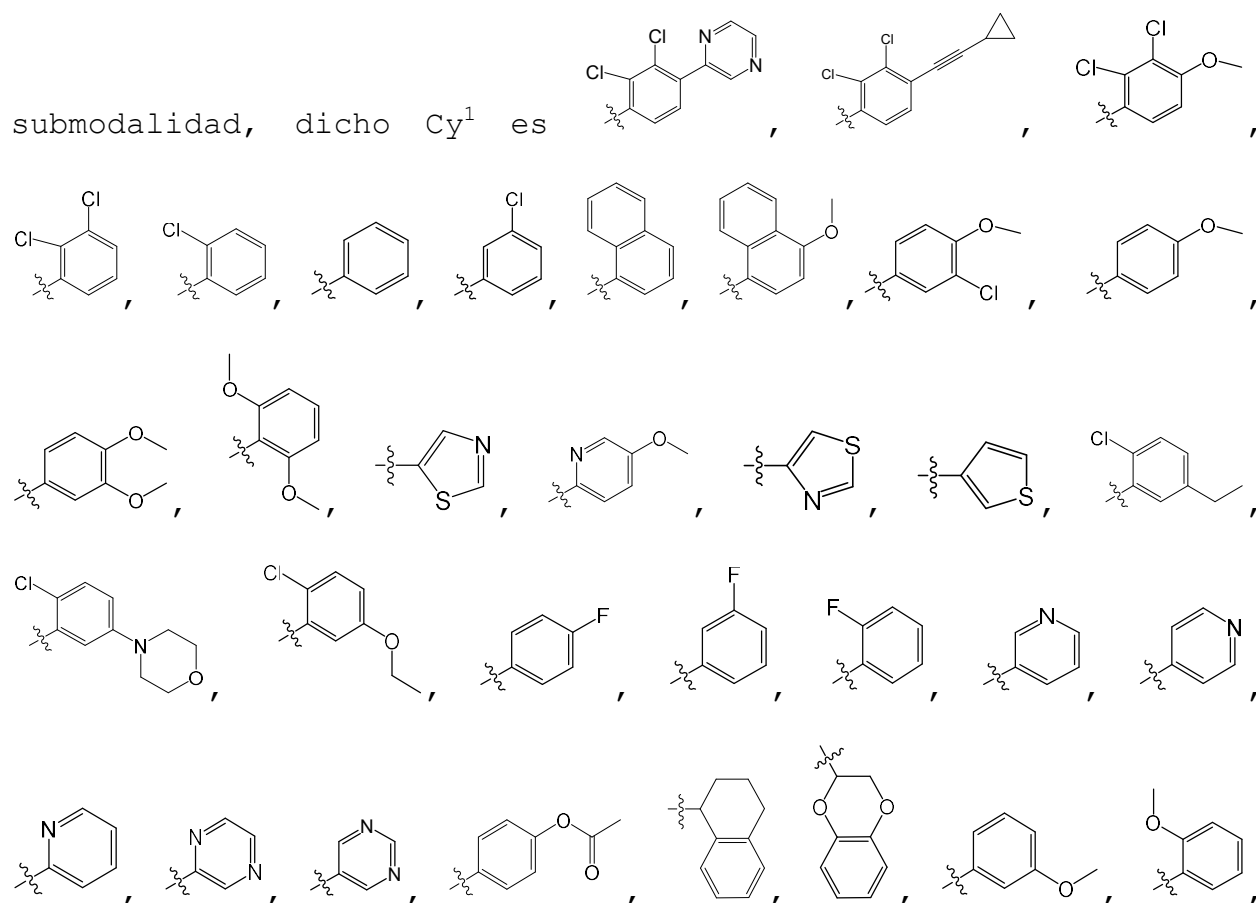
En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, X es $CH(CH_2CH_3)$.

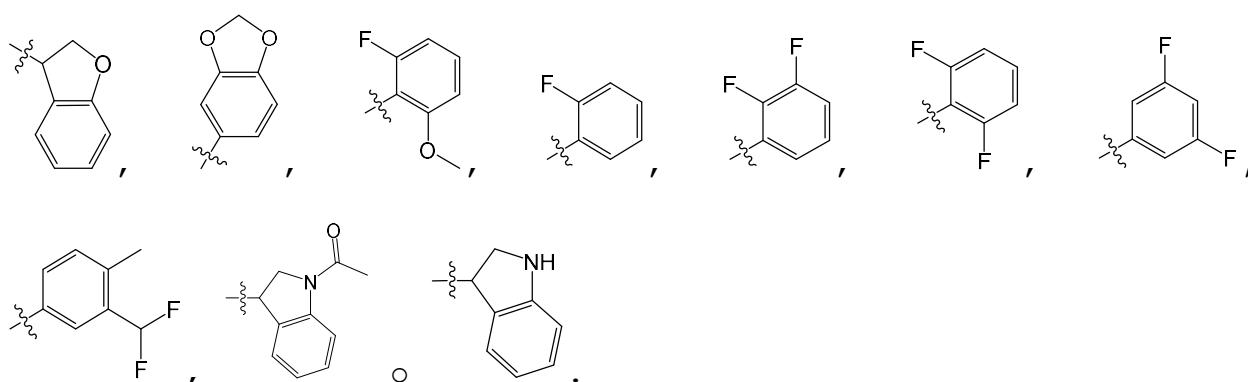
En la primera modalidad principal, en una submodalidad realización, R es Cy^1 .

En la primera y segunda modalidades principales, en una submodalidad, Cy^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

En la primera y segunda modalidades principales, en una submodalidad, Cy^1 está sustituido y no sustituido.

En la primera y segunda modalidades principales, en una





En la primera y segunda modalidades principales, en una submodalidad, dicho Cy^1 es fenilo.

En algunas modalidades, R no es naftaleno.

En la primera modalidad, en una submodalidad, R es alquilo C_{1-6} .

En la primera modalidad, en una submodalidad, R es CH_3 , $C(CH_3)_3$ o $CH(CH_3)_2$.

En la primera modalidad, en una submodalidad, R es cicloalcano.

En la primera modalidad, en una submodalidad, R es ciclopropano.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^1 es H, OH, o CH_3 .

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R1 es H.

En algunas modalidades, R1 no es H.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^1 es OH.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R1 es CH_3 .

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^1 y X juntos forman un anillo de 5 a 6 miembros.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^1 , X y R juntos forman una estructura bicíclica.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^2 es H, OH o CH_3 .

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^2 es H.

En algunas modalidades, R^2 no es H.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^2 es CH_3 .

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^2 y R^1 forman juntos un anillo de 5 a 6 miembros.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^3 es H, alquilo C_{1-3} , metoxi, halo, o -OH, $-COOR^{12}$, $-CR^{13}R^{14}OH$, $-CONHR^{15}$, cicloalquilo, heteroarilo.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^3 es H.

En algunas modalidades, R^3 no es H.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^3 es halo.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^3 es F.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^3 es Cl.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^3 es metoxi.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^3 es alquilo C_{1-3} .

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^3 es metilo.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^3 es $COOR^{12}$.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^3 es $COOH$.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^3 es $COOCH_3$.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^3 es $CONHR^{15}$.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^3 es $CONH_2$.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^3 es cicloalquilo.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^3 es ciclopropano.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^3 es heteroarilo.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^3 es heteroarilo, opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-3} .

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^4 es un enlace.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^4 es CH_2 .

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^4 es $CHCH_3$.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^4 es $C(CH_3)_2$.

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^4 es NH .

En algunas modalidades, R^4 no es NH .

En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^4 es NCH_3 .

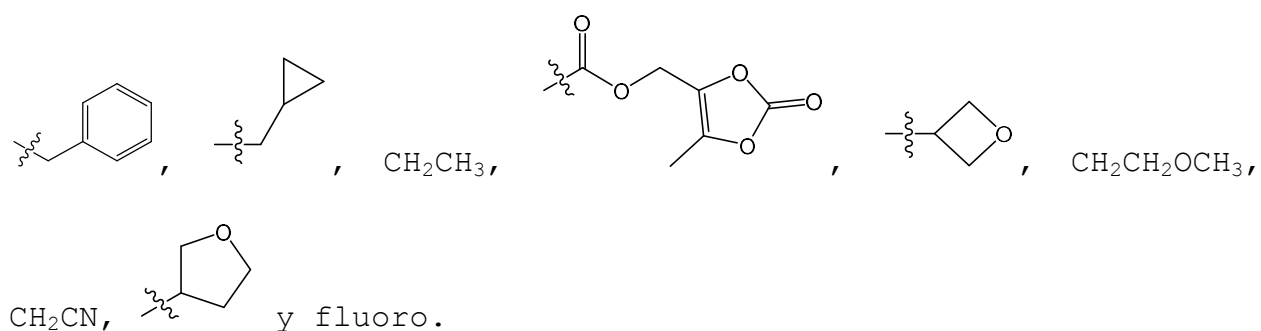
En la primera, segunda, tercera y cuarta modalidades principales, en una submodalidad, R^4 y R^3 forman juntos un anillo heterocíclico de 5 miembros.

En la primera modalidad principal, en una submodalidad, R^5 es Cy^2 .

En la primera y segunda modalidades principales, en una submodalidad, dicho Cy^2 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

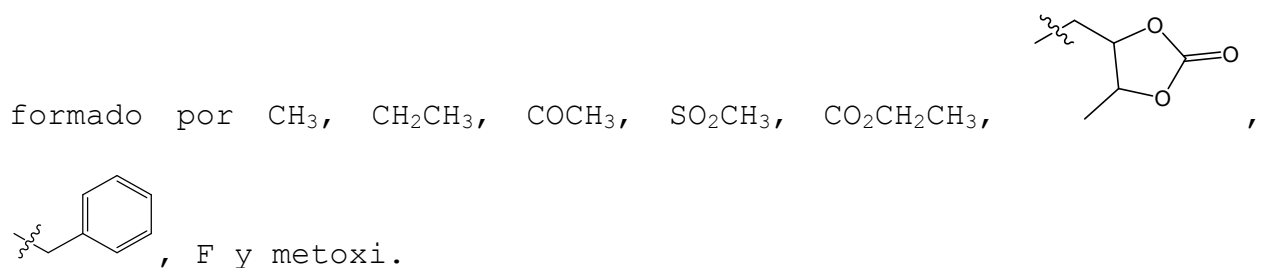
En la primera y segunda modalidades principales, en una submodalidad, dicho Cy^2 es isoindolina.

En la primera y segunda modalidades principales, en una submodalidad, dicha isoindolina está opcionalmente sustituida por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo formado por CH_3 ,

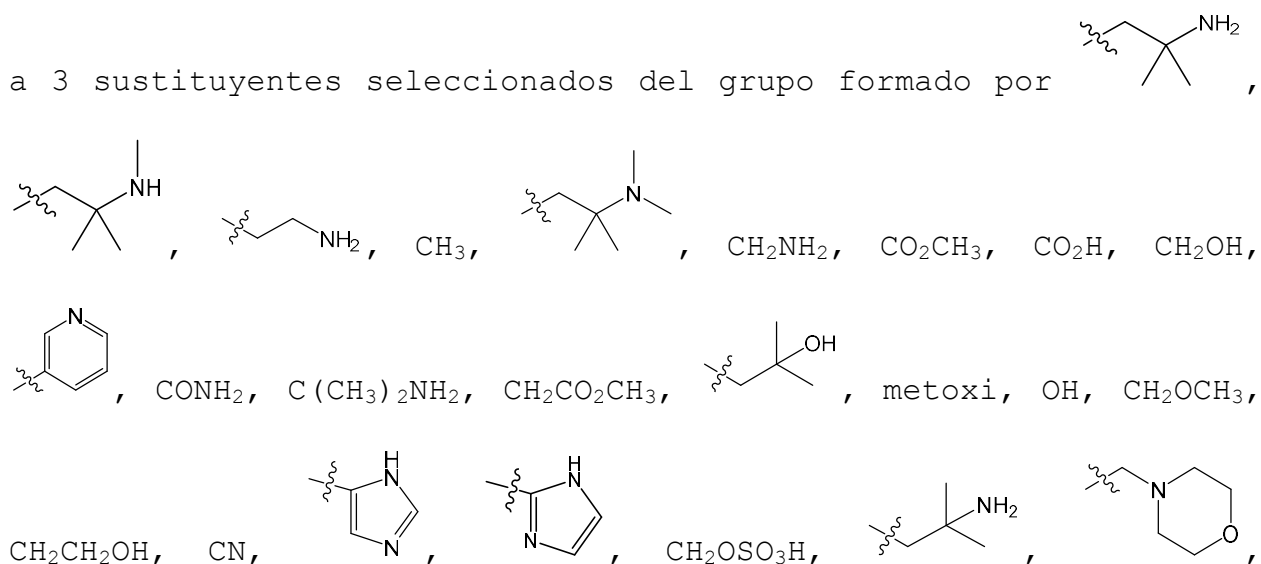


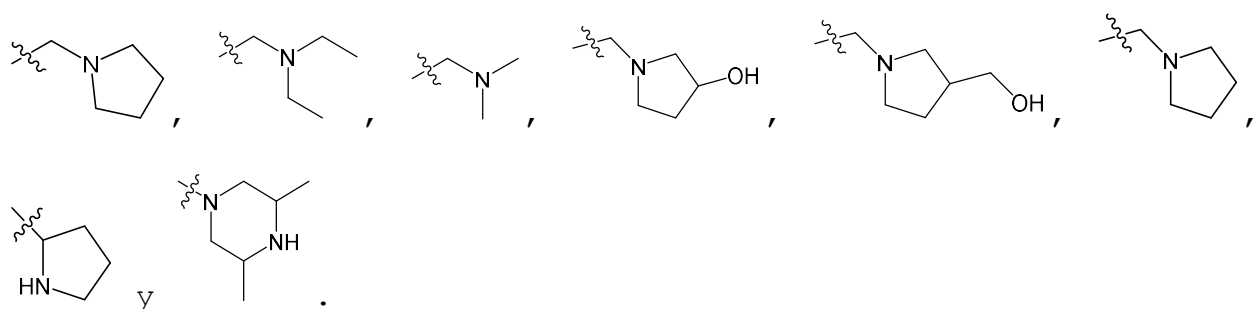
En la primera y segunda modalidades principales, en una submodalidad, dicho Cy² es tetrahidroisoquinolina.

En la primera, segunda y tercera modalidades principales, en una submodalidad, dicha tetrahidroisoquinolina está opcionalmente sustituida por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo

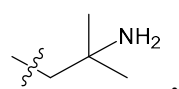


En la primera modalidad principal, en una submodalidad, R₅ es fenilo, donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido por 1

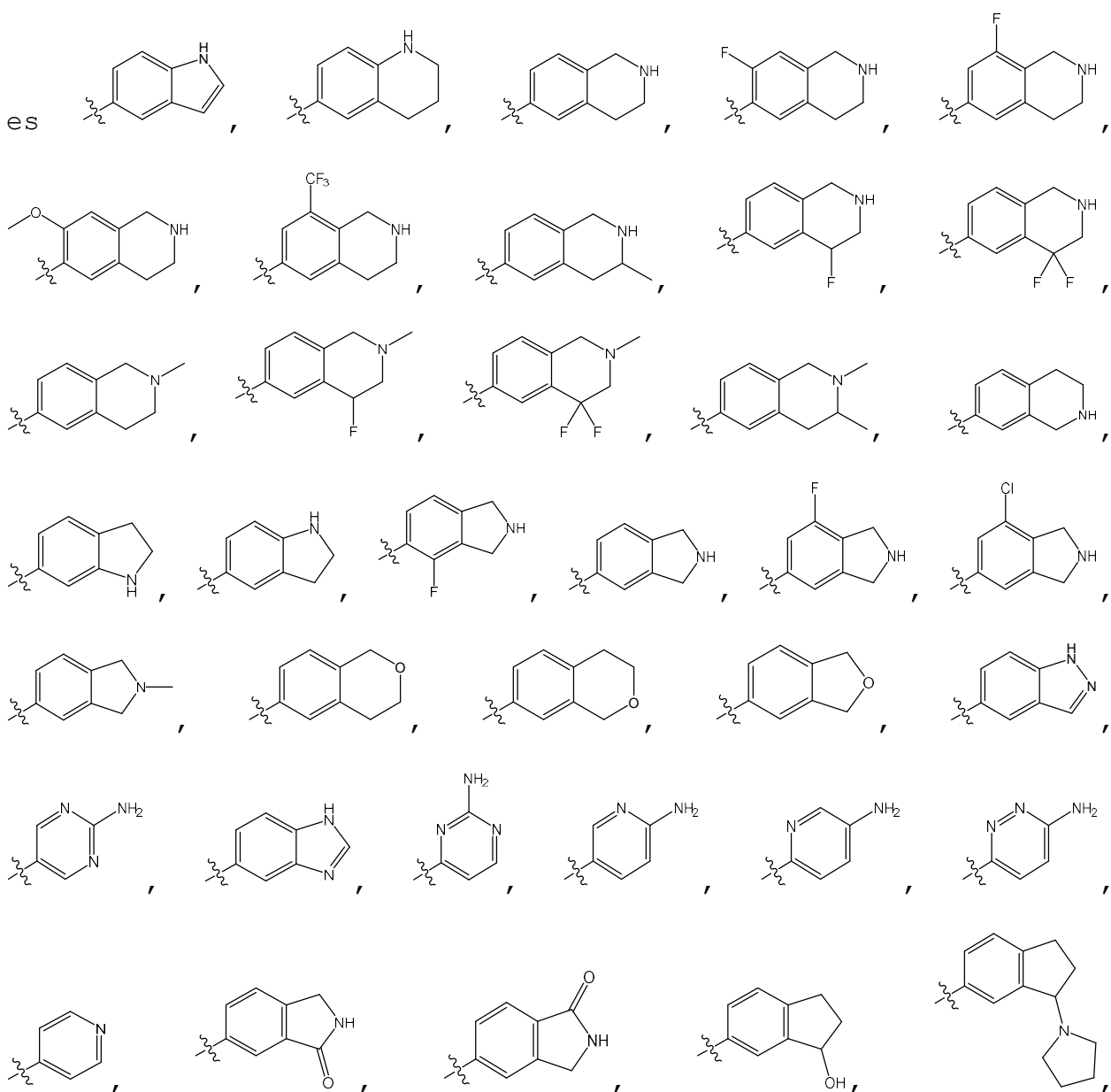


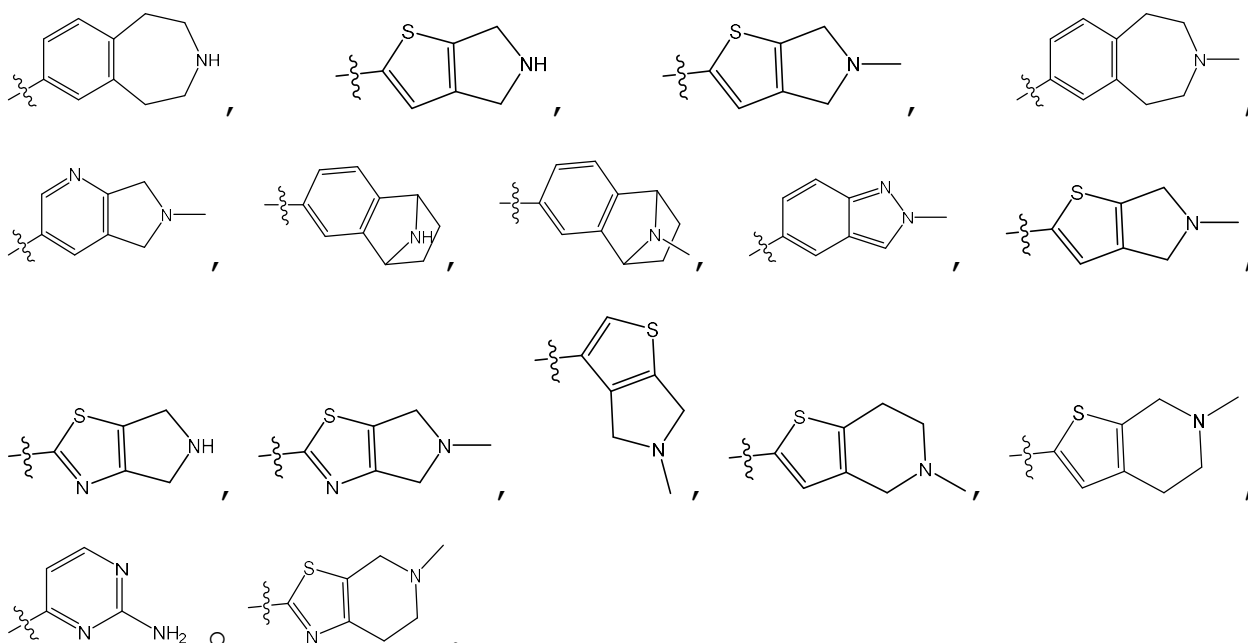


En algunas modalidades, R5 no es fenilo sustituido por



En la primera modalidad principal, en una submodalidad, R⁵

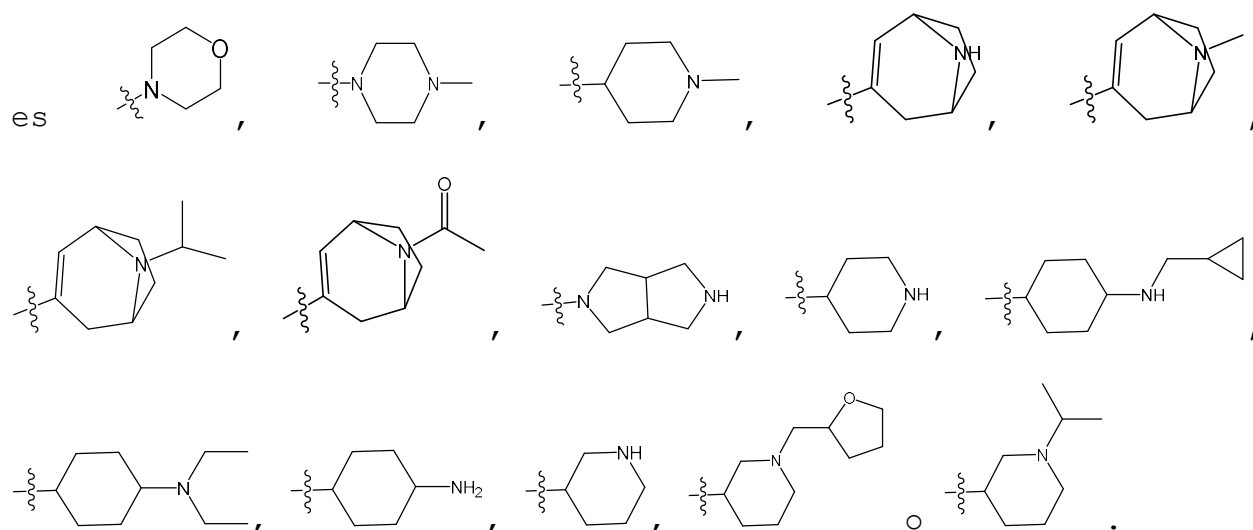




En la primera modalidad principal, en una submodalidad, R^5 es cicloalquilo o heterocicloalquilo.

En la primera modalidad principal, en una submodalidad, R^5 es ciclopropano.

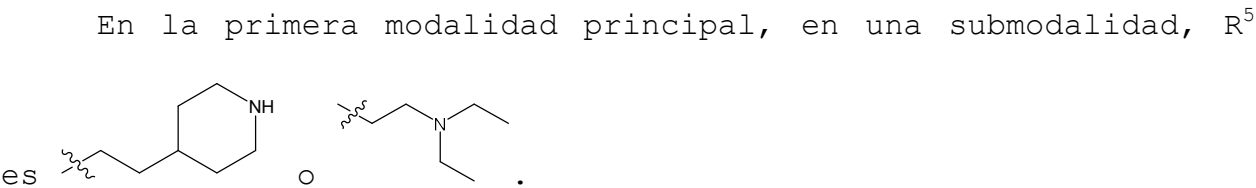
En la primera modalidad principal, en una submodalidad, R^5



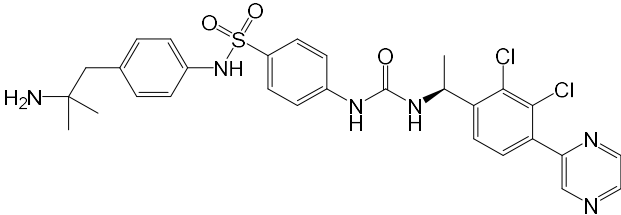
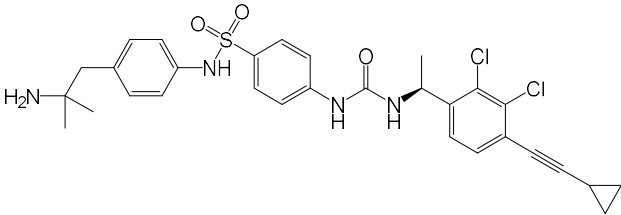
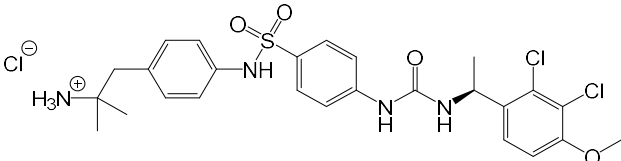
En la primera modalidad principal, en una submodalidad, R^5 es CO(alquilo C_{1-6}).

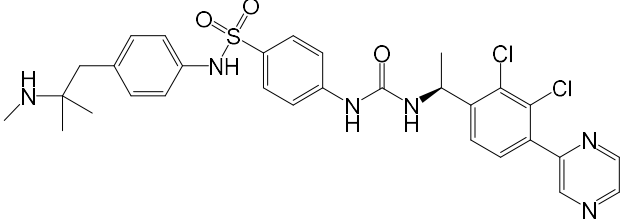
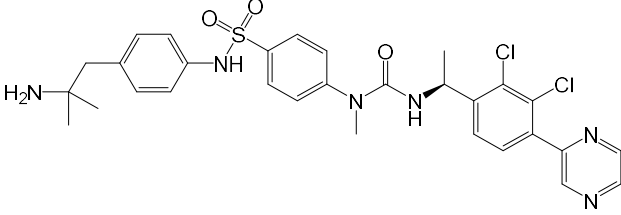
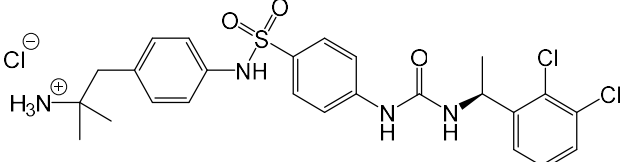
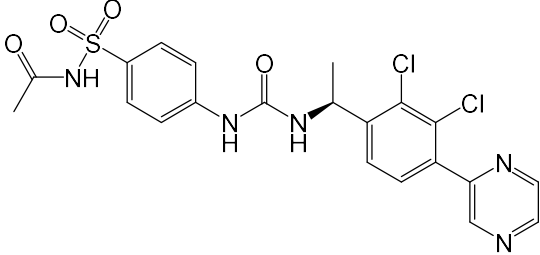
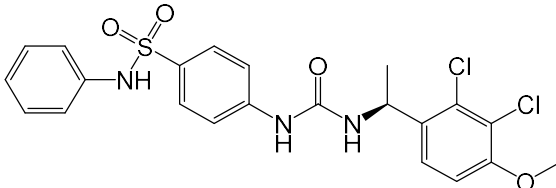
En la primera modalidad principal, en una submodalidad, R^5 es $COCH_3$.

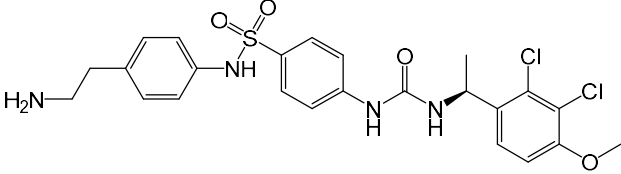
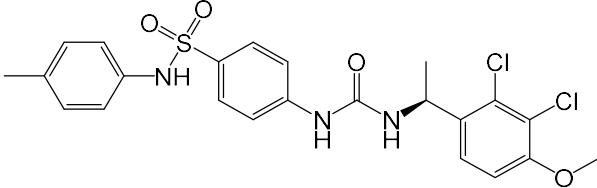
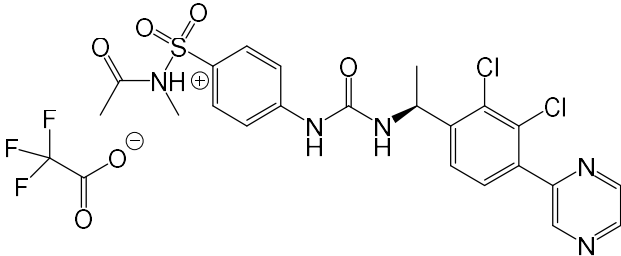
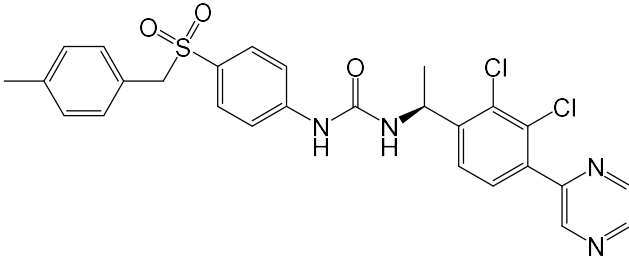
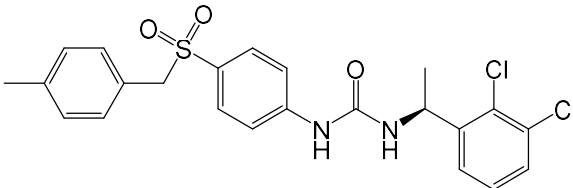
En la primera modalidad principal, en una submodalidad, R⁵ es alquilo C₁₋₆.

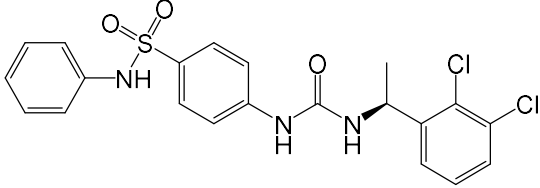
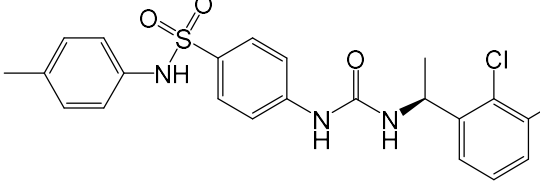
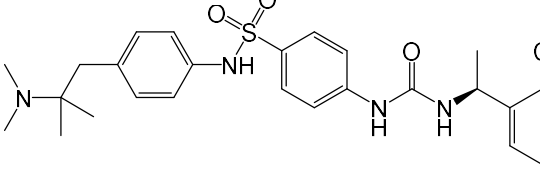
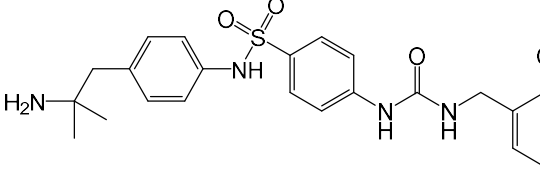
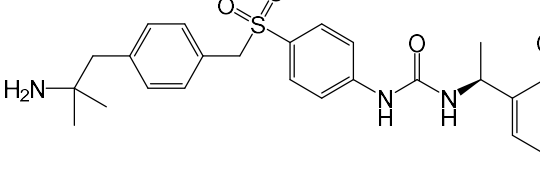
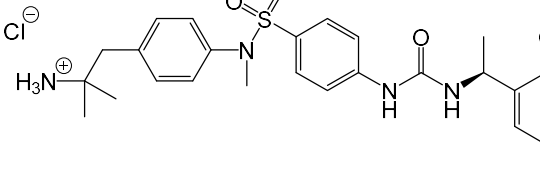


En algunas formas, los compuestos descritos en el presente documento son compuestos de fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde el compuesto de fórmula I es un compuesto seleccionado del grupo formado por:

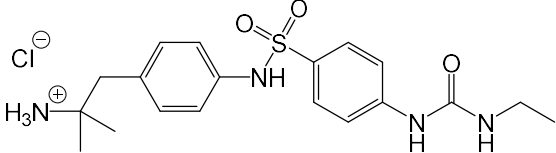
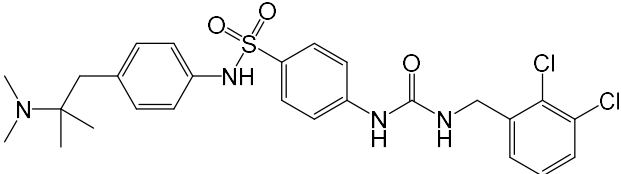
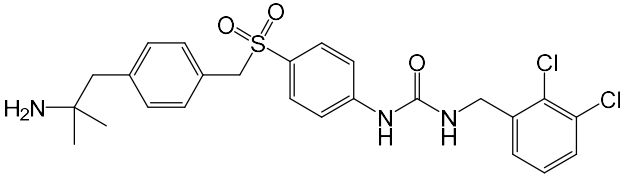
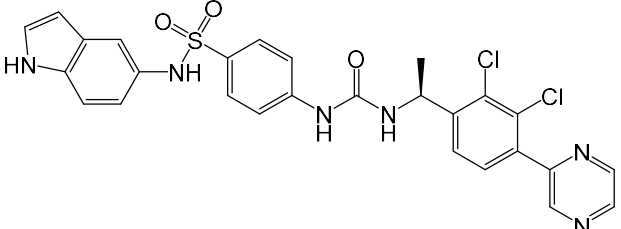
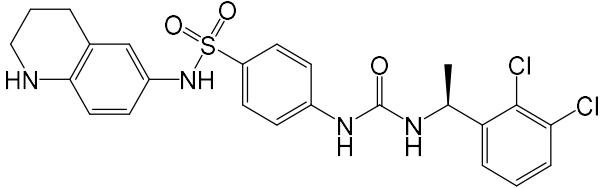
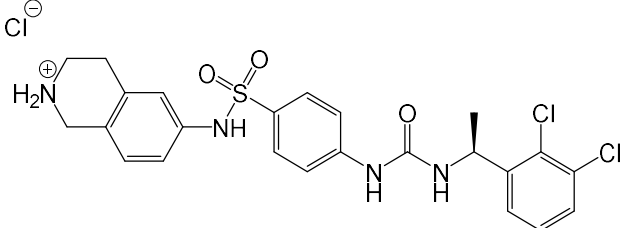
	Estructura química	Nombre químico
H0906		(S)-N-(4-(2-amino-2-metilpropil)fenil)-4-(3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)ureido)benzenosulfonamida
H0907		(S)-N-(4-(2-amino-2-metilpropil)fenil)-4-(3-(1-(2,3-dicloro-4-(ciclopropiletinil)fenil)etil)ureido)benzenosulfonamida
H0937		(S)-N-(4-(2-amino-2-metilpropil)fenil)-4-(3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)ureido)benzenosulfonamida

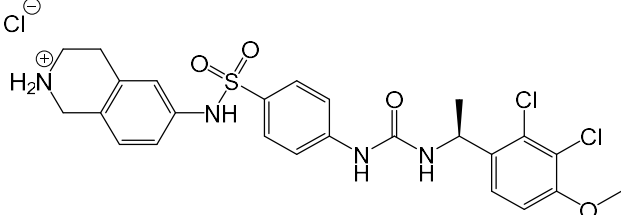
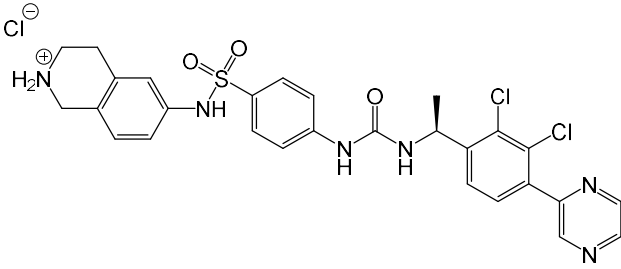
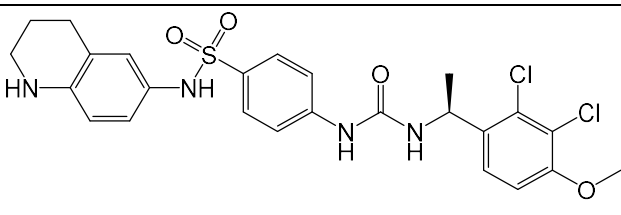
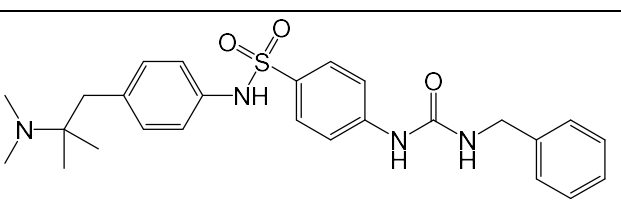
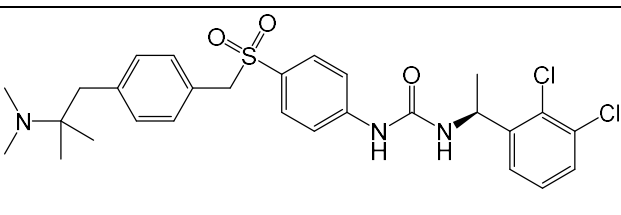
H0941		(S)-4-(3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il) fenil)etil)ureido)-N-(4-(2-metil-2-(metilamino)propil) fenil)bencenosulfonamida
H0942		(S)-N-(4-(2-amino-2-metilpropil) fenil)-4-(3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il) fenil)etil)-1-metilureido)bencenosulfo namida
H0943		(S)-N-(4-(2-amino-2-metilpropil) fenil)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)bencenosulfonamida
H0944		(S)-N-((4-(3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il) fenil)etil)ureido)fen il)sulfonil)acetamida
H0950		(S)-4-(3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)ureido)-N-

		fenilbencenosulfonamida
H0951		(S)-N-(4-(2-aminoetil) fenil)-4-(3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil) etil) ureido) bencenosulfonamida
H0953		(S)-4-(3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil) etil) ureido) -N-(p-tolil) bencenosulfonamida
H0954		(S)-N-((4-(3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il) fenil) etil) ureido) fenil) sulfonil) -N-metilacetamida
H0963		(S)-1-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il) fenil) etil) -3-(4-((4-metilbencil) sulfonil) fenil) urea
H0964		(S)-1-(1-(2,3-diclorofenil) etil) -3-(4-((4-metilbencil) sulfonil) fenil) urea

H0965		(S)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)-N-fenilbencenosulfonamida
H0966		(S)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)-N-(p-tolil)bencenosulfonamida
H0967		(S)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-metilpropil)fenil)bencenosulfonamida
H0968		N-(4-(2-amino-2-metilpropil)fenil)-4-(3-(2,3-diclorobencil)ureido)bencenosulfonamida
H0969		(S)-1-(4-((4-(2-amino-2-metilpropil)bencil)sulfonyl)fenil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)urea
H0971		(S)-N-(4-(2-amino-2-metilpropil)fenil)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)

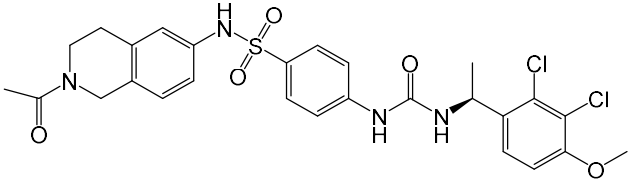
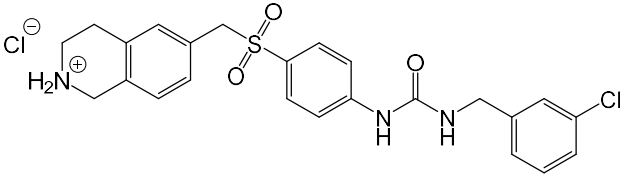
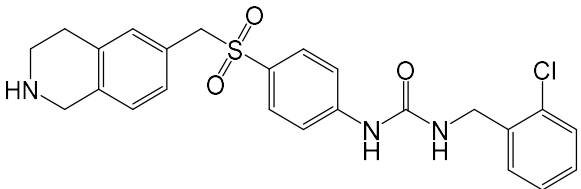
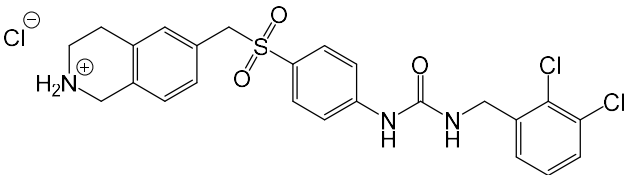
		)-N- metilbencenosulfonamida
H0975		N-(4-(2-amino-2-metilpropil)fenil)-4-(3-(2-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)propan-2-il)ureido)bencenosulfonamida
H0981		1-(2,3-diclorobencil)-3-(4-((4-(2-(dimetilamino)-2-metilpropil)bencil)sulfonyl)fenil)urea
H0990		(S)-4-(3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)ureido)-N-(1H-indol-5-il)bencenosulfonamida
H0991		(S)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)-N-(1H-indol-5-il)bencenosulfonamida
H0993		N-(4-(2-amino-2-metilpropil)fenil)-4-(3-bencilureido)bencenosulfonamida

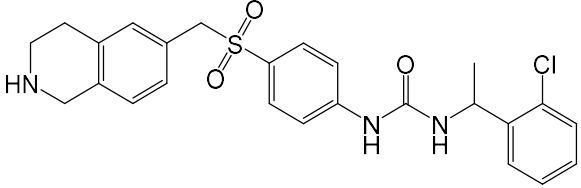
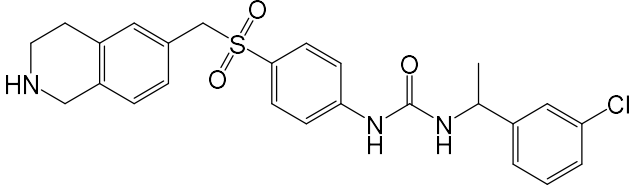
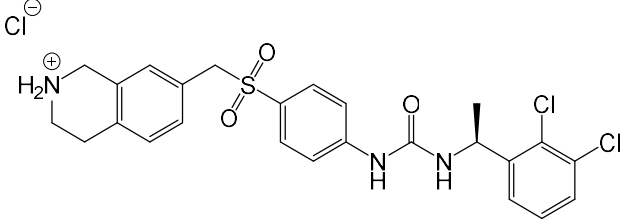
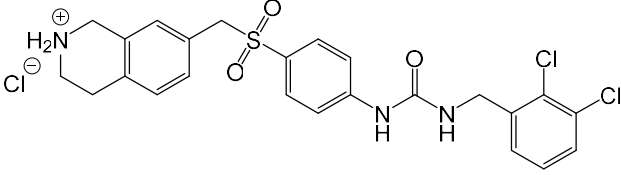
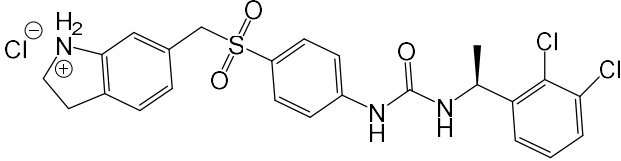
H0994		N-(4-(2-amino-2-metilpropil)fenil)-4-(3-etilureido)bencenosulfonamida
H0995		4-(3-(2,3-diclorobencil)ureido)-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-metilpropil)fenil)bencenosulfonamida
H0996		1-(4-((4-(2-amino-2-metilpropil)bencil)sulfonyl)fenil)-3-(2,3-diclorobencil)urea
H0997		(S)-4-(3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il)fenil)etil)ureido)-N-(1H-indol-5-il)bencenosulfonamida
H1003		(S)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)bencenosulfonamida
H1004		(S)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)-N-(1,2,3,4-tetrahidroisiquinolin-6-il)bencenosulfonamida

		il) bencenosulfonamida
H1005		(S)-4-(3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)ureido)-N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il) bencenosulfonamida
H1006		(S)-4-(3-(1-(2,3-dicloro-4-(pirazin-2-il) fenil)etil)ureido)-N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il) bencenosulfonamida
H1008		(S)-4-(3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)ureido)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il) bencenosulfonamida
H1009		4-(3-bencilureido)-N-(4-(2-(dimetilamino)-2-metilpropil) fenil) bencenosulfonamida
H1010		(S)-1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((4-(2-(dimetilamino)-2-metilpropil)encil)sulfo

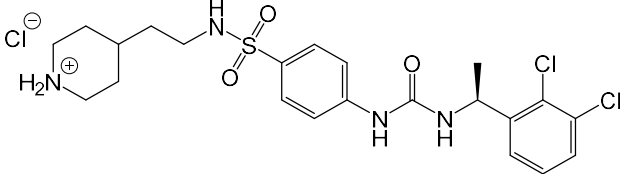
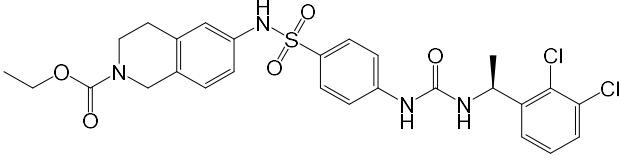
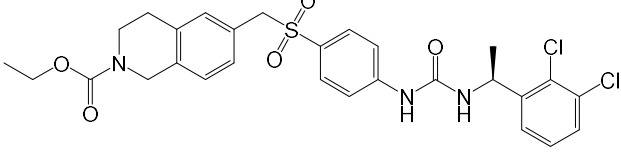
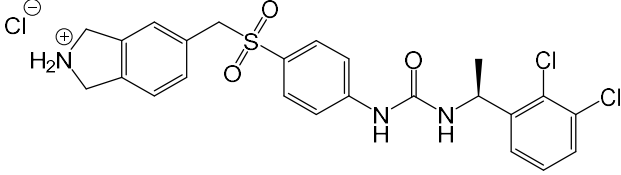
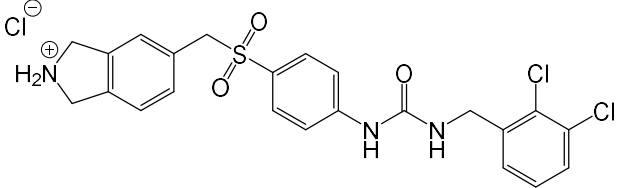
		nil) fenil) urea
H1017		(S)-4-(3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)ureido)-N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)benzenosulfonamida
H1018		(S)-4-(3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)ureido)-N-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)benzenosulfonamida
H1024		(S)-1-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonyl)fenil)urea
H1025		(S)-1-(4-((2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonyl)fenil)-3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)urea

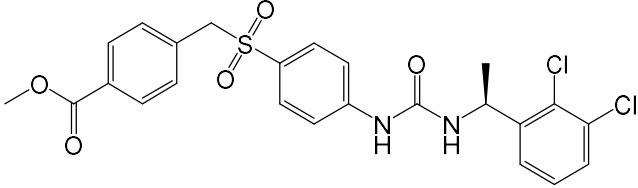
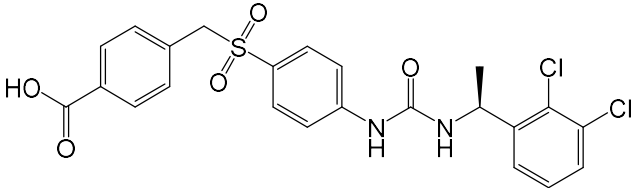
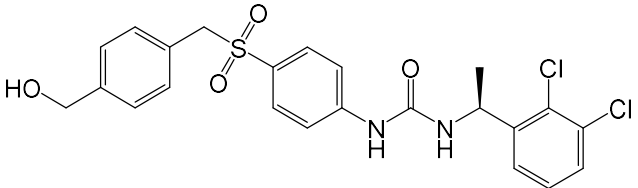
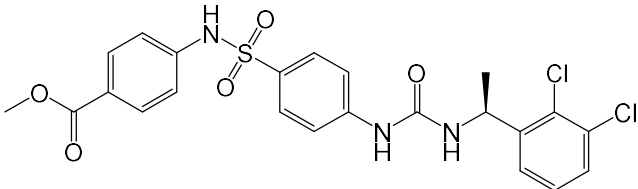
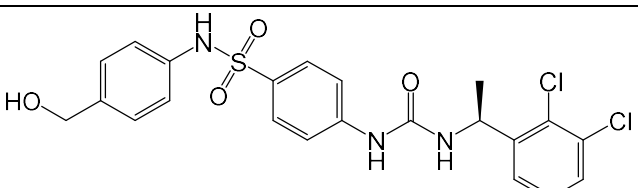
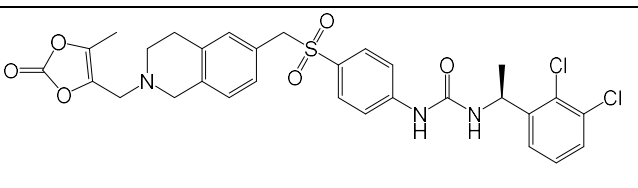
H1026		(S)-1-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-((2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonyl)fenil)urea
H1027		(S)-1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonyl)fenil)urea
H1028		(S)-1-(1-feniletil)-3-(4-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonyl)fenil)urea
H1029		1-bencil-3-(4-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonyl)fenil)urea
H1033		(S)-4-(3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)ureido)-N-(2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonyl)fenil)urea

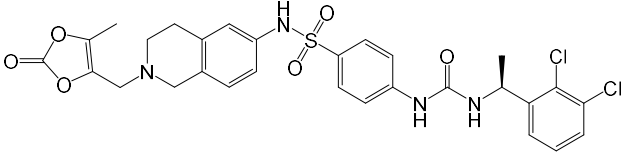
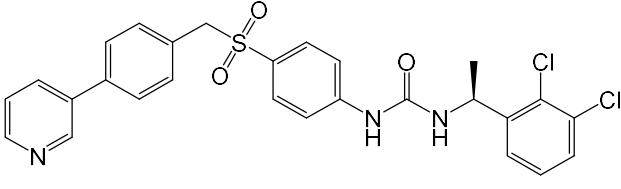
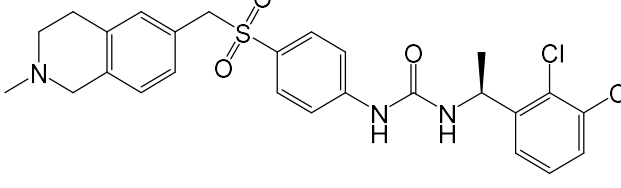
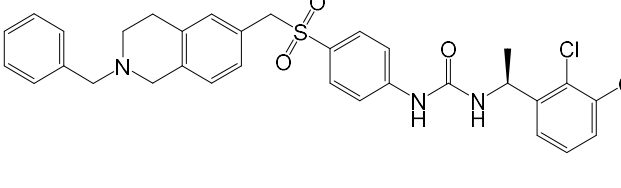
		1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)bencenosulfonamida
H1034		(S)-N-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(3-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)ureido)bencenosulfonamida
H1038		1-(3-clorobencil)-3-(4-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonyl)fenil)urea
H1039		1-(2-clorobencil)-3-(4-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonyl)fenil)urea
H1040		1-(2,3-diclorobencil)-3-(4-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonyl)fenil)urea

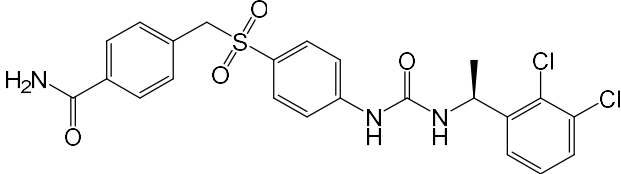
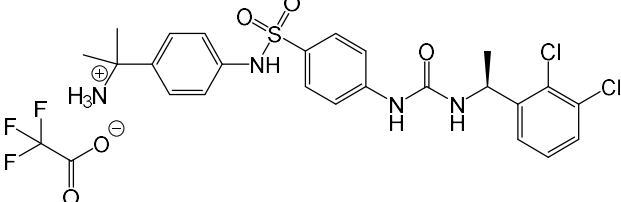
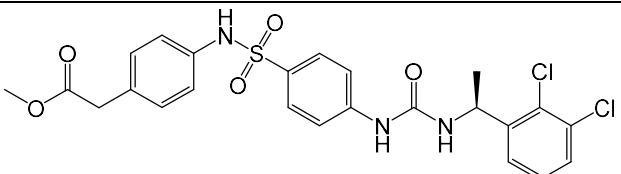
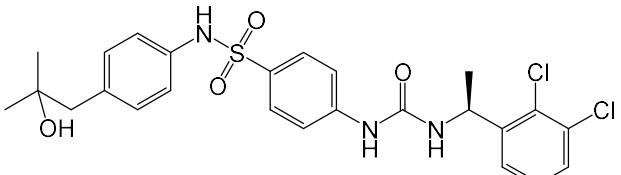
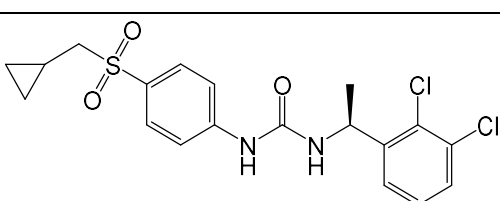
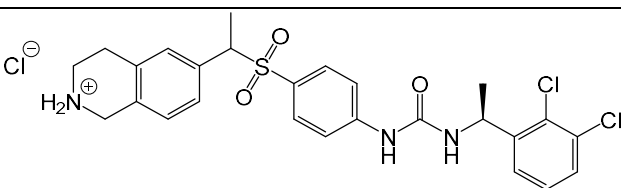
H1041		1-((1-(2-chlorophenyl)ethyl)amino)-4-((4-(6,7,8,9-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1042		1-((1-(3-chlorophenyl)ethyl)amino)-4-((4-(6,7,8,9-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1043		(S)-1-((1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)amino)-4-((4-(6,7,8,9-tetrahydroisoquinolin-7-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1044		1-((2,3-dichlorobenzyl)amino)-4-((4-(6,7,8,9-tetrahydroisoquinolin-7-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1045		(S)-1-((1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)amino)-4-((4-(6,7,8,9-tetrahydroisoquinolin-7-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

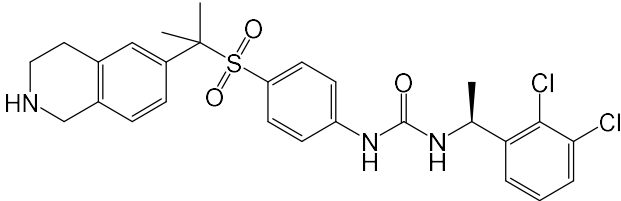
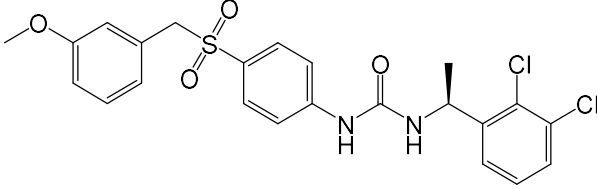
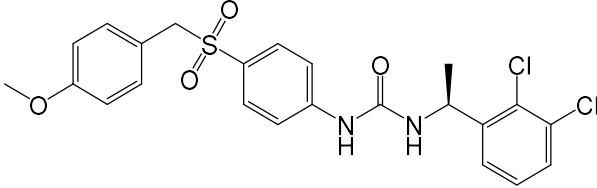
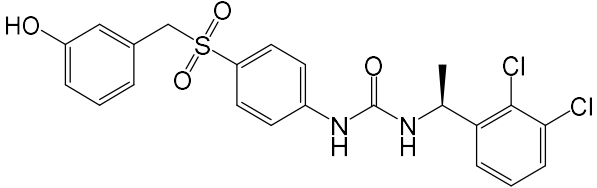
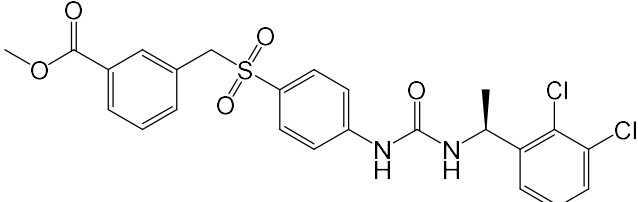
		rea
H1046		1-(2,3-diclorobencil)-3-(4-((indolin-6-ilmetil) sulfonil) fenil) urea
H1047		(S)-1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((indolin-5-ilmetil) sulfonil) fenil) urea
H1048		1-(2,3-diclorobencil)-3-(4-((indolin-5-ilmetil) sulfonil) fenil) urea
H1049		(S)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)-N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) bencenosulfonamida
H1050		(S)-N-(4-(aminometil) fenil)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido) bencenosulfonamida
H1051		(S)-1-(4-((4-(aminometil) bencil) sulfonil) fenil)-3-(1-(2,3-

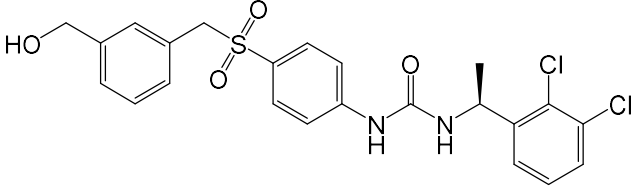
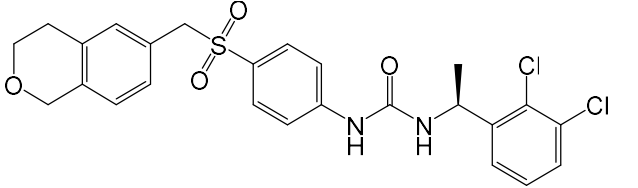
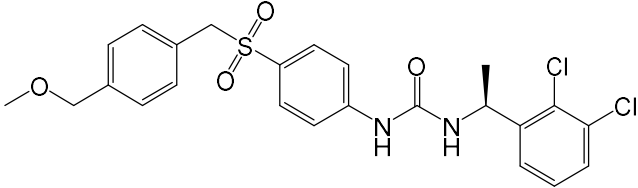
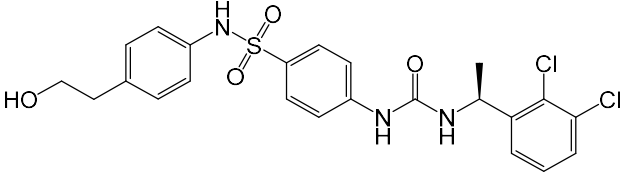
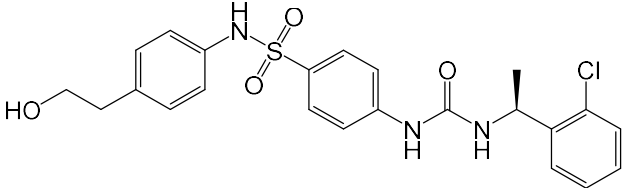
		diclorofenil)etil)urea
H1052		(S)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)-N-(2-(piperidin-4-il)etil)bencenosulfonamida
H1054		(S)-6-((4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)fenil)sulfonamido)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato etílico
H1055		(S)-6-(((4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)fenil)sulfonyl)methyl)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato etílico
H1056		(S)-1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((isoindolin-5-ilmetil)sulfonyl)fenil)urea
H1057		1-(2,3-diclorobencil)-3-(4-((isoindolin-5-ilmetil)sulfonyl)fenil)urea

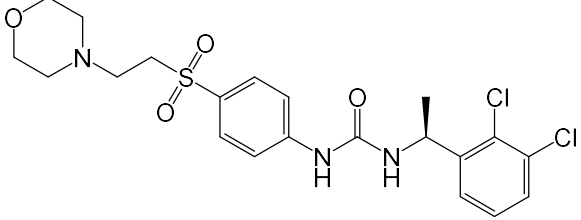
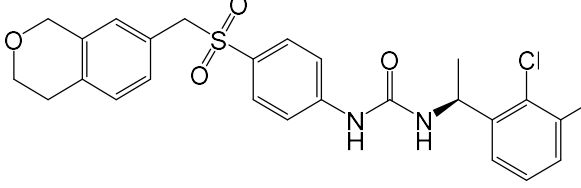
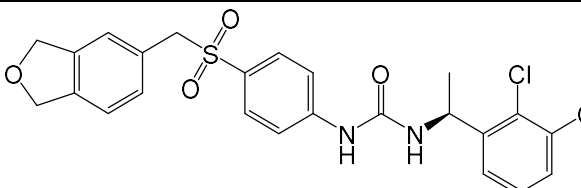
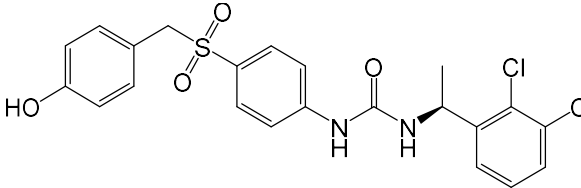
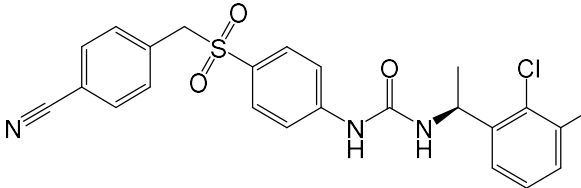
H1058		(S)-4-(((4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)fenil)sulfonyl)metil)benzoato metílico
H1059		Ácido (S)-4-(((4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)fenil)sulfonyl)metil)benzoico
H1060		(S)-1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((4-(hidroximetil)bencil)sulfonyl)fenil)urea
H1061		(S)-4-(((4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)fenil)sulfonamido)benzoato metílico
H1062		(S)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)-N-(4-(hidroximetil)fenil)bencenosulfonamida
H1067		(S)-1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-(((2-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil)-

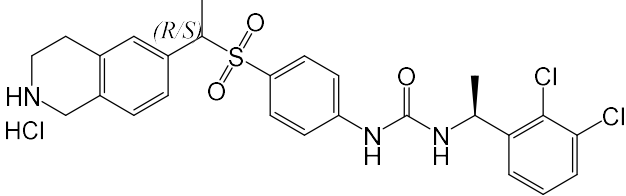
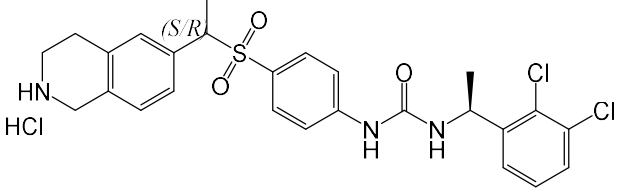
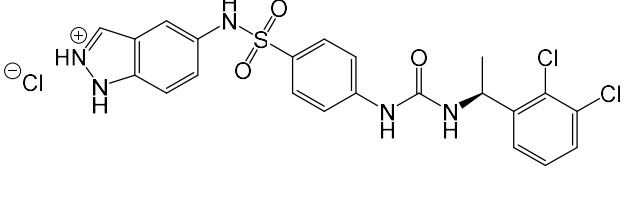
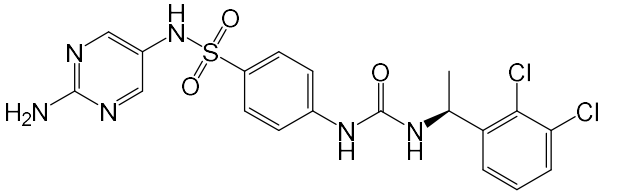
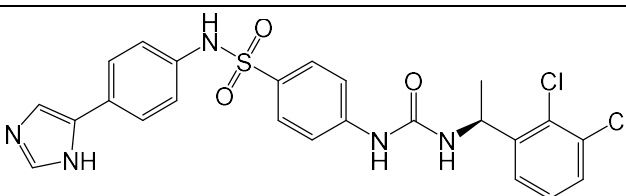
		1,2,3,4- tetrahydroisoquinolin-6-il)metil) sulfonil) fenil) urea
H1068		(S)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)-N-(2-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)bencenosulfonamida
H1070		(S)-1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((4-(piridin-3-il)bencil)sulfonil)fenil)urea
H1071		(S)-1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-(((2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1072		(S)-1-(4-(((2-bencil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)fenil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)urea

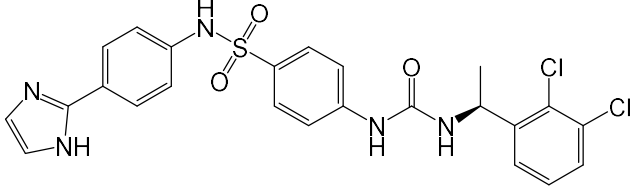
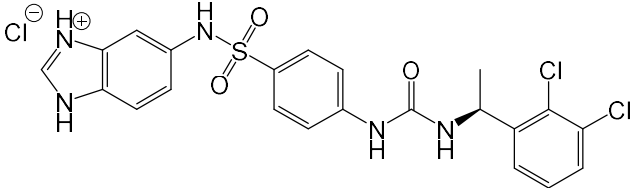
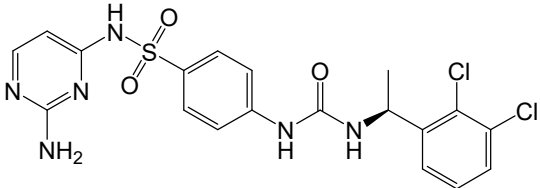
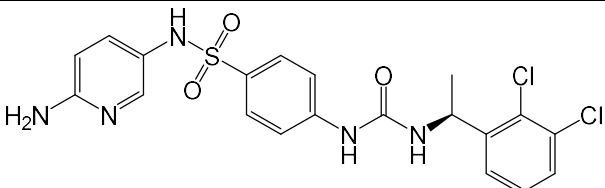
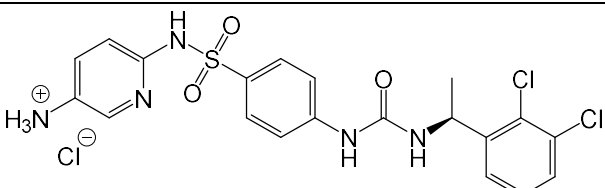
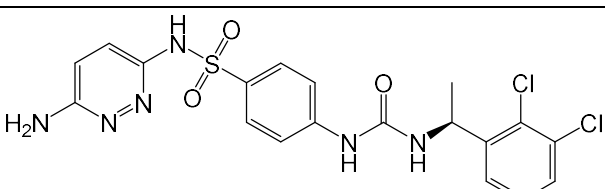
		diclorofenil)etil)urea
H1073		(S)-4-(((4-(3-(1-(2,3-dichlorofenil)etil)ureido)fenil)sulfonyl)metil)benzamida
H1074		(S)-N-(4-(2-aminopropan-2-il)fenil)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)bencenosulfonamida
H1075		(S)-2-(4-(((4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)fenil)sulfonyl)amido)fenil)acetato metílico
H1076		(S)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)-N-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenil)bencenosulfonamida
H1078		(S)-1-(4-(((ciclopropilmetil)sulfonyl)fenil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)urea
H1080		1-((S)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-

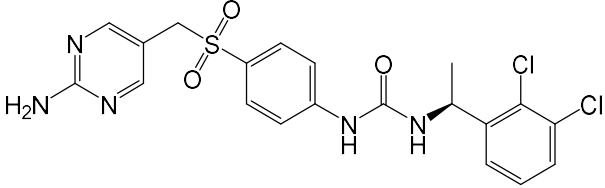
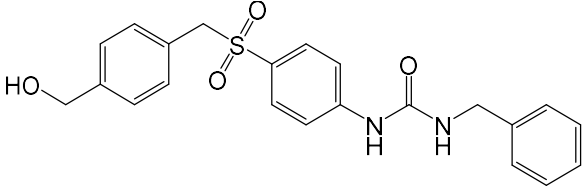
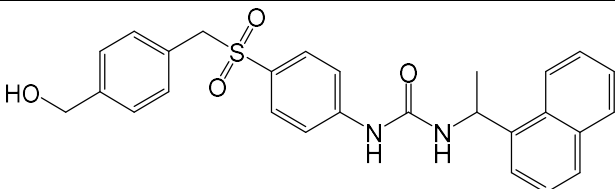
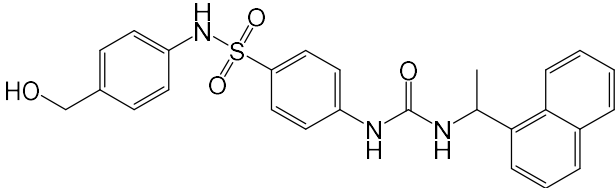
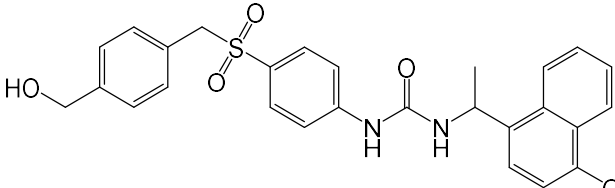
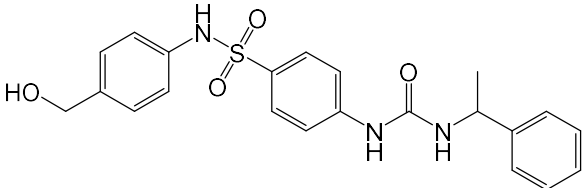
		il)etil) sulfonil) fenil) u rea
H1081		(S)-1-((2,3- diclorofenil)etil)-3-(4- ((2-(1,2,3,4- tetrahidroisoquinolin-6- il)propan-2- il) sulfonil) fenil) urea
H1082		(S)-1-((2,3- diclorofenil)etil)-3-(4- ((3- metoxibencil) sulfonil) fe nil) urea
H1083		(S)-1-((2,3- diclorofenil)etil)-3-(4- ((4- metoxibencil) sulfonil) fe nil) urea
H1084		(S)-1-((2,3- diclorofenil)etil)-3-(4- ((3- hidroxibencil) sulfonil) f enil) urea
H1087		(S)-3-(((4-(3-(1-(2,3- diclorofenil)etil)ureido) fenil) sulfonil)metil) be nzoato metílico

H1088		(S)-1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((3-(hidroximetil)bencil)sulfonyl)fenil)urea
H1092		(S)-1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((isocroman-6-ilmetil)sulfonyl)fenil)urea
H1093		(S)-1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((4-(metoximetil)bencil)sulfonyl)fenil)urea
H1094		(S)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)-N-(4-(2-hidroxietil)fenil)bencenosulfonamida
H1095		(S)-4-(3-(1-(2-clorofenil)etil)ureido)-N-(4-(2-hidroxietil)fenil)bencenosulfonamida

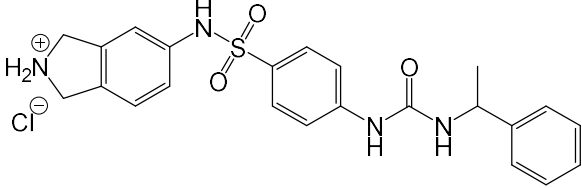
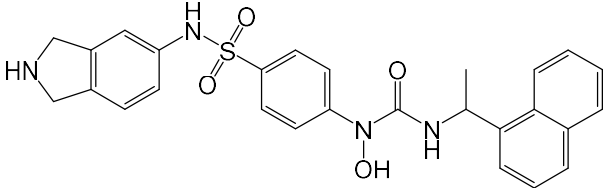
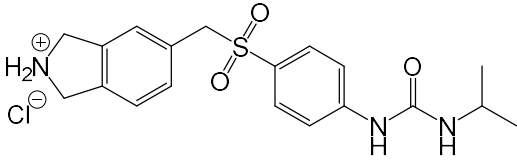
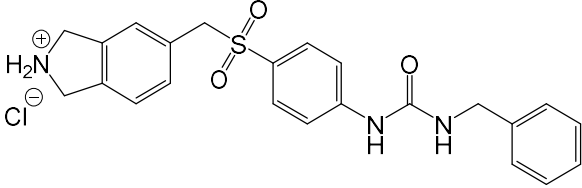
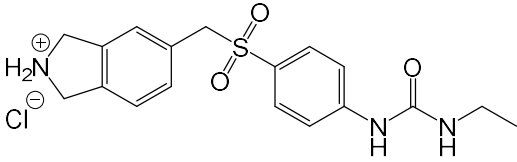
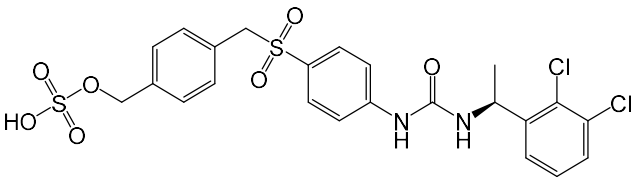
H1096		(S)-1-((2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((2-morfolinoetil)sulfonyl)fenil)urea
H1097		(S)-1-((2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((isocroman-7-ilmetil)sulfonyl)fenil)urea
H1098		(S)-1-((2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-(((1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)metil)sulfonyl)fenil)urea
H1099		(S)-1-((2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-(4-hidroxibencil)sulfonyl)fenil)urea
H1101		(S)-1-((4-((4-cianobencil)sulfonyl)fenil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)urea

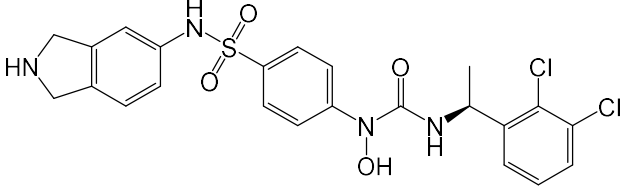
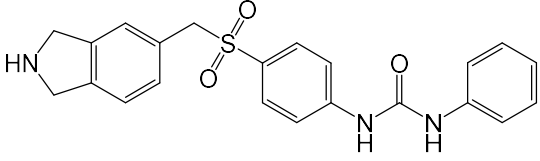
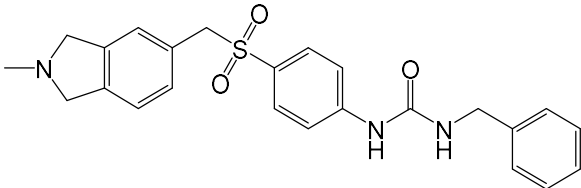
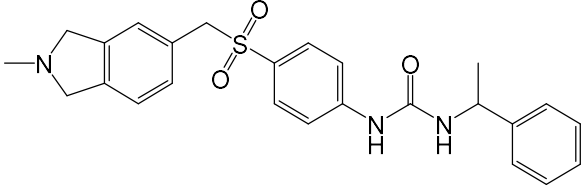
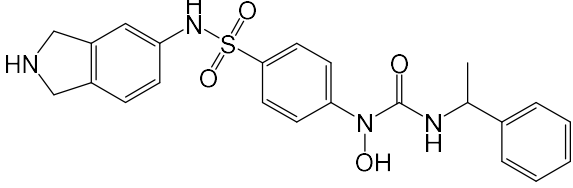
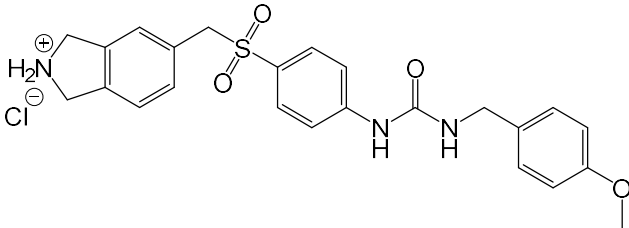
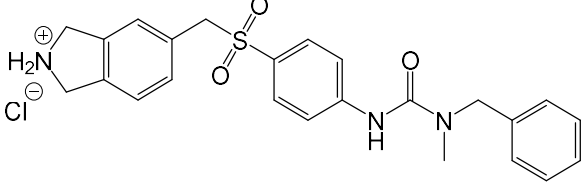
H1102		Clorhidrato de 1-((S)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etil)sulfonil)fenil)urea
H1103		Clorhidrato de 1-((S)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etil)sulfonil)fenil)urea
H1106		(S)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)-N-(1H-indazol-5-il)bencenosulfonamida
H1108		(S)-N-(2-aminopirimidin-5-il)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)bencenosulfonamida
H1109		(S)-N-(4-(1H-imidazol-5-il)fenil)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)bencenosulfonamida

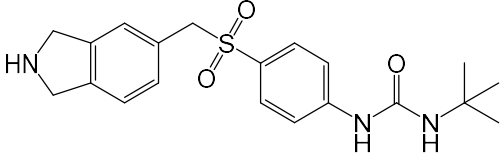
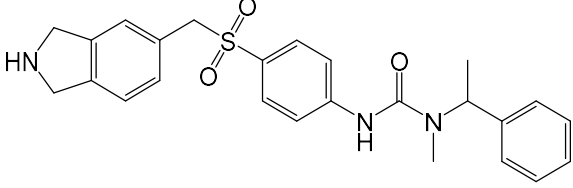
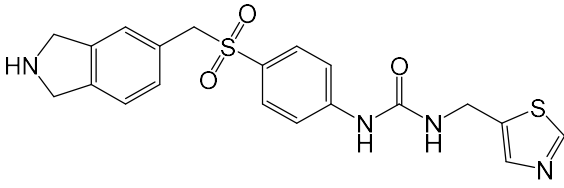
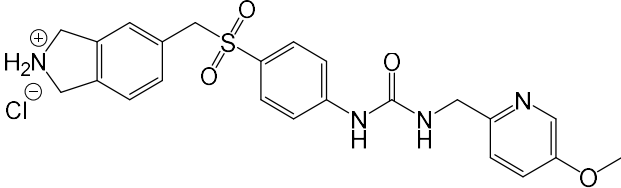
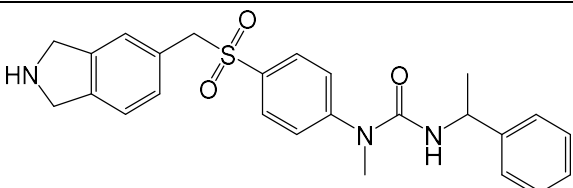
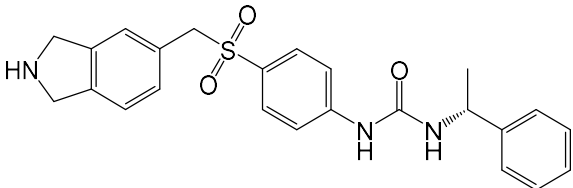
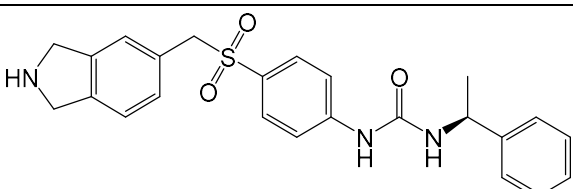
H1110		(S)-N-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)benzenosulfonamida
H1111		(S)-N-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)benzenosulfonamida
H1125		(S)-N-(2-aminopirimidin-4-il)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)benzenosulfonamida
H1126		(S)-N-(6-aminopiridin-3-il)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)benzenosulfonamida
H1127		(S)-N-(5-aminopiridin-2-il)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)benzenosulfonamida
H1129		(S)-N-(6-aminopiridazin-3-il)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)benzenosulfonamida

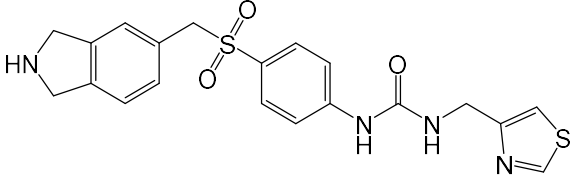
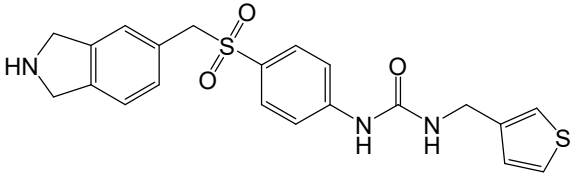
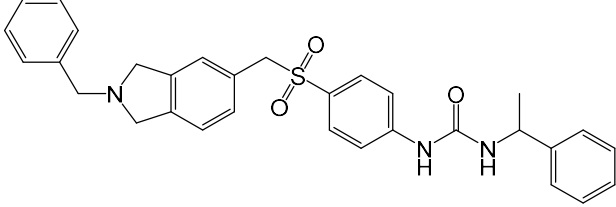
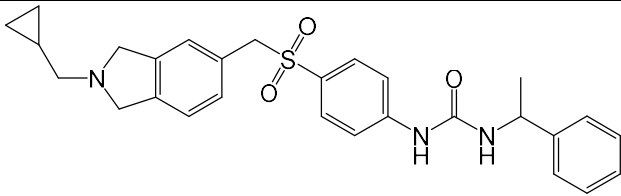
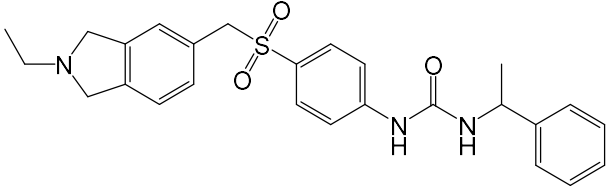
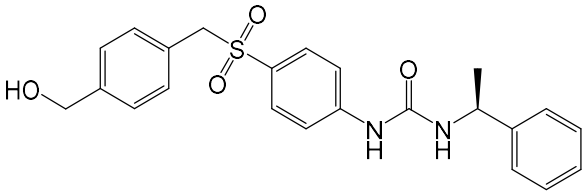
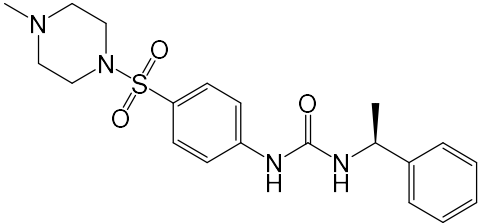
H1130		(S)-1-(4-((2-aminopirimidin-5-il)metil) sulfonil) fenil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)urea
H1131		1-bencil-3-(4-((4-(hidroximetil)bencil) sulfonil) fenil)urea
H1132		1-(4-((4-(hidroximetil)bencil) sulfonil) fenil)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea
H1133		N-(4-(hidroximetil) fenil)-4-(3-(1-(naftalen-1-il)etil)ureido)bencenosulfonamida
H1140		1-(4-((4-(hidroximetil)bencil) sulfonil) fenil)-3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)urea
H1141		N-(4-(hidroximetil) fenil)-4-(3-(1-feniletil)ureido)benceno

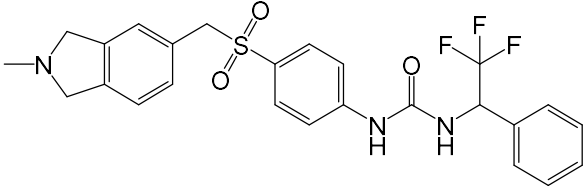
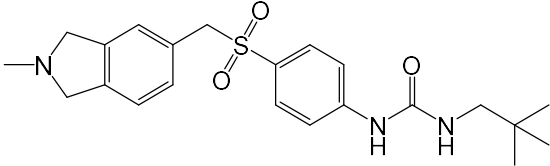
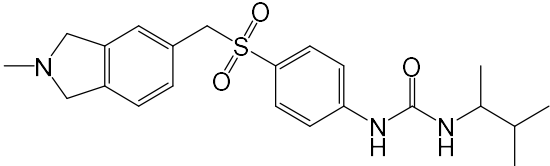
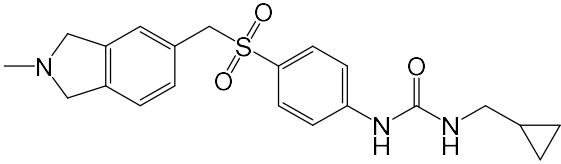
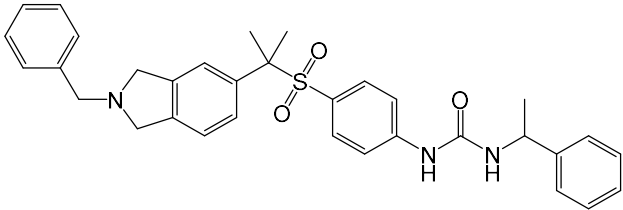
		sulfonamida
H1142		(S)-1-(4-(((1H-indol-5-yl)methyl)sulfonyl)fenil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)urea
H1145		N-(4-(hidroximetil)fenil)-4-(3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)ureido)bencenosulfonamida
H1148		1-(4-(((isoindolin-5-il)methyl)sulfonyl)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1149		1-(4-(((isoindolin-5-il)methyl)sulfonyl)fenil)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea
H1154		1-(4-(((isoindolin-5-il)methyl)sulfonyl)fenil)-3-(1-(4-metoxinaftalen-1-il)etil)urea
H1155		N-(isoindolin-5-il)-4-(3-(1-(naftalen-1-il)etil)ureido)bencenosulfonamida

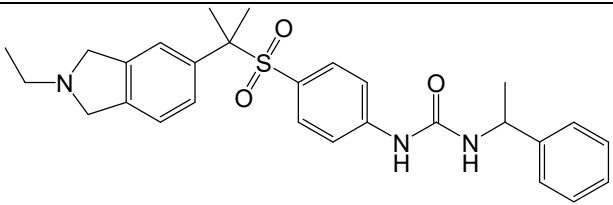
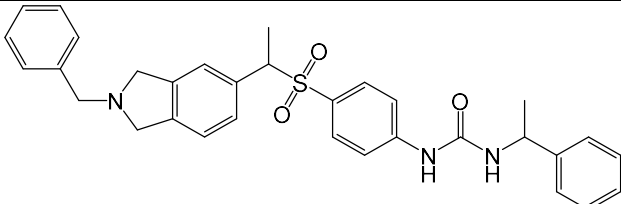
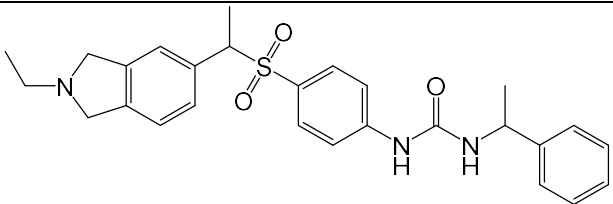
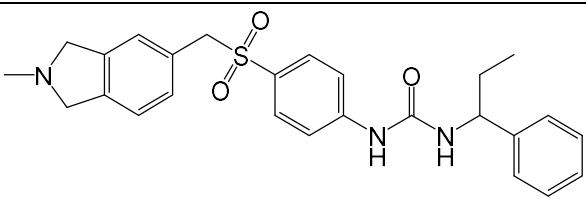
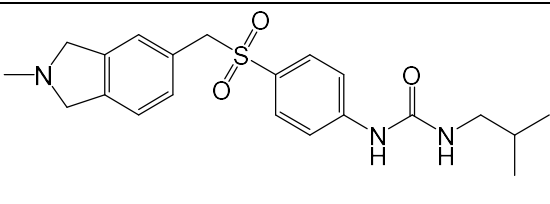
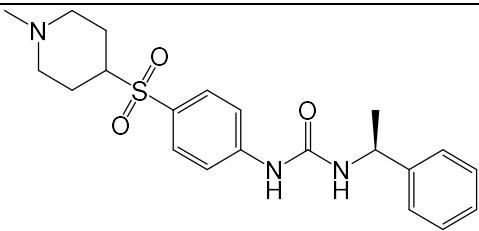
H1156		N-(isoindolin-5-il)-4-(3-(1-feniletíl)ureido)benceno sulfonamida
H1166		4-(1-hidroxi-3-(1-(naftalen-1-il)etil)ureido)-N-(isoindolin-5-il)bencenosulfonamida
H1178		1-(4-((isoindolin-5-ilmetil)sulfonil)fenil)-3-isopropilurea
H1179		1-bencil-3-(4-((isoindolin-5-ilmetil)sulfonil)fenil)urea
H1180		1-etil-3-(4-((isoindolin-5-ilmetil)sulfonil)fenil)urea
H1181		Sulfato de hidrógeno (S)-4-(((4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)fenil)sulfonil)metil)benzénico

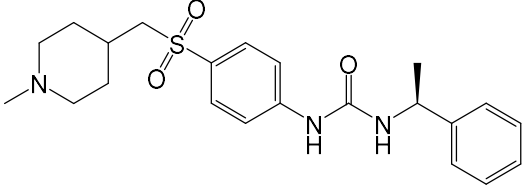
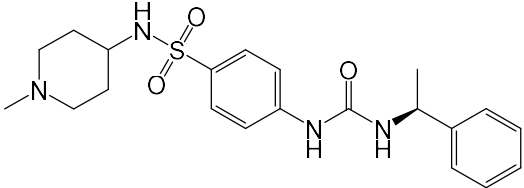
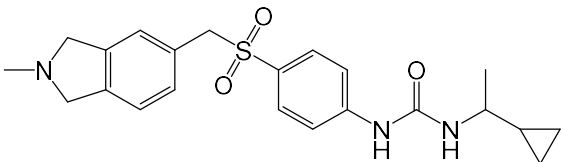
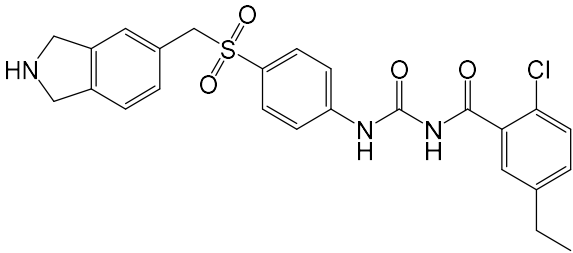
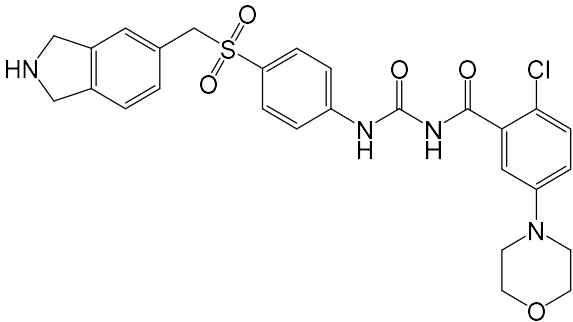
H1188		(S)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-hidroxiureido)-N-(isoindolin-5-il)benzenosulfonamida
H1190		1-(4-((isoindolin-5-ilmetil)sulfonyl)fenil)-3-fenilurea
H1193		1-bencil-3-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)urea
H1194		1-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1199		4-(1-hidroxi-3-(1-feniletil)ureido)-N-(isoindolin-5-il)benzenosulfonamida
H1203		1-(4-((isoindolin-5-ilmetil)sulfonyl)fenil)-3-(4-metoxibencil)urea
H1204		1-bencil-3-(4-((isoindolin-5-ilmetil)sulfonyl)fenil)-

		1-metilurea
H1205		1-(terc-butil)-3-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil) fenil) urea
H1206		3-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil) fenil)-1-metil-1-(1-feniletil) urea
H1208		1-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil) fenil)-3-(tiazol-5-ilmetil) urea
H1212		1-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil) fenil)-3-((5-metoxipiridin-2-il)metil) urea
H1213		1-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil) fenil)-1-metil-3-(1-feniletil) urea
H1214		(R)-1-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil) fenil)-3-(1-feniletil) urea
H1215		(S)-1-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil) fenil)-3-(1-feniletil) urea

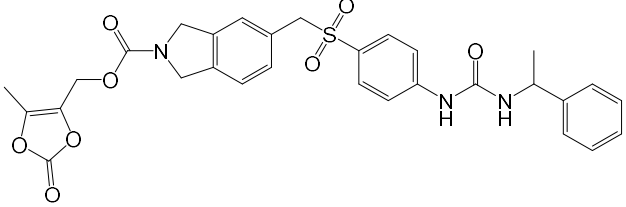
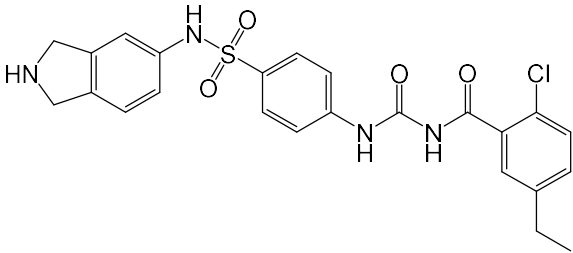
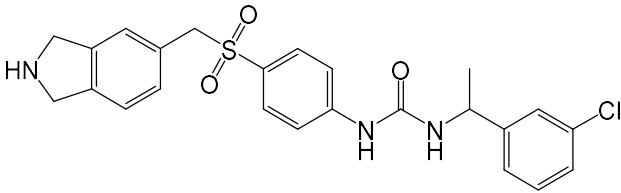
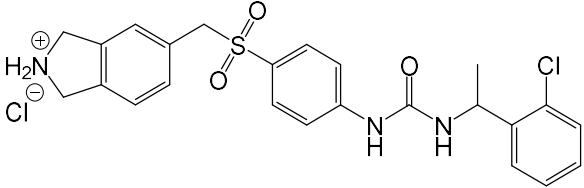
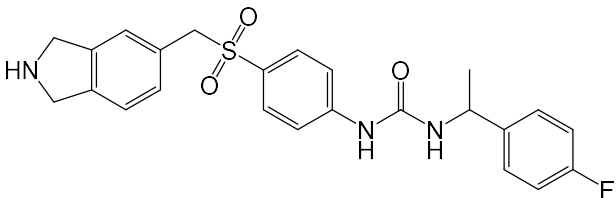
H1216		1-(4-((isoindolin-5- ilmetil) sulfonil) fenil) - 3-(tiazol-4-ilmetil) urea
H1217		1-(4-((isoindolin-5- ilmetil) sulfonil) fenil) - 3-(tiofen-3-ilmetil) urea
H1219		1-(4-((2- bencilisoindolin-5- il)metil) sulfonil) fenil) -3-(1-feniletil) urea
H1220		1-(4-((2- (ciclopropilmetil) isoind olin-5- il)metil) sulfonil) fenil) -3-(1-feniletil) urea
H1221		1-(4-((2- etilisoindolin-5- il)metil) sulfonil) fenil) -3-(1-feniletil) urea
H1222		(S) -1-(4-((4- (hidroximetil) bencil) sul fonil) fenil) -3-(1- feniletil) urea
H1225		(S) -1-(4-((4- metilpiperazin-1- il) sulfonil) fenil) -3-(1-

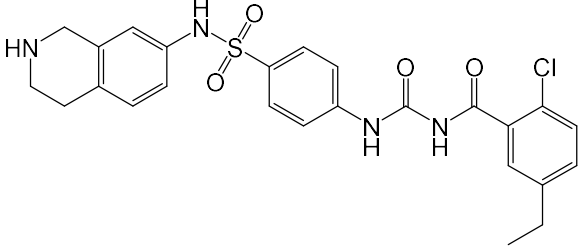
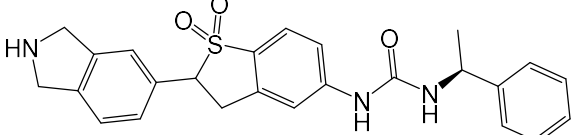
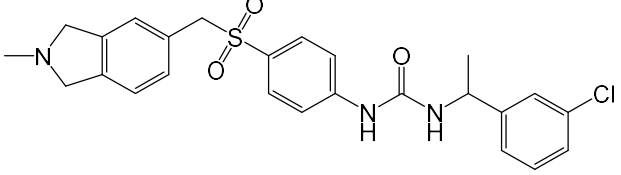
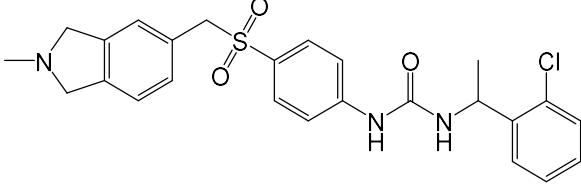
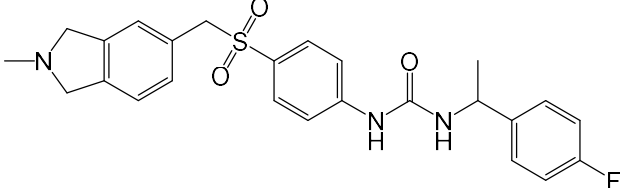
		feniletil)urea
H1227		1-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)-3-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)urea
H1228		1-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)-3-neopentilurea
H1229		1-(3-metilbutan-2-il)-3-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)urea
H1230		1-(ciclopropilmetil)-3-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)urea
H1231		1-(4-((2-(2-bencilisoindolin-5-il)propan-2-il)sulfonyl)fenil)-3-(1-feniletil)urea

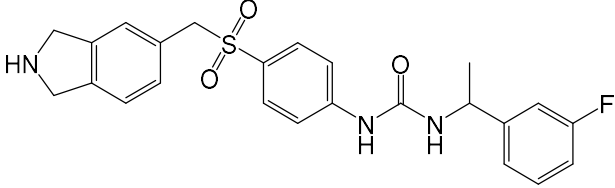
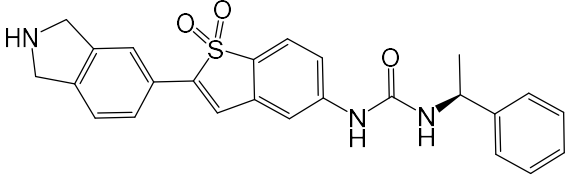
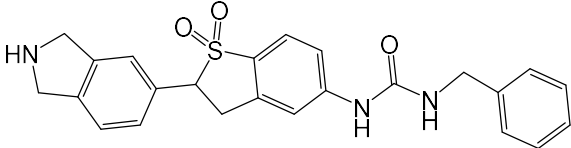
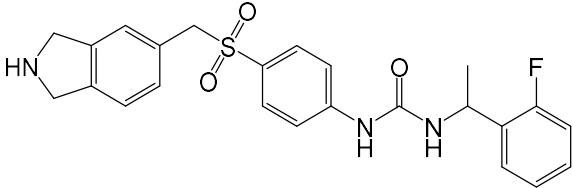
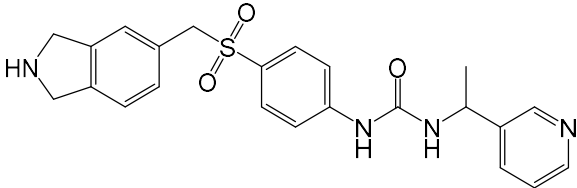
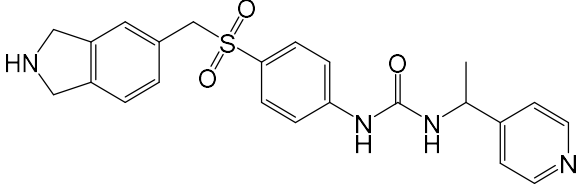
H1232		1-(4-((2-(2-ethylisoindolin-5-yl)propan-2-yl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1233		1-(4-((1-(2-benzylisoindolin-5-yl)ethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1234		1-(4-((1-(2-ethylisoindolin-5-yl)ethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1235		1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylpropyl)urea
H1236		1-isobutyl-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1237		(S)-1-(4-((1-(1-methylpiperidin-4-yl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea

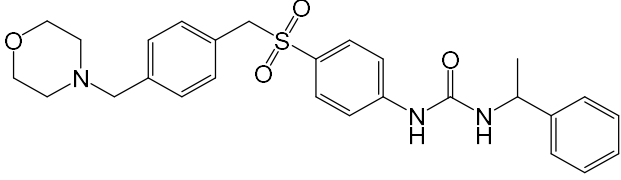
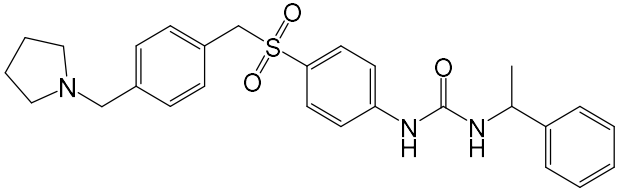
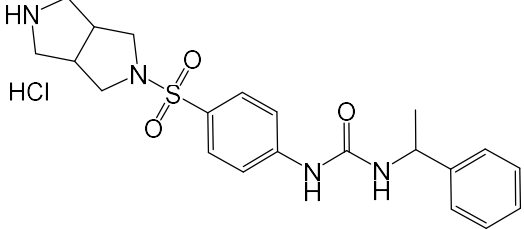
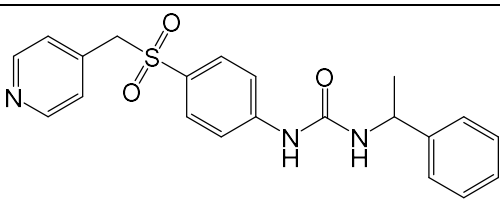
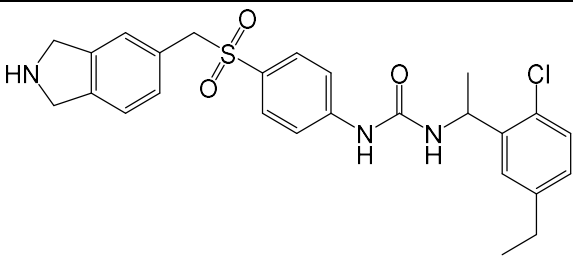
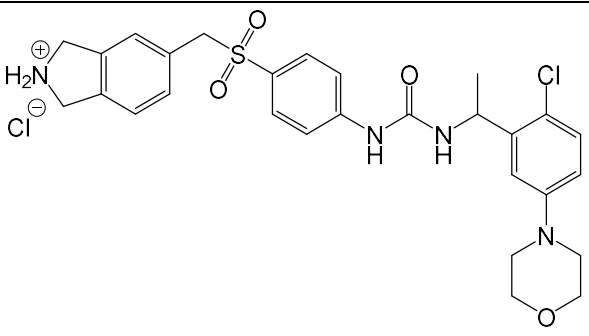
H1238		(S)-1-(4-(((1-metilpiperidin-4-il)metil) sulfonil) fenil)-3-(1-feniletil) urea
H1239		(S)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(3-(1-feniletil) ureido) benceno sulfonamida
H1244		1-(1-ciclopropiletil)-3-(4-(((2-metilisoindolin-5-il)metil) sulfonil) fenil) urea
H1248		2-cloro-5-etil-N-((4-(((isoindolin-5-il)metil) sulfonil) fenil) carbamoil) benzamida
H1249		2-cloro-N-((4-(((isoindolin-5-il)metil) sulfonil) fenil) carbamoil)-5-morfolinobenzamida

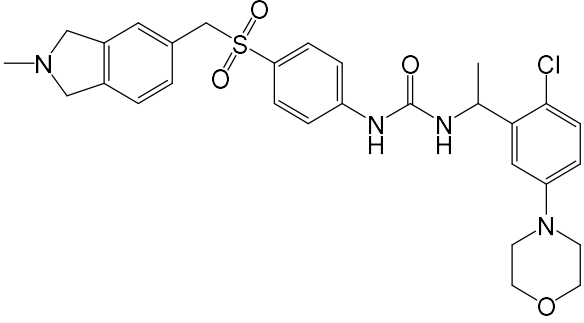
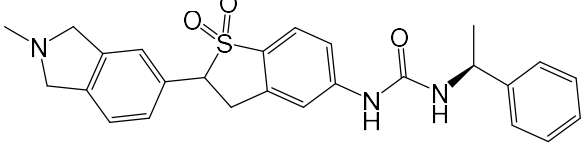
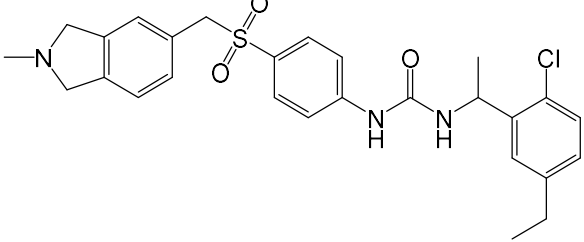
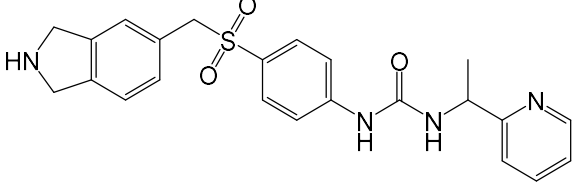
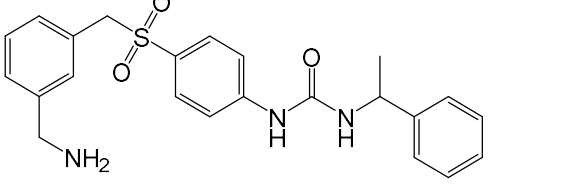
H1250		2-cloro-N-((4-(N-(isoindolin-5-yl)sulfamoil)fenil)carbamoil)-5-morfolinobenzamida
H1251		2-cloro-5-etoxi-N-((4-((isoindolin-5-ilmetil)sulfonil)fenil)carbamoil)benzamida
H1252		2-cloro-5-etoxi-N-((4-(N-(isoindolin-5-il)sulfamoil)fenil)carbamoil)benzamida
H1253		N-((4-((4-(2-amino-2-metilpropil)bencil)sulfonil)fenil)carbamoil)-2-cloro-5-etilbenzamida
H1254		N-((4-(N-(4-(2-amino-2-metilpropil)fenil)sulfamoil)fenil)carbamoil)-2-cloro-5-etilbenzamida
H1255		2-cloro-5-etil-N-((4-((4-(hidroximetil)bencil)sulfonil)fenil)carbamoil)benzamida

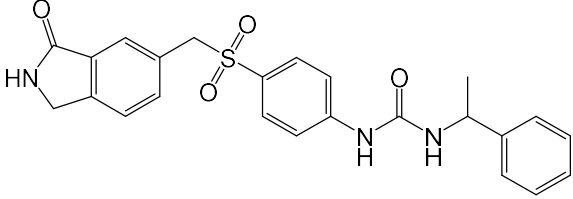
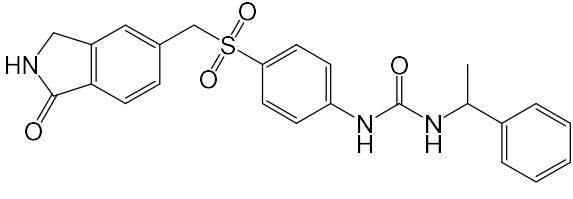
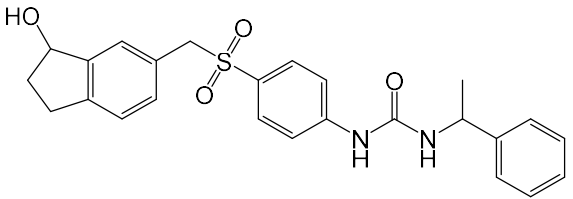
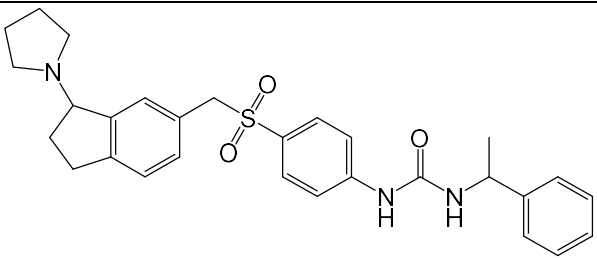
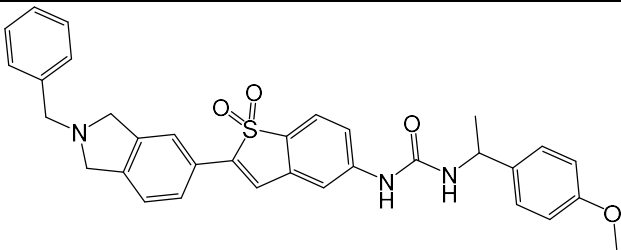
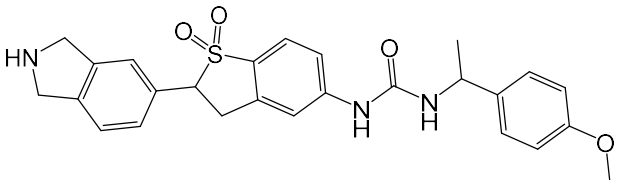
H1256		5-(((4-(3-(1-feniletil)ureido)fenil)sulfonil)metil)isoindolin-2-carboxilato (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metílico
H1259		2-cloro-5-etil-N-((4-(N-(isoindolin-5-il)sulfamoil)fenil)carbamoil)benzamida
H1260		1-(1-(3-clorofenil)etil)-3-(4-((isoindolin-5-ilmetil)sulfonil)fenil)urea
H1261		1-(1-(2-clorofenil)etil)-3-(4-((isoindolin-5-ilmetil)sulfonil)fenil)urea
H1262		1-(1-(4-fluorofenil)etil)-3-(4-((isoindolin-5-ilmetil)sulfonil)fenil)urea

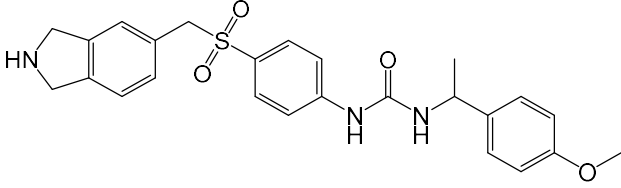
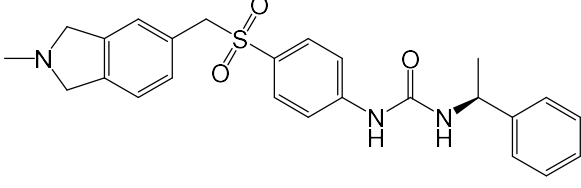
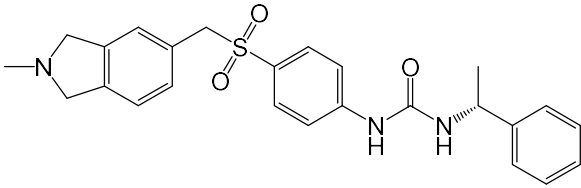
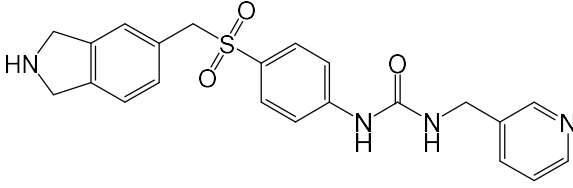
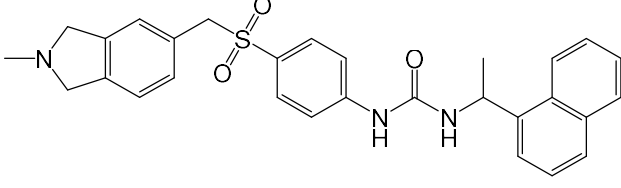
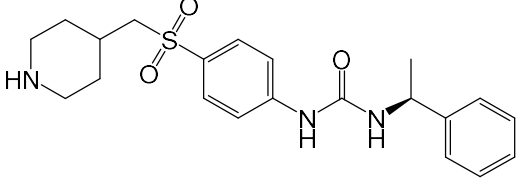
H1263		2-cloro-5-etil-N-((4-(N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) sulfamoil) fenil) carba moil) benzamida
H1264		1-(2-(isoindolin-5-il)-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-3-((S)-1-feniletil)urea
H1266		1-(1-(3-clorofenil)etil)-3-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)urea
H1267		1-(1-(2-clorofenil)etil)-3-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)urea
H1268		1-(1-(4-fluorofenil)etil)-3-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)urea

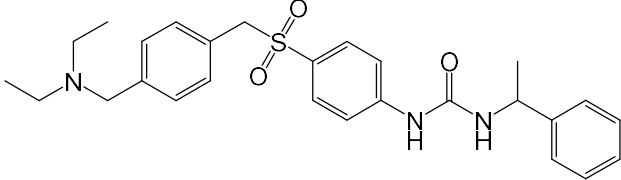
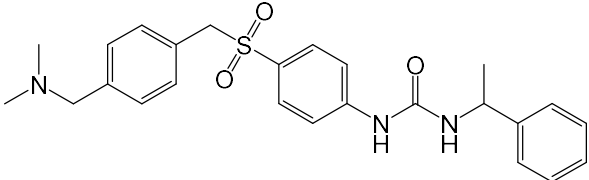
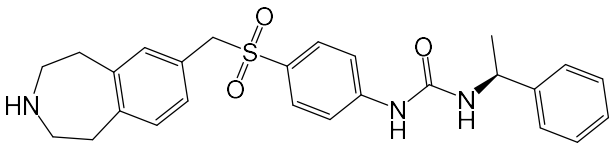
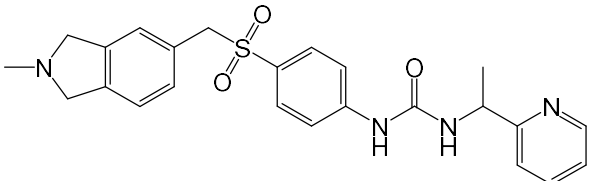
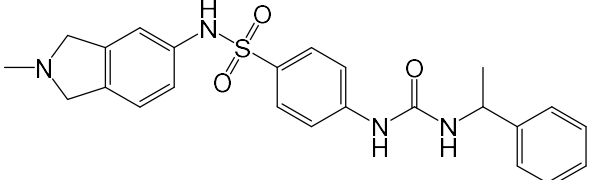
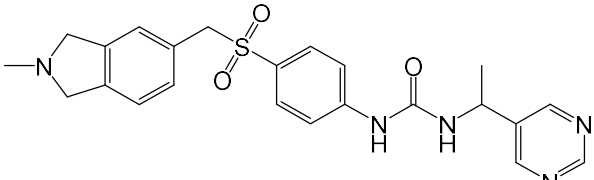
H1269		1-(1-(3-fluorofenil)etil)-3-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil) fenil) urea
H1270		(S)-1-(2-(isoindolin-5-il)-1,1-dioxidobenzo[b]tiofen-5-il)-3-(1-feniletil) urea
H1271		1-bencil-3-(2-(isoindolin-5-il)-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il) urea
H1272		1-(1-(2-fluorofenil)etil)-3-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil) fenil) urea
H1273		1-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil) fenil)-3-(1-(piridin-3-il)etil) urea
H1274		1-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil) fenil)-3-(1-(piridin-4-il)etil) urea

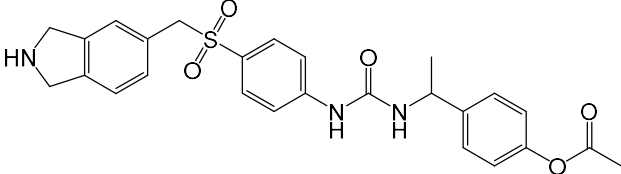
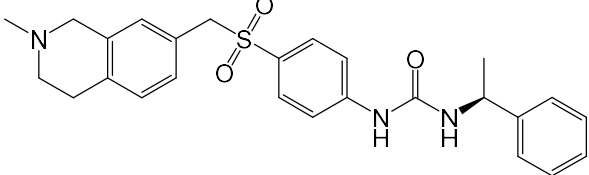
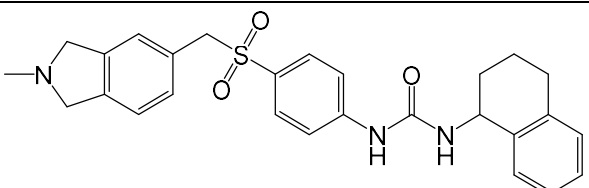
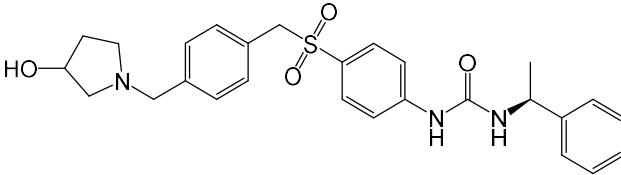
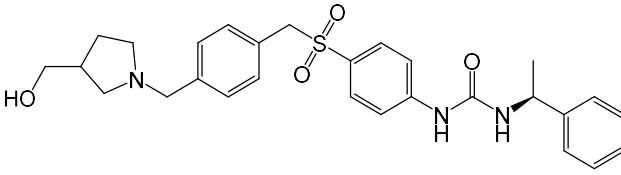
H1275		1-(4-((4-(morpholinomethyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1276		1-(1-phenylethyl)-3-(4-((4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1277		1-(4-((hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1280		1-(1-phenylethyl)-3-(4-((pyridin-4-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1281		1-(1-(2-chloro-5-ethylphenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1283		1-(1-(2-chloro-5-(morpholin-1-ylmethyl)phenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea

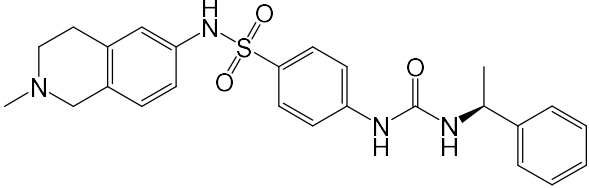
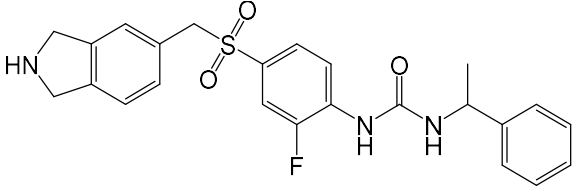
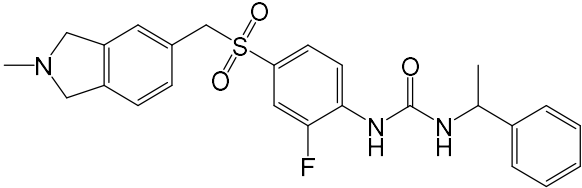
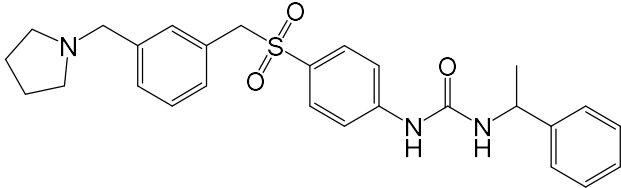
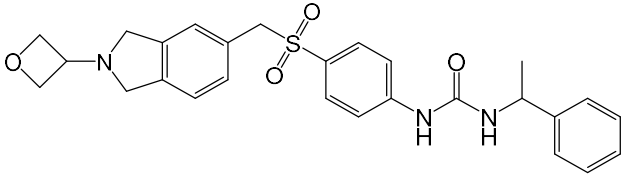
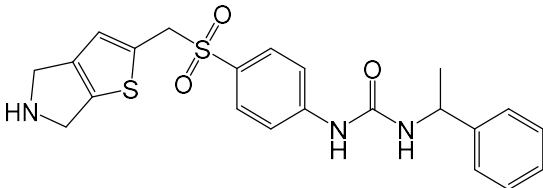
H1284		1-(1-(2-cloro-5-morfolinofenil)etil)-3-(4-(((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1285		1-(2-(2-metilisoindolin-5-il)-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-3-((S)-1-feniletil)urea
H1286		1-(1-(2-chloro-5-etilfenil)etil)-3-(4-(((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1289		1-(4-((isoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)-3-(1-(piridin-2-il)etil)urea
H1290		1-(4-((3-(aminometil)bencil)sulfonil)fenil)-3-(1-feniletil)urea

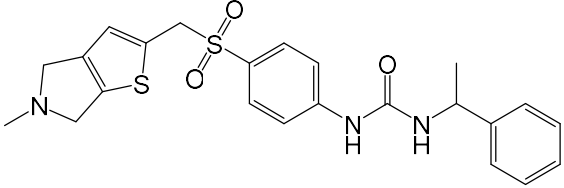
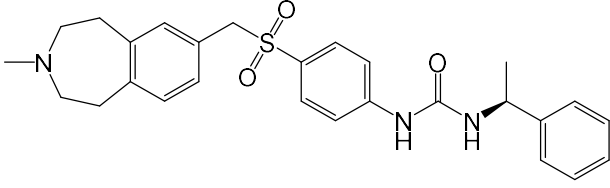
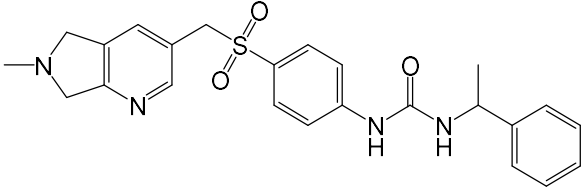
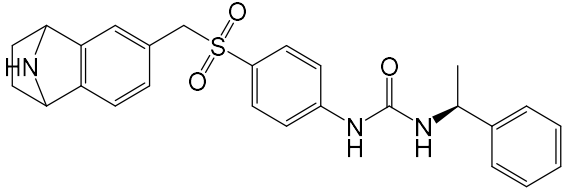
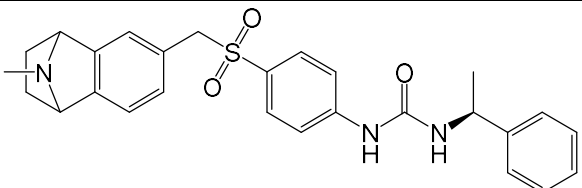
H1291		1-(4-(((3-oxoisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1292		1-(4-(((1-oxoisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1293		1-(4-(((3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-yl)methyl)sulfonyl)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1294		1-(1-feniletil)-3-(4-(((3-(pirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)methyl)sulfonyl)fenil)urea
H1296		1-(2-(2-bencilisoindolin-5-il)-1,1-dioxidobenzo[b]tiofen-5-il)-3-(1-(4-metoxifenil)etil)urea
H1297		1-(2-(isoindolin-5-il)-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-3-(1-(4-

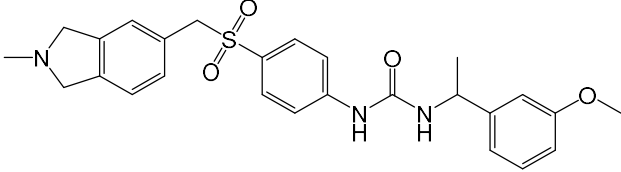
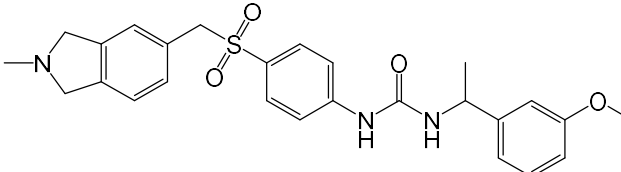
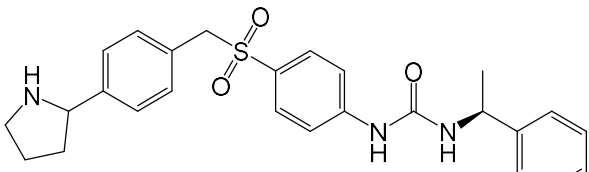
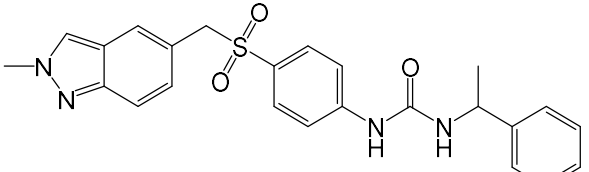
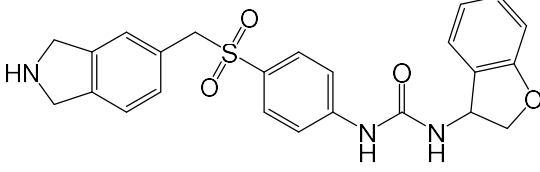
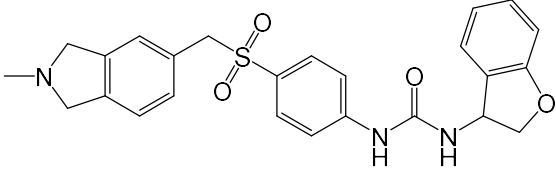
		metoxifenil)etil)urea
H1298		1-(4-((isoindolin-5- ilmetil) sulfonil) fenil) - 3-(1-(4- metoxifenil)etil)urea
H1299		(S)-1-(4-((2- metilisoindolin-5- il)metil) sulfonil) fenil) -3-(1-feniletil)urea
H1300		(R)-1-(4-((2- metilisoindolin-5- il)metil) sulfonil) fenil) -3-(1-feniletil)urea
H1301		1-(4-((isoindolin-5- ilmetil) sulfonil) fenil) - 3-(piridin-3- ilmetil)urea
H1302		1-(4-((2- metilisoindolin-5- il)metil) sulfonil) fenil) -3-(1-(naftalen-1- il)etil)urea
H1303		(S)-1-(1-feniletil)-3- (4-((piperidin-4- ilmetil) sulfonil) fenil)u rea

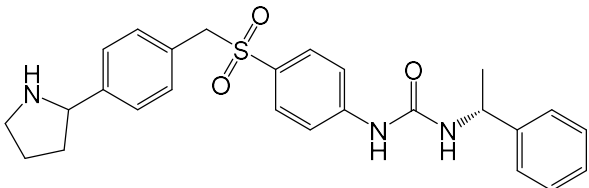
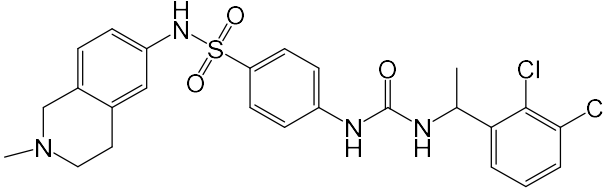
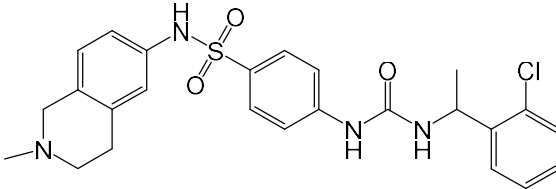
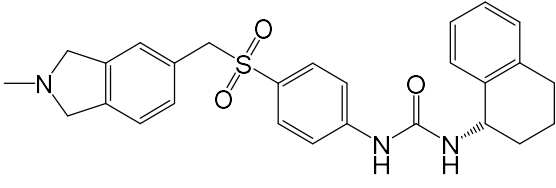
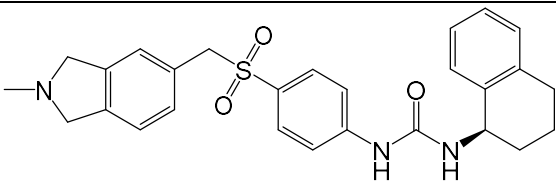
H1304		1-(4-((4- ((dietilamino)metil)benc il)sulfonil)fenil)-3-(1- feniletil)urea
H1305		1-(4-((4- ((dimetilamino)metil)ben cil)sulfonil)fenil)-3- (1-feniletil)urea
H1306		(S)-1-(1-feniletil)-3- (4-(((2,3,4,5- tetrahidro-1H- benzo[d]azepin-7- il)metil)sulfonil)fenil) urea
H1307		1-(4-(((2- metilisoindolin-5- il)metil)sulfonil)fenil) -3-(1-(piridin-2- il)etil)urea
H1308		N-(2-metilisoindolin-5- il)-4-(3-(1- feniletil)ureido)benceno sulfonamida
H1309		1-(4-(((2- metilisoindolin-5- il)metil)sulfonil)fenil) -3-(1-(pirimidin-5-

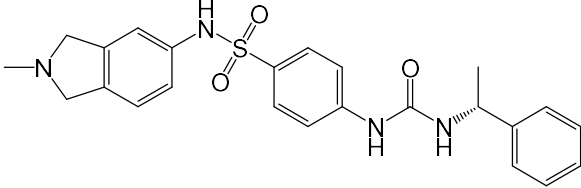
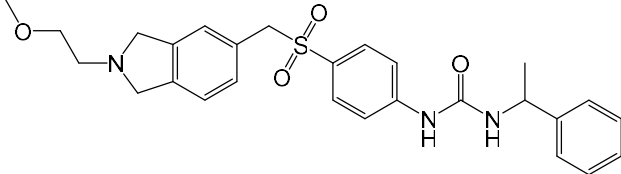
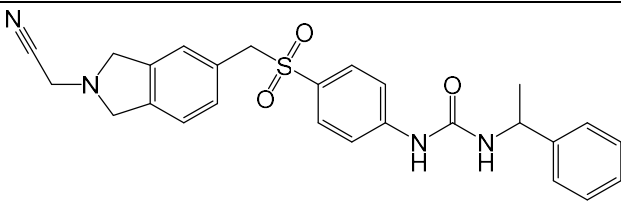
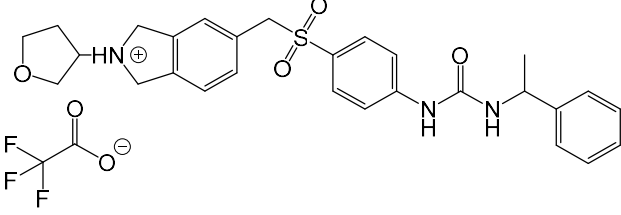
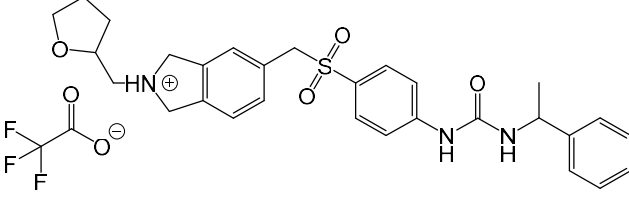
		il)etil)urea
H1310		4-(1-(3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)ureido)ethyl)fenil acetato
H1311		(S)-1-(4-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-yl)metil)sulfonyl)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1312		1-(4-((2-metilisoindolin-5-yl)metil)sulfonyl)fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)urea
H1313		1-(4-((4-((3-hidroxipirrolidin-1-yl)metil)bencil)sulfonyl)fenil)-3-((S)-1-feniletil)urea
H1314		1-(4-((4-((3-(hidroximetil)pirrolidin-1-yl)metil)bencil)sulfonyl)fenil)-3-((S)-1-feniletil)urea

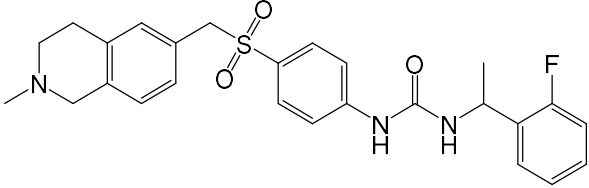
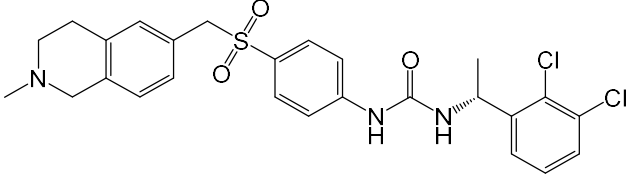
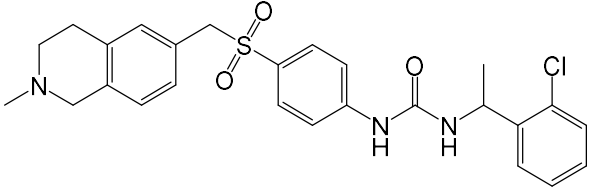
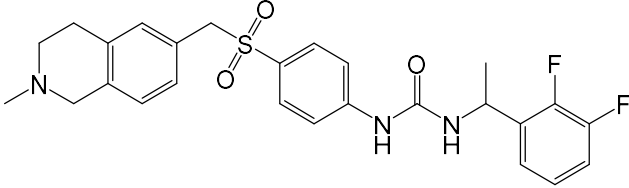
H1315		(S)-N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-4-(3-(1-feniletil)ureido)benceno sulfonamida
H1316		1-(2-fluoro-4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil) fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1317		1-(2-fluoro-4-((2-metilisoindolin-5-il)metil) sulfonil) fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1318		1-(1-feniletil)-3-(4-((3-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil) sulfonil) fenil)urea
H1319		1-(4-((2-(oxetan-3-il)isoindolin-5-il)metil) sulfonil) fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1320		1-(4-((5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-2-il)metil) sulfonil) fenil)-3-(1-feniletil)urea

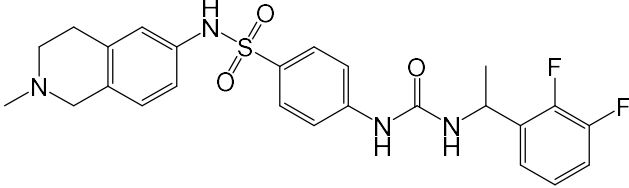
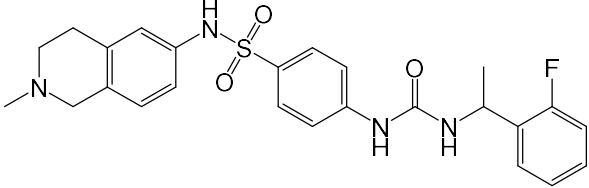
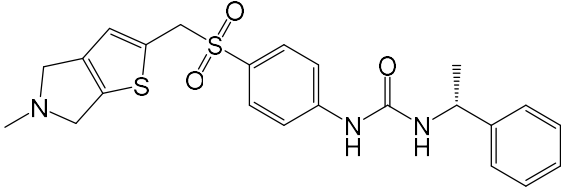
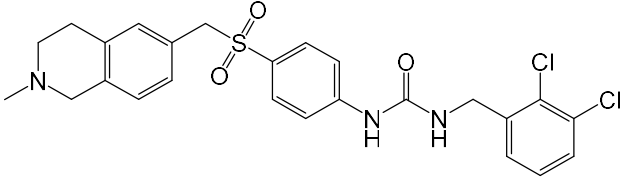
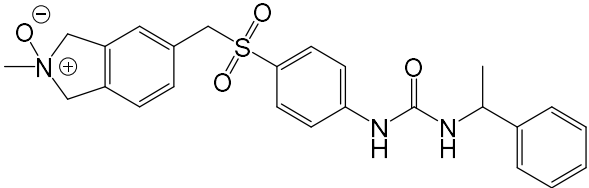
H1321		1-(4-(((5-metil-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-2-il)metil)sulfonil)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1322		(S)-1-(4-(((3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)metil)sulfonil)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1323		1-(4-(((6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-il)metil)sulfonil)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1324		1-((S)-1-feniletil)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaftalen-6-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1325		1-(4-(((9-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaftalen-6-il)metil)sulfonil)fenil)-3-((S)-1-feniletil)urea

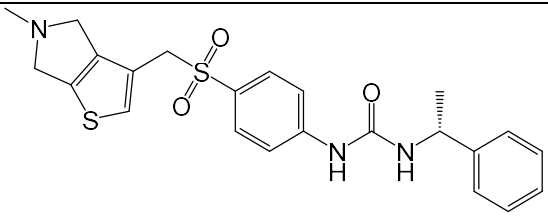
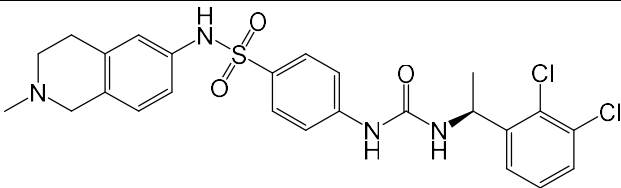
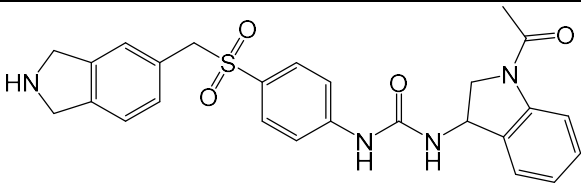
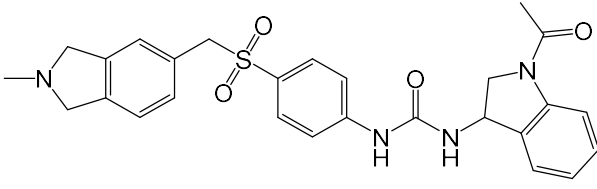
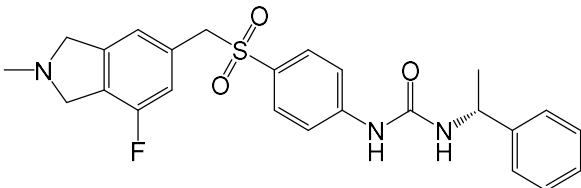
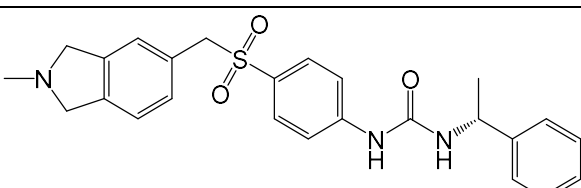
H1326		1-(1-(3-metoxifenil)etil)-3-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1327		1-(1-(3-metoxifenil)etil)-3-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1328		1-((S)-1-feniletil)-3-(4-((4-(pirrolidin-2-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1329		1-(4-((2-metil-2H-indazol-5-il)metil)sulfonil)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1330		1-(2,3-dihidrobenzofuran-3-il)-3-(4-((isoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1331		1-(2,3-dihidrobenzofuran-3-il)-3-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)urea

		il)metil) sulfonil) fenil) urea
H1332		1-((R)-1-feniletil)-3- (4-((4-(pirrolidin-2- il)bencil)sulfonil)fenil)urea
H1333		4-(3-(1-(2,3- diclorofenil)etil)ureido) -N-(2-metil-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolin-6- il)bencenosulfonamida
H1334		4-(3-(1-(2- clorofenil)etil)ureido) - N-(2-metil-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolin-6- il)bencenosulfonamida
H1335		(S)-1-(4-(((2- metilisoindolin-5- il)metil)sulfonil)fenil) -3-(1,2,3,4- tetrahidronaftalen-1- il)urea
H1336		(R)-1-(4-(((2- metilisoindolin-5- il)metil)sulfonil)fenil) -3-(1,2,3,4- tetrahidronaftalen-1-

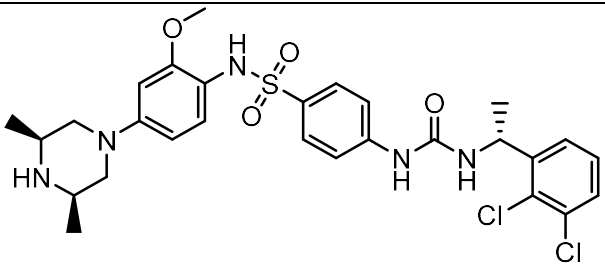
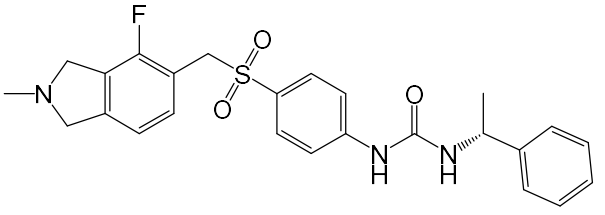
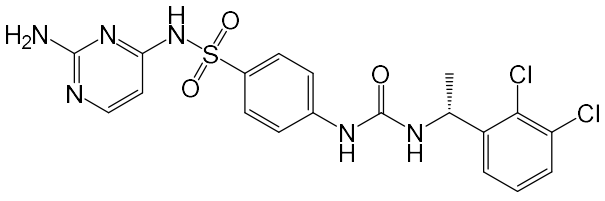
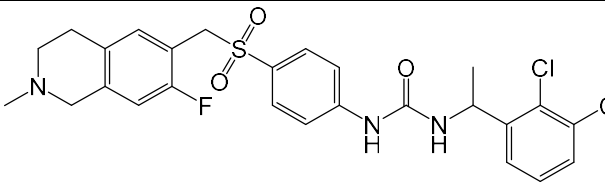
		il) urea
H1337		(R) -N- (2- metilisoindolin-5-il) -4- (3- (1- feniletil) ureido) benceno sulfonamida
H1338		1- (4- ((2- (2- metoxietil) isoindolin-5- il) metil) sulfonil) fenil) -3- (1-feniletil) urea
H1339		1- (4- ((2- (cianometil) isoindolin- 5- il) metil) sulfonil) fenil) -3- (1-feniletil) urea
H1340		1- (1-feniletil) -3- (4- ((2- (tetrahidrofuran-3- il) isoindolin-5- il) metil) sulfonil) fenil) urea
H1341		1- (1-feniletil) -3- (4- ((2- ((tetrahidrofuran- 2-il) metil) isoindolin-5- il) metil) sulfonil) fenil) urea

H1342		1-(1-(2-fluorofenil)etil)-3-(4-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonyl)fenil)urea
H1343		(R)-1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonyl)fenil)urea
H1344		1-(1-(2-clorofenil)etil)-3-(4-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonyl)fenil)urea
H1345		1-(1-(2,3-difluorofenil)etil)-3-(4-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonyl)fenil)urea

H1346		4-(3-(1-(2,3-difluorofenil)etil)ureido)-N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)bencenosulfonamida
H1347		4-(3-(1-(2-fluorofenil)etil)ureido)-N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)bencenosulfonamida
H1348		(R)-1-(4-((5-metil-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-clpirrol-2-il)metil)sulfonil)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1349		1-(2,3-diclorobencil)-3-(4-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1350		2-óxido de 2-metil-5-(((4-(3-(1-feniletil)ureido)fenil)sulfonil)metil)isoindolin-2-il

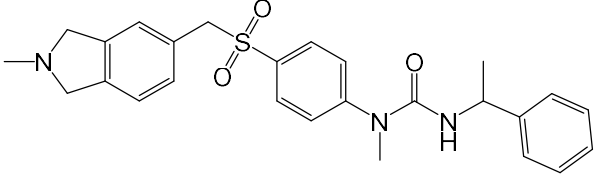
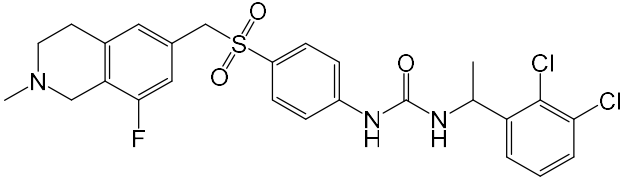
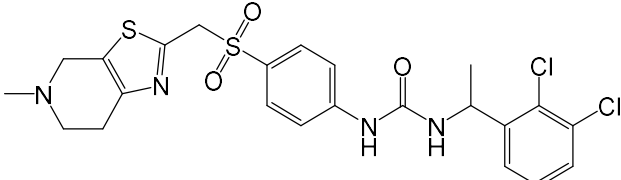
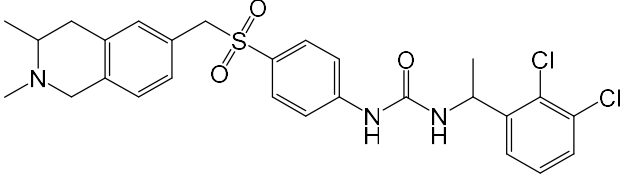
H1351		(R)-1-(4-(((5-metil-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-3-il)metil)sulfonil)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1352		(S)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)-N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)bencenosulfonamida
H1353		1-(1-acetilindolin-3-il)-3-(4-((isoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1354		1-(1-acetilindolin-3-il)-3-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1355		(R)-1-(4-(((7-fluoro-2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1356		(R)-1-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)-3-(1-feniletil)urea

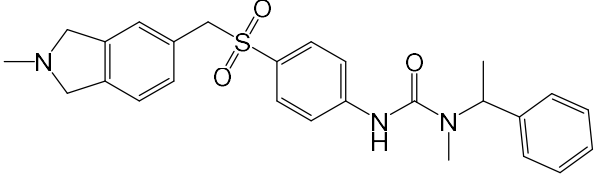
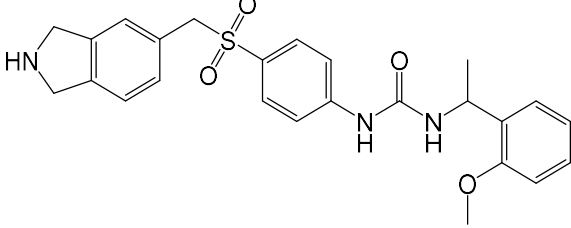
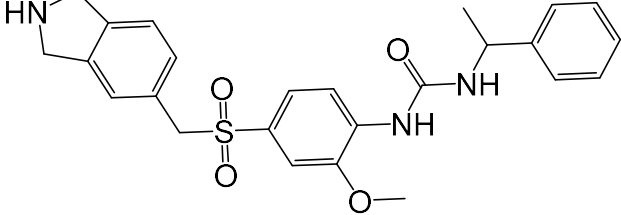
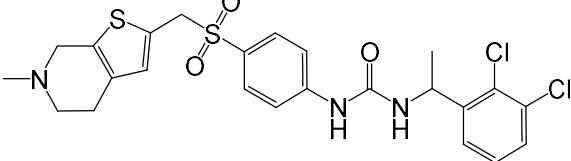
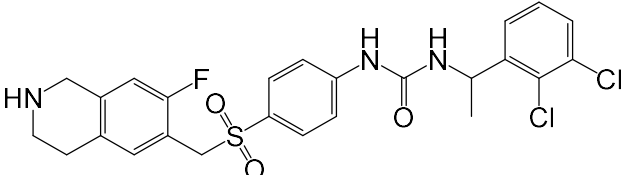
H1357		(R)-1-(1-feniletil)-3-(4-(((1,1,2-trimetilisoin- dolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1358		1-(indolin-3-il)-3-(4-(((2-metilisoin- dolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1359		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-(((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1360		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((4-(dietilamino)encil)sulfonil)fenil)urea
H1361		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((3-(dietilamino)propil)sulfonil)fenil)urea

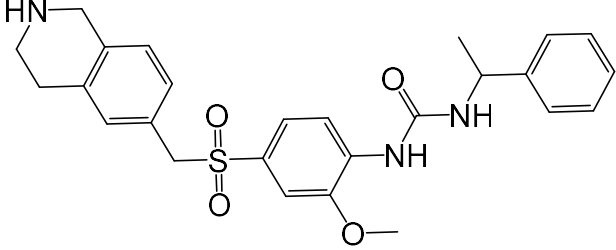
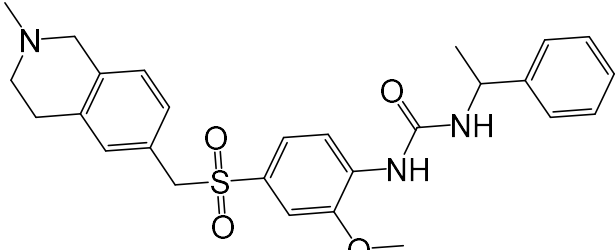
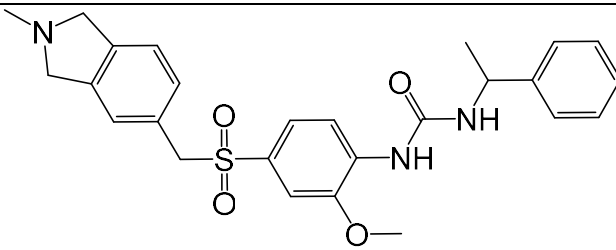
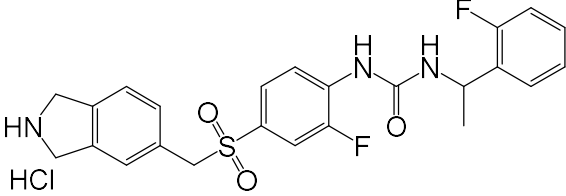
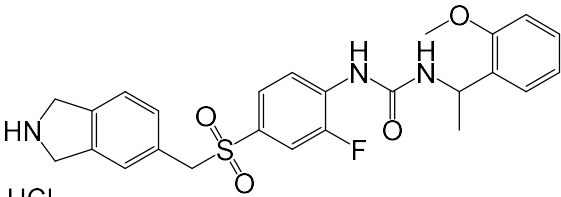
H1362		4-(3-((R)-1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)-N-(4-((cis)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metoxifenil)bencenosulfo namida
H1363		(R)-1-(4-(((4-fluoro-2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1364		(R)-N-(2-aminopirimidin-4-il)-4-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)bencenosulfonamida
H1366		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-(((7-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonyl)fenil)urea

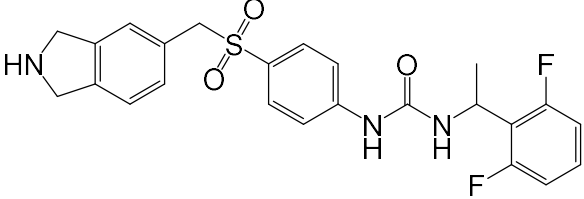
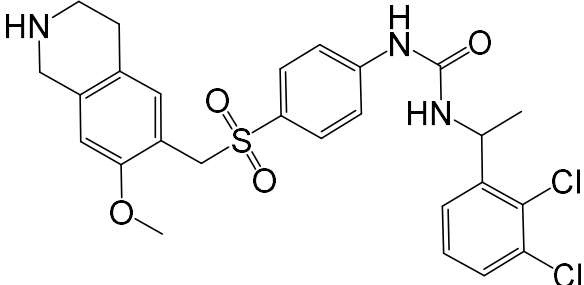
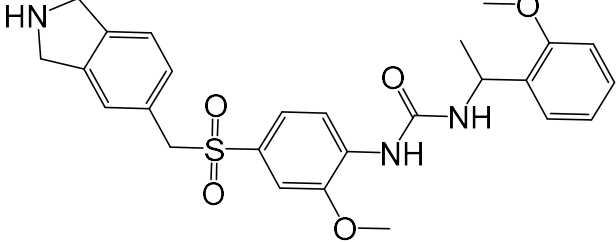
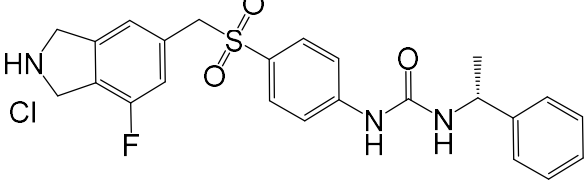
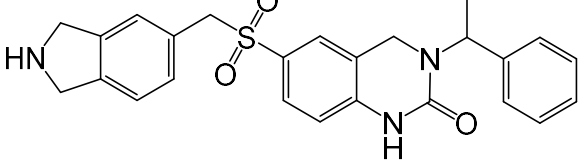
H1367		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((5-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1368		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1369		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((5-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1371		1-(4-((4-((ciclopropilmetil)amino)ciclohexil)metil)sulfonil)fenil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)urea

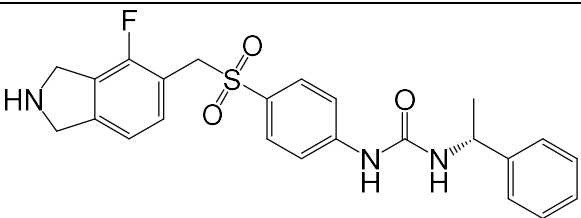
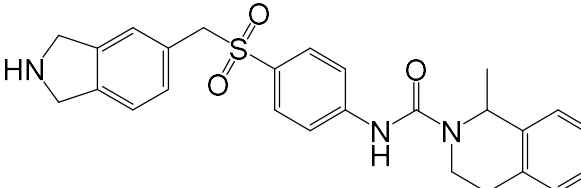
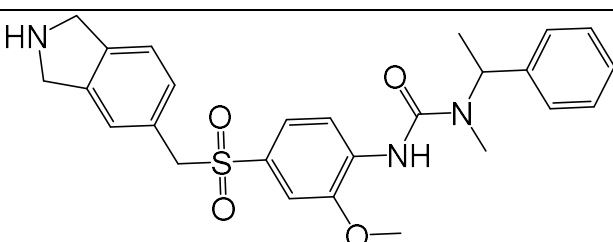
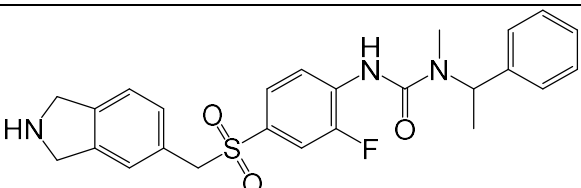
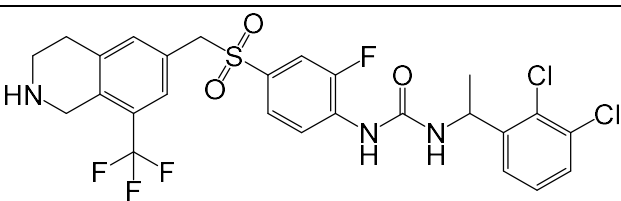
H1372		1- (1- (2, 3- diclorofenil)etil) -3- (4- ((4- (dietilamino)ciclohexil) metil) sulfonil) fenil) ure a
H1373		1- (4- ((4- aminociclohexil)metil) su lfonil) fenil) -3- (1- (2, 3- diclorofenil)etil) urea
H1374		1- (1- (2, 3- diclorofenil)etil) -3- (4- ((piperidin-3- ilmetil) sulfonil) fenil) u rea
H1375		1- (1- (2, 3- diclorofenil)etil) -3- (4- ((1- ((tetrahidrofuran- 2-il)metil)piperidin-3- il)metil) sulfonil) fenil) urea
H1376		1- (1- (2, 3- diclorofenil)etil) -3- (4- ((1-isopropilpiperidin- 3- il)metil) sulfonil) fenil) urea

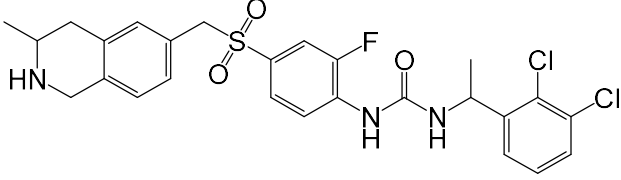
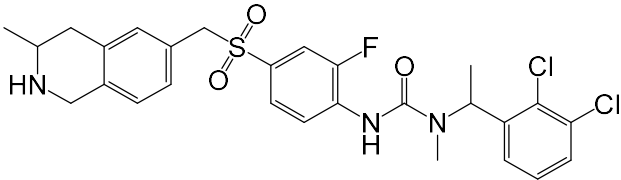
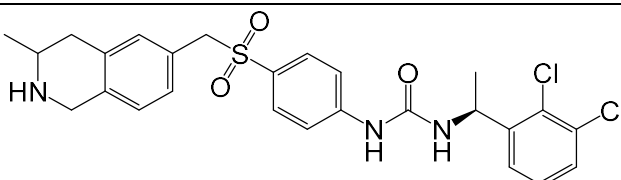
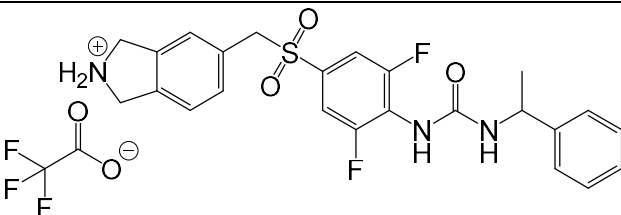
H1377		1-metil-1-(4-(((2-metilisoindolin-5-il)metil) sulfonil) fenil)-3-(1-feniletil) urea
H1378		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-(((8-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil) sulfonil) fenil) urea
H1379		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-(((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)metil) sulfonil) fenil) urea
H1380		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-(((2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil) sulfonil) fenil) urea

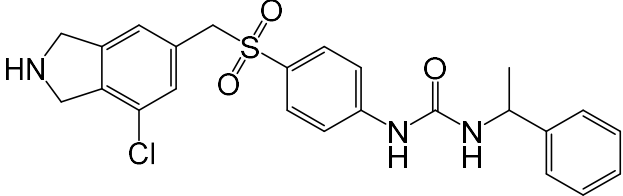
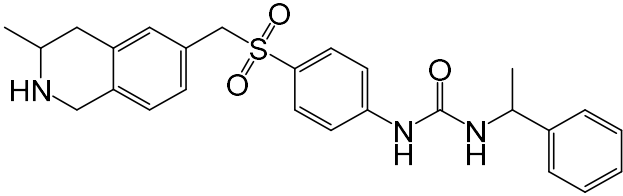
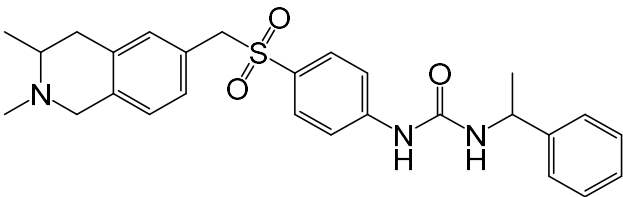
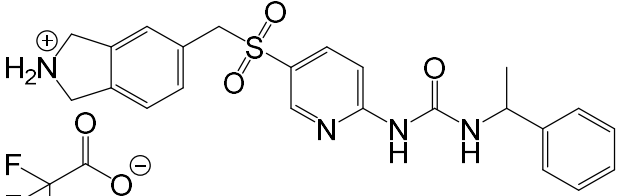
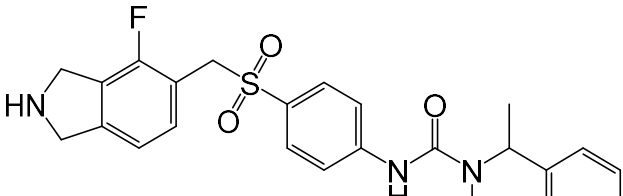
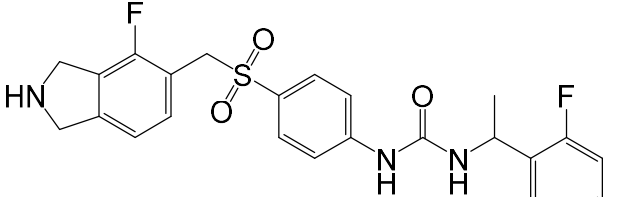
H1381		1-metil-3-(4-(((2-metilisoindolin-5-il)metil) sulfonil) fenil)-1-(1-feniletil) urea
H1382		1-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil) fenil)-3-(1-(2-metoxifenil) etil) urea
H1383	HCl 	1-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil)-2-metoxifenil)-3-(1-feniletil) urea
H1384		1-(1-(2,3-diclorofenil) etil)-3-(4-(((6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-il)metil) sulfonil) fenil) urea
H1385		1-(1-(2,3-diclorofenil) etil)-3-(4-(((7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisouquinolin-6-il)metil) sulfonil) fenil) urea

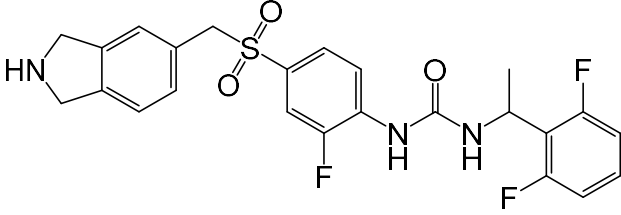
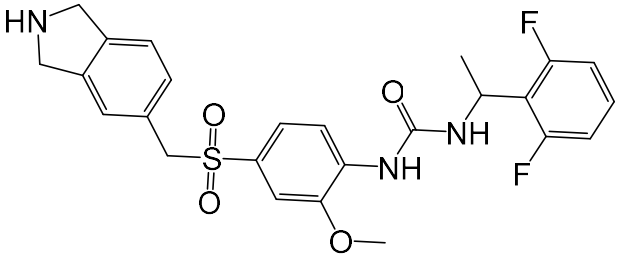
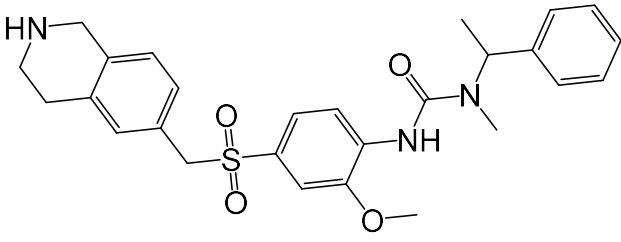
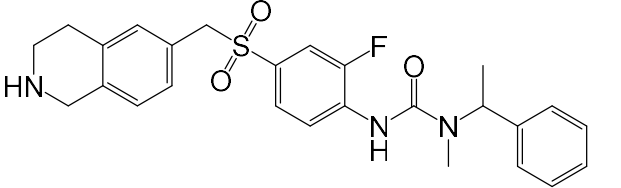
H1386		1-(2-metoxi-4- ((1,2,3,4- tetrahidroisoquinolin-6- il)metil)sulfonil)fenil) -3-(1-feniletil)urea
H1387		1-(2-metoxi-4-((2- metil-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolin-6- il)metil)sulfonil)fenil) -3-(1-feniletil)urea
H1388		1-(2-metoxi-4-((2- metilisoindolin-5- il)metil)sulfonil)fenil) -3-(1-feniletil)urea
H1389		1-(2-fluoro-4- ((isoindolin-5- ilmetil)sulfonil)fenil)- 3-(1-(2- fluorofenil)etil)urea
H1390		1-(2-fluoro-4- ((isoindolin-5- ilmetil)sulfonil)fenil)- 3-(1-(2- metoxifenil)etil)urea

H1391		1-(1-(2,6-difluorofenil)etil)-3-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil) fenil) urea
H1392		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-(((7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil) sulfonil) fenil) urea
H1393		1-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil)-2-metoxifenil)-3-(1-(2-metoxifenil)etil) urea
H1394		(R)-1-(4-(((7-fluoroisoindolin-5-il)metil) sulfonil) fenil)-3-(1-feniletil) urea
H1395		6-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil)-3-(1-feniletil)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-one

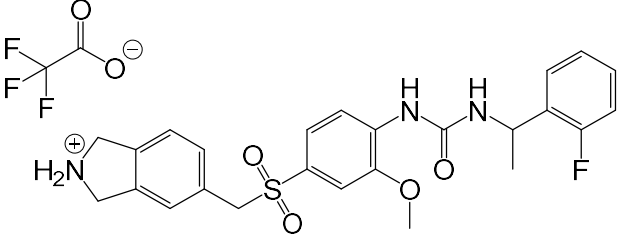
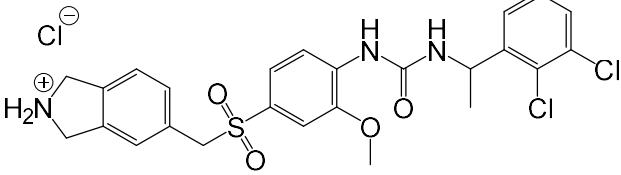
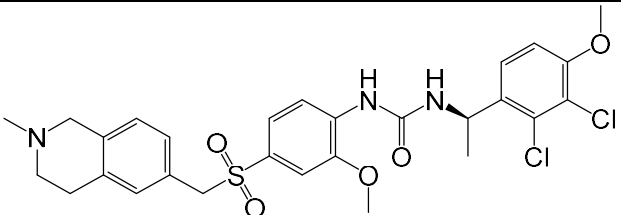
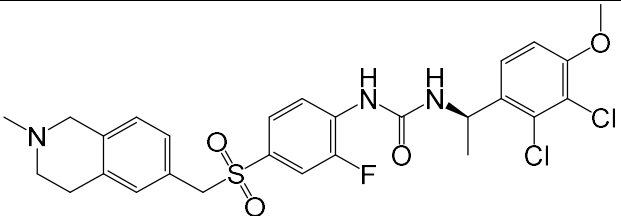
H1396		(R)-1-(4-(((4-fluoroisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1397		N-(4-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamida
H1398		3-(4-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-2-metoxifenil)-1-metil-1-(1-feniletil)urea
H1399		3-(2-fluoro-4-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)fenil)-1-metil-1-(1-feniletil)urea
H1400		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(2-fluoro-4-(((8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)fenil)urea

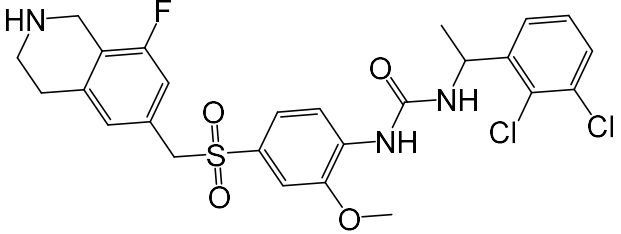
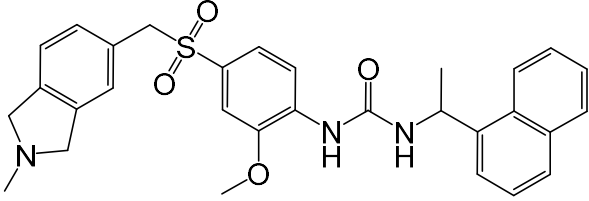
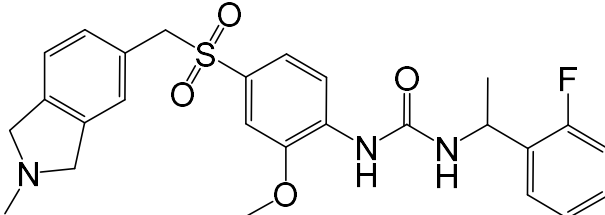
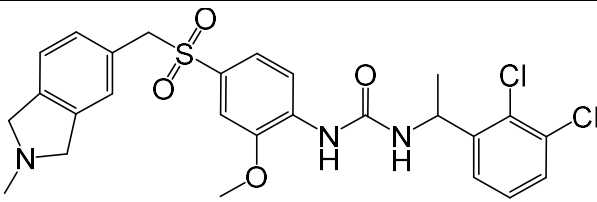
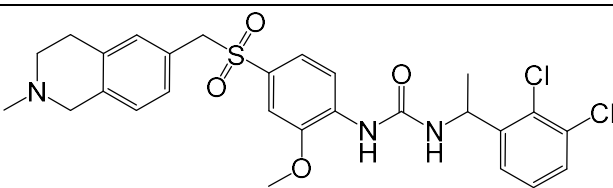
H1401		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(2-fluoro-4-((3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1402		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(2-fluoro-4-((3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)fenil)-1-metilurea
H1403		1-((S)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1404		1-(2,6-difluoro-4-((isoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)-3-(1-feniletil)urea

H1405		1-(4-(((7-cloroisoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1406		1-(4-(((3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1407		1-(4-(((2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1408		1-(5-((isoindolin-5-ilmetil)sulfonil)piridin-2-il)-3-(1-feniletil)urea
H1409		3-(4-(((4-fluoroisoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)-1-metil-1-(1-feniletil)urea
H1410		1-(1-(2,6-difluorofenil)etil)-3-(4-(((4-fluoroisoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)urea

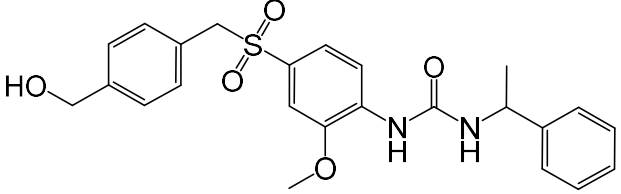
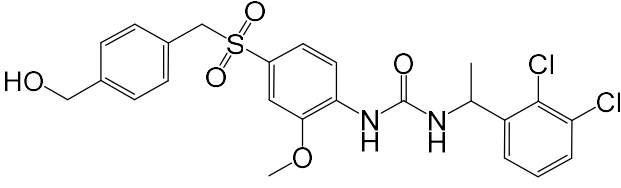
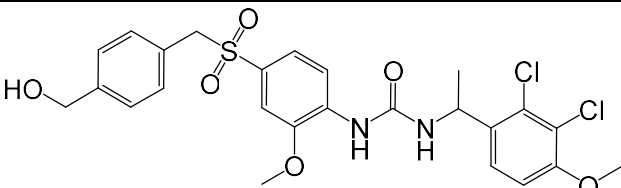
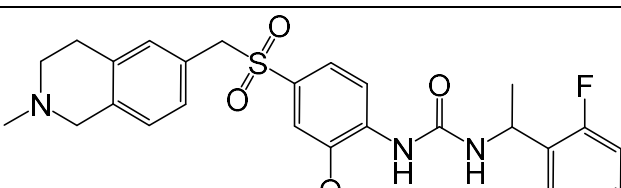
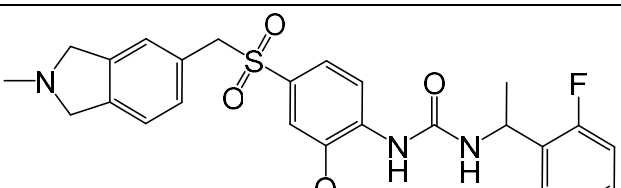
		urea
H1411		1-((1-(2,6-difluorophenyl)ethyl)-3-((2-fluoro-4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1412		1-((1-(2,6-difluorophenyl)ethyl)-3-((4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)urea
H1413		3-(2-methoxy-4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-methyl-1-(1-phenylethyl)urea
H1414		3-(2-fluoro-4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-methyl-1-(1-phenylethyl)urea

H1415		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(2-metoxi-4-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)fenil) urea
H1416		1-bencil-1-metil-3-(4-((3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)fenil) urea
H1417		(R)-1-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)fenil) urea
H1418		1-metil-N-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida
H1419		1-(4-((isoindolin-5-il)metil)sulfonil)-2-metoxifenil)-3-(1-(naftalen-1-il)etil) urea

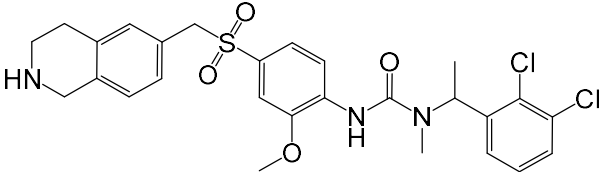
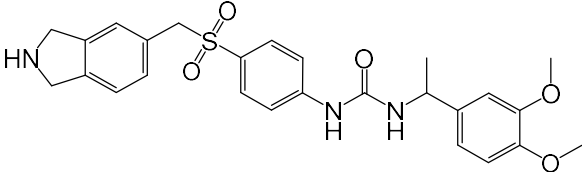
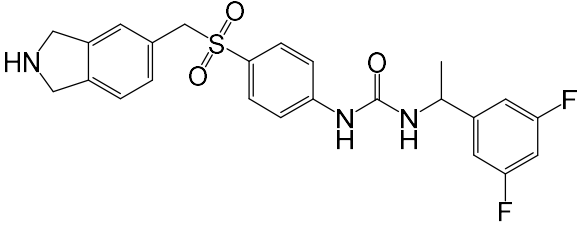
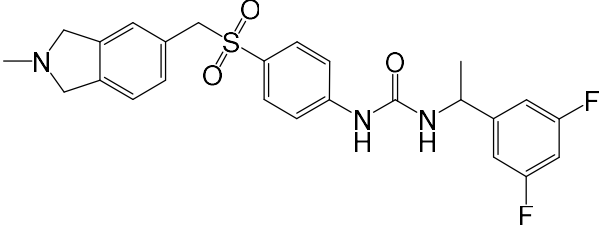
H1420		1-(1-(2-fluorofenil)etil)-3-(4-((isoindolin-5-ilmetil)sulfonil)-2-metoxifenil)urea
H1421		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((isoindolin-5-ilmetil)sulfonil)-2-metoxifenil)urea
H1422		(R)-1-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-3-(2-metoxi-4-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1423		(R)-1-(1-(2,3-dicloro-4-metoxifenil)etil)-3-(2-fluoro-4-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)fenil)urea

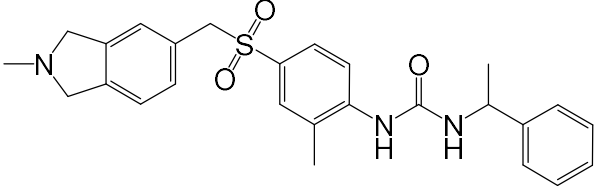
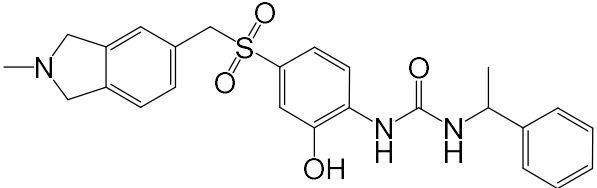
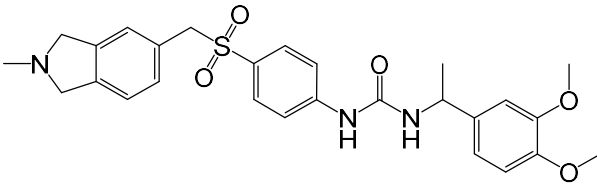
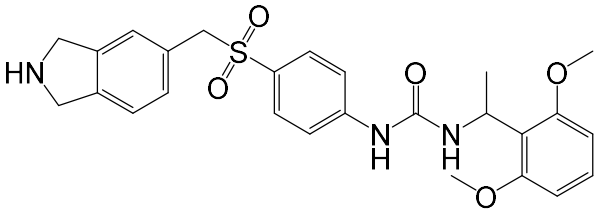
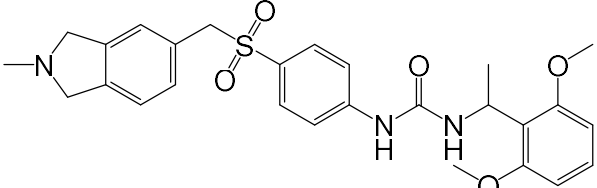
H1424		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)-2-metoxifenil)urea
H1425		1-(2-metoxi-4-((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)-3-(1-(naftalen-1-il)etil)urea
H1426		1-(1-(2-fluorofenil)etil)-3-(2-metoxi-4-((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1427		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(2-metoxi-4-((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1428		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(2-metoxi-4-((2-metil-1,2,3,4-

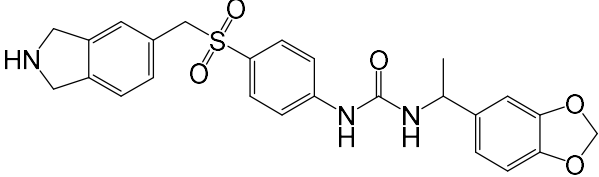
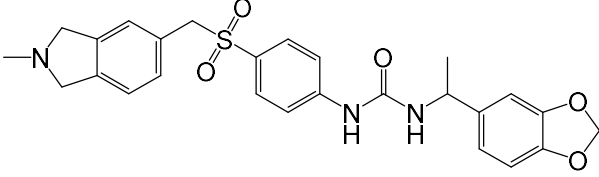
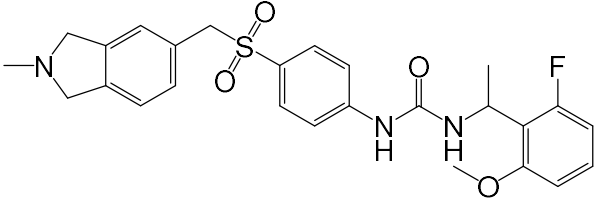
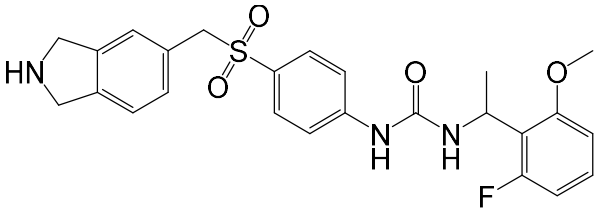
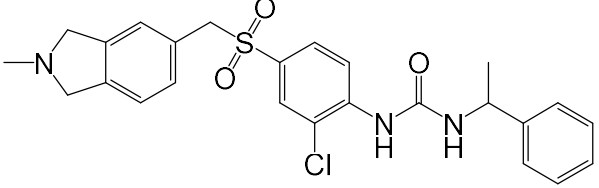
		tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1429		1-(1-(2,6-difluorofenil)etil)-3-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1430		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((4-(hidroximetil)bencil)sulfonil)fenil)urea
H1431		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)-2-metoxifenil)urea
H1432		1-(1-(2,6-difluorofenil)etil)-3-(4-((4-(hidroximetil)bencil)sulfonil)-2-metoxifenil)urea

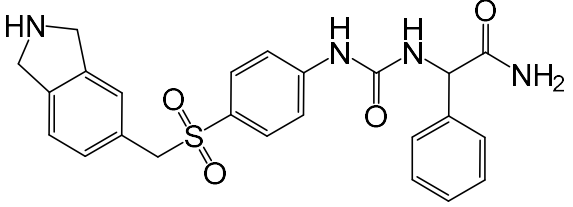
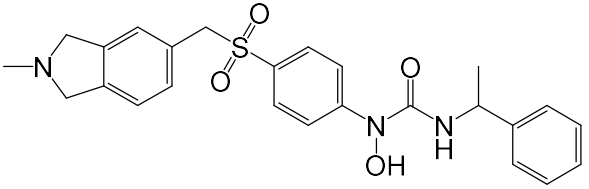
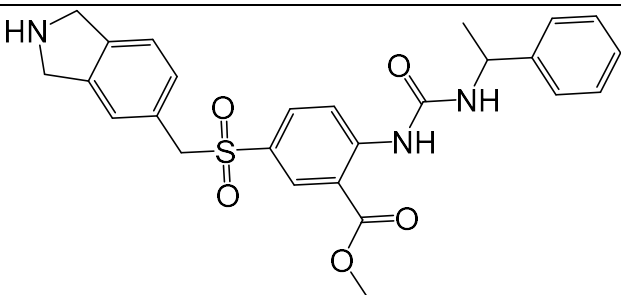
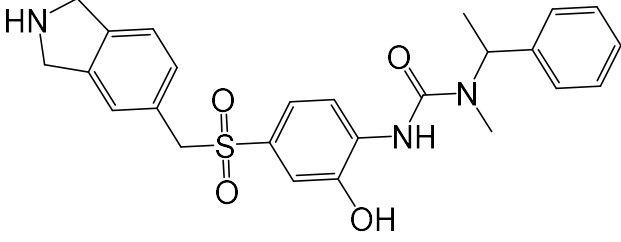
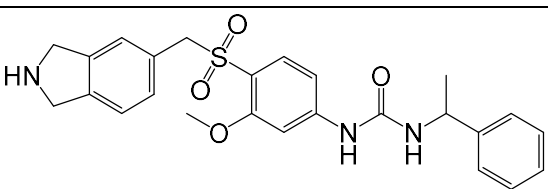
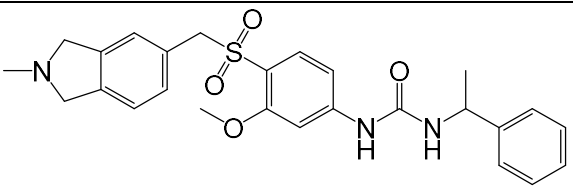
H1433		1-(4-((4-((hidroximetil)bencil)sul fonil)-2-metoxifenil)-3- (1-feniletil)urea
H1434		1-(1-(2,3- diclorofenil)etil)-3-(4- (4- (hidroximetil)bencil)sul fonil)-2- metoxifenil)urea
H1435		1-(1-(2,3-dicloro-4- metoxifenil)etil)-3-(4- (4- (hidroximetil)bencil)sul fonil)-2- metoxifenil)urea
H1436		1-(1-(2,6- difluorofenil)etil)-3- (2-metoxi-4-((2-metil- 1,2,3,4- tetrahidroisoquinolin-6- il)metil)sulfonil)fenil) urea
H1437		1-(1-(2,6- difluorofenil)etil)-3- (2-metoxi-4-((2- metilisoinindolin-5-

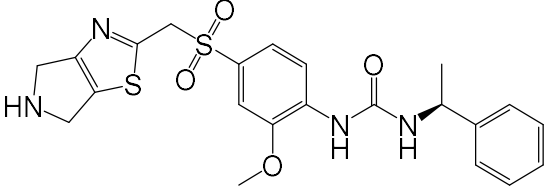
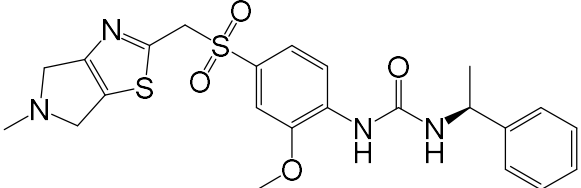
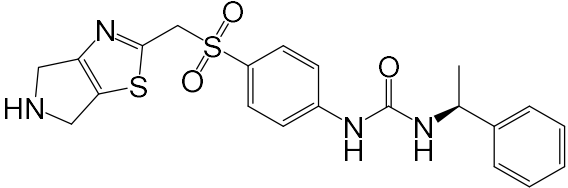
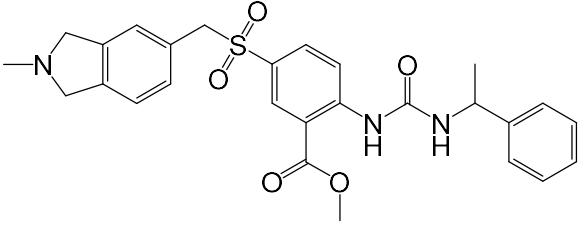
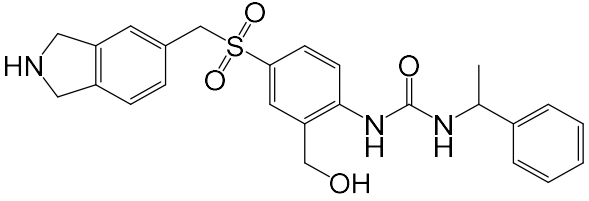
		il)metil) sulfonil) fenil) urea
H1438		1-(2-metoxi-4-(((2-metilisoindolin-5-il)metil) sulfonil) fenil)-3-(1-(2-metoxifenil)etil)urea
H1439		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-(((7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil) sulfonil)-2-metoxifenil)urea
H1440		1-(4-(((2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil) sulfonil)-2-metoxifenil)-3-(1-feniletil)urea
H1441		1-(2-metoxi-4-(((3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil) sulfonil) fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1442		1-(2-metoxi-4-(((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-

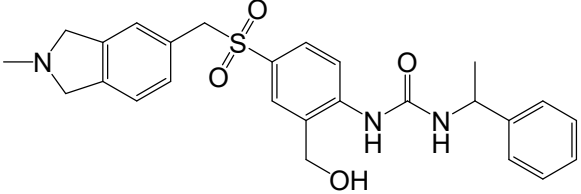
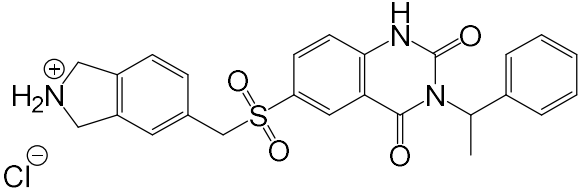
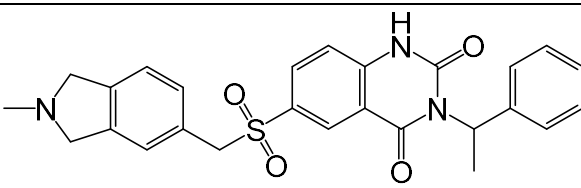
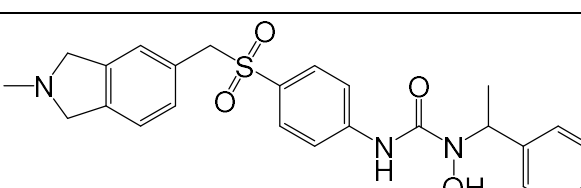
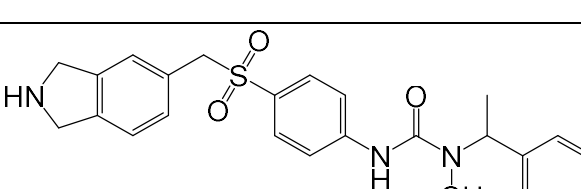
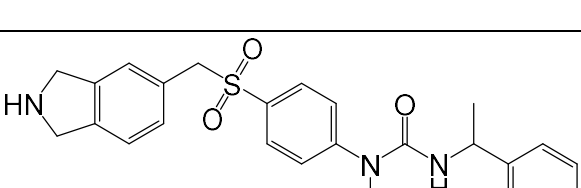
		il)metil) sulfonil) fenil) -3-(1-(4- metoxifenil)etil)urea
H1443		1-(1-(2,3- diclorofenil)etil)-3-(2- metoxi-4-((1,2,3,4- tetrahidroisoquinolin-6- il)metil) sulfonil) fenil) -1-metilurea
H1444		1-(1-(3,4- dimetoxifenil)etil)-3- (4-((isoindolin-5- ilmetil) sulfonil) fenil)u rea
H1445		1-(1-(3,5- difluorofenil)etil)-3- (4-((isoindolin-5- ilmetil) sulfonil) fenil)u rea
H1446		1-(1-(3,5- difluorofenil)etil)-3- (4-((2-metilisoindolin- 5- il)metil) sulfonil) fenil) urea

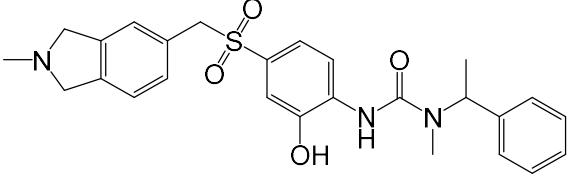
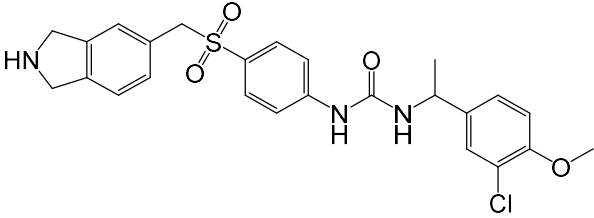
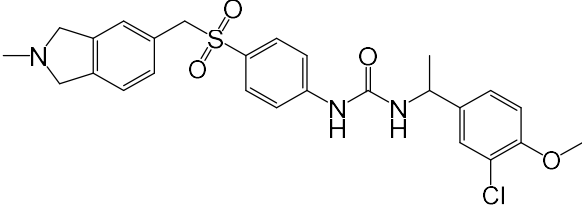
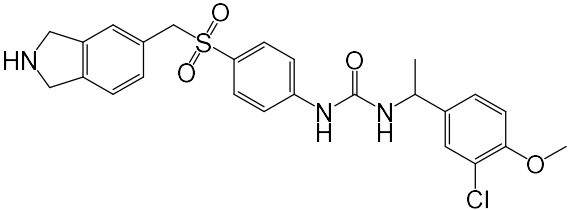
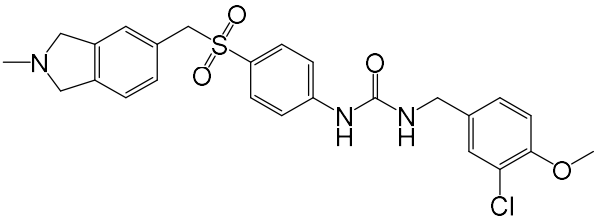
H1447		1-(2-metil-4-(((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1448		1-(2-hidroxi-4-(((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1449		1-(1-(3,4-dimetoxifenil)etil)-3-(4-(((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)urea
H1450		1-(1-(2,6-dimetoxifenil)etil)-3-(4-((isoindolin-5-ilmetil)sulfonyl)fenil)urea
H1451		1-(1-(2,6-dimetoxifenil)etil)-3-(4-(((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)urea

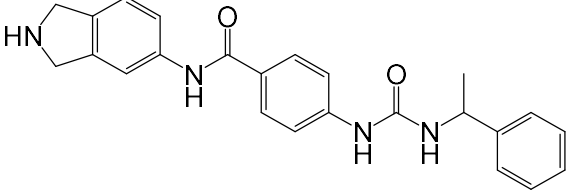
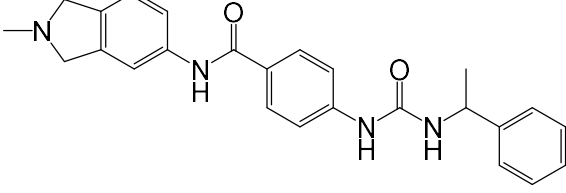
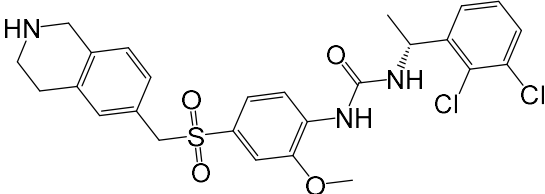
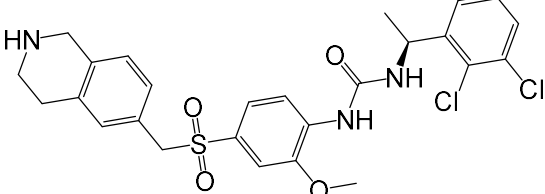
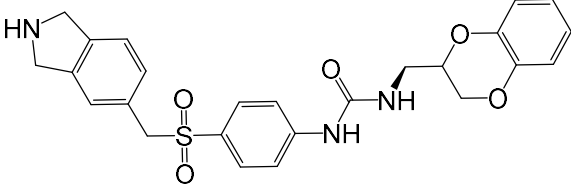
H1452		1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1453		1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)-3-(4-((2-methylisoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1454		1-(1-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)ethyl)-3-(4-((2-methylisoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1455		1-(1-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1456		1-(2-chloro-4-((2-methylisoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea

H1457		2-(3-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil) fenil) ureido)-2-fenilacetamida
H1458		1-hidroxi-1-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metil) sulfonil) fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1459		5-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil)-2-(3-(1-feniletil)ureido)benzoato metílico
H1460		3-(2-hidroxi-4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil) fenil)-1-metil-1-(1-feniletil)urea
H1461		1-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil)-3-metoxifenil)-3-(1-feniletil)urea
H1462		1-(3-metoxi-4-((2-metilisoindolin-5-il)metil) sulfonil) fenil)-3-(1-feniletil)urea

H1463		(S)-1-(4-(((5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)metil)sulfonil)-2-metoxifenil)-3-(1-feniletil)urea
H1464		(S)-1-(2-metoxi-4-(((5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)metil)sulfonil)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1465		(S)-1-(4-(((5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)metil)sulfonil)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1466		5-(((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonil)-2-(3-(1-feniletil)ureido)benzoato metílico
H1467		1-(2-(hidroximetil)-4-(((isoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)-3-(1-feniletil)urea

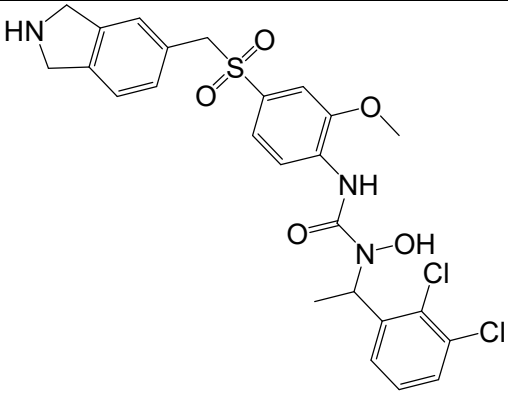
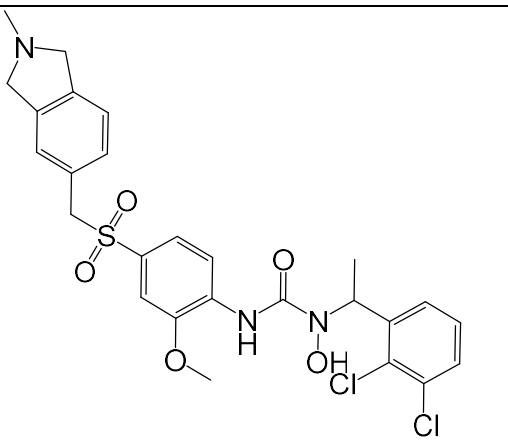
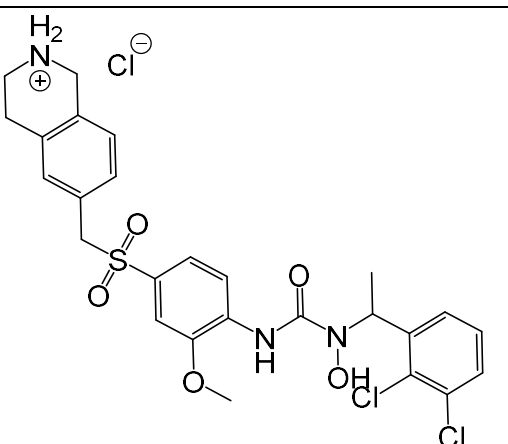
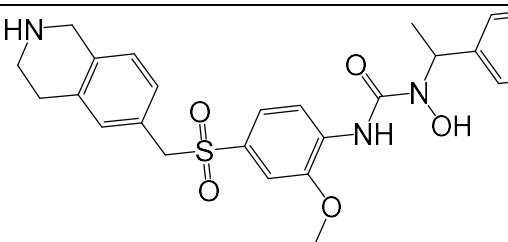
H1468		1-(2-(hidroximetil)-4-(((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1469		6-(((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonyl)-3-(1-feniletil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona
H1470		6-(((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonyl)-3-(1-feniletil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona
H1471		1-hidroxi-3-(4-(((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)-1-(1-feniletil)urea
H1472		1-hidroxi-3-(4-(((isoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)-1-(1-feniletil)urea
H1473		1-hidroxi-1-(4-(((isoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)-3-(1-feniletil)urea

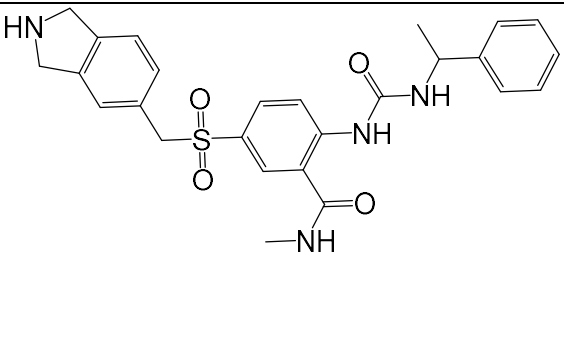
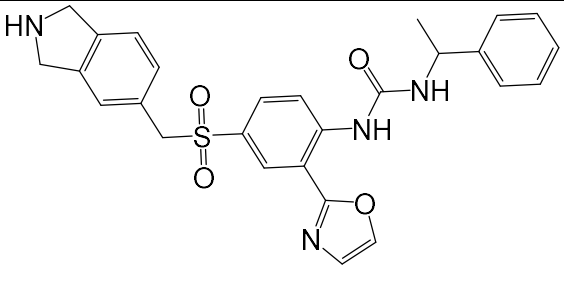
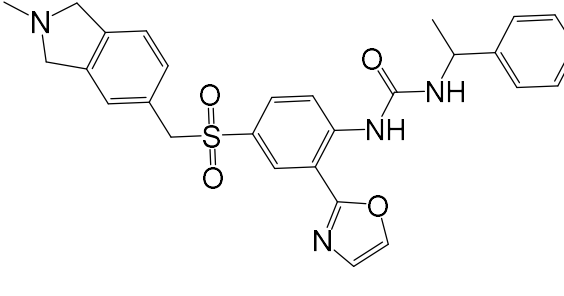
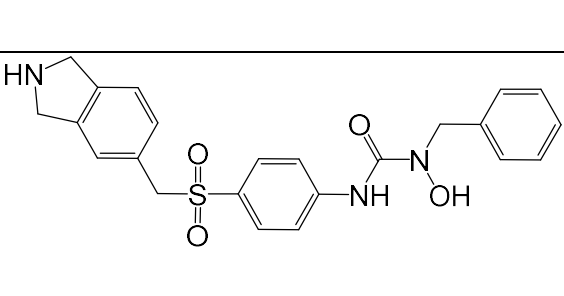
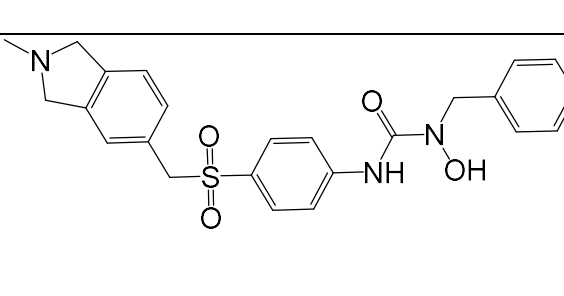
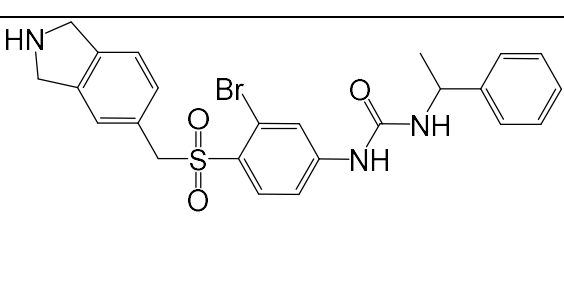
H1474		3-(2-hidroxi-4-(((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)-1-metil-1-(1-feniletil)urea
H1475		1-(1-(3-cloro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-((isoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)urea
H1476		1-(1-(3-cloro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-(((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)urea
H1477		1-(1-(3-cloro-4-metoxifenil)etil)-3-(4-((isoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)urea
H1478		1-(3-cloro-4-metoxibencil)-3-(4-(((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonyl)fenil)urea

H1479		N-(isoindolin-5-il)-4-(3-(1-pheniletil)ureido)benzami da
H1480		N-(2-metilisoindolin-5-il)-4-(3-(1-pheniletil)ureido)benzami da
H1481		(R)-1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(2-metoxi-4-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)fenil) urea
H1482		(S)-1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(2-metoxi-4-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)fenil) urea
H1483		1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il)metil)-3-(4-((isoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)u rea

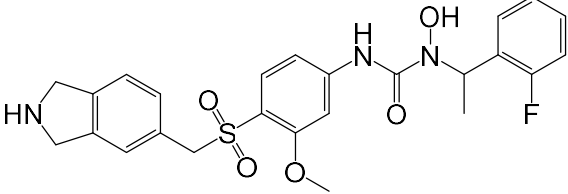
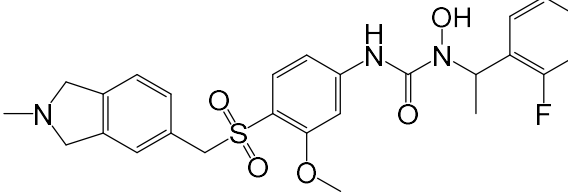
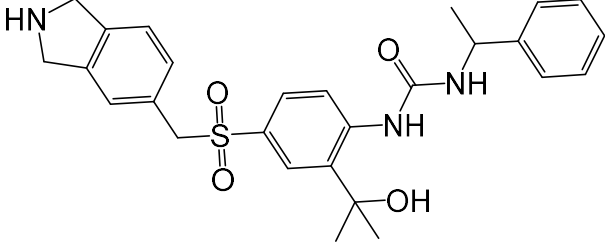
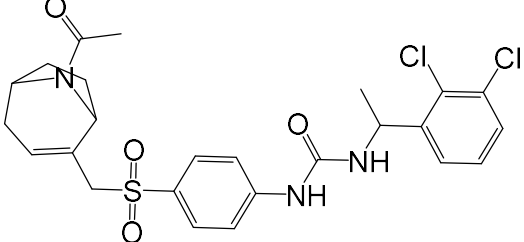
H1484		1-(2-ciclopropil-4- ((isoindolin-5- ilmetil) sulfonil) fenil) - 3-(1-feniletil) urea
H1485		1-(2-bromo-4- ((isoindolin-5- ilmetil) sulfonil) fenil) - 3-(1-feniletil) urea
H1486		Ácido 5-((isoindolin-5- ilmetil) sulfonil) -2-(3- (1- feniletil) ureido) benzoic o
H1487		1-(3-hidroxi-4-((2- metilisoindolin-5- il) metil) sulfonil) fenil) -3-(1-feniletil) urea
H1488		1-(4-((8- azabicyclo[3.2.1]oct-2- en-3- il) metil) sulfonil) fenil) -3-(1-(2,3- diclorofenil) etil) urea
H1489		1-(1-(2,3- diclorofenil) etil) -3-(4- ((8-metil-8- azabicyclo[3.2.1]oct-2-

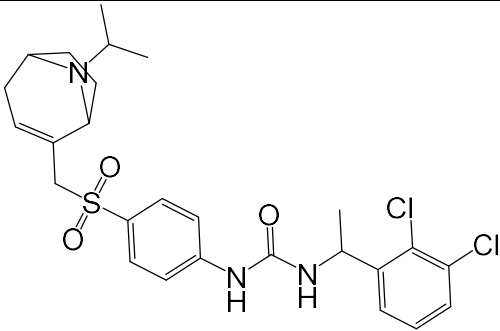
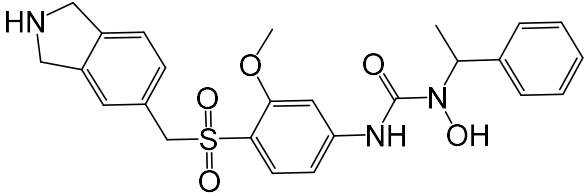
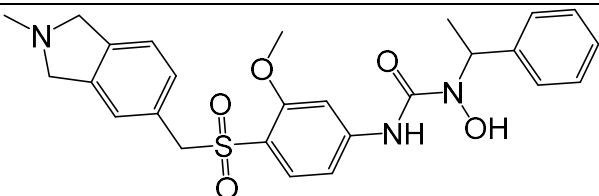
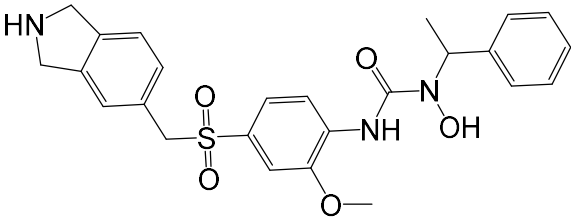
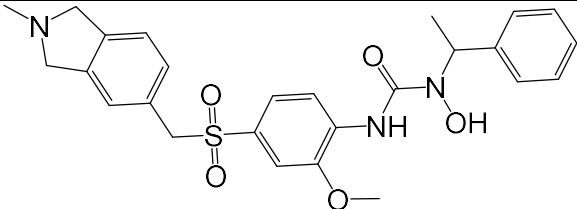
		en-3- il)metil) sulfonil) fenil) urea
H1490		1-(1-(2- fluorofenil)etil)-1- hidroxi-3-(4- ((isoindolin-5- ilmetil) sulfonil) fenil) u rea
H1491		1-(1-(2- fluorofenil)etil)-1- hidroxi-3-(4-((2- metilisoindolin-5- il)metil) sulfonil) fenil) urea
H1492		1-(3-fluoro-4- ((isoindolin-5- ilmetil) sulfonil) fenil)- 3-(1-feniletil) urea
H1493		1-(4-((isoindolin-5- ilmetil) sulfonil)-3- metilfenil)-3-(1- feniletil) urea
H1494		1-(3-cloro-4- ((isoindolin-5- ilmetil) sulfonil) fenil)- 3-(1-feniletil) urea

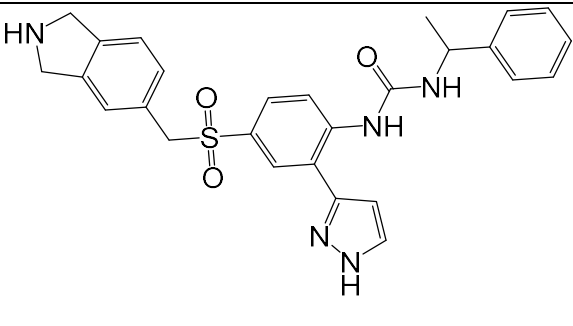
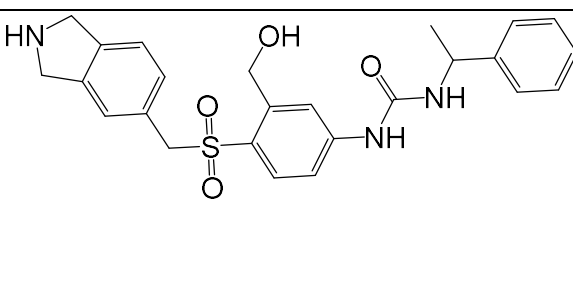
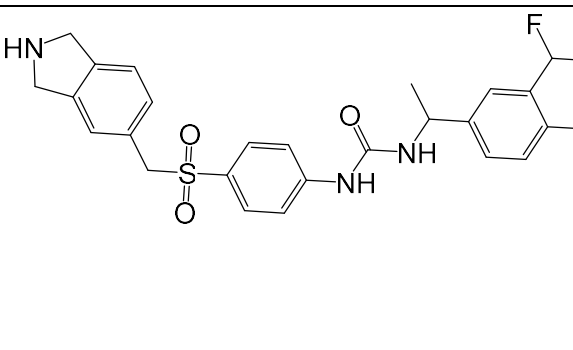
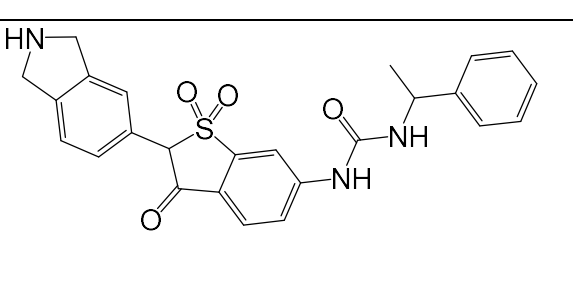
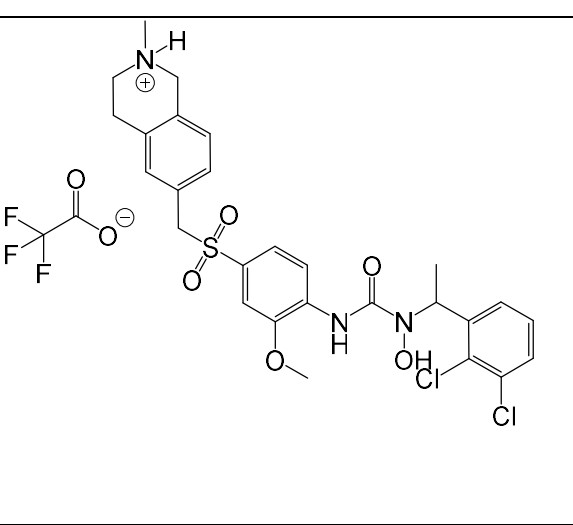
H1495		1- (1- (2, 3- diclorofenil)etil) -1- hidroxi-3- (4- ((isoindolin-5- ilmetil) sulfonil) -2- metoxifenil) urea
H1496		1- (1- (2, 3- diclorofenil)etil) -1- hidroxi-3- (2-metoxi-4- ((2-metilisoindolin-5- il)metil) sulfonil) fenil) urea
H1497		1- (1- (2, 3- diclorofenil)etil) -1- hidroxi-3- (2-metoxi-4- ((1, 2, 3, 4- tetrahidroisoquinolin-6- il)metil) sulfonil) fenil) urea
H1498		1-hidroxi-3- (2-metoxi-4- ((1, 2, 3, 4- tetrahidroisoquinolin-6- il)metil) sulfonil) fenil) -1- (1-feniletil) urea

H1499		5-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-N-methyl-2-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzamide
H1500		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-(oxazol-2-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1501		1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-2-(oxazol-2-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1502		1-benzyl-1-hydroxy-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1503		1-benzyl-1-hydroxy-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1504		1-(3-bromo-4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea

H1505		2-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil)-5-(3-(1-feniletil) ureido) benzoat o metílico
H1506		1-(3-ciclopropil-4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil) fenil)-3-(1-feniletil) urea
H1507		1-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil)-3-(oxazol-2-il) fenil)-3-(1-feniletil) urea
H1508		1-(4-((2-metilisoindolin-5-il)metil) sulfonil)-3-(oxazol-2-il) fenil)-3-(1-feniletil) urea
H1509		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-1-hidroxi-3-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil) fenil) urea

H1510		1-(1-(2-fluorofenil)etil)-1-hidroxi-3-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil)-3-metoxifenil) urea
H1511		1-(1-(2-fluorofenil)etil)-1-hidroxi-3-(3-metoxi-4-((2-metilisoindolin-5-il)metil) sulfonil) fenil) urea
H1512		1-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil) fenil)-3-(1-feniletil) urea
H1513		1-(4-((8-acetil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-2-en-2-il)metil) sulfonil) fenil)-3-(1-(2,3-diclorofenil)etil) urea

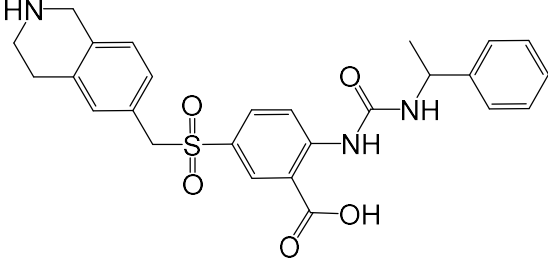
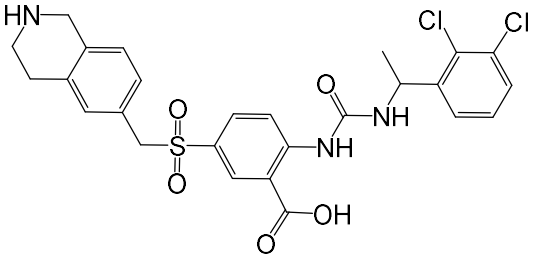
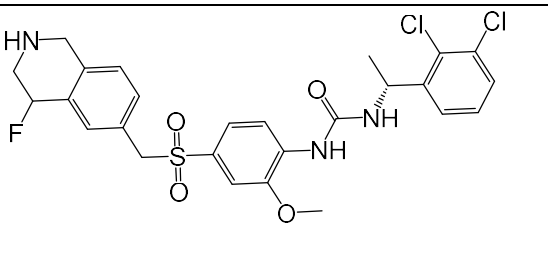
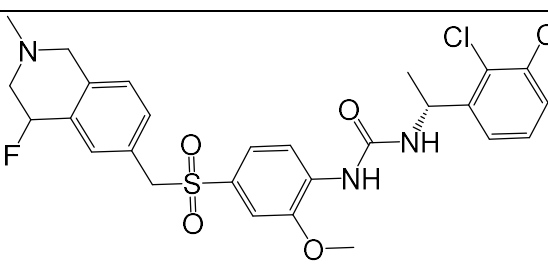
H1514		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-(((8-isopropil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-2-en-2-il)metil)sulfonil)fenil)urea
H1515		1-hidroxi-3-(4-((isoindolin-5-ilmetil)sulfonil)-3-metoxifenil)-1-(1-feniletil)urea
H1516		1-hidroxi-3-(3-metoksi-4-((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)-1-(1-feniletil)urea
H1517		1-hidroxi-3-(4-((isoindolin-5-ilmetil)sulfonil)-2-metoxifenil)-1-(1-feniletil)urea
H1518		1-hidroxi-3-(2-metoksi-4-((2-metilisoindolin-5-il)metil)sulfonil)fenil)-1-(1-feniletil)urea

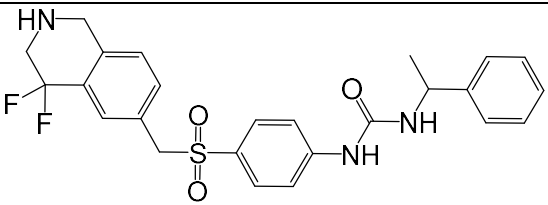
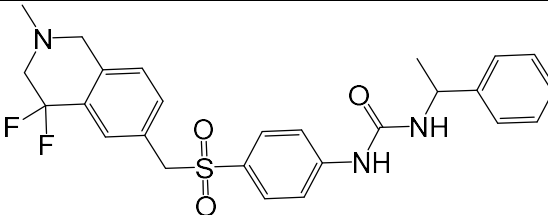
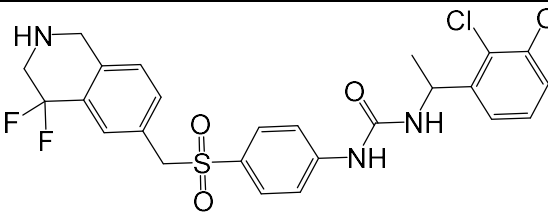
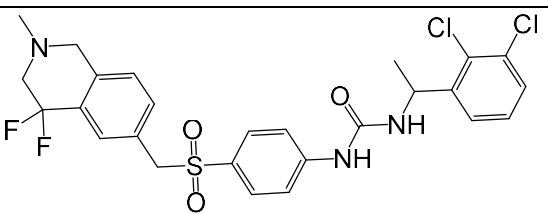
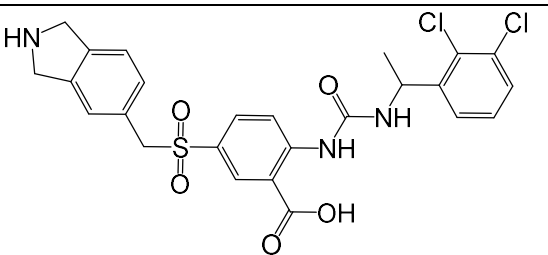
H1519		1-(4-((isoindolin-5- ilmetil) sulfonil) -2-(1H- pirazol-3-il) fenil) -3- (1-feniletil) urea
H1520		1-(3-(hidroximetil) -4- ((isoindolin-5- ilmetil) sulfonil) fenil) - 3-(1-feniletil) urea
H1521		1-(1-(3-(difluorometil) - 4-metilfenil) etil) -3-(4- ((isoindolin-5- ilmetil) sulfonil) fenil) u rea
H1522		1-(2-(isoindolin-5-il) - 1,1-dioxido-3-oxo-2,3- dihidrobenzo[b]tiofen-6- il) -3-(1-feniletil) urea
H1523		1-(1-(2,3- diclorofenil) etil) -1- hidroxi-3-(2-metoxi-4- ((2-metil-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolin-6- il) metil) sulfonil) fenil) urea

H1524		1-hidroxi-3-(2-metoksi-4- ((3-metil-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolin-6- il)metil)sulfonyl)fenil) -1-(1-feniletil)urea
H1525		1-hidroxi-3-(2-metoksi-4- ((2-metil-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolin-6- il)metil)sulfonyl)fenil) -1-(1-feniletil)urea
H1526		1-hidroxi-3-(4- ((isoindolin-5- ilmetil)sulfonyl)fenil)- 1-(1-feniletil)urea
H1527		1-hidroxi-3-(4-((2- metilisoinolin-5- il)metil)sulfonyl)fenil) -1-(1-feniletil)urea
H1528		1-(4-((isoindolin-5- ilmetil)sulfonyl)-2-(1- metil-1H-pirazol-5- il)fenil)-3-(1- feniletil)urea
H1529		2-((isoindolin-5- ilmetil)sulfonyl)-N- metil-5-(3-(1- feniletil)ureido)benzami

		da
H1530		Ácido 2-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil)-5-(3-(1-feniletil)ureido)benzoico
H1531		2-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil)-5-(3-(1-feniletil)ureido)benzamida
H1532		1-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil)-2-(1H-pirazol-4-il) fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1533		1-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil)-2-(piridin-3-il) fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1534		1-(4-((isoindolin-5-ilmetil) sulfonil)-2-(piridin-4-il) fenil)-3-(1-feniletil)urea

H1535		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl) sulfonil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il) fenil)-3-(1-feniletil) urea
H1537		1-((R)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((4-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil) sulfonil) fenil) urea
H1538		1-((R)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((4-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil) sulfonil) fenil) urea
H1539		1-(4-((4-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil) sulfonil) fenil)-3-((R)-1-feniletil) urea
H1540		1-(4-((4-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil) sulfonil) fenil)

		-3-((R)-1-feniletil)urea
H1541		Ácido 2-(3-(1-feniletil)ureido)-5-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)benzoico
H1542		Ácido 2-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)-5-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)benzoico
H1543		1-((R)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((4-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)-2-metoxifenil)urea
H1544		1-((R)-1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-((4-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)sulfonil)-2-metoxifenil)urea

H1545		1-(4-(((4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1546		1-(4-(((4,4-difluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)fenil)-3-(1-feniletil)urea
H1547		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-(((4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)fenil)urea
H1548		1-(1-(2,3-diclorofenil)etil)-3-(4-(((4,4-difluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)fenil)urea
H1549		Ácido 2-(3-(1-(2,3-diclorofenil)etil)ureido)-5-(isoindolin-5-ilmetil)sulfonylbenzoic

		o
--	--	---

En diversas partes de la presente descripción, los sustituyentes de los compuestos de la invención están descritos en grupos o en rangos. Se pretende específicamente que la invención incluya cada una y todas las subcombinaciones de los miembros de tales grupos y rangos. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" se pretende que específicamente describa individualmente metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, C₅ y alquilo C₆.

En el caso de los compuestos de la invención en los cuales aparece una variable más de una vez, cada variable puede ser un grupo molecular diferente seleccionado de un grupo Markush que define la variable. Por ejemplo, donde una estructura es descrita teniendo dos grupos R que están simultáneamente presentes en el mismo compuesto, los dos grupos R pueden representar diferentes grupos moleculares seleccionados del grupo Markush definido para R.

Se aprecia además que ciertas características de la invención, que están por claridad descritas en el contexto de modalidades separadas, se pueden proporcionar en combinación en una única modalidad. A la inversa, diversas características de la invención que son, para favorecer la concisión, descritas en el contexto de una única modalidad, también se pueden proporcionar de modo separado o en cualquier subcombinación adecuada.

En el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada.

Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), etc. Un grupo alquilo puede contener desde 1 a aproximadamente 20, desde 2 a aproximadamente 20, desde 1 a aproximadamente 10, desde 1 a aproximadamente 8, desde 1 a aproximadamente 6, desde 1 a aproximadamente 4 o desde 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono.

En el presente documento, el término "alquenilo" hace referencia a un grupo alquilo que tiene una o más uniones dobles carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, ciclohexenilo, etc.

En el presente documento, el término "alquinilo" hace referencia a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Algunos ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, etc.

En el presente documento, el término "haloalquilo" hace referencia a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno. Algunos ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 , etc.

En el presente documento, el término "hidroxialquilo" hace referencia a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes OH. Algunos ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen CH_2OH , $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, $\text{C}_3\text{H}_6\text{OH}$, etc.

En el presente documento, el término "arilo" hace referencia a grupos hidrocarbonados aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) tales como,

por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo, etc. En algunas modalidades, los grupos arilo tienen desde 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

En el presente documento, el término "cicloalquilo" hace referencia a carbociclos no aromáticos incluyendo grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ciclizados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillo mono o policíclicos (por ejemplo que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados), así como sistemas de anillo espiro. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo, etc. También están incluidos en la definición de cicloalquilo los grupos moleculares que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común) al anillo cicloalquilo (por ejemplo, benzo derivados de pentano, penteno, hexano, etc.). En algunas modalidades, los grupos cicloalquilo pueden tener desde aproximadamente 3 a aproximadamente 10, o aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos de carbono que forman anillo.

En el presente documento, el término "heterociclilo" o "heterociclo" hace referencia a un hidrocarburo cíclico saturado o insaturado donde uno o más de los átomos que forman anillo del hidrocarburo cíclico está reemplazado por un heteroátomo tal como O, S, o N. Los grupos heterocíclicos pueden ser aromáticos (por ejemplo, "heteroarilo") o no-aromáticos (por ejemplo, "heterocicloalquilo"). Los grupos heterociclilo pueden también

corresponder a grupos heteroarilo hidrogenados o parcialmente hidrogenados. Los grupos heterociclico pueden incluir sistemas de anillo mono o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Se puede caracterizar a los grupos heterocíclicos como poseedores de 3 a 14 o 3 a 7 átomos que forman anillo. En algunas modalidades, los grupos heterocíclicos pueden contener, además de al menos un heteroátomo, desde aproximadamente 1 a aproximadamente 13, aproximadamente 2 a aproximadamente 10 o aproximadamente 2 a aproximadamente 7 átomos de carbono, y pueden estar unidos a través de un átomo de carbono o un heteroátomo. En otras modalidades, el heteroátomo puede estar oxidado (por ejemplo tiene un sustituyente oxo) o un átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado. Algunos ejemplos de grupos heterociclico incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, y los similar, así como cualquiera de los grupos listados a continuación para "heteroarilo" y "heterocicloalquilo." Ejemplos adicionales de heterociclos incluyen pirimidinilo, fenantridinilo, fenantridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiniinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, 3,6-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol,

piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo,
 pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo,
 tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo,
 tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6*H*-1,2,5-tia-diazinilo,
 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo,
 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo,
 tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo,
 triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo,
 1,3,4-triazolilo, xantenilo, octahidro-isoquinolinilo,
 oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-
 oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo,
 oxazolidinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizininilo,
 quinoxalinilo, quinuclidinilo, acridinilo, azocinilo,
 bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzo-
 tiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo,
 benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo,
 bencimidazolinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo,
 naftiridinilo, deca-hidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2ditiazinilo,
 dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo,
 carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo,
 cinnolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-
 indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizininilo, indolilo, 3*H*-
 indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo,
 isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo e
 isoxazolilo. Algunos ejemplos adicionales de heterociclos
 incluyen azetidin-1-ilo, 2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-ilo, piperidin-
 1-ilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, isoquinol-2-ilo,

piridin-1-ilo, 3,6-dihidropiridin-1-ilo, 2,3-dihidroindol-1-ilo, 1,3,4,9-tetrahidrocarbolin-2-ilo, tieno[2,3-c]piridin-6-ilo, 3,4,10,10a-tetrahidro-1*H*-pirazino[1,2-a]indol-2-ilo, 1,2,4,4a,5,6-hexahidro-pirazino[1,2-a]quinolin-3-ilo, pirazino[1,2-a]quinolin-3-ilo, diazepan-1-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-2*H*-benzo[f]isoquinolin-3-ilo, 1,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2*H*-benzo[f]isoquinolin-3-ilo, 3,3a,8,8a-tetrahidro-1*H*-2-aza-ciclopenta[a]inden-2-ilo, and 2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-azepin-1-ilo, azepan-1-ilo.

En el presente documento, los grupos "heteroarilo" hacen referencia a un heterociclo aromático que tiene al menos un heteroátomo miembro de anillo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Algunos ejemplos de grupos heteroarilo incluyen sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo (furanilo), quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrol, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, etc. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene desde 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en modalidades adicionales desde aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo contiene 3 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7 o 5 a 6 átomos que forman anillo. En algunas

modalidades, el grupo heteroarilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3 o 1 a 2 heteroátomos.

En el presente documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos no-aromáticos que incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ciclizado donde uno o más de los átomos de carbono que forman anillo es reemplazado por un heteroátomo tal como un átomo O, N o S. Algunos ejemplos de grupos "heterocicloalquilo" incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, etc. También incluidos en la definición de heterocicloalquilo están los grupos moleculares que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir que tienen un enlace en común) al anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo ftalimidilo, naftalimidilo y benzo derivados de heterociclos tales como grupos indoleno e isoindoleno. En algunas modalidades, los grupos heterocicloalquilo tienen desde 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono y, en otra modalidad, desde aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene 3 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7 o 5 a 6 átomos que forman anillo. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3 o 1 a 2 heteroátomos. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 3

dobles enlaces. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 2 enlaces triples.

En el presente documento, el término "halo" o "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

En el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a un grupo O-alquilo. Algunos ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi, etc.

En el presente documento, el término "tioalcoxi" se refiere a un grupo -S-alquilo.

En el presente documento, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es OCF₃.

En el presente documento, el término "cicloalquiloxi" se refiere a -O-cicloalquilo.

En el presente documento, el término "aralquil" se refiera a un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo.

En el presente documento, el término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo cicloalquilo.

En el presente documento, el término "heterociclilaquilo" se refiere a un grupo molecular alquilo sustituido por un grupo heterocarbociclilo. Algunos ejemplos de grupos heterociclilalquilo incluye "heteroarilalquilo" (alquilo sustituido por heteroarilo) y "heterocicloalquilalquilo" (alquilo sustituido por heterocicloalquilo). En algunas modalidades, los grupos heterociclilalquilo tienen desde 3 a 24 átomos de carbono además de al menos un heteroátomo que forma anillo.

En el presente documento, el término "oxo" se refiere a = O.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). La descripción de un compuesto sin especificar su estereoquímica está destinada a abarcar mezclas de estereoisómeros así como cada uno de los estereoisómeros abarcados dentro del género individual.

Los compuestos de la invención pueden también incluir todos los isótopos de átomos que existen en los productos intermedios de los compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o presentaciones las cuales están dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesivos toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una razonable relación riesgo/beneficio.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. En el presente documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos donde el compuesto originario es modificado convirtiendo un grupo de ácido o base existente a su forma de

sal. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, sales de ácidos minerales u orgánicos o residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas o residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; etc. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternarias del compuesto originario formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto originario, el cual contiene un grupo básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefiere un medio no acuoso tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, y en el Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada una de las cuales se incorpora completa al presente documento como material de consulta.

Síntesis

Los compuestos de las fórmulas (I), (II), (III) (IV) (y otros compuestos divulgados), o sus sales o aductos farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar mediante los

métodos ilustrados en los ejemplos descritos en la sección "Ejemplos", junto con métodos de síntesis conocidos en el arte de la química orgánica, o modificaciones y derivaciones que son conocidas para las personas comunes versadas en el arte.

Las reacciones para preparar los compuestos de la invención se pueden llevar a cabo en solventes adecuados, los cuales podrá seleccionar fácilmente una persona versada en el arte de la síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), productos intermedios o productos a la temperatura a la cual se llevan a cabo las reacciones (por ejemplo, temperaturas que pueden estar en el rango desde la temperatura de congelación del solvente hasta la temperatura de ebullición del solvente). Una reacción dada se puede llevar a cabo en un solvente o una mezcla de más de un solvente. Dependiendo de la etapa de reacción específica, se pueden seleccionar los solventes adecuados para un paso de reacción específico.

La preparación de los compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de los grupos protectores apropiados la podrá realizar fácilmente una persona versada en el arte. La química de los grupos protectores puede encontrarse por ejemplo en T.W. Green y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), que se incorpora completa al presente documento como material de consulta.

Las reacciones se pueden monitorear de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en el arte. Por ejemplo, la formación de producto se puede monitorear mediante métodos espectroscópicos, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C) espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV visible) o espectrometría de masa, o mediante cromatografía tal como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía en capa delgada.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención permite obtener además composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar a un sujeto, las cuales comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Un excipiente "farmacéuticamente aceptable" es uno que no es biológicamente, ni de ningún otro modo, indeseable; es decir, el material se puede administrar a un sujeto sin ocasionar ningún efecto biológico no deseado ni que interactúe de un modo perjudicial con alguno de los otros componentes de la composición farmacéutica que lo contiene. El portador se puede seleccionar para minimizar cualquier degradación del ingrediente activo y para minimizar cualquier efecto secundario adverso en el sujeto, como sería bien conocido para una persona versada en el arte. El portador puede ser un sólido, un líquido o ambos.

Los compuestos descritos se pueden administrar mediante cualquier vía adecuada, de preferencia en la forma de una

composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis efectiva para el tratamiento o prevención deseados. Por ejemplo, los compuestos activos y las composiciones se pueden administrar por vía oral, rectal, parenteral, ocular, por inhalación o tópicamente. En particular, la administración puede ser de tipo epicutánea, por inhalación, por enema, conjuntival, por gotas para ojos, gotas para oídos, alveolar, nasal, intranasal, vaginal, intravaginal, transvaginal, ocular, intraocular, transocular, enteral, oral, intraoral, transoral, intestinal, rectal, intrarectal, transrectal, por inyección, infusión, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intracardiaca, subcutánea, intraósea, intradérmica, intratecal, intraperitoneal, intravesical, intracavernosa, intramedular, intraocular, intracraneal, transdérmica, transmucosal, transnasal, por inhalación, intracisternal, epidural, peridural, intravitreal, etc.

Algunos portadores adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (19^a ed.), A.R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1995. Por ejemplo, la administración oral de una forma de dosis sólida se puede presentar en unidades discretas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, sellos, pastillas romboidales o tabletas, cada una conteniendo una cantidad predeterminada de al menos uno de los compuestos o composiciones descritas. En algunas presentaciones, la administración oral puede ser en forma de polvo o gránulos. En algunas presentaciones, la forma de

dosificación oral es sublingual, tal como una pastilla romboidal (comprimido). En tales presentaciones sólidas, los compuestos de fórmula I están comúnmente combinados con uno o más adyuvantes. Tales cápsulas o tabletas pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de las cápsulas, tabletas, y píldoras, las presentaciones pueden comprender además agentes de tampón o se pueden preparar con revestimientos entéricos.

En algunas formas, la administración oral se puede realizar en forma de dosis líquida. Las presentaciones líquidas para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contengan diluyentes inertes comúnmente utilizados en el arte (por ejemplo, agua). Tales composiciones pueden comprender además adyuvantes, tales como humectantes, emulsionantes, agentes de suspensión, saborizantes (por ejemplo, endulzantes) y/o agentes aromatizantes.

En algunas formas, las composiciones descritas pueden comprender una forma de dosis parenteral. La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intraperitoneales, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusiones. Las preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones estériles inyectables acuosas u oleaginosas) se pueden formular de acuerdo con el arte conocido con agentes dispersantes, humectantes y/o de suspensión adecuados. Normalmente, se usa una cantidad apropiada de un portador farmacéuticamente aceptable para producir la formulación

isotónica. Algunos ejemplos del portador farmacéuticamente aceptable incluyen, entre otros, solución salina, solución de Ringer y solución de dextrosa. Otros excipientes aceptables incluyen, entre otros, espesantes, diluyentes, tampones, conservantes, surfactantes, etc.

En algunas formas, las composiciones descritas pueden comprender una forma de dosificación tópica. La "administración tópica" incluye, por ejemplo, administración transdérmica, tal como parches para vía transdérmica o dispositivos de iontoforesis; administración intraocular; o administración intranasal o por inhalación. Algunas composiciones para administración tópica incluyen además, por ejemplo, geles tópicos, rociadores, ungüentos y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que aumenta la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los compuestos y composiciones se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se lleva a cabo utilizando un parche ya sea de reservorio y de tipo membrana porosa o de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos, vendajes, espumas, películas, parches para piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También se puede utilizar liposomas. Los portadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se puede incorporar aumentadores de penetración; véase, por ejemplo,

Journal of Pharmaceutical Sciences, 88 (10), 955-958, por Finnin y Morgan (octubre de 1999).

Las formulaciones adecuadas para administración tópica ocular incluyen, por ejemplo, gotas para ojos, donde el compuesto o las composiciones descritas se disuelven o suspenden en un portador adecuado. Una formulación típica adecuada para administración ocular o auditiva se puede presentar en forma de gotas de una suspensión micronizada o solución isotónica estéril, con el pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen ungüentos biodegradables (por ejemplo, esponjas de geles absorbibles, colágeno) y sistemas no biodegradables (por ejemplo, silicona) de implantes, obleas, lentes, y material particulado o vesicular, tales como niosomas o liposomas. Se puede incorporar un polímero tal como ácido poliacrílico entrecruzado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico; un polímero celulósico (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa) o un polímero heteropolisacárido (por ejemplo, goma gelan), junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones se pueden administrar además mediante iontoforesis.

También se puede utilizar otros materiales portadores y modos de administración conocidos en el arte. Las composiciones farmacéuticas descritas se pueden preparar mediante cualquiera de las técnicas de farmacia bien conocidas, tal como las formulaciones y los procedimientos de administración efectivos. Las consideraciones anteriores con respecto a las formulaciones y los procedimientos de administración eficaces son bien conocidos

en el arte y se describen en los manuales estándar. Las formulaciones de fármacos se analizan en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975; Liberman, et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbe, et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3^a ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Los compuestos descritos se pueden utilizar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento o prevención de diversas afecciones o estados de enfermedad. La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que los dos compuestos se administran con tan poca diferencia horaria que la presencia de uno altera los efectos biológicos del otro. Los dos o más compuestos se pueden administrar simultánea, concurrente o secuencialmente.

Se describen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden comprender además agentes adicionales. Estas composiciones son útiles para modular la actividad del receptor de grelina, para mejorar de este modo la prevención y tratamiento de enfermedades humanas asociadas con el receptor de grelina tales como obesidad y/o trastornos metabólicos.

Métodos

Todos los métodos de la invención se pueden poner en práctica con un compuesto de la invención solo o en combinación con otros agentes

Los compuestos y composiciones anteriormente descritos son útiles para la inhibición, reducción, prevención y/o tratamiento de enfermedades que son fisiopatológicamente moduladas por el receptor de grelina. Asimismo, en algunas formas, se describen métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades que son fisiopatológicamente moduladas por el receptor de grelina, que comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I descrito anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los sujetos adecuados pueden incluir sujetos mamíferos. Los mamíferos incluyen, entre otros, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates, etc., y abarcan mamíferos en útero. En algunas formas, los sujetos son seres humanos. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y encontrarse en cualquier etapa de desarrollo.

Las enfermedades moduladas por el receptor de grelina, y potencialmente tratables mediante los métodos descritos en el presente documento, incluyen obesidad, diabetes y abuso de sustancias. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente dependiendo de la severidad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores. Las cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos de fórmula I, II, III y IV pueden

estar en el rango de aproximadamente 0,01 microgramo por kilogramo ($\mu\text{g/kg}$) de peso corporal por día a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día.

Definiciones de términos

A lo largo de esta solicitud, se hace alusión a diversas publicaciones. Las descripciones de estas publicaciones se incorporan en su totalidad al presente documento como material de consulta a fin de describir de modo más completo el estado del arte al cual pertenece. Las referencias descritas también se incorporan individualmente y específicamente al presente documento como material de consulta en cuanto al material contenido en ellas que sea discutido en la frase en la cual se invoca la referencia.

1. Un, una, el, la

En la memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas, las formas en singular "un/una" y "el/la" incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un portador farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de tales portadores, etc.

2. Abreviaturas

Se pueden utilizar abreviaturas bien conocidas para una persona versada en el arte (por ejemplo, "h" o "hr" para hora u horas, "g" o "gm" para gramo(s), "ml" para mililitros, "ta" para temperatura ambiente, "nm" para nanómetros, "M" para molar, etc.).

3. Aproximadamente

El término "aproximadamente", cuando se utiliza para modificar la cantidad de un ingrediente en una composición, concentraciones, volúmenes, temperaturas de proceso, tiempos de proceso, rendimientos, caudales, presiones, valores similares, y rangos de los mismos, empleados en describir las modalidades de la divulgación, se refiere a la variación numérica en la cantidad que puede ocurrir, por ejemplo, a través de los procedimientos de medición y manipulación típicos utilizados para hacer los compuestos, composiciones, concentrados o formulaciones de uso; a través de errores inadvertidos en estos procedimientos; a través de diferencias en la fabricación, fuente o pureza de los materiales de partida o ingredientes utilizados para llevar a cabo los métodos; y consideraciones similares. El término "aproximadamente" abarca además cantidades que difieren debido al envejecimiento de una composición o formulación con una concentración inicial o mezcla, y cantidades que difieren debido a la mezcla o el procesamiento de una composición o formulación con una concentración inicial particular o mezcla. Si son modificadas por el término "aproximadamente", las reivindicaciones anexas a la presente incluyen equivalentes de estas cantidades.

4. Comprende

A lo largo de la descripción y reivindicaciones de esta memoria descriptiva, la palabra "comprende" y sus variaciones, tal como "que comprende" y "comprenden", significa "que incluye(n), entre otros" y no se pretende excluir, por ejemplo,

otros aditivos, componentes, enteros ni etapas.

5. Agonista del receptor de grelina

Un agonista del receptor de grelina es cualquier molécula que se une al receptor de grelina en las células y lo activa.

6. Antagonistas del receptor de grelina

Un antagonista del receptor de grelina es cualquier molécula que se une al receptor de grelina e inhibe su actividad.

7. Agonista inverso del receptor de grelina

Un agonista inverso del receptor de grelina es cualquier molécula que se une al receptor de grelina y disminuye su actividad por debajo del nivel basal o constitutivo.

8. Mediado fisiopatológicamente por el receptor de grelina

Un proceso es "mediado fisiopatológicamente por el receptor de grelina" si el receptor de grelina participa en los cambios funcionales en el cuerpo producidos por enfermedad o daño, o relacionados con ellos.

9. Acción de agonismo

La acción de agonismo se refiere a la unión de una molécula con un receptor, que produce la activación del receptor, iniciando así una respuesta celular similar a la respuesta celular para un agonista conocido para el receptor.

10. Acción de antagonismo

La acción de antagonismo se refiere a la unión de una molécula a un receptor, que produce la inhibición del receptor.

11. Acción de agonismo inverso

La acción de agonismo inverso se refiere a la unión de una molécula a un receptor, que produce la disminución en la

actividad basal del receptor.

12. Modular

"Modular", u otras formas del mismo, significa aumentar, disminuir o mantener una actividad celular mediada a través de una diana celular. Siempre que se utiliza una de estas palabras, se entiende que se divulga además que esta se podría aumentar en 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 50 %, 100 %, 500 % o 1.000 % con respecto a un control, o se podría reducir en 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 50 % o 100 % con respecto a un control.

13. Opcional

"Opcional" u "opcionalmente" significa que los eventos o circunstancias descritos a continuación pueden o no tener lugar, y que la descripción incluye casos donde dicho evento o circunstancia ocurre y otros casos donde no ocurre.

14. O

La palabra "o", u otros términos similares utilizados en el presente documento, significa cualquier otro miembro de una lista particular e incluye además cualquier combinación de miembros de esa lista.

15. Publicaciones

A lo largo de esta solicitud, se hace alusión a diversas publicaciones. Las descripciones de estas publicaciones se incorporan en su totalidad al presente documento como material de consulta a fin de describir de modo más completo el estado del arte al cual pertenece. Las referencias descritas también se incorporan individualmente y específicamente al presente documento como material de consulta en cuanto al material

contenido en ellas que sea discutido en la frase en la cual se invoca la referencia.

16. Sujeto

En todo el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un individuo. Así, el "sujeto" puede incluir, por ejemplo, animales domésticos, tales como gatos, perros, etc., ganado (por ejemplo, ganado vacuno, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.), animales de laboratorio (por ejemplo, ratón, conejo, rata, cobayo, etc.), mamíferos, mamíferos no humanos, primates, primates no humanos, roedores, aves, reptiles, anfibios, peces y cualquier otro animal. El sujeto puede ser un mamífero tal como un primate o un humano. El sujeto puede además no ser humano.

17. Tratamiento

El término "tratar" o "tratamiento" se refiere al manejo médico de un paciente con la intención de curar, mejorar, estabilizar o prevenir una enfermedad, condición patológica o trastorno. Estos términos incluyen tratamiento activo, es decir, tratamiento dirigido específicamente hacia la mejora de una enfermedad, condición patológica o trastorno, e incluye además tratamiento causal, es decir, tratamiento dirigido hacia la remoción de la causa de la enfermedad, condición patológica o trastorno asociados. Estos términos pueden significar que se reducen los síntomas de la enfermedad subyacente y/o se reducen una o más de las causas o mecanismos celular, fisiológico o bioquímico subyacentes. Se entiende que, en este contexto, el término "reducido" significa relacionado con el estado de la

enfermedad, incluyendo el estado molecular de la enfermedad, no solo su estado fisiológico. En ciertas situaciones, un tratamiento puede causar daño inadvertidamente. Además, estos términos incluyen tratamiento paliativo, es decir, tratamiento diseñado para el alivio de los síntomas antes que la curación de la enfermedad, condición patológica, o trastorno; tratamiento preventivo, es decir, tratamiento dirigido a minimizar o parcialmente o completamente inhibir el desarrollo de la enfermedad, condición patológica, o trastorno asociados; y tratamiento de apoyo, es decir, tratamiento empleado para suplementar otra terapia específica dirigida hacia la mejora de la enfermedad, condición patológica o trastorno asociados. Estos términos significan tanto el tratamiento que tiene un propósito de cura o alivio como el tratamiento que tiene un propósito preventivo. El tratamiento puede realizarse de modo agudo o crónico. Se entiende que "tratamiento" puede significar una reducción de uno o más síntomas o características en al menos 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, 99,9 %, 99,99 %, 100 % con respecto a un control. En el contexto de estos términos, el término "prevenir" se refiere a la capacidad de un compuesto o composición (tal como los compuestos y composiciones descritos) para prevenir una enfermedad identificada en el presente documento en pacientes diagnosticados con la enfermedad o que están en riesgo de desarrollarla. En este contexto, "prevenir" incluye el atraso en el inicio de la enfermedad con respecto a un control. Estos términos no requieren que el tratamiento sea de hecho efectivo para producir alguno de

los resultados propuestos. Es suficiente que los resultados sean pretendidos.

18. Terapéuticamente efectivo

El término "terapéuticamente efectivo" significa que la cantidad de la composición utilizada es la cantidad suficiente para tratar a un sujeto definido en el presente documento.

19. Toxicidad

La toxicidad es el grado al cual una sustancia o molécula es capaz de dañar algo, tal como una célula, un tejido, un órgano o un organismo completo, que ha sido expuesto a la sustancia o molécula. Por ejemplo, ciertas sustancias pueden dañar el hígado (o las células del hígado, los hepatocitos). De preferencia, los métodos de la presente invención son no tóxicos.

La invención se describirá en mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no están destinados a limitar en forma alguna la invención. Las personas versadas en el arte reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que se pueden modificar o cambiar para rendir esencialmente los mismos resultados.

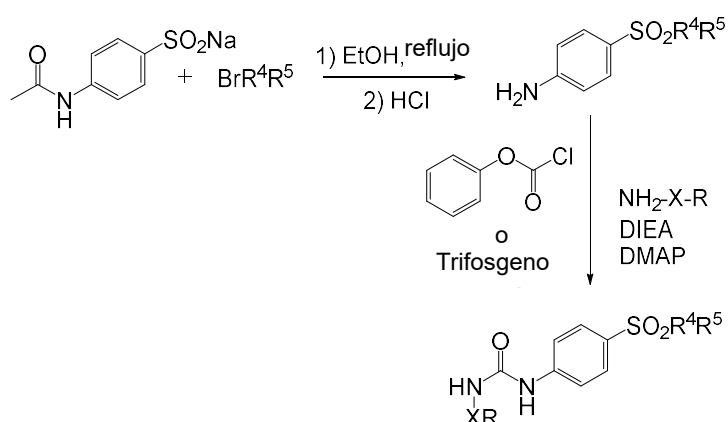
EJEMPLOS

Los siguientes son ejemplos de preparación de compuestos de fórmula (I), (II), (III) y (IV). Estos ejemplos están destinados a servir solamente de ejemplo y no a limitar la descripción.

Esquemas generales de síntesis

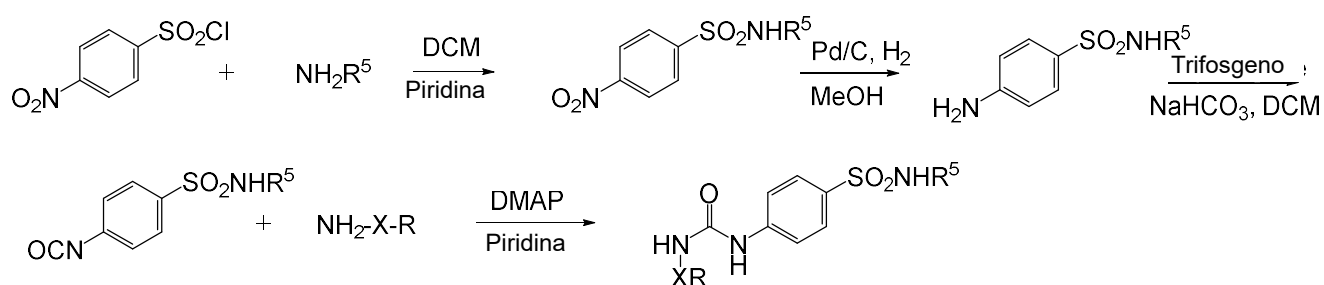
Esquema A

El esquema A constituye un esquema representativo para sintetizar los compuestos de la presente invención (donde R, R⁴ y R⁵ se definen en el presente documento y donde R⁴ es CH₂) a partir del producto intermedio 4-acetamidobencenesulfinato de sodio.



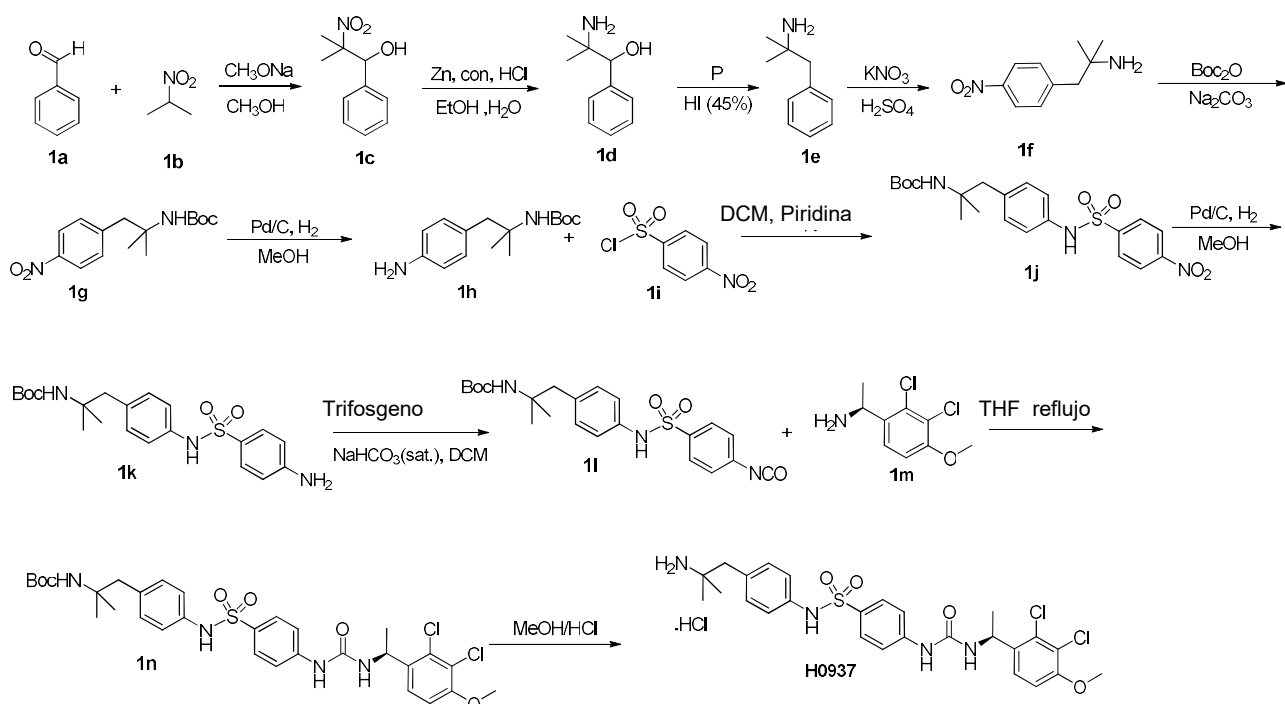
Esquema B

El esquema B constituye un esquema representativo para sintetizar los compuestos de la presente invención (donde R, R⁴ y R⁵ están definidos en el presente documento y donde R⁴ es NH) a partir del producto intermedio cloruro de 4-nitrobencensulfonilo.



Ejemplo 1:

Síntesis de H0937



Síntesis de 1c: A una solución de metanolato de sodio (2,16 g, 40 mmol) en MeOH (70 ml) se agregó 2-nitropropano (1b) (18,7 g, 210 mmol) y benzaldehído (1a) (21,2 g, 200 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, el solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en una mezcla de agua y éter (100 ml/100 ml). La capa de éter se separó y lavó con solución de bisulfito de sodio acuoso (100 ml x 4), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo=1:5, v:v) para producir el compuesto 1c (14,95 g, rendimiento del 38 %).

Síntesis de 1d: A una solución de 1c (2,0 g, 10,25 mmol) en una mezcla de EtOH (170 ml) y agua (85 ml) se agregaron 17 ml de HCl conc. a temperatura ambiente, seguido de polvo de zinc (4,02 g, 61,15 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 4 horas, luego se enfrió a temperatura

ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (DCM:MeOH=20:1, v:v) para producir 1d (880 mg, 52 % de rendimiento).

Síntesis de 1e: Se agregó lentamente P (677 mg, 22 mmol) a la solución de 1d (1,5 g, 9,1 mmol) en HI (22 ml 45 % en agua) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 135 °C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (100 ml) a la mezcla anterior, la cual se filtró. Se agregó solución saturada acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 ml) al filtrado, y se volvió básico con NaOH al 40 % (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La capa combinada de acetato de etilo se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (DCM:MeOH=30:1, v:v) para proveer 1e (0,55 g, 41 % de rendimiento).

Síntesis de 1f: Se agregó 1e (7,0 g, 47 mmol) a H_2SO_4 conc. (70 ml), y la mezcla se enfrió a -5 °C. Se agregó KNO_3 (4,7 g, 47mmol) en pequeñas porciones a la mezcla anterior, y se agitó durante 1 hora a -5 °C. Luego, la mezcla se vertió en agua helada y se ajustó a pH = 10 con solución acuosa de NaOH al 40 %. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para producir 1f (6,5 g, 71 % de rendimiento).

Síntesis de 1g: A una solución de 1f (6,4 g, 33 mmol) en THF (150 ml) se agregó solución acuosa de Na_2CO_3 (60 ml) y Boc_2O (10,7

g, 49,5 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua (150 ml/150 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo=1:20, v:v) para proveer 1g (9,5 g, 98 % de rendimiento).

Síntesis de 1h: Una mezcla de 1g (2,0 g, 6,8 mmol) y Pd/C al 10 % (100 mg) en metanol (60 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a 1 atm a temperatura ambiente durante 2 horas y luego filtrada. El filtrado se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo=1:10, v:v) para proveer 1h (1,0 g, 57 % de rendimiento).

Síntesis de 1j: A una solución de 1h (250 mg, 0,95 mmol) en DCM (10 ml) se agregó piridina (0,2 ml) y 1i (230 mg, 1,04 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo=1:5, v:v) para proveer 1j (320 mg, 75 % de rendimiento).

Síntesis de 1k: Una mezcla de 1j (320 mg, 0,71 mmol) y Pd/C al 10 % (50 mg) en metanol (20 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a 1 atm a temperatura ambiente durante 2 horas y luego filtrada. El filtrado se evaporó a presión reducida para producir 1 k crudo (298 mg, aprox. 100 % de rendimiento).

Síntesis de 1l: A una solución de 1k (82 mg, 0,2 mmol) en DCM (10 ml) se agregó solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) a

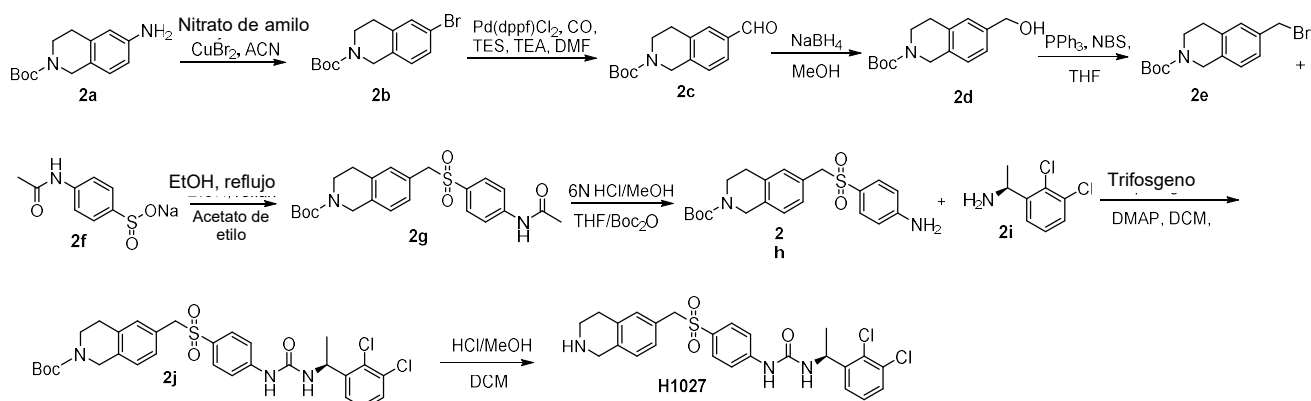
temperatura ambiente. A la mezcla anterior, se agregó trifosgeno (58 mg, 0,2 mmol) disuelto en DCM (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Luego, se agregó DCM (20 ml) a la mezcla. Las dos capas se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para brindar 11 crudo (90 mg, aprox. 100 % de rendimiento).

Síntesis de 1n: A una solución de 11 en THF (10 ml) se agregó 1 m (36 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante la noche, luego enfriada y evaporada. El residuo se purificó mediante Prep-TLC (DCM:MeOH= 10:1, v:v) para proveer 1n (38 mg, 35 % de rendimiento). LC-MS: 667,2 [M+1]⁺

Síntesis de H0937: A una solución de 1n (38 mg, 0,06 mmol) en MeOH (1 ml) se agregó una solución de HCl/metanol (4 N, 1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, luego evaporada a presión reducida para brindar H0937 (25 mg, 74 % de rendimiento). ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,99-7,01 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 5,10-5,12 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (t, 1H), 3,21 (s, 6H), 2,71 (s, 2H), 1,33 (d, 3H), LC-MS: LC-MS: 567.2[M+1]⁺.

Ejemplo 2:

Síntesis de H1027 y H1071



Síntesis de 2b: Se agregó 2a (1,42 g, 5,7 mmol) a una mezcla de nitrato de amilo (1,42 g, 12,1 mmol) y CuBr_2 (2,16 g, 9,67 mmol) en CH_3CN (20 ml). La temperatura de la mezcla se aumentó a 80 °C durante 2 horas; luego se enfrió y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=10:1, v:v) para proveer 2b (1,96 g, 78 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS: 312[M+1]+.

Síntesis de 2c: A una solución de 2b (1,96 g, 6,3 mmol) en DMF seca (40 ml) se agregó Pd(dppf)Cl_2 (1,03 g, 1,26 mmol), TEA (3,18 g, 31,5 mmol) y TES (2,92 g, 25,2 mmol). La temperatura de la mezcla se aumentó a 80 °C durante la noche bajo atmósfera de CO , luego se enfrió y se agregó acetato de etilo (100 ml). La mezcla se filtró, y el filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=10:1, v:v) para proveer 2c (1,1 g, 70 % de rendimiento). LC-MS: 262[M+1]+.

Síntesis de 2d: A una solución de 2c (1,14 g, 4,4 mmol) en MeOH (20 ml) se agregó NaBH_4 (332 mg, 8,74 mmol) en porciones a 0 °C. Después que se completó la adición, la mezcla se agitó

durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego, se agregó a la mezcla acetato de etilo (20 ml). La mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y evaporada para proveer 2d crudo (1,1 g, 96 % de rendimiento). LC-MS: 264[M+1]+.

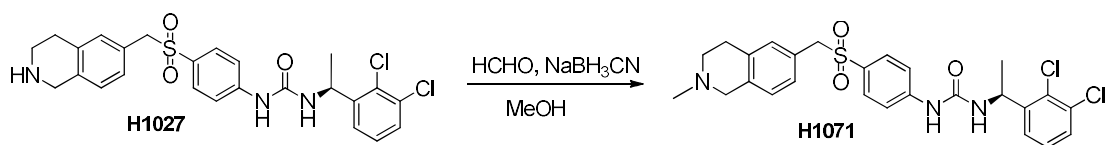
Síntesis de 2e: Se agregó NBS (2,98 g, 16,7 mmol) en porciones a una solución de 2d (1,1 g, 4,18 mmol) y PPh_3 (3,3 g, 12,6 mmol) en THF (20 ml) enfriado a 0 °C. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y se agregó acetato de etilo (30 ml) a la mezcla. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA =10:1, v:v) para proveer 2e (1,1 g, 83 % de rendimiento). LC-MS: 326[M+1]+.

Síntesis de 2g: A una solución de 2e (1,1 g, 3,48 mmol) en EtOH (20 ml) se agregó 2f (1,0 g, 4,52 mmol) a temperatura ambiente. Posteriormente, la temperatura de la mezcla se aumentó bajo reflujo durante 2 horas; luego, se enfrió y se evaporó a presión reducida. Se agregó acetato de etilo (30 ml) al residuo. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA =10:1, v:v) para proveer 2g (1,5 g, 98 % de rendimiento). LC-MS: 445[M+1]+.

Síntesis de 2h: La temperatura de una solución de 2g (1,51 g, 3,4 mmol) en una mezcla de HCl a 6 N (30 ml) y MeOH (30 ml) se aumentó a 80 °C durante 2 horas, se enfrió y se evaporó a presión reducida. Se ajustó el residuo a pH=7 con solución

saturada de Na_2CO_3 . Se agregó THF (30 ml) seguido por Boc_2O (1,3 g, 4,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH =20:1, v:v) para proveer 2h (1,1 g, 80,3 % de rendimiento). LC-MS: 403[M+1]+.

Síntesis de 2j: A una solución del compuesto 2h (100 mg, 0,25 mmol) en una mezcla de NaHCO_3 sat. (2,5 ml) y DCM (10 ml) se agregó una solución de trifosgeno (74 mg, 0,25 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C. Después que se completó la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se agregó DCM (20 ml) a la mezcla. La fase de DCM se separó, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida; luego, el residuo se volvió a disolver en THF seco (5 ml). Se agregaron 2i (39,2 mg, 0,21 mmol) y DMAP (5 mg) a la mezcla anterior y la mezcla resultante se agitó durante otra 1 hora. La solución se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH =20:1, v:v) para proveer 2j (60 mg, 39 % de rendimiento). LC-MS: 618[M+1]+.



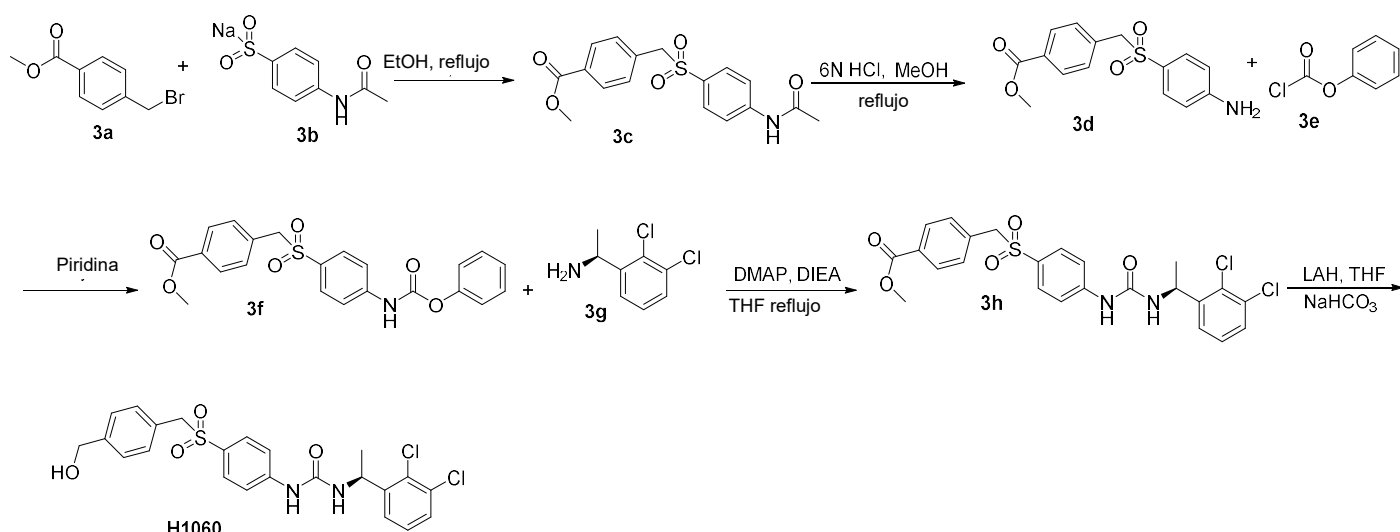
Síntesis de H1027: A una solución de 2j (60 mg, 0,1 mmol) en DCM (2 ml) se agregó HCl/MeOH (4 N, 5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas y luego evaporada a presión

reducida. El residuo se purificó mediante Pre-HPLC para proveer H1027 (28,4 mg, 57 % de rendimiento). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,39-7,41 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 4H), 7,07-7,11 (m, 1H), 6,79-6,95 (m, 1H), 6,72-6,81 (m, 1H), 5,59 (m, 1H), 5,22-5,26 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,67 (s, 1H), 2,92-3,00 (m, 2H), 2,52-2,62 (m, 2H), 1,41 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H). LC-MS: 518[M+1] $^+$.

Síntesis de H1071: A una solución de H1027 (25 mg, 0,05 mmol) en MeOH (5 ml) se agregó solución acuosa de formaldehído (40 %, 0,1 ml), ácido acético (0,1 ml) y acetato de sodio (20 mg), seguido de NaBH_3CN (7 mg, 0,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego evaporada. El residuo se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 , y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (25 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada a presión reducida. El residuo se purificó mediante pre-HPLC para proveer H1071 (20 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ = 7,41-7,59 (m, 6H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 6,98-7,09 (m, 2H), 5,30-5,33 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,02-3,08 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,48 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 3H) LC-MS: 532[M+1] $^+$.

Ejemplo 3:

Síntesis de H1060



Síntesis de 3c: A una solución de 3a (1,5 g, 6,6 mmol) en EtOH (50 ml) se agregó 3b (1,74g, 7,9 mmol) a temperatura ambiente. La temperatura de la mezcla resultante se aumentó bajo reflujo durante 2 horas, se enfrió y se filtró para proveer 3c crudo (1,8 g, 81 % de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS: 348[M+1]+.

Síntesis de 3d: A una suspensión de 3c (1,8 g, 5,18 mmol) en MeOH (15 ml) se agregó HCl (6 N, 15ml). La temperatura de la mezcla resultante se aumentó bajo reflujo durante 16 horas, luego enfriada y filtrada para proveer 3d (1,2 g, 73 % de rendimiento). LC-MS: 306[M+1]+.

Síntesis de 3f: A una solución de 3d (1,2 g, 3,71 mmol) en piridina (15 ml) se agregó 3e (868 mg, 5,56 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas y luego evaporada a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera (50 ml/50ml). La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en

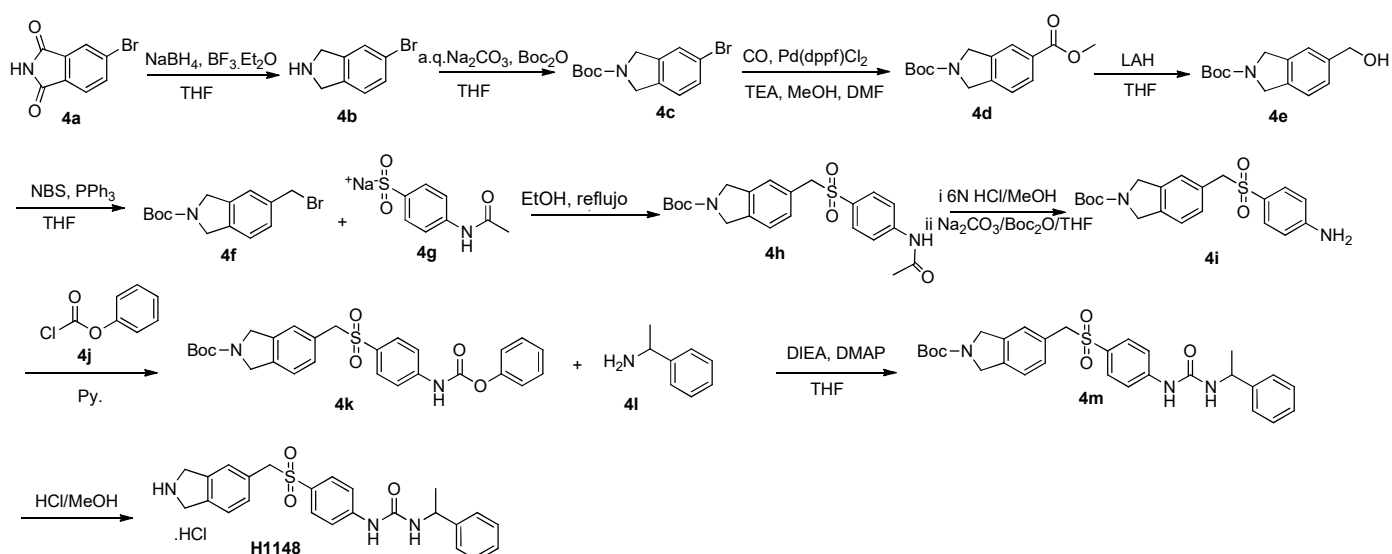
columna de sílice para proveer 3f (1,1 g, 70 % de rendimiento).
LC-MS: 426[M+1]+.

Síntesis de 3h: A una solución de 3f (500 mg, 1,2 mmol) y 3g (265 mg, 1,4 mmol) en THF seco (15 ml) se agregó DMAP (15 mg, 0,12 mmol) y DIEA (301 mg, 2,3 mmol). La temperatura de la mezcla resultante se aumentó bajo reflujo durante 16 horas, enfriada a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera (50 ml/50 ml). La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice para proveer 3h (414 mg, 68 % de rendimiento). LC-MS: 521[M+1]+.

Síntesis de H1060: A una solución de 3h (414 mg, 0,80 mmol) en THF seco (15 ml) se agregó LAH (46 mg, 1,20 mmol) en porciones a 0 °C. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas y luego apagada con solución acuosa de NaHCO₃ (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice para proveer H1060 (278 mg, 71 % de rendimiento). ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ= 7,39-7,47 (m, 6H), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,24 (d, J=8 Hz, 2H), 7,08 (d, J=8 Hz, 2H), 5,29 (q, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 1,46 (d, J=6,8Hz, 3H). LC-MS: 493[M+1]+.

Ejemplo 4:

Síntesis de H1148 y H1194



Síntesis de 4b: A una solución de 4a (10 g, 44,4 mmol) en THF (200 ml) se agregó NaBH_4 (17,6 g, 464,8 mmol), seguido de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (170 ml, 519,2 mmol) de a gotas a temperatura ambiente. La temperatura de la mezcla se aumentó a 80 °C durante la noche, enfriada a 0 °C y se ajustó el pH a 13 con solución acuosa de NaOH. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y secada sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH =10:1, v:v) para proveer 4b (7,3 g, 83 % de rendimiento). LC-MS: 198[M+1]+.

Síntesis de 4c: A una solución de 4b (6 g, 30 mmol) en THF (100 ml) se agregó solución saturada de Na_2CO_3 (25 ml), seguido de Boc_2O (33 g, 151 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA =10:1, v:v) para proveer 4c (9 g, aprox. 100 % de rendimiento). LC-MS: 298[M+1]+.

Síntesis de 4d: A una solución de 4c (9 g, 30,3 mmol) en una mezcla de MeOH (30 ml) y DMF (30 ml) se agregó Pd(dppf)Cl₂ (1,6 g, 2 mmol) y TEA (6,12 g, 60,6 mmol). La temperatura de la mezcla se aumentó a 80 °C durante la noche bajo atmósfera de CO, enfriada y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA =10:1, v:v) para proveer 4d (5,8 g, 69 % de rendimiento). LC-MS: 278[M+1]+.

Síntesis de 4e: A una solución de 4d (5,8 g, 21 mmol) en THF (100 ml) se agregó lentamente LAH (1,6 g, 42 mmol) a 0 °C. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregó lentamente agua (1,6 ml) y NaOH acuoso (10 %, 1,6 ml), y la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA =3:1, v:v) para proveer 4e (3,23 g, 62 % de rendimiento). LC-MS: 250[M+1]+.

Síntesis de 4f: Se agregó NBS (4,6 g, 26 mmol) en porciones a una solución de 4e (3,23 g, 130 mmol) y PPh₃ (6,8 g, 26 mmol) en THF (150 ml) enfriada a 0 °C. Después que se completó la adición, la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y luego evaporada a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA =3:1, v:v) para proveer 4f (2 g, 50 % de rendimiento). LC-MS: 312[M+1]+.

Síntesis de 4h: A una solución de 4f (2 g, 6,4 mmol) en EtOH (50 ml) se agregó 4g (2,8 g, 12,7 mmol) a temperatura ambiente. La temperatura de la mezcla se aumentó a 80 °C durante la noche, enfriada y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), lavado con agua y salmuera, secado sobre Na₂SO₄ anhidro, y evaporado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA =1:1, v:v) para proveer 4h (1,9 g, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: 431[M+1]+.

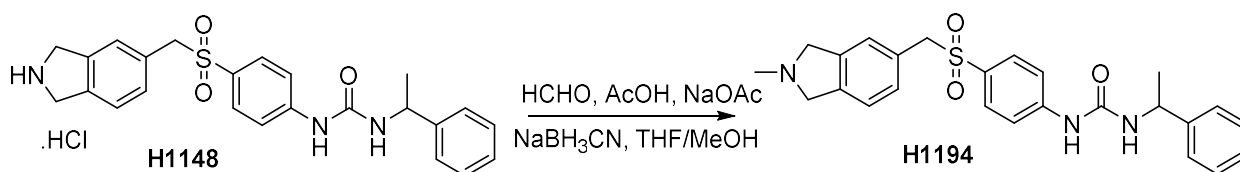
Síntesis de 4i: Una solución de 4h (1,9 g, 4,5 mmol) en HCl 6 N (20 ml) y MeOH (40 ml) se agitó a 80 °C durante la noche, enfriada y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de Na₂CO₃ saturado (20 ml) y THF (40 ml), y se agregó Boc₂O (1,45 g, 5,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml) a la mezcla anterior. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA =1:1, v:v) para proveer 4i (1,36 g, 70 % de rendimiento). LC-MS: 389[M+1]+.

Síntesis de 4k: A una solución de 4i (1,36 g, 3,50 mmol) en piridina (20 ml) se agregó 4j (821 mg, 5,25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas y luego evaporada a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice (PE:EA =1:1, v:v) para proveer 4k (1,24 g, 70 % de rendimiento). LC-MS: 509[M+1]+.

Síntesis de 4m: A una solución de 4k (6,0 g, 11,8 mmol) y 4l (1,57 g, 13,0 mmol) en THF seco (150 ml) se agregaron DMAP (100 mg, 0,008 mmol) y DIEA (10 ml, 60 mmol) a temperatura ambiente. La temperatura de la mezcla resultante se aumentó a 80 °C durante la noche y se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:HCl =20:1, v:v) para proveer 4m (4,0 g, 63,3 % de rendimiento). LC-MS: 536[M+1]+.

Síntesis de H1148: A una solución de 4m (4,0 g, 7,5 mmol) en DCM (10 ml) se agregó HCl/MeOH (4 N, 50 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 2 horas y luego filtrada para proveer H1148 (3,34 g, 94,4 % de rendimiento). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ= 7,41 (s, 3H), 7,23-7,25 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,81 (q, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 1,38 (d, J=6,8Hz, 3H). LC-MS: 436[M+1]+.



Síntesis de H1194: A una solución de H1148 (3,34 g, 7,1 mmol) en una mezcla de THF (47 ml) y MeOH (47 ml) se agregaron una solución acuosa de formaldehído (40 %, 9,5 ml), AcOH (1,0 ml) y NaOAc (1,0 g), seguido de NaBH₃CN (895 mg, 14,2 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se

evaporó a presión reducida. Se agregó una solución acuosa de Na_2CO_3 (100 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:HCl =20:1, v:v) para proveer H1194 (2,3 g, 75 % de rendimiento). ^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,38-7,39 (m, 4H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,09-7,14 (m, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 4,80 (q, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 1,37 (d, J =7,2Hz, 3H). LC-MS: 450[M+1]+.

Evaluación del agonista inverso en un ensayo de ingesta de alimento en ratón:

Se mantuvo en ayuno a ratones C57BL/6J machos, de 18 a 22 g de peso corporal, durante la noche (16 horas antes de la administración del compuesto), y se colocaron en un ciclo de luz oscuridad regular (6:00 a 18:00 de luz/18:00 a 6:00 de oscuridad). Después de 1 semana de aclimatación, los animales se distribuyeron en dos grupos (n = 6 cada uno, 2 por jaula) en base al peso corporal. Los animales del grupo uno se trataron con vehículo, y los animales del grupo 2 se trataron con el agente de ensayo (n = 6 para cada grupo). La ingesta acumulativa de alimento se evaluó a las 1, 2, 4, 8 y 24 horas después del tratamiento con fármaco o vehículo. La ingesta de alimento se midió sustrayendo alimento no comido de la comida inicial medida previamente.

La siguiente tabla presenta los compuestos representativos de fórmula I con datos biológicos que incluyen actividad

antagonista/agonista de grelina *in vitro* (ejemplo A) y resultados de ingesta de alimento por ratón (ejemplo B). Los datos claramente demuestran que estos compuestos de fórmula I son moduladores de grelina y son útiles para prevenir y/o tratar enfermedades asociadas con el receptor de grelina (por ejemplo, obesidad).

Evaluación de la potencia (EC_{50}) de agonista inverso de grelina con un ensayo IP-1:

En el ensayo HTRF IP-One, se utilizaron células HEK293 que expresan de manera estable el receptor de grelina recombinante humano (HEK293/GRLN). Un día antes del ensayo, se sembraron las células a una densidad de $1,5 \times 10^4$ /pocillo en una placa de 384 pocillos recubierta con Matrigel®, con 30 μ l de Medio Eagle completo modificado por Dulbecco y se incubaron a 37 °C en CO₂ al 5 % durante 18 a 22 horas. En el día del ensayo, se removió el medio por centrifugación a 600 r.p.m. durante 30 segundos, y se agregaron con Bravo 20 μ l de buffer de estimulación que contenía 1 compuesto por ensayo (Agilent Technologies). Luego, la placa se incubó a 37 °C en CO₂ 5 % durante 1 hora. Después de incubar, se agregaron 5 μ l de IP1-d2 y 5 μ l de Tb-Cryp a todos los pocillos utilizando multigoteo Combi(Thermo). Después de la incubación adicional a temperatura ambiente durante 1 hora, las placas se leyeron con un equipo Envision con 620 y 665 (Perkin Elmer).

Evaluación de la potencia (EC_{50}) de agonista de grelina y de la potencia (IC_{50}) de antagonista de grelina con el ensayo FLIPR de calcio:

El ensayo de calcio intracelular se llevó a cabo en un formato FLIPR™ (Dispositivo Molecular) de 384 pocillos con una línea celular HEK293/GHSR1a. Las células se sembraron 24 horas antes de los experimentos hasta una densidad óptima por pocillo. La pre-incubación con tintura de calcio seleccionada duró 30 a 60 minutos a temperatura ambiente o 37 °C. Los compuestos de ensayo, disueltos en DMSO, se agregaron al tiempo apropiado y se incubaron durante 15 minutos, seguido de la adición de grelina con FlexStation o FLIPR. La fluorescencia relativa se monitoreó con el equipo FLIPRMR Molecular Device. Los valores EC₅₀ y IC₅₀ se estimaron a partir de datos de respuesta a la dosis utilizando un programa GraphPad Prism. Para comprobar la existencia de agonismo de GHSR-1a, el compuesto se agregó a t = 20 segundos, y se siguió la respuesta de calcio durante 2 minutos. Para comprobar la existencia de antagonismo de GHSR-1a, el compuesto y la grelina (10 nM) se agregaron a las células al t = 20 segundos, y la respuesta de calcio se midió durante 2 minutos. La potencia del antagonista se calculó mediante su capacidad de reducir la respuesta de grelina. Se trazaron curvas de respuesta a la dosis para los antagonistas pertinentes.

Estudio de estabilidad metabólica

El estudio de la estabilidad metabólica de los compuestos en microsomas de hígado de humano, perro, rata y ratón se realizó de acuerdo con las condiciones experimentales que se informan a continuación:

Sustrato (μM)	Proteína (mg/ml)	Duplicado de muestra	NADPH (mM)
1	0.5	N=2	1.3

a) Preparar las siguientes 5 soluciones madre (stock):

1. Soluciones madre del compuesto de ensayo: diluir solución de dextrometorfano (Dtr) 10 mM en DMSO, solución de difenhidramina (DPA) 10 mM en DMSO, solución de omeprazol (Ome) 10 mM en DMSO, solución de verapamilo (Ver) 10 mM en DMSO, y 10 mM de un compuesto agonista inverso en DMSO en solución 0,25 mM cada una con acetonitrilo/agua (70/30).
2. Buffer: Buffer de fosfato de potasio (PBS), 100 mM a pH 7,4
3. Microsomas de hígado (20 mg/ml): Descongelar rápidamente en baño de agua a 37 °C
4. Sistema de regeneración de NADPH, 2.000 μL (1,3 mM). Colocar este sistema en hielo antes del uso:
 - 330 μl (100 mM) de G6P
 - 1.300 μl (10 mM) de NADP
 - 5 μl (1.200 U/ml) de G6PD
 - 365 μl de PBS buffer
5. Solución de apagado: acetonitrilo con IS para análisis de LC-MS/MS

b) Diluir los 20 mg/ml de microsomas hepáticos de solución madre

en 0,628 mg/ml de proteína con 100 mM de PBS.

- c) Colocar una alícuota de 398 μ l de mezcla de proteína de microsomas (0,628 mg/ml) en la placa de incubación y colocar la placa sobre hielo.
- d) Verter 2 μ l de una solución madre de sustrato dentro de los pocillos de incubación llenos con 398 μ l de la mezcla de proteína para obtener una concentración de compuesto de ensayo de 1,25 μ M en cada pocillo.
- e) Pipetear 80 μ l de la mezcla de compuesto de ensayo y de las proteínas de microsomas dentro de los pocillos de una placa de detención previamente llenada con 300 μ l de solución de apagado fría y 20 μ l de sistema de regeneración de NADPH. La concentración del compuesto de ensayo en los pocillos, medido mediante LC-MS/MS, representa la concentración al tiempo = 0.
- f) Para determinar la concentración del compuesto de ensayo cuando el $t \neq 0$, incubar previamente el sistema de regeneración de NADPH y la placa de incubación que contiene 320 μ l remanentes de la mezcla de incubación (proteína de microsomas y compuesto de ensayo) durante 5 minutos a 37 °C.
- g) Iniciar la reacción de incubación agregando 80 μ l del sistema de regeneración de NADPH a cada pocillo que contiene los 320 μ l remanentes de mezcla de incubación.
- h) Después de 10 minutos, 30 minutos y 90 minutos de incubación a 37 °C, transferir 100 μ l de la mezcla de incubación (proteínas de microsomas, compuesto de ensayo y NADPH) en los

pocillos de una placa de detención llenada previamente con 300 µl de la solución de apagado fría. Agitar bien.

- i) Centrifugar la placa de detención a 5.000 × g durante 10 minutos. Recolectar y diluir el sobrenadante 3 veces con agua destilada. Muestrear y analizar la concentración del compuesto de ensayo para todos los pocillos mediante LC-MS/MS.

Estudios PK en animales por administración vía intravenosa (i.v.), oral (p.o.) y subcutánea (s.c.)

Todos los animales tratados recibieron una dosis única de un compuesto de ensayo (ya sea por administración intravenosa, oral o subcutánea) de acuerdo con el régimen mostrado en la siguiente tabla:

Vía de administración	Número de animales	Nivel de dosis (mg/kg)	Volumen de dosis (mL/kg)
i.v., s.c.	3 machos	5	5
p.o.	3 machos	10	10

Para los grupos de dosificación oral, se preparó una cantidad apropiada del compuesto de ensayo en la siguiente formulación portadora: DMSO al 1 % (aumento a 5 % máximo si es necesario) y metilcelulosa al 0,5 %. Cada ratón o rata recibió por alimentación forzada oral 10 ml/kg de la mezcla de formulación.

Para los grupos de dosis intravenosa y subcutánea, se disolvió una cantidad apropiada del compuesto de ensayo en DMSO al 1 % (aumento a 5 % máximo si es necesario), 99 % de HP- β -ciclodextrona 20 % (p/v). Se ajustó el pH de modo acorde. Cada ratón o rata recibió 5 ml/kg de la mezcla de formulación. La dosis intravenosa se administró mediante inyección en la vena caudal. Se administró inyección subcutánea sobre el lomo, dentro de la piel floja sobre el cuello. En puntos designados (por ejemplo, intravenosa y subcutánea: 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas; oral: 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas), se recogieron muestras sistémicas de sangre (50 μ l en ratón o 500 μ l en rata) mediante punción (vena submandibular en ratón o yugular en rata) en tubos al vacío que contienen EDTA-K2 como anticoagulante. La sangre se centrifugó a 6.000 r.p.m. durante 8 minutos a 4 °C para obtener plasma. Todas las muestras de plasma se almacenaron a -20 °C. Todas las muestras de plasma se agregaron a acetonitrilo para la precipitación de proteínas y se analizaron cuantitativamente mediante LC-MS/MS.

Estudio de ingesta de alimento: Evaluación de agonistas inversos de GHSR1a sobre la ingesta de alimento en ratones:

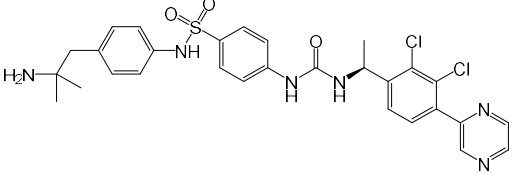
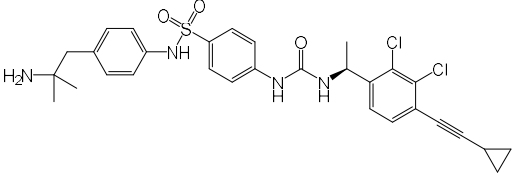
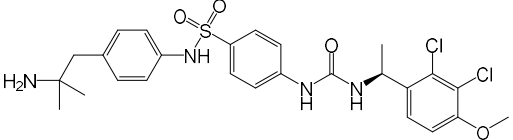
Doce ratones macho C57BL/6J, con un peso de 18 a 22 g cada uno, se sometieron a ayuno durante la noche (16 horas antes de la administración del compuesto) y colocados en un ciclo de luz oscuridad regular (6:00 a 18:00 de luz/18:00 a 6:00 de oscuridad). Después de 1 semana de aclimatación, los animales se distribuyeron en dos grupos (n = 6 cada uno, 2 por jaula) en base al peso corporal. Los animales del grupo uno se trataron con

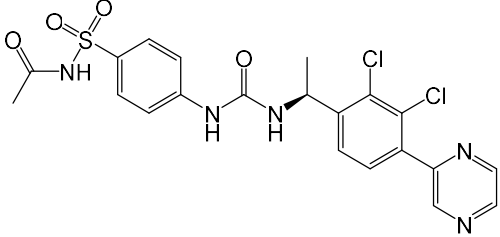
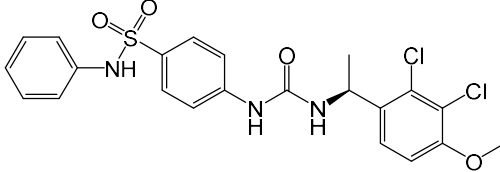
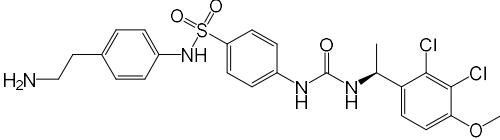
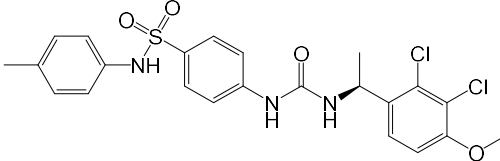
portador menos el compuesto de ensayo (grupo control) y los animales del grupo 2 se trataron con el portador con el compuesto de ensayo (grupo experimental). La ingesta de alimento acumulativa se evaluó a las 1, 2, 4, 8 y 24 horas después del tratamiento experimental o de control. La ingesta de alimento se midió sustrayendo alimento no comido de la comida inicial medida previamente.

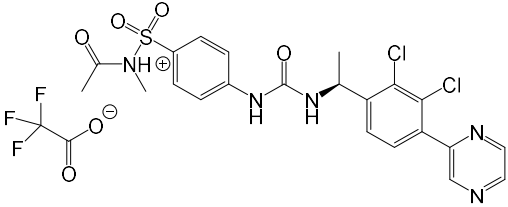
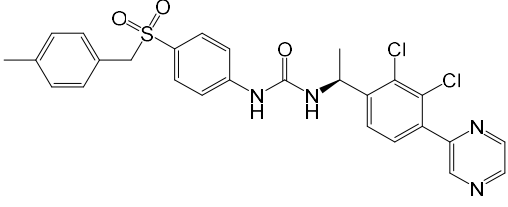
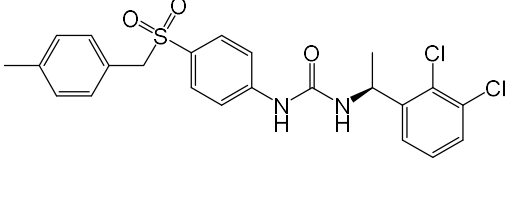
TABLA 1

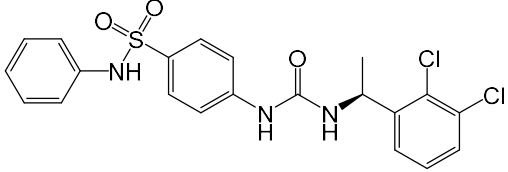
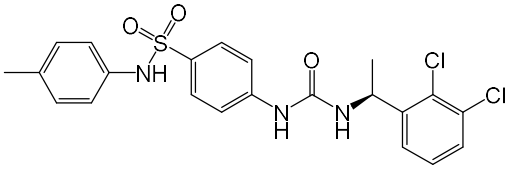
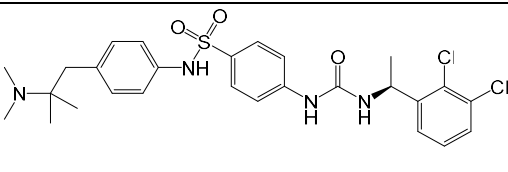
N.º de compuesto	Estructura química	Actividad (µM)	Estudio de estabilidad metabólica (H = humano; M = ratón; R = rata; D = perro) [µl/min/mg]	PK ¹ CL (L/h/kg) Vd (L/Kg) t _{1/2} (h) F (%)	Estudio de ingesta de alimento

¹ A menos que se indique de otro modo, los valores PK informados en esta tabla son PK's para ratón. Si está indicado, (R) = rata; (M) = ratón; y (D) = perro.

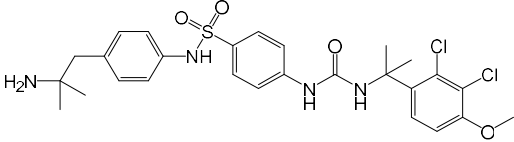
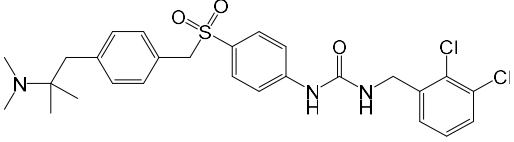
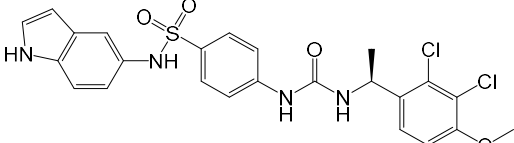
H0906		$IC_{50} = 0,0189$ EC_{50}/E_{Ma} $x = 30$ $EC_{50} = 0,0068$ $PPB = 99,84 (H)$ $PPB = 99,96 (M)$	$H = 19,9$ $M = 24,4$ $R = 13,6$ $D = 4904$	$CL_{iv} = 0,18$ $CL_{po} = 239,47$ $Vd_{iv} = 0,27$ $Vd_{po} = 479,77$ $t_{1/2\ iv} = 1,03$ $t_{1/2po} = 1,39$ $F = 0,1$	No realiza do do do
H0907		$IC_{50} = 0,0235$ EC_{50}/E_{Ma} $x = 30$ $EC_{50} = 1,61$	No realizad o	No realiza do do	No realiza do do
H0937		$IC_{50} = 0,084$ EC_{50}/E_{Ma} $x = 30$ $EC_{50} = 0,0127$	$H = <10$ $M = <10$ $R = <10$ $D = <10$	No realiza do do	No realiza do do

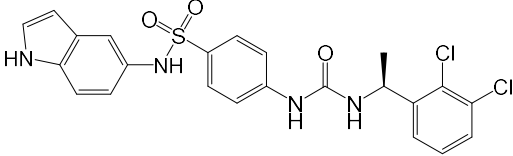
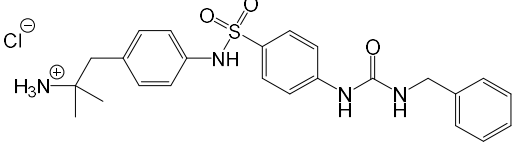
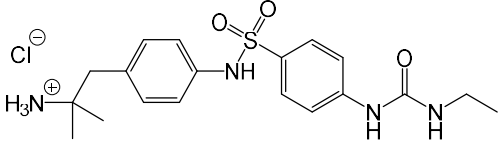
H0944		IC ₅₀ = 30 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = 30 EC ₅₀ = no informado	No realizado	No realizado	No realizado
H0950		IC ₅₀ = 20,8 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = 30 EC ₅₀ = no informado	No realizado	No realizado	No realizado
H0951		IC ₅₀ = 0,0838 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,0327	No realizado	No realizado	No realizado
H0953		IC ₅₀ = >30 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ =	No realizado	No realizado	No realizado

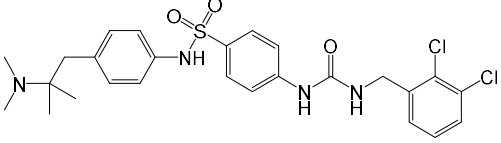
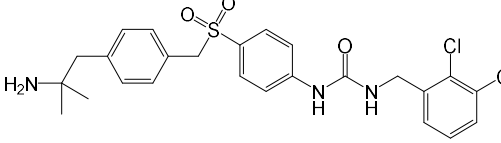
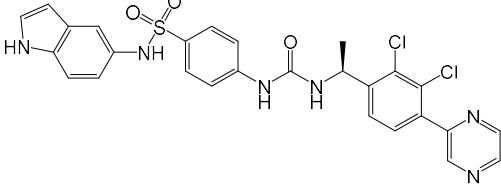
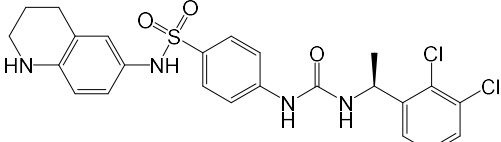
		no informa do			
H0954		$IC_{50} = >30$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} =$ no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H0963		$IC_{50} = >30$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} =$ no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H0964		$IC_{50} = 4,17$ $EC_{50}/E_{Ma} = 13,05/1346$ $EC_{50} = 2,477$	No realizad o	No realiza do	No realiza do

H0965		$IC_{50} =$ >30 EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} =$ no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H0966		$IC_{50} =$ 6,58 EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} =$ no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H0967		$IC_{50} =$ 0,016 EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} =$ 0,0047	H = 38,2 M = 58 R = no informad o D = no informad o	$CL_{iv} =$ 2,34 $CL_{po} =$ 697,4 $Vd_{iv} =$ 8,62 $Vd_{po} =$ 2326,2 $t_{1/2iv} =$ 2,56 $t_{1/2po} =$	30 mg/kg po ayunado - inh 5 mg/kg sc ayunado - inh

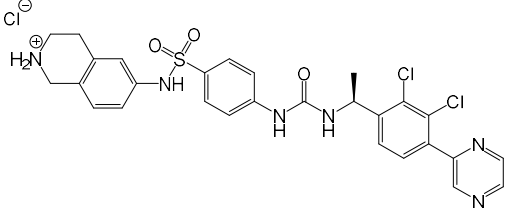
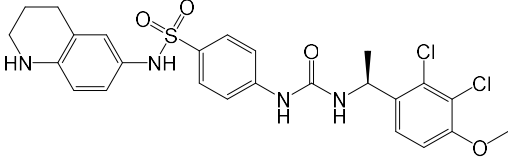
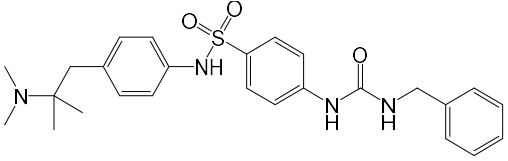
				2,31 F = 0,2	
H0968		$IC_{50} = 0,044$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 0,0057$	$H = 32,5$ $M = 27,4$ $R = \text{no informado}$ $D = \text{no informado}$	No realiza do	30mg/kg po ayunado - inh
H0969		$IC_{50} = 0,053$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 0,0189$	$H = 19,5$ $M = 74,4$ $R = \text{no informado}$ $D = \text{no informado}$	$CL_{iv} = 0,46$ $CL_{po} = 27,01$ $Vd_{iv} = 1,97$ $Vd_{po} = 168,2$ $t_{1/2iv} = 2,96$ $t_{1/2po} = 4,32$ $F = 1,3$	30mg/kg po ayunado = inh
H0971		$IC_{50} = 0,417$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$	$H = 31,9$ $M = 24,8$ $R = \text{no informado}$	No realiza do	No realiza do

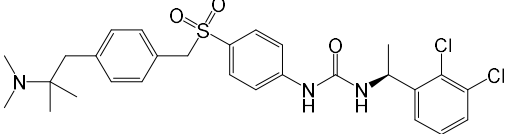
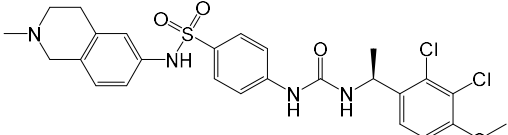
		$EC_{50} = 0,135$ D = no informado			
H0975		$IC_{50} = 0,0095$ $EC_{50}/E_{Ma} = 30$ $EC_{50} =$ no informado	No realizado	No realizado	No realizado
H0981		$IC_{50} = 0,0095$ $EC_{50}/E_{Ma} = 30$ $EC_{50} =$ no informado	No realizado	No realizado	No realizado
H0990		$IC_{50} = 0,823$ $EC_{50}/E_{Ma} = 30$ $EC_{50} =$ no informa	No realizado	No realizado	No realizado

		do			
H0991		$IC_{50} = 0,1455$ $EC_{50}/E_{Ma} = 30$ $EC_{50} = 0,06677$	No realizado	No realizado	No realizado
H0993		$IC_{50} = 0,2878$ $EC_{50}/E_{Ma} = 30$ $EC_{50} = 0,021$	$H = 18,5$ $M = 14,3$ $R = 15,1$ $D < 10$	$CL_{iv} = 2,15$ $CL_{po} = 438,1$ $Vd_{iv} = 4,31$ $Vd_{po} = 2550$ $t_{1/2iv} = 1,39$ $t_{1/2po} = 4,03$ $F = 0,4$	No realizado
H0994		$IC_{50} = 30$ $EC_{50}/E_{Ma} = 30$ $EC_{50} = 1,434$	No realizado	No realizado	No realizado

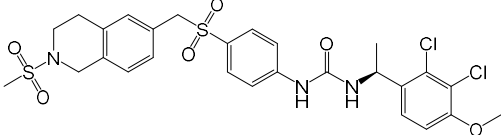
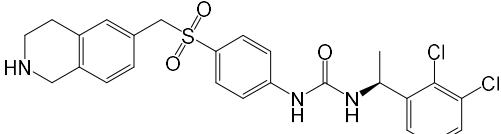
H0995		$IC_{50} = 0,0321$ $EC_{50}/E_{Ma} = 30$ $EC_{50} = 0,00252$	$H = 54,5$ $M = 194,6$ $R = 92,4$ $D = 52,7$	No realiza do	No realiza do
H0996		$IC_{50} = 0,461$ $EC_{50}/E_{Ma} = 30$ $EC_{50} = 0,064$	$H = 27,5$ $M = 125,4$ $R = 77,8$ $D = <10$	No realiza do	No realiza do
H0997		$IC_{50} = 30$ $EC_{50}/E_{Ma} = 30$ $EC_{50} =$ no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1003		$IC_{50} = 2,02$ $EC_{50}/E_{Ma} = 14,36/228$ $EC_{50} =$	No realizad o	No realiza do	No realiza do

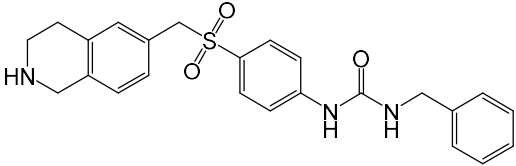
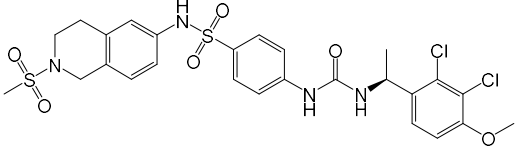
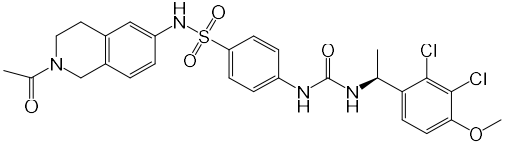
		no informa do			
H1004	<chem>[Cl-].[NH2+]1CCc2ccc(cc2NS(=O)(=O)c3ccc(NC(=O)N[C@H](C)c4cc(Cl)c(Cl)cc4)cc3)cc1</chem>	IC ₅₀ = 0,0037 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,00397	No realizad o	CL _{iv} = 35,5 CL _{po} = 223,9 Vd _{iv} = 37,7 Vd _{po} = 479,2 t _{1/2iv} = 0,74 t _{1/2po} = 1,48 F = 13	No realiza do
H1005	<chem>[Cl-].[NH2+]1CCc2ccc(cc2NS(=O)(=O)c3ccc(NC(=O)N[C@H](C)c4cc(Cl)c(Cl)c(OC)cc4)cc3)cc1</chem>	IC ₅₀ = 0,0198 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,00888	No realizad o	CL _{iv} = 0,44 CL _{po} = 33,33 Vd _{iv} = 1,46 Vd _{po} = 112,3 t _{1/2iv} = 2,3 t _{1/2po} =	No realiza do

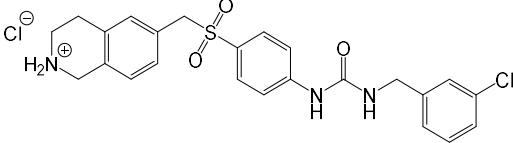
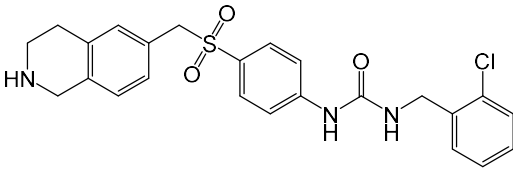
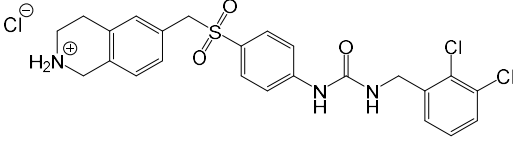
				2,33 F = 1,3	
H1006		$IC_{50} = 0,072$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0369$	No realizado	No realizado	No realizado
H1008		$IC_{50} = 6,38$ $EC_{50}/E_{Ma} = 12,68/2021$ $EC_{50} =$ no informado	No realizado	No realizado	No realizado
H1009		$IC_{50} = 0,252$ $EC_{50}/E_{Ma} = 30$ $EC_{50} = 0,0328$	$H = 13,2$ $M = 33,8$ $R =$ no informado $D =$ no informado	No realizado	No realizado

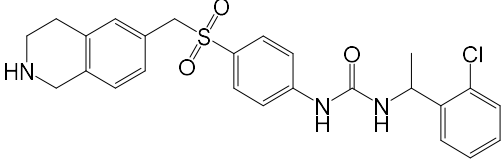
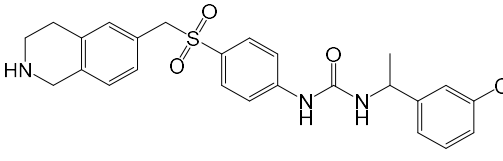
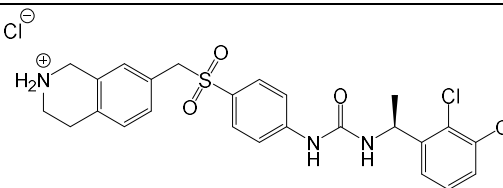
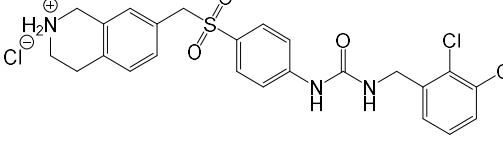
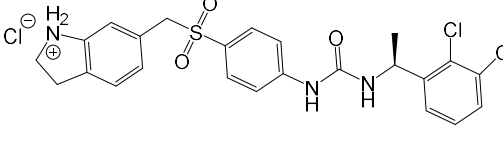
H1010		IC ₅₀ = 0,042 EC ₅₀ /E _{Ma} x = 30 EC ₅₀ = 0,015	H = 40,5 M = 40,5 R = no informad o D = no informad o	CL _{iv} = 3,34 CL _{po} = 108,2 Vd _{iv} = 1,39 Vd _{po} = 169 t _{1/2iv} = 1,39 t _{1/2po} = 1,08 F = 3,09	No realiza do
H1017		IC ₅₀ = 0,072 EC ₅₀ /E _{Ma} x = 30 EC ₅₀ = 0,0098 PPB (H) = 99,9 PPB (M) = 99,97	H = 11,5 M = 30,5 R = no informad o D = no informad o	No realiza do	No realiza do

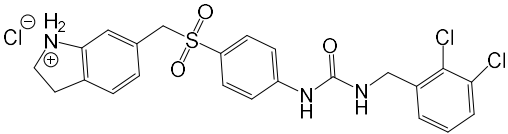
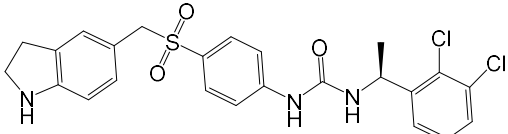
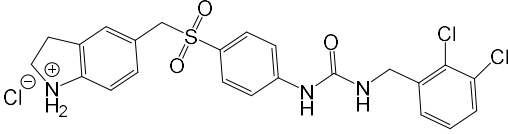
H1018		$IC_{50} = 0,0998$ $EC_{50}/E_{Ma} = 30$ $EC_{50} = 0,01367$	$H = <10$ $M = 46,3$ $R = \text{no informado}$ $D = \text{no informado}$	No realiza do	No realiza do
H1024		$IC_{50} = 0,0347$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0257$	$H = <10$ $M = <10$ $R = \text{no informado}$ $D = \text{no informado}$	$CL_{iv} = 11,17$ $CL_{po} = 132,3$ $Vd_{iv} = 16,35$ $Vd_{po} = 349,6$ $t_{1/2iv} = 1,01$ $t_{1/2po} = 1,83$ $F = 7,91$	No realiza do
H1025		$IC_{50} = 21,45$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} =$	$H = 92,4$ $M = 159,5$ $R = \text{no informado}$	$CL_{iv} = 1,84$ $CL_{po} = 30,89$ $Vd_{iv} =$	No realiza do

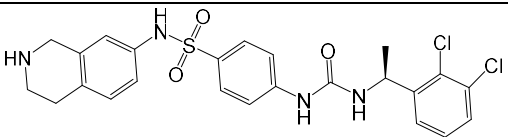
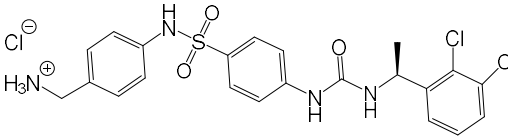
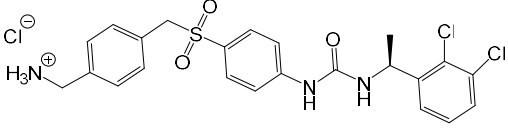
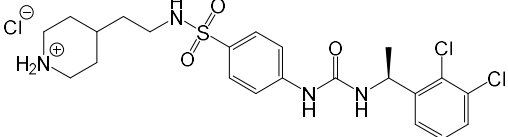
		no informa do	o D = no informad o	2,86 Vd _{po} = 94,83 t _{1/2iv} = 1,08 t _{1/2po} = 1,45 F = 5,92	
H1026		IC ₅₀ = 14,9 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1027		IC ₅₀ = 0,0025 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,00161 6	H = <10 M = <10 R = no informad o D = no informad o	CL _{iv} = 0,71 (M) ; 12,34 (R) CL _{po} = 85,67 (M) ; 24,98 (R	No realiza do

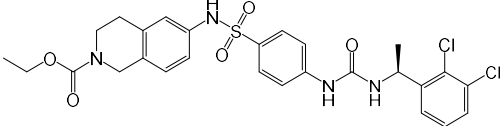
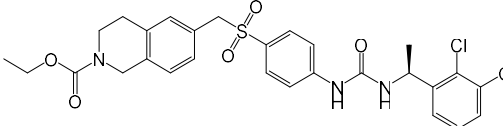
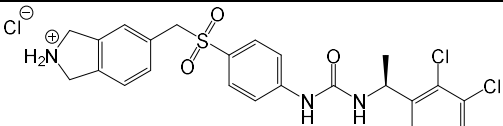
		0,2335			
H1029		IC ₅₀ = 0,3323 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,1878	No realizado	No realizado	No realizado
H1033		IC ₅₀ = 3,02 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = no informado	No realizado	No realizado	No realizado
H1034		IC ₅₀ = 1,258 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 1,606	No realizado	No realizado	No realizado

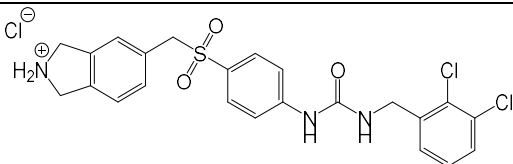
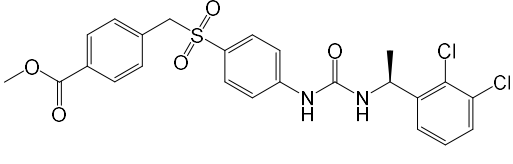
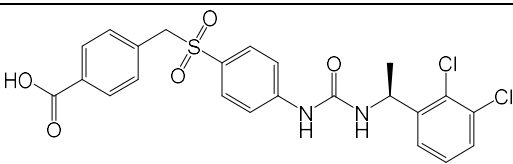
H1038		$IC_{50} = 0,3761$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,1234$	No realizado	No realizado	No realizado
H1039		$IC_{50} = 0,1129$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0333$	$H = <10$ $M = 13,5$ $R = \text{no informado}$ $D = \text{no informado}$	$CL_{iv} = 2,55$ $CL_{po} = 334,4$ $Vd_{iv} = 11,7$ $Vd_{po} = 898$ $t_{1/2iv} = 3,18$ $t_{1/2po} = 1,86$ $F = 0,6$	No realizado
H1040		$IC_{50} = 0,0318$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,1639$	No realizado	No realizado	No realizado

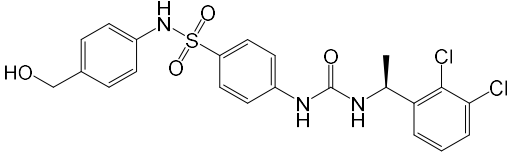
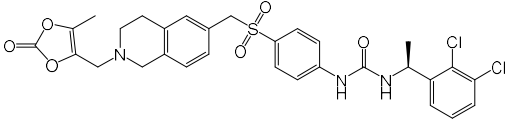
H1041		$IC_{50} = 0,0174$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0555$	No realizado	No realizado	No realizado
H1042		$IC_{50} = 0,0366$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,1222$	No realizado	No realizado	No realizado
H1043		$IC_{50} = 0,0041$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0184$	No realizado	No realizado	No realizado
H1044		$IC_{50} = 0,0531$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,1434$	No realizado	No realizado	No realizado
H1045		$IC_{50} = 2,743$ $EC_{50}/E_{Ma} =$	No realizado	No realizado	No realizado

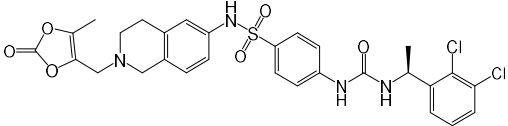
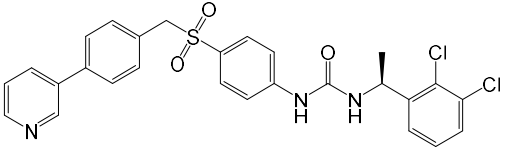
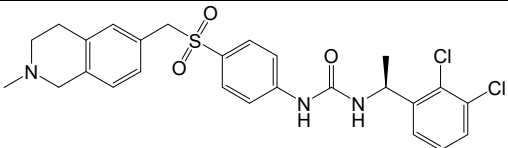
		$x = >30$ $EC_{50} =$ no informa do			
H1046		$IC_{50} =$ 1,993 EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} =$ no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1047		$IC_{50} =$ 0,865 EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} =$ 1,165	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1048		$IC_{50} =$ 16,765 EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} =$ no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do

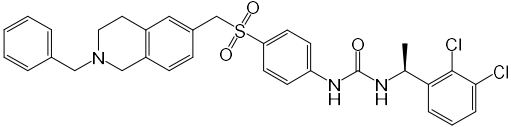
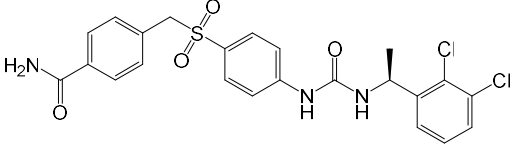
H1049		$IC_{50} = 0,0163$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0296$	No realizado	No realizado	No realizado
H1050		$IC_{50} = 0,0574$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,1086$	No realizado	No realizado	No realizado
H1051		$IC_{50} = 0,0537$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,116$	No realizado	No realizado	No realizado
H1052		$IC_{50} = 0,4675$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} =$ no informado	No realizado	No realizado	No realizado

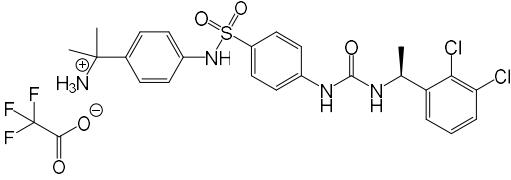
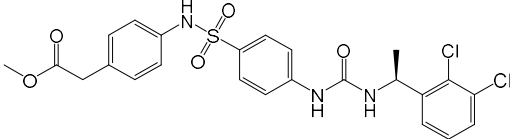
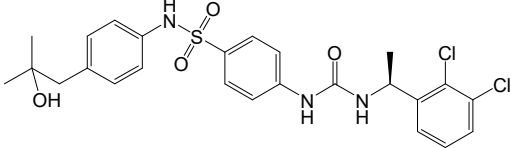
H1054		IC ₅₀ = 10,09 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = no informa do	No realizad o	CL _{iv} = 1,62 CL _{po} = 53,9 Vd _{iv} = 4,32 Vd _{po} = 96,2 t _{1/2iv} = 1,85 t _{1/2po} = 1,24 F = 3,0	No realiza do
H1055		IC ₅₀ = 4,47 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,516	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1056		IC ₅₀ = 0,0058 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,0026	H = 16,4 M = 13,5 R = no informad o D = no informad o	No realiza do	No realiza do

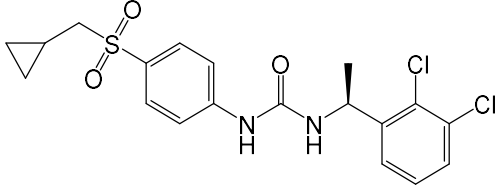
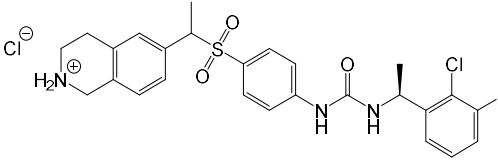
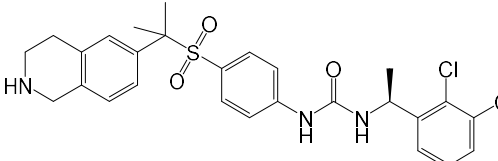
H1057		IC ₅₀ = 0,0193 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,0069 PPB = 99,5 (H) PPB = 99,5 (M)	H = 12,6 M = 10,8 R = no informad o D = no informad o o t _{1/2iv} = 0,96 t _{1/2po} = 3,11 F = 1,6	CL _{iv} = 1,57 CL _{po} = 82,24 Vd _{iv} = 2,18 Vd _{po} = 368,9	No realiza do do
H1058		IC ₅₀ = 20 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1059		IC ₅₀ = >30 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = no	No realizad o	No realiza do	No realiza do

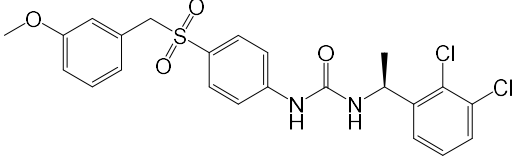
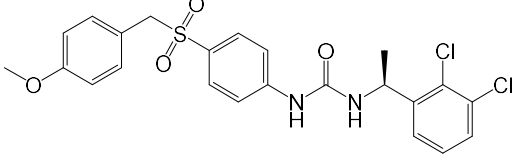
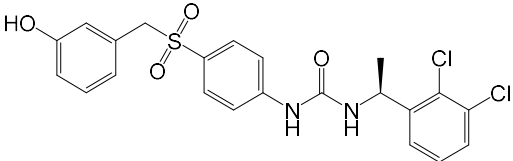
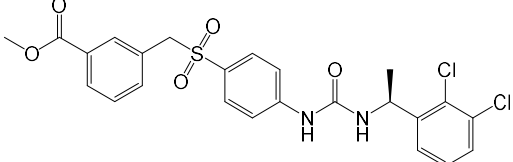
		informa do			
H1062		$IC_{50} = 0,2225$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,058$ $PPB = 99,88$ (H) $PPB = 99,81$ (M) $PPB = 99,88$ (R) $PPB = 99,83$ (D)	$H = 32,4$ $M = 67,2$ $R = no$ informad o $D = no$ informad o	No realiza do	No realiza do
H1067		$IC_{50} = 0,014$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0045$	$H = 326,2$ $M = 289$ $R = no$ informad o	No realiza do	No realiza do

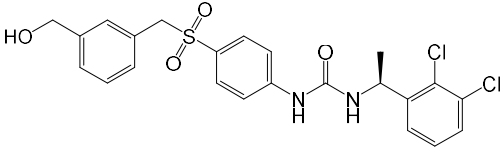
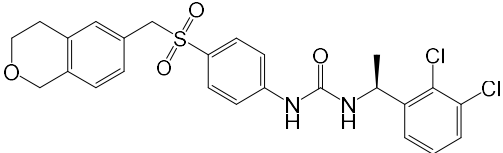
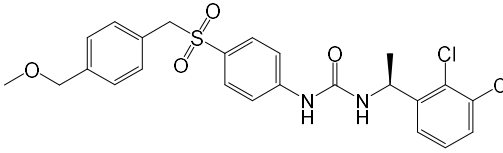
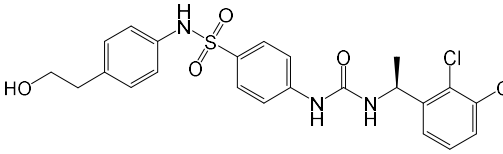
			D = no informado		
H1068		IC ₅₀ = 0,0263 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,0084	H = 199,7 M = 196,4 R = no informado D = no informado	No realiza do	No realiza do
H1070		IC ₅₀ = 5,29 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = 7,27 EC ₅₀ = no informado	No realizado	No realiza do	No realiza do
H1071		IC ₅₀ = 0,005 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ =	H = 49,9/100 ,3 M = 80,7/152	CL _{iv} = 1,71 CL _{po} = 8,28 Vd _{iv} =	No realiza do

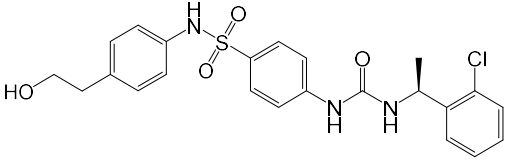
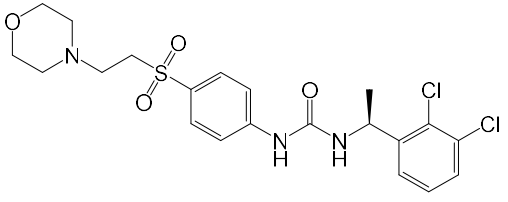
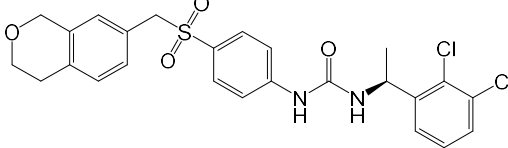
		0,0017 PPB = 99,11 (H) PPB = 99,02 (M) PPB = 99,13 (R) PPB = 99,18 (D)	,5 R = 274/188 D = 172,6/16 0,7	2,83 Vd_{po} = 21,1 t_{1/2iv} = 1,15 t_{1/2po} = 1,77 F = 19,9	
H1072		IC₅₀ = 0,1225 EC₅₀/E_{Ma} x = >30 EC₅₀ = 0,0219	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1073		IC₅₀ = >30 EC₅₀/E_{Ma} x = 7,27 EC₅₀ = no	No realizad o	No realiza do	No realiza do

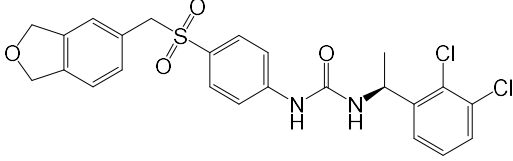
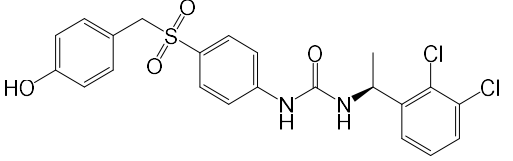
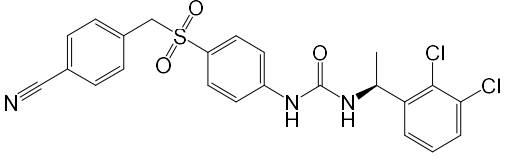
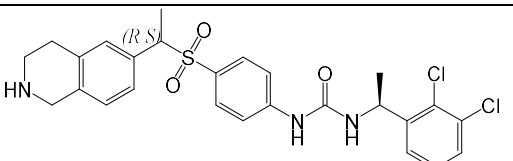
		informa do			
H1074		$IC_{50} = 3,25$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,6568$	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1075		$IC_{50} = 3,018$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} =$ no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1076		$IC_{50} = 0,515$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0577$	H = 91,4 M = 73,9 R = no informad o D = no informad o	No realiza do	No realiza do

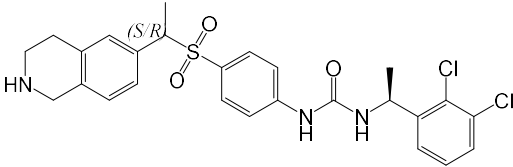
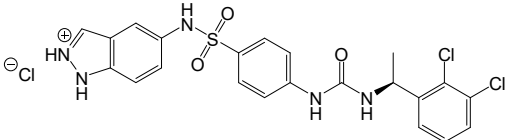
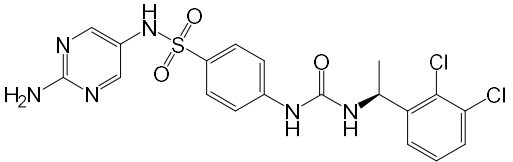
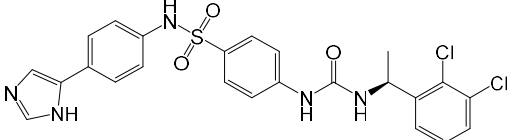
H1078		IC ₅₀ = 3,576 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = no informado	No realizado	No realizado	No realizado
H1080		IC ₅₀ = 0,0226 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,0111/ 0,0412 hERG inh = 3,57	H <10 M <10 R = no informado D = no informado	No realizado	No realizado
H1081		IC ₅₀ = 1,238 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = no informado	No realizado	No realizado	No realizado

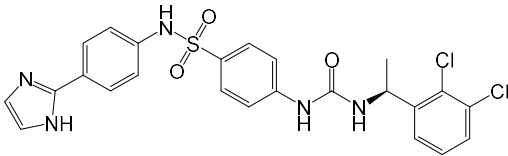
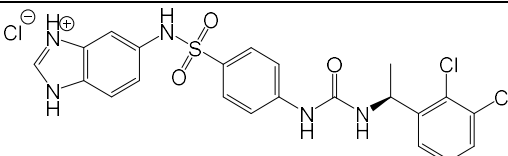
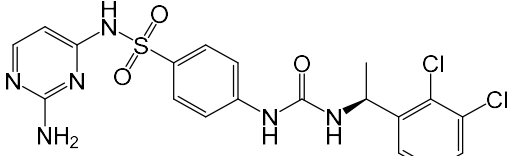
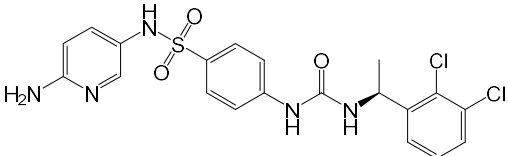
H1082		$IC_{50} > 30$ EC_{50}/E_{Ma} $\times > 30$ $EC_{50} =$ no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1083		$IC_{50} =$ 30 EC_{50}/E_{Ma} $\times > 30$ $EC_{50} =$ 1,18	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1084		$IC_{50} =$ 3,5 EC_{50}/E_{Ma} $\times =$ 10,8 $EC_{50} =$ no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1087		$IC_{50} =$ 8,18 EC_{50}/E_{Ma} $\times > 30$ $EC_{50} =$	No realizad o	No realiza do	No realiza do

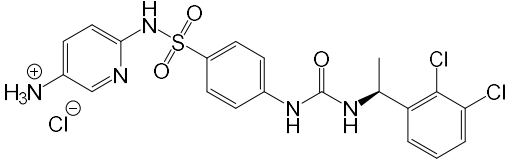
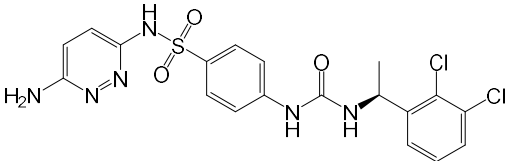
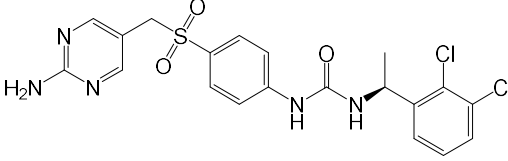
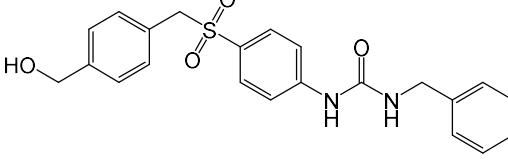
		no informa do			
H1088		IC ₅₀ = 7,97 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,367	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1092		IC ₅₀ = 30 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,578	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1093		IC ₅₀ = 2,382 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,327	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1094		IC ₅₀ = 0,488 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,118	H = 55,1 M = 100,8 R = no informad o	No realiza do	No realiza do

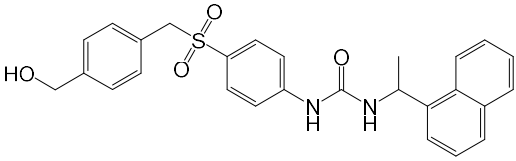
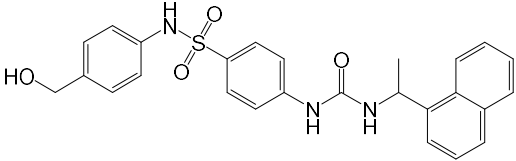
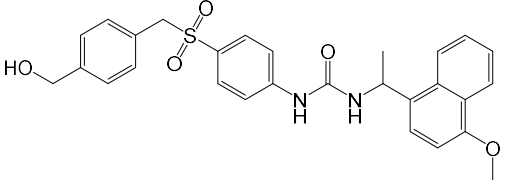
			D = no informad o		
H1095		IC ₅₀ = 1,43 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1096		IC ₅₀ = 30 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1097		IC ₅₀ = 1,969 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,363	No realizad o	No realiza do	No realiza do

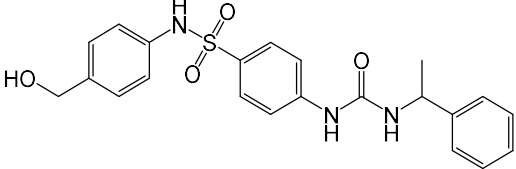
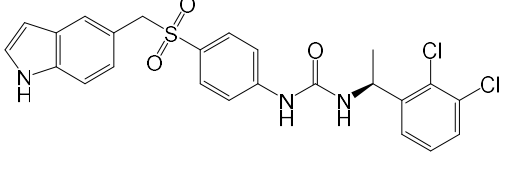
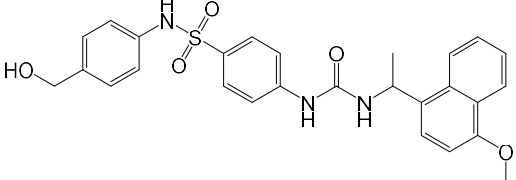
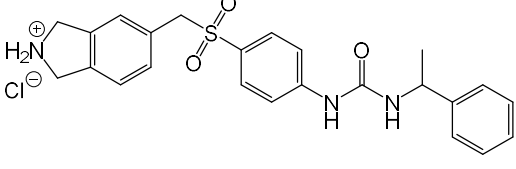
H1098		$IC_{50} = 12,06$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 0,649$	No realizado	No realizado	No realizado
H1099		$IC_{50} = 8,673$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 1,139$	No realizado	No realizado	No realizado
H1101		$IC_{50} = 30$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} =$ no informado	No realizado	No realizado	No realizado
H1102		$IC_{50} = 0,0739$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 0,0583/0,036/0$	No realizado	No realizado	No realizado

		,0216			
H1103		IC ₅₀ = 0,487 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,066/0 ,05572	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1106		IC ₅₀ = 1,426 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,862	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1108		IC ₅₀ = 0,422 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,1166	H = 38,7 M = 47,5 R = no informad o D = no informad o	No realiza do	No realiza do
H1109		IC ₅₀ = 0,427 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ =	No realizad o	No realiza do	No realiza do

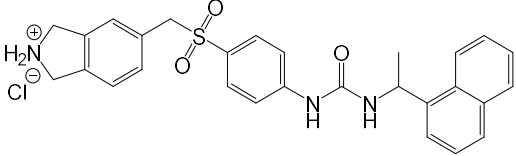
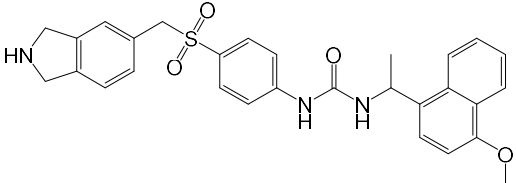
		0,136			
H1110		$IC_{50} = 0,95$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} =$ no informado	No realizado	No realizado	No realizado
H1111		$IC_{50} = 2,251$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 1,233$	No realizado	No realizado	No realizado
H1125		$IC_{50} = 0,893$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 0,0933$	$H = 10,7$ $M = 14,9$ $R =$ no informado $D =$ no informado	No realizado	No realizado
H1126		$IC_{50} = 0,183$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$	No realizado	No realizado	No realizado

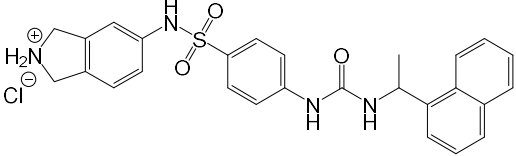
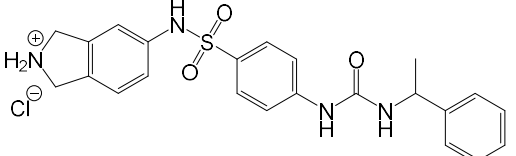
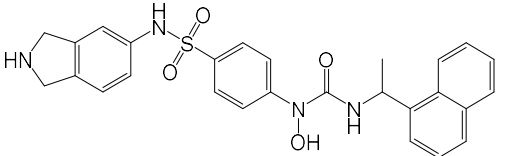
		EC ₅₀ = no informa do			
H1127		IC ₅₀ = 0,861 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,0947	H = 41 M = 59,5 R = no informad o D = no informad o	No realiza do	No realiza do
H1129		IC ₅₀ = 3,33 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 2,461	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1130		IC ₅₀ = 3,38 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 1,28	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1131		IC ₅₀ = 30 EC ₅₀ /E _{Ma}	No realizad o	No realiza do	No realiza do

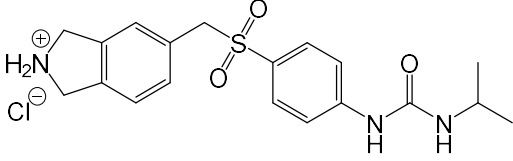
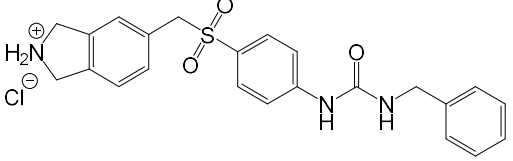
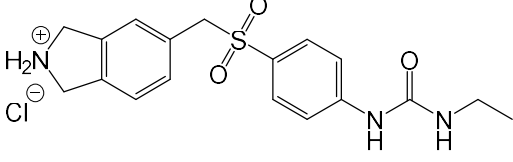
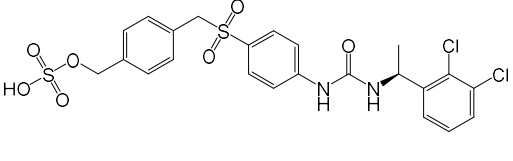
		$\times >30$ $EC_{50} =$ no informa do			
H1132		$IC_{50} =$ 0,574 EC_{50}/E_{Ma} $\times >30$ $EC_{50} =$ 0,219	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1133		$IC_{50} =$ 0,419 EC_{50}/E_{Ma} $\times >30$ $EC_{50} =$ 0,17	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1140		$IC_{50} =$ 30 EC_{50}/E_{Ma} $\times >30$ $EC_{50} =$ no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do

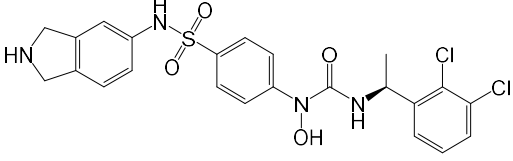
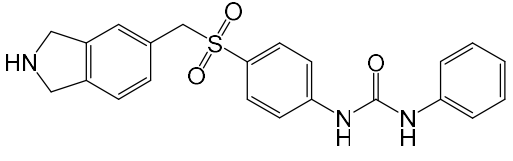
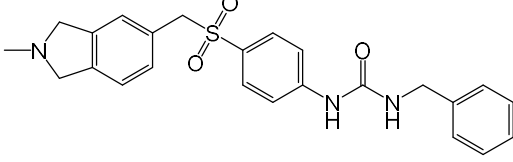
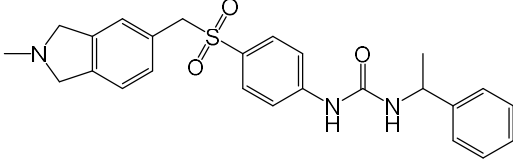
H1141		$IC_{50} = 2,61$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,562$	No realizado	No realizado	No realizado
H1142		$IC_{50} = 30$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,44$	$H = 114,9$ $M = 151,4$ $R = 209,6$ D = no informado	No realizado	No realizado
H1145		$IC_{50} = 30$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} =$ no informado	No realizado	No realizado	No realizado
H1148		$IC_{50} = 0,01$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$	$H = 22,2$ $M = 21,1$ $R =$ no informado	$CL_{iv} = 1,23/61,9 (M) ;$ 145,3 (R	No realizado

		EC ₅₀ =	o	) ;	
		0,0029	D = no	0,7 (D)	
		&	informad	CL _{po} =	
		0,00313	o	96,7/16	
		PPB =		4,5 (M) ;	
		91,2 (H)		4,82 (D)	
		PPB =		Vd _{iv} =	
		94,5 (R)		2,43/19	
		PPB =		0,5 (M) ;	
		92,3 (M)		104,5 (R	
		hERG		) ;	
		inh =		2,35 (D)	
		12,52		Vd _{po} =	
				176,8/6	
				17,4 (M)	
				;	
				14,74 (D	
				)	
				t _{1/2iv} =	
				1,37/2,	
				13 (M) ;	
				0,51 (R)	
				;	
				2,32 (D)	
				t _{1/2po} =	
				1,27/2,	
				6 (M) ;	

				2,34 (D) F = 1,3/36, 23 (M) ; 15,7 (D)	
H1149		IC ₅₀ = 0,0048 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,00169 & 0,00241	H = 21,1 M = 24,3 R = no informad o D = no informad o	CL _{iv} = 0,98 CL _{po} = 107,5 Vd _{iv} = 1,22 Vd _{po} = 272 t _{1/2iv} = 0,87 t _{1/2po} = 1,75 F = 0,86	No realiza do do
H1154		IC ₅₀ = 0,12648 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,0298 & 0,02677	H = 19,2 M = 22,9 R = no informad o D = no informad o	No realiza do	No realiza do

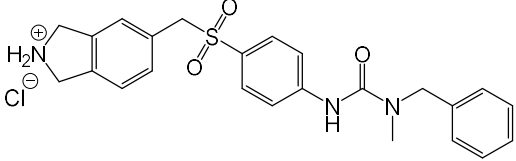
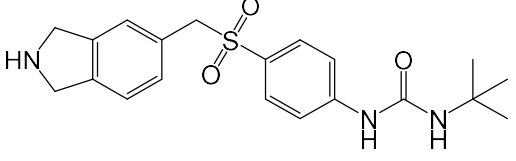
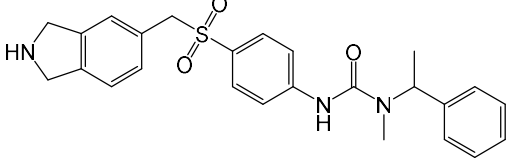
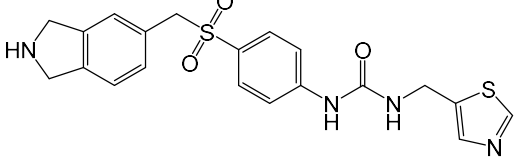
H1155		IC ₅₀ = 0,0043 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,00503 (partia l)	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1156		IC ₅₀ = 0,0103 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,00426	H = 18,1 M = 12,9 R = no informad o D = no informad o	No realiza do	No realiza do
H1166		IC ₅₀ = 0,009 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,0071	H = 19,9 M = 14,5 R = no informad o D = no informad o	No realiza do	No realiza do

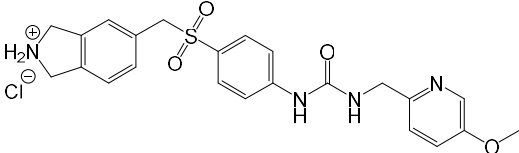
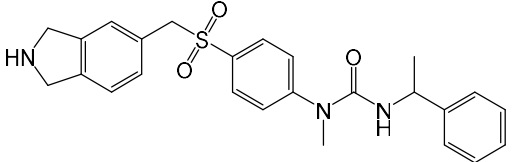
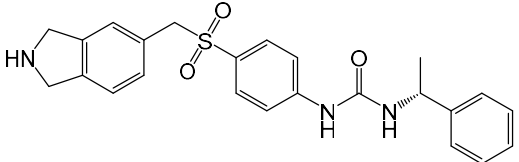
H1178		$IC_{50} = 4,89$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 1,017$	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1179		$IC_{50} = 0,143$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 0,03743$	$H = 14,9$ $M < 10$ $R = \text{no informad}$ $D = \text{no informad}$ o	No realiza do	No realiza do
H1180		$IC_{50} = 14,66$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 0,315$	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1181		$IC_{50} = 3,31$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 0,957$	No realizad o	No realiza do	No realiza do

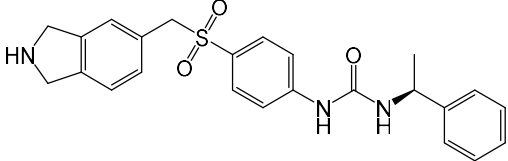
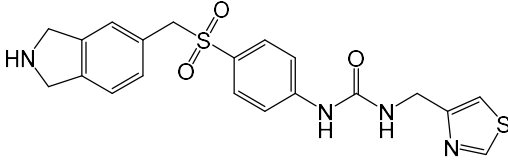
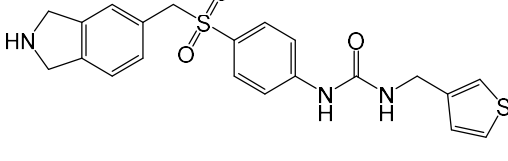
H1188		$IC_{50} = 0,539$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} =$ no informado	No realizado	No realizado	No realizado
H1190		$IC_{50} = 0,264$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,317$	No realizado	No realizado	No realizado
H1193		$IC_{50} = 0,324$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,064$	$H = 49,8$ $M = 43,7$ $R =$ no informado $D =$ no informado	No realizado	No realizado
H1194		$IC_{50} = 0,0383$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} =$	$H = 111,6$ $M = 64,2$ $R = 56$ $D = 14$	$CL_{iv} = 3,61 (M)$ $; 5,68 (R)$ $;$	No realizado

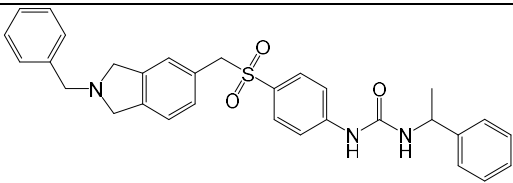
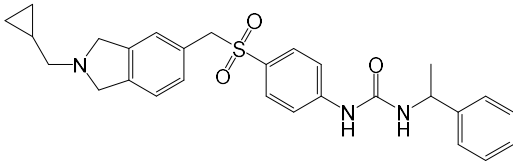
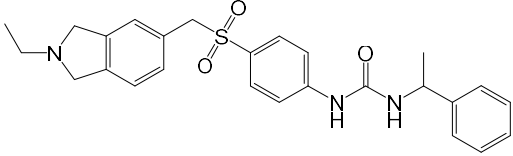
		0,0168		1,00 (D)	
		PPB =		CL _{po} =	
		92,4 (H)		22,8 (M)	
		PPB =		;	
		94 (M)		50,9 (R)	
		hERG		;	
		inh =		1,84 (D)	
		22,6		Vd _{iv} =	
				6,33 (M)	
				;	
				8,86 (R)	
				;	
				2,11 (D)	
				Vd _{po} =	
				53,3 (M)	
				;	
				232,2 (R	
				) ;	
				4,05 (D)	
				t _{1/2iv} =	
				1,21 (M)	
				;	
				1,08 (R)	
				;	
				1,44 (D)	
				t _{1/2po} =	
				1,62 (M)	

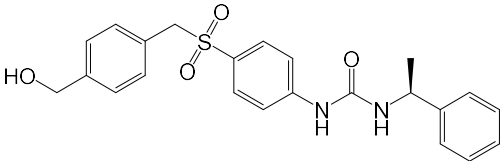
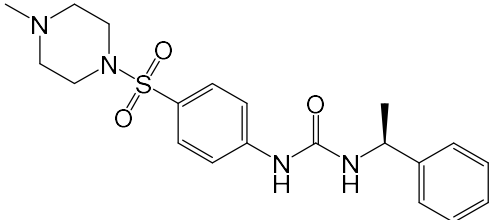
				; 4,54 (R) ; 1,5 (D) F = 15,56 (M) ; 11,9 (R) ; 54,07 (D)	
H1199	<chem>Cc1ccccc1NC(=O)Nc2ccc(S(=O)(=O)Nc3ccc4c(c3)CNCC4)cc2</chem>	IC₅₀ = 0,0757 EC₅₀/E_{Ma} x >30 EC₅₀ = no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1203	<chem>COc1ccc(cc1)NC(=O)Nc2ccc(S(=O)(=O)Cc3ccc4c(c3)NCC4)cc2</chem>	IC₅₀ = 0,447 EC₅₀/E_{Ma} x >30 EC₅₀ = 0,161	No realizad o	No realiza do	No realiza do

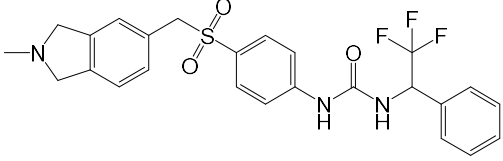
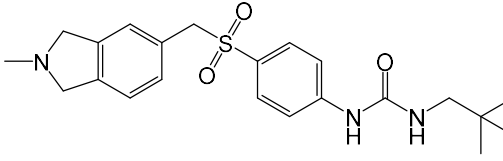
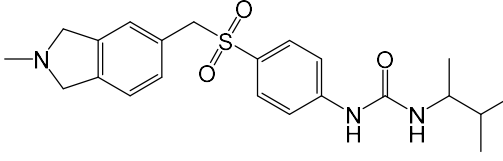
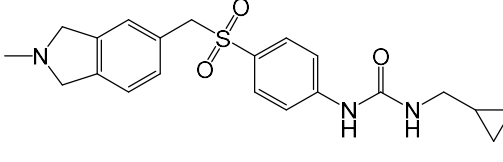
H1204		$IC_{50} = 0,692$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 0,624$	No realizado	No realizado	No realizado
H1205		$IC_{50} = 9,87$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 5,335$	No realizado	No realizado	No realizado
H1206		$IC_{50} = 0,262$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 0,252$	No realizado	No realizado	No realizado
H1208		$IC_{50} >30$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} =$ no informa	No realizado	No realizado	No realizado

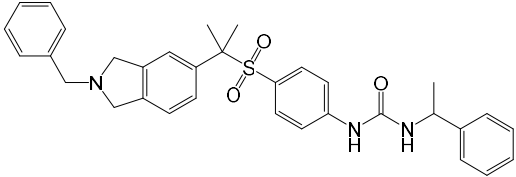
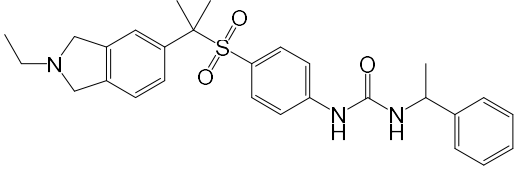
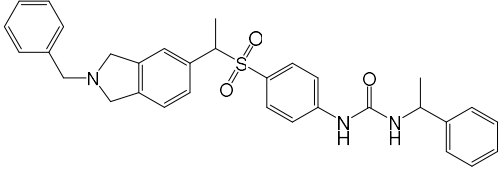
		do			
H1212		IC ₅₀ = 3,099 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 1,775	No realizado	No realizado	No realizado
H1213		IC ₅₀ = 4,35 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = no informado	No realizado	No realizado	No realizado
H1214		IC ₅₀ = 0,278 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,147	H = 16,6 M = 21,4 R = 18 D <10	No realizado	No realizado

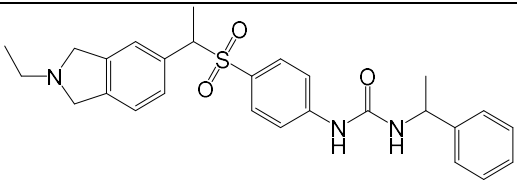
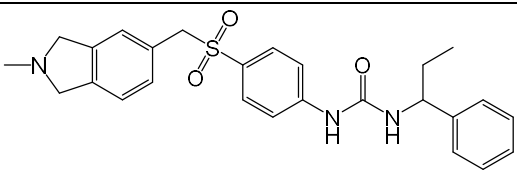
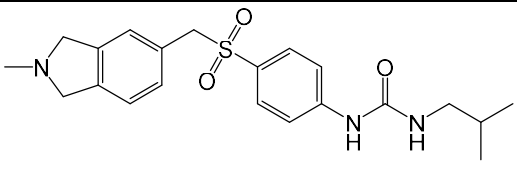
H1215		$IC_{50} = 0,0124$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0046$ $PPB = 90,3 (H)$ $PPB = 90,7 (M)$ $PPB = 93,5 (R)$	$H = 21$ $M = 13,7$ $R = 18,5$ $D = 16,6$	No realiza do	No realiza do
H1216		$IC_{50} = 8,447$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} =$ no informa do	No realizado	No realiza do	No realiza do
H1217		$IC_{50} = 1,4475$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} =$	No realizado	No realiza do	No realiza do

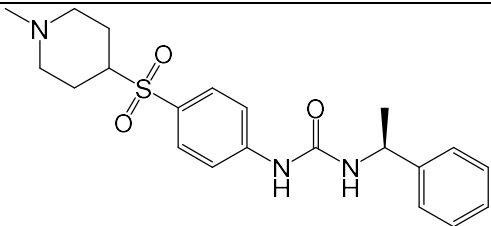
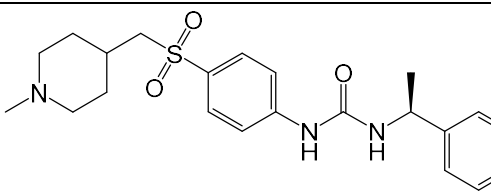
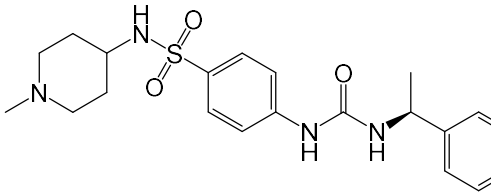
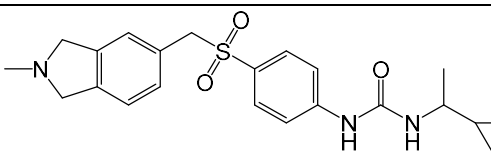
		1,147			
H1219		$IC_{50} = 0,00777$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,163$ $x > 30$	$H > 500$ $M > 500$ $R = \text{no informado}$ $D = \text{no informado}$	No realiza do	No realiza do
H1220		$IC_{50} = 0,00361$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,0304$ $x > 30$	$H = 183,8$ $M = 248$ $R = \text{no informado}$ $D = \text{no informado}$	$CL_{iv} = 3,05$ $CL_{po} = 61,6$ $Vd_{iv} = 3,08$ $Vd_{po} = 78,7$ $t_{1/2iv} = 0,7$ $t_{1/2po} = 0,89$ $F = 4,71$	No realiza do
H1221		$IC_{50} = 0,0081$ EC_{50}/E_{Ma}	$H = 111,2$ $M =$	No realiza do	No realiza do

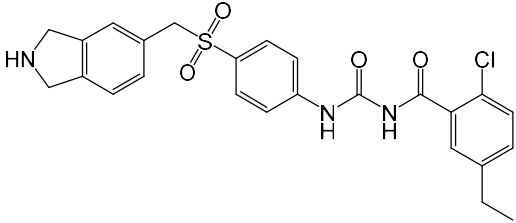
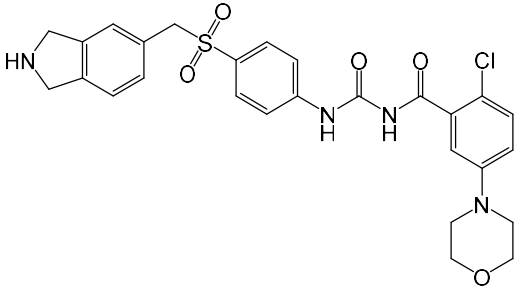
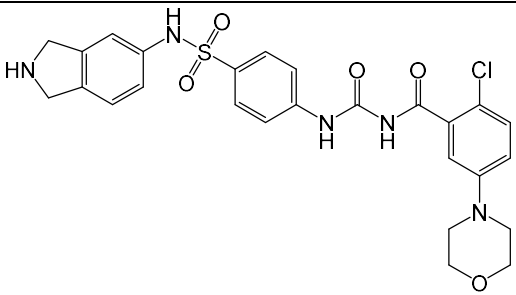
		$\times >30$ $EC_{50} = 0,0387$	$107,7$ $R = \text{no informado}$ $D = \text{no informado}$		
H1222		$IC_{50} = 3,16$ EC_{50}/E_{Ma} $\times >30$ $EC_{50} = \text{no informado}$	No realizado	No realizado	No realizado
H1225		$IC_{50} = 5,9$ EC_{50}/E_{Ma} $\times >30$ $EC_{50} = \text{no informado}$	No realizado	No realizado	No realizado

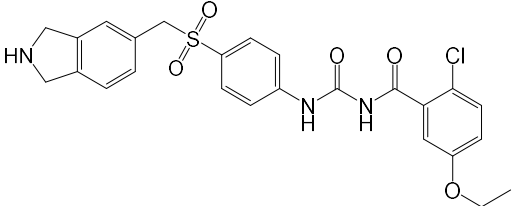
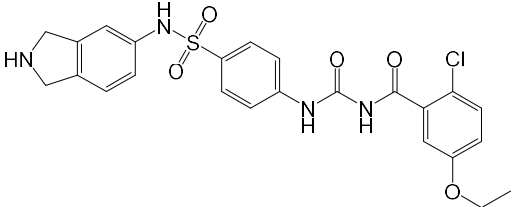
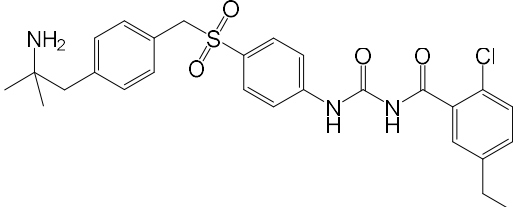
H1227		$IC_{50} = 0,0384$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 0,175$	$H = 99,4$ $M = 79,9$ $R = \text{no informado}$ $D = \text{no informado}$	No realizado	No realizado
H1228		$IC_{50} = 0,766$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 1,263$	No realizado	No realizado	No realizado
H1229		$IC_{50} = 0,291$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 0,369$	No realizado	No realizado	No realizado
H1230		$IC_{50} = 6,4$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} =$	No realizado	No realizado	No realizado

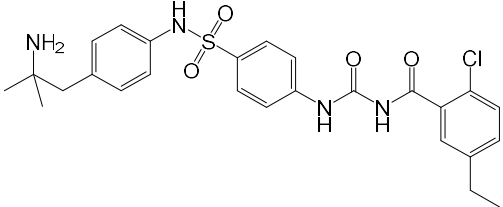
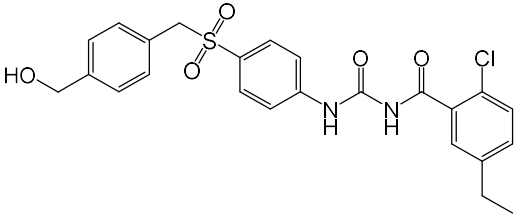
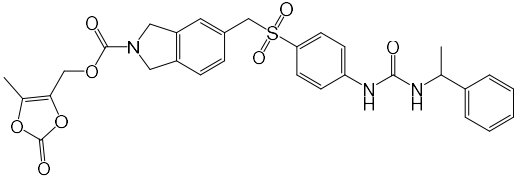
		no informa do			
H1231		IC ₅₀ >30 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1232		IC ₅₀ >30 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,3095	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1233		IC ₅₀ = 0,2246 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,1702	No realizad o	No realiza do	No realiza do

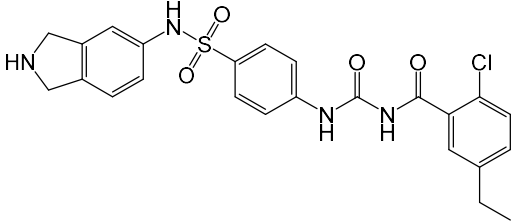
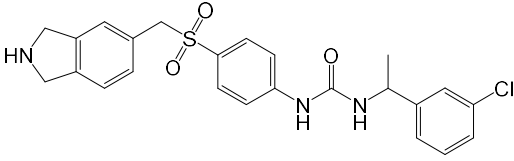
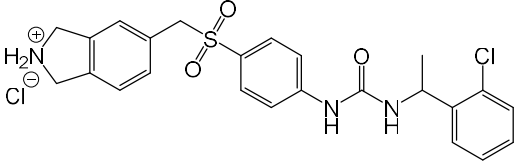
H1234		$IC_{50} = 0,0426$ $EC_{50}/E_{Ma} = 122,7$ $x > 30$ $EC_{50} = 0,0154$	$H = 149,8$ $M = 122,7$ $R = \text{no informado}$ $D = \text{no informado}$	No realiza do	No realiza do
H1235		$IC_{50} = 0,032$ $EC_{50}/E_{Ma} = 87,1$ $x > 30$ $EC_{50} = 0,0061$	$H = 102,4$ $M = 87,1$ $R = \text{no informado}$ $D = \text{no informado}$	No realiza do	No realiza do
H1236		$IC_{50} = 1,641$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,5066$ $x > 30$	No $realizado$	No realiza do	No realiza do

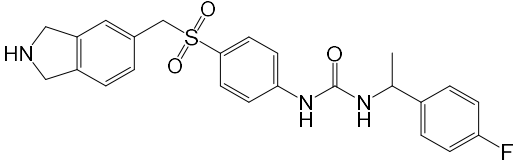
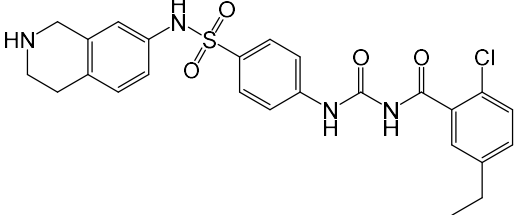
H1237		$IC_{50} > 30$ EC_{50}/E_{Ma} $\times > 30$ $EC_{50} =$ no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1238		$IC_{50} > 30$ EC_{50}/E_{Ma} $\times > 30$ $EC_{50} =$ no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1239		$IC_{50} > 30$ EC_{50}/E_{Ma} $\times > 30$ $EC_{50} =$ no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1244		$IC_{50} =$ 1,285 EC_{50}/E_{Ma}	No realizad o	No realiza do	No realiza do

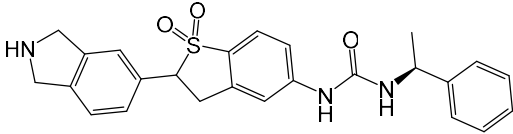
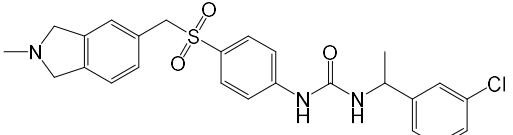
		$\times >30$ $EC_{50} =$ $0,356$			
H1248		$IC_{50} =$ $0,283$ EC_{50}/E_{Ma} $\times >30$ $EC_{50} =$ no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1249		$IC_{50} =$ $3,29$ EC_{50}/E_{Ma} $\times >30$ $EC_{50} =$ $1,63$	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1250		$IC_{50} =$ $1,373$ EC_{50}/E_{Ma} $\times >30$ $EC_{50} =$ no informa	No realizad o	No realiza do	No realiza do

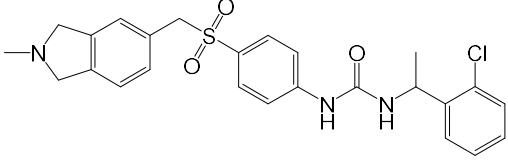
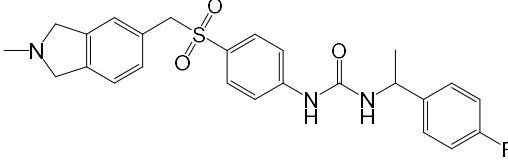
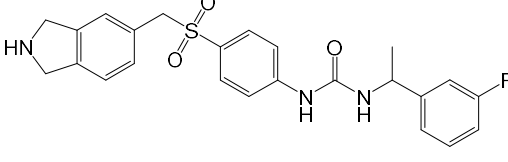
		do			
H1251		$IC_{50} = 0,0896$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} =$ no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1252		$IC_{50} = 0,44$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} =$ no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1253		$IC_{50} = 0,0868$ $EC_{50}/E_{Ma} \times = 0,036/1485$ $EC_{50} =$	No realizad o	No realiza do	No realiza do

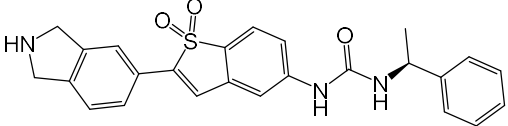
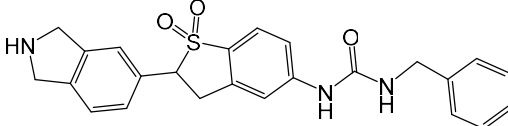
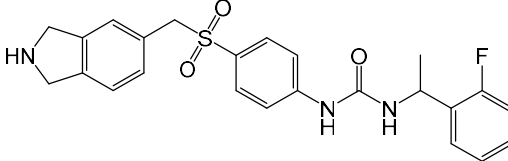
		no informa do			
H1254		IC ₅₀ = 0,0172 EC ₅₀ /E _{Ma} x = 0,01754 /3141 EC ₅₀ = no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1255		IC ₅₀ = 2,33 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1256		IC ₅₀ = 0,09 EC ₅₀ /E _{Ma}	H = 268,4 M =	No realiza do	No realiza do

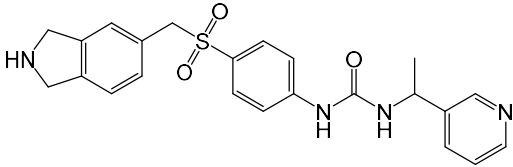
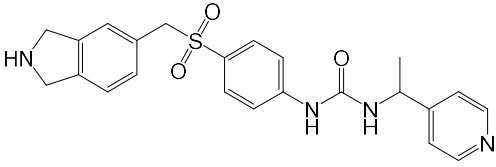
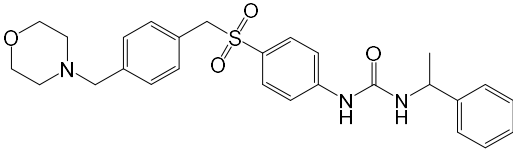
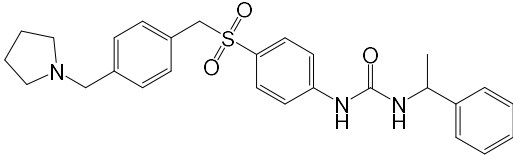
		$\times >30$ $EC_{50} =$ $0,1237$	272,6		
H1259		$IC_{50} =$ $0,272$ EC_{50}/E_{Ma} $\times >30$ $EC_{50} =$ no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1260		$IC_{50} =$ $0,0037$ EC_{50}/E_{Ma} $\times >30$ $EC_{50} =$ $0,0044$	H = 38,9 M = 24,7	No realiza do	No realiza do
H1261		$IC_{50} =$ $0,00157$ EC_{50}/E_{Ma} $\times >30$ $EC_{50} =$ $0,0022$ PPB =	H = 48,8 M = 23	No realiza do	No realiza do

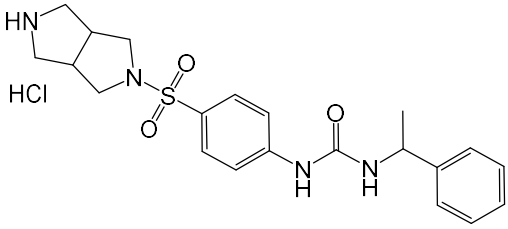
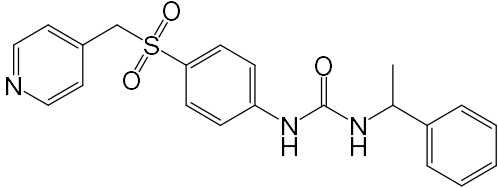
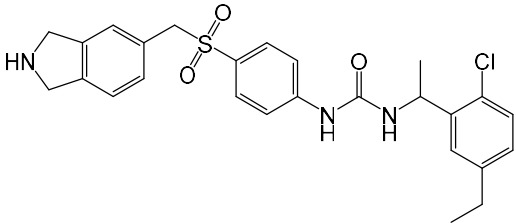
		95,5 (H) PPB = 98,1 (M)			
H1262		IC₅₀ = 0,0106 EC₅₀/E_{Ma} x >30 EC₅₀ = 0,0075 PPB = 90,1 (H) PPB = 95,0 (M)	H = 18,2 M = 11,2 R = no informad o D = no informad o	CL_{iv} = 1,31 CL_{po} = 110,8 Vd_{iv} = 1,69 Vd_{po} = 307 t_{1/2iv} = 0,89 t_{1/2po} = 1,92 F = 1,13	No realiza do
H1263		IC₅₀ = 0,246 EC₅₀/E_{Ma} x = 0,329/1 540 EC₅₀ = no informa	No realizad o	No realiza do	No realiza do

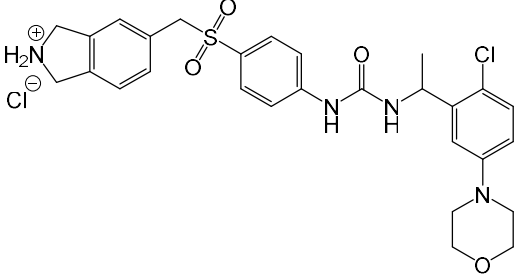
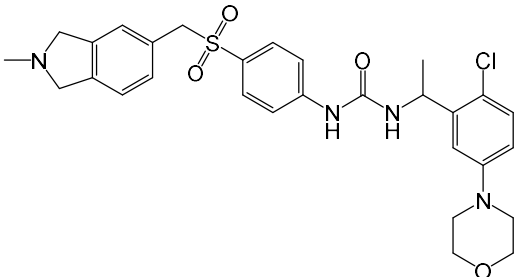
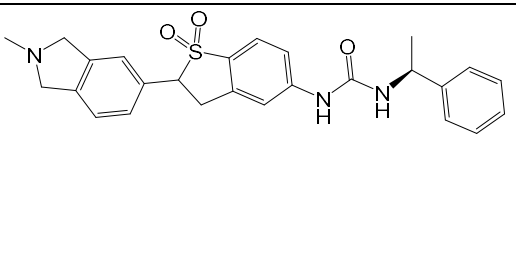
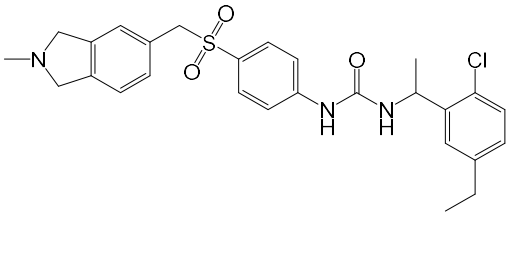
		do			
H1264		$IC_{50} = 0,0044$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,0047$ $x = 4728$ $EC_{50} =$ no informa do $PPB = 77,9$ (H) $PPB = 81,5$ (M)	$H < 10$ $M < 10$ $R =$ no informa do $D =$ no informa do $R =$ no informa do	$CL_{iv} = 2,89$ $CL_{po} = 682,6$ $Vd_{iv} = 4,83$ $Vd_{po} = 627,9$ $t_{1/2iv} = 1,16$ $t_{1/2po} = 0,64$ $F = 0,36$	No realiza do
H1266		$IC_{50} = 0,0242$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,0191$ $x > 30$ $EC_{50} =$	$H = 169,4$ $M = 106,1$ $R =$ no informa do $D =$ no informa do	No realiza do 	No realiza do

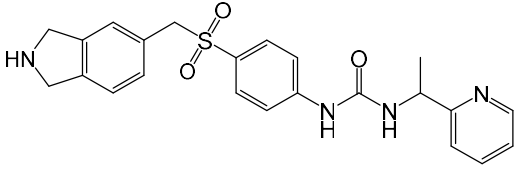
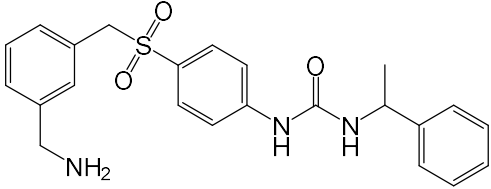
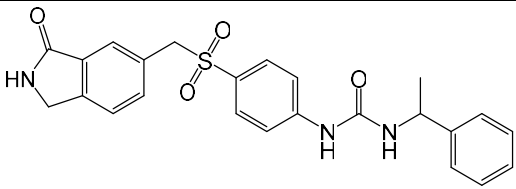
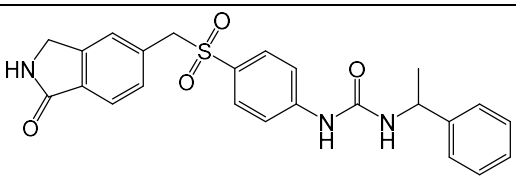
H1267		$IC_{50} = 0,0092$ $EC_{50}/E_{Ma} = 147,8$ $x > 30$ $EC_{50} = 0,0047$	$H = 109,8$ $M =$ $R =$ no informad o $D =$ no informad o	No realiza do	No realiza do
H1268		$IC_{50} = 0,0832$ $EC_{50}/E_{Ma} = 60,5$ $x > 30$ $EC_{50} = 0,0299$	$H = 108,7$ $M =$ $R =$ no informad o $D =$ no informad o	No realiza do	No realiza do
H1269		$IC_{50} = 0,024$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,0088$ $x > 30$	$H = 25,7$ $M = 23,6$ $R =$ no informad o $D =$ no informad o	No realiza do	No realiza do

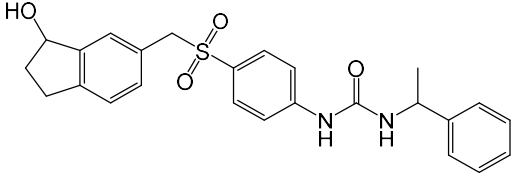
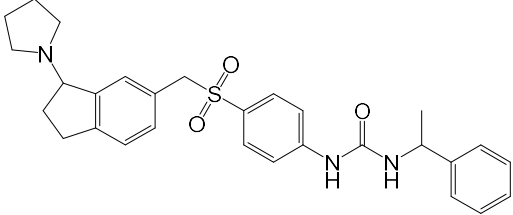
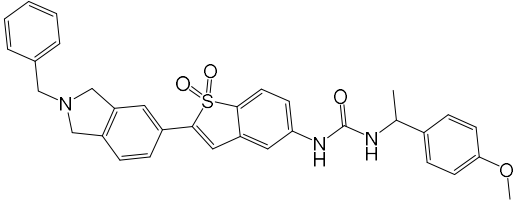
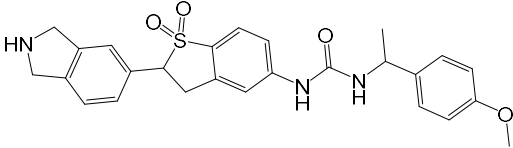
H1270		$IC_{50} = 0,0251$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,0341/5442$ $EC_{50} =$ no informado	No realizado	No realizado	No realizado
H1271		$IC_{50} = 0,005$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,0096/5006$ $EC_{50} =$ no informado	$H < 10$ $M < 10$ $R =$ no informado $D =$ no informado	No realizado	No realizado
H1272		$IC_{50} = 0,0235$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,0053$ $x > 30$ $EC_{50} =$	$H = 18,4$ $M = 18,6$ $R =$ no informado $D =$ no informado	No realizado	No realizado

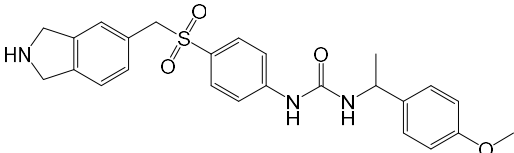
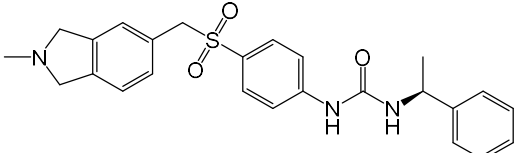
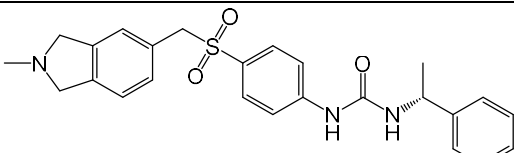
			o		
H1273		$IC_{50} = 1,03$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 0,192$	No realizado	No realizado	No realizado
H1274		$IC_{50} = 1,582$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 0,685$	No realizado	No realizado	No realizado
H1275		$IC_{50} = 1,02$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 0,31$	No realizado	No realizado	No realizado
H1276		$IC_{50} = 0,076$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 0,0234$	$H = 109,7$ $M = 247$ $R = \text{no informado}$ $D = \text{no informado}$	No realizado	No realizado

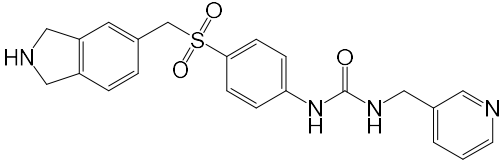
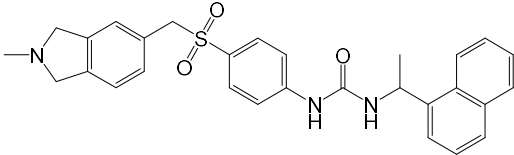
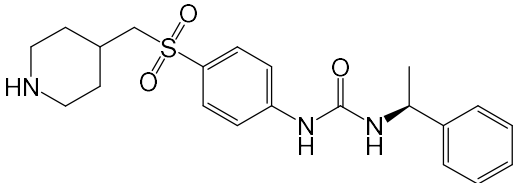
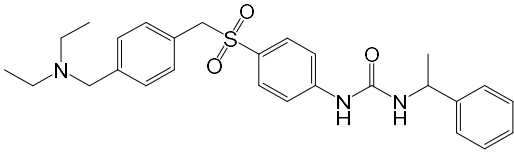
			o		
H1277		IC ₅₀ = 8,76 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1280		IC ₅₀ = 0,905 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1281		IC ₅₀ = 0,039 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,0153	H = 63,8 M = 47,8 R = no informad o D = no informad o	No realiza do	No realiza do

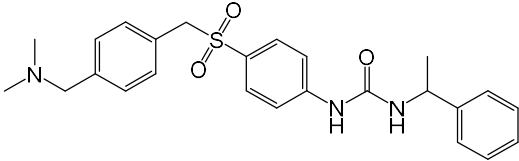
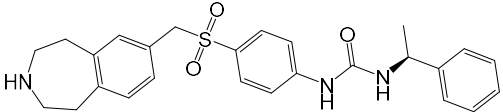
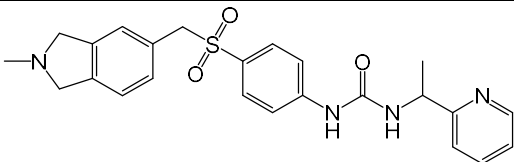
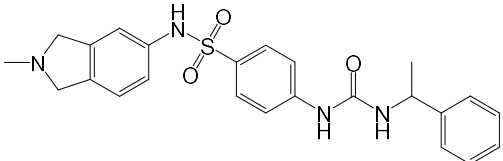
H1283		$IC_{50} = 0,379$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 0,201$	No realizado	No realizado	No realizado
H1284		$IC_{50} = 1,896$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 0,371$	No realizado	No realizado	No realizado
H1285		$IC_{50} = 0,065$ $EC_{50}/E_{Ma} \times = 0,147$ $EC_{50} =$ no informado	No realizado	No realizado	No realizado
H1286		$IC_{50} = 0,0395$ $EC_{50}/E_{Ma} \times >30$ $EC_{50} = 0,0243$	H = 251,8 M = 162,4 R = no informado	No realizado	No realizado

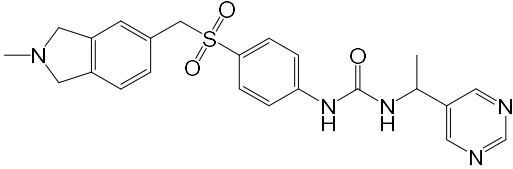
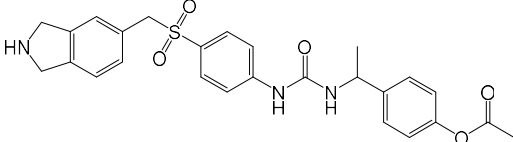
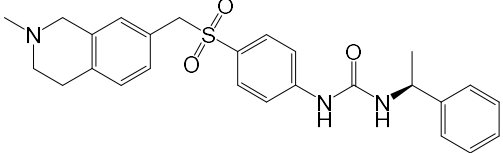
			o D = no informad o		
H1289		$IC_{50} = 0,542$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,147$ $EC_{50} = 0,161$	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1290		$IC_{50} = 3,41$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,722$	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1291		$IC_{50} = 1,2$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,468$	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1292		$IC_{50} > 30$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} =$	No realizad o	No realiza do	No realiza do

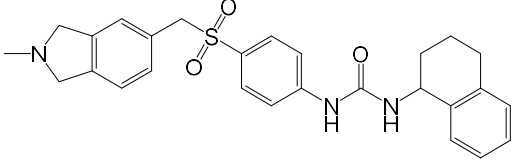
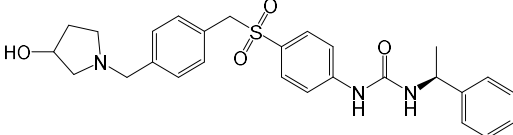
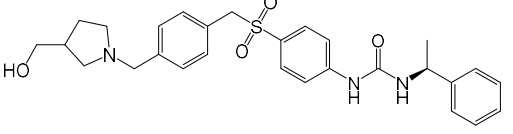
		no informa do			
H1293		IC ₅₀ = 5,68 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,93	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1294		IC ₅₀ = 3,32 EC ₅₀ /E _{Ma} x = 12,87 EC ₅₀ = no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1296		IC ₅₀ >30 EC ₅₀ /E _{Ma} x = 13,24 EC ₅₀ = 4,92	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1297		IC ₅₀ = 0,0231 EC ₅₀ /E _{Ma}	No realizad o	No realiza do	No realiza do

		$\times =$ $0,0158/$ 4623 $EC_{50} =$ no informa do			
H1298		$IC_{50} =$ $0,506$ EC_{50}/E_{Ma} $\times >30$ $EC_{50} =$ $0,1152$	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1299		$IC_{50} =$ $0,1925$ EC_{50}/E_{Ma} $\times >30$ $EC_{50} =$ $0,102$	H = 71,5 M = 50,9 R = no informad o D = no informad o	No realiza do	No realiza do
H1300		$IC_{50} =$ $0,0083$ EC_{50}/E_{Ma} $\times >30$ $EC_{50} =$ $0,0047$	H = 124,3 M = 42,1 R = no informad o	No realiza do	No realiza do

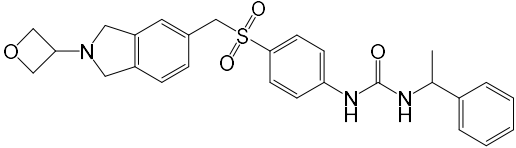
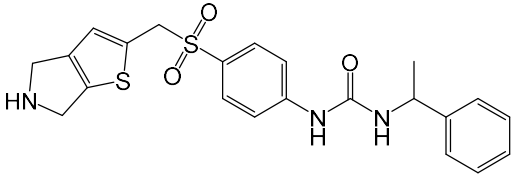
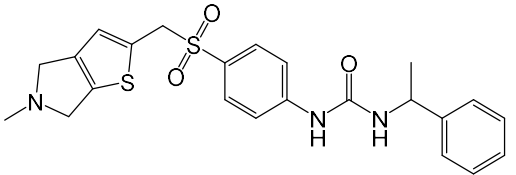
			D = no informado		
H1301		IC ₅₀ = 4,45 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 1,14	No realizado o	No realizado do	No realizado do
H1302		IC ₅₀ = 0,0057 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,0047	H = 201,7 M = 164,1 R = no informado D = no informado o	No realizado do	No realizado do
H1303		IC ₅₀ >30 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ >30	No realizado o	No realizado do	No realizado do
H1304		IC ₅₀ = 0,145 EC ₅₀ /E _{Ma}	No realizado o	No realizado do	No realizado do

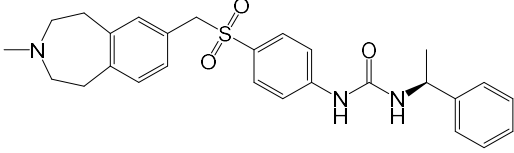
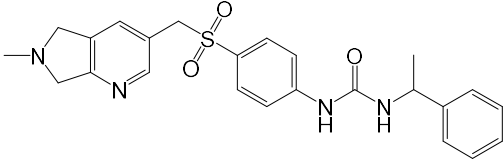
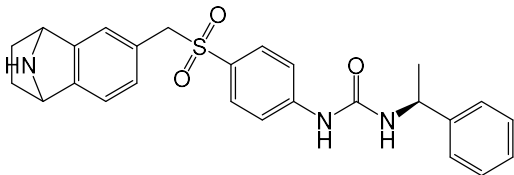
		$x > 30$ $EC_{50} =$ $0,1823$			
H1305		$IC_{50} =$ $0,298$ EC_{50}/E_{Ma} $x > 30$ $EC_{50} =$ $0,282$	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1306		$IC_{50} =$ $0,062$ EC_{50}/E_{Ma} $x > 30$ $EC_{50} =$ $0,0746$	$H = 31,2$ $M = 19,6$ $R =$ no informad o $D =$ no informad o	No realiza do	No realiza do
H1307		$IC_{50} =$ $2,299$ EC_{50}/E_{Ma} $x > 30$ $EC_{50} =$ $0,935$	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1308		$IC_{50} =$ $0,0235$ EC_{50}/E_{Ma} $x > 30$	$H = 49,4$ $M = 38,5$ $R =$ no informad	No realiza do	No realiza do

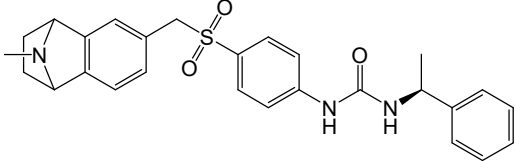
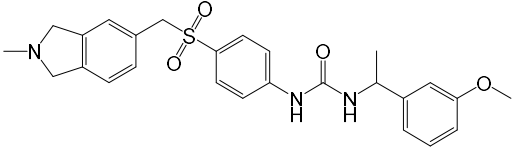
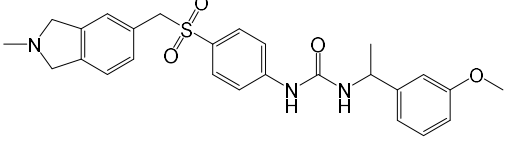
		$EC_{50} = 0,0312$ D = no informado			
H1309		$IC_{50} = 4,497$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 1,845$	No realizado	No realizado	No realizado
H1310		$IC_{50} = 0,262$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,184$	No realizado	No realizado	No realizado
H1311		$IC_{50} = 0,108$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,08464$	H = 95,9 M = 123,8 R = no informado D = no informado	No realizado	No realizado

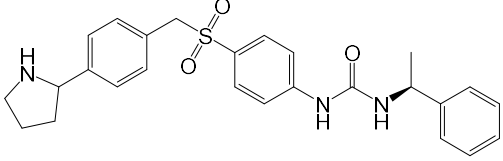
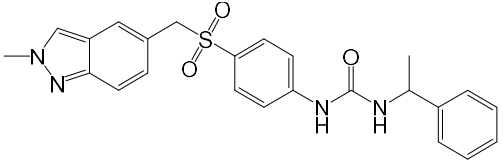
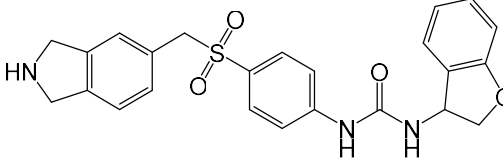
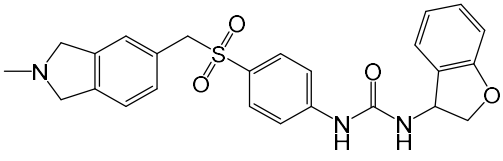
H1312		$IC_{50} = 0,069$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0858$	$H = 93,5$ $M = 117,5$ $R = \text{no informado}$ $D = \text{no informado}$	No realiza do	No realiza do
H1313		$IC_{50} = 1,459$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = \text{no informado}$	No realizado o	No realiza do	No realiza do
H1314		$IC_{50} = 3,1$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = \text{no informado}$	No realizado o	No realiza do	No realiza do

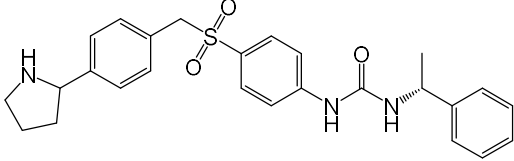
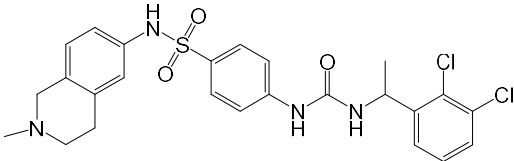
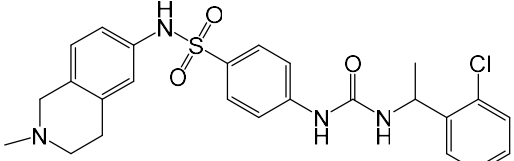
H1315		IC ₅₀ = 0,301 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = no informa do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1316		IC ₅₀ = 0,0309 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,0116	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1317		IC ₅₀ = 0,0484 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,0182	H = 96,7 M = 102,8 R = no informad o D = no informad o	No realiza do	No realiza do
H1318		IC ₅₀ = 5,31 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30	No realizad o	No realiza do	No realiza do

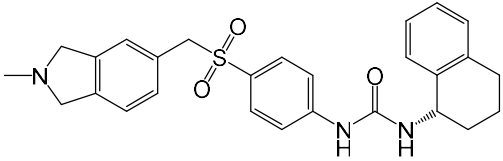
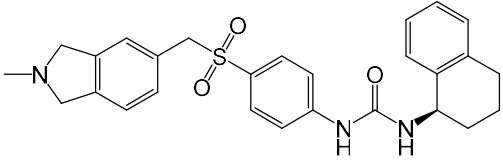
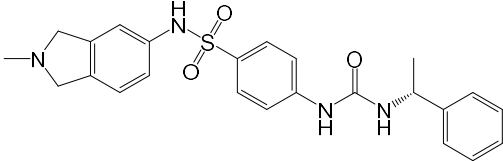
		EC ₅₀ = no informa do			
H1319		IC ₅₀ = 0,041 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,0125	H = 195,6 M >500 R = no informad o D = no informad o	No realiza do	No realiza do
H1320		IC ₅₀ = 0,0584 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,0433	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1321		IC ₅₀ = 0,0475 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,0232	H = 85,3 M = 81,9 R = no informad o D = no informad o	No realiza do	No realiza do

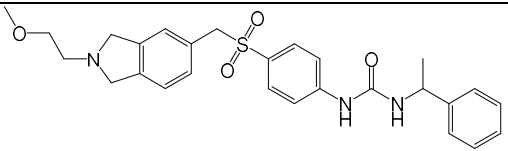
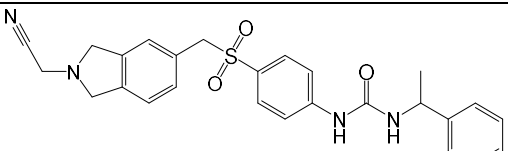
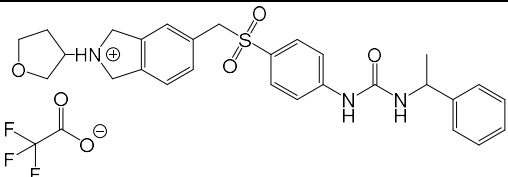
H1322		$IC_{50} = 0,1117$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0815$	$H = 129$ $M = 171,1$ $R = \text{no}$ informado $D = \text{no}$ informado	No realiza do	No realiza do
H1323		$IC_{50} = 0,2432$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,102$	$H = 84,1$ $M = 58,5$ $R = \text{no}$ informado $D = \text{no}$ informado	No realiza do	No realiza do
H1324		$IC_{50} = 10,5$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = \text{no}$ informado	$H = \text{no}$ realizado $D = \text{no}$ informado	No realiza do	No realiza do

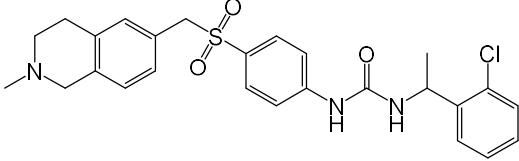
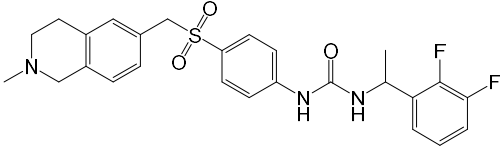
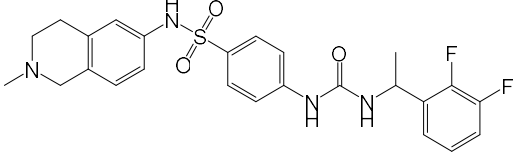
H1325		$IC_{50} = 3,83$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} =$ no informado	No realizado	No realizado	No realizado
H1326		$IC_{50} = 0,0098$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0069$	$H = 129,5$ $M = 60,5$ $R =$ no informado $D =$ no informado	No realizado	No realizado
H1327		$IC_{50} = 0,0056$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0055$	$H = 165,3$ $M = 144,8$ $R =$ no informado $D =$ no informado	No realizado	No realizado

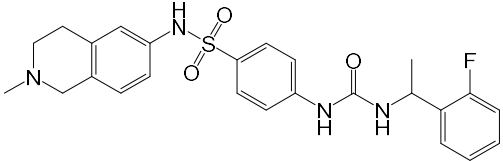
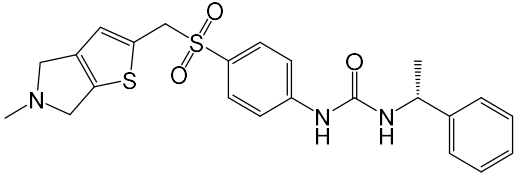
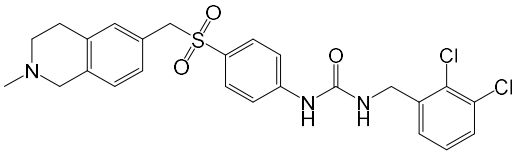
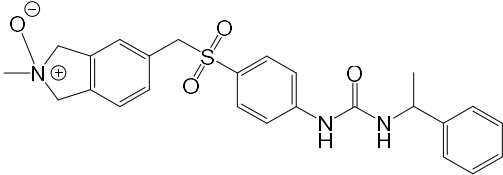
H1328		$IC_{50} = 0,546$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} =$ no informado	No realizado	No realizado	No realizado
H1329		$IC_{50} > 30$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} =$ no informado	No realizado	No realizado	No realizado
H1330		$IC_{50} = 0,147$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,142$	No realizado	No realizado	No realizado
H1331		$IC_{50} = 0,213$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,13$	No realizado	No realizado	No realizado

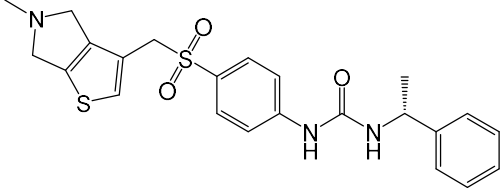
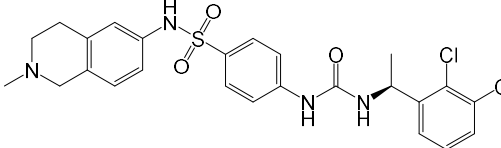
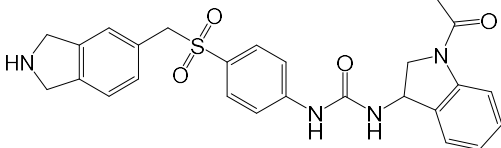
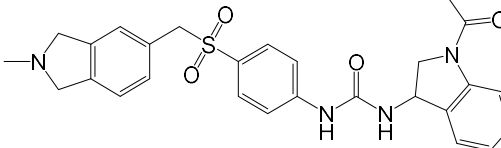
H1332		$IC_{50} = 0,0732$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0421$	No realizado	No realizado	No realizado
H1333		$IC_{50} = 0,00224$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0013$ $PPB = 99,89$ (H) $PPB = 99,94$ (M) $PPB = 99,9$ (R) $PPB = 99,85$ (D)	$H = 47,2$ $M = 54$ $R = \text{no informado}$ $D = \text{no informado}$	$CL_{iv} = 1,78$ $CL_{po} = 84,3$ $Vd_{iv} = 3,26$ $Vd_{po} = 170$ $t_{1/2iv} = 1,27$ $t_{1/2po} = 1,4$ $F = 2,08$	
H1334		$IC_{50} = 0,00918$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$	$H = 109,8$ $M = 97,9$ $R = \text{no}$	No realizado	No realizado

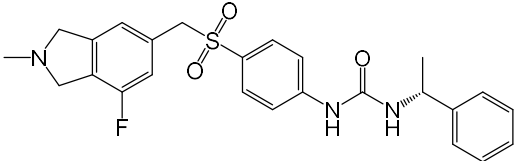
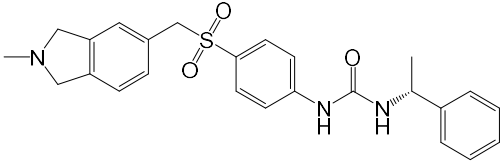
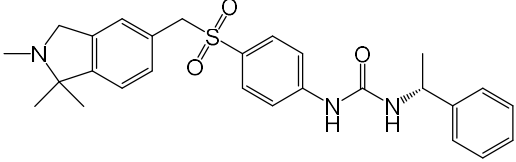
		$EC_{50} = 0,0082$ D = no informado		
H1335		$IC_{50} = 0,133$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0699$	No realizado	No realizado
H1336		$IC_{50} = 0,381$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,2626$	No realizado	No realizado
H1337		$IC_{50} = 0,0241$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0105$	H = 58,6 M = 39,2 R = no informado D = no informado	No realizado

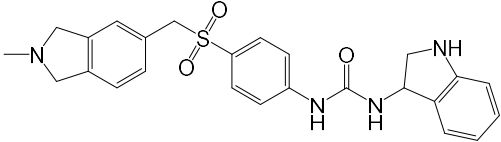
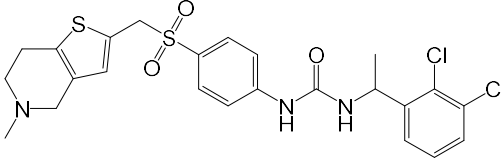
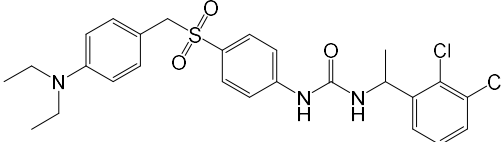
H1338		$IC_{50} = 0,0076$ $EC_{50}/E_{Ma} = 242,1$ $x > 30$ $EC_{50} = 0,0065$	$H = 106,9$ $M = 242,1$ $R = \text{no informado}$ $D = \text{no informado}$	No realiza do	No realiza do
H1339		$IC_{50} = 0,309$ $EC_{50}/E_{Ma} = 242,1$ $x > 30$ $EC_{50} = 0,176$	No $realizado$ o	No realiza do	No realiza do
H1340		$IC_{50} = 0,0047$ $EC_{50}/E_{Ma} = 242,1$ $x > 30$ $EC_{50} = 0,0033$	$H = 282,4$ $M > 500$ $R = \text{no informado}$ $D = \text{no informado}$	No realiza do	No realiza do

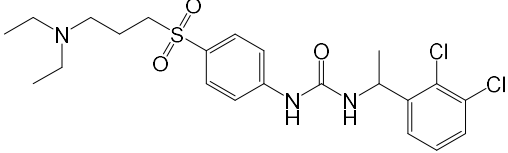
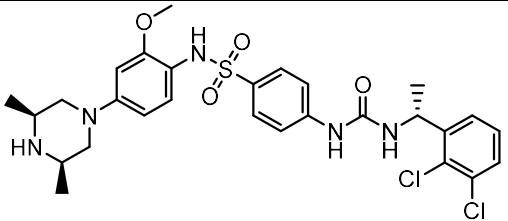
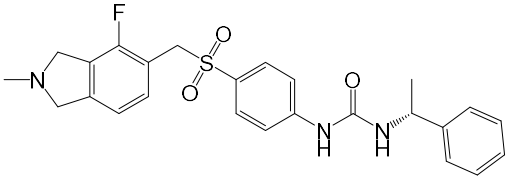
H1344		$IC_{50} = 0,0044$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0041$	$H = 53,5$ $M = 115,7$ $R = \text{no informado}$ $D = \text{no informado}$	No realiza do	No realiza do
H1345		$IC_{50} = 0,0052$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0042$	$H = 86,5$ $M = 166,2$ $R = \text{no informado}$ $D = \text{no informado}$	No realiza do	No realiza do
H1346		$IC_{50} = 0,0191$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,00698$	$H = 72,9$ $M = 69,3$ $R = \text{no informado}$ $D = \text{no informado}$	No realiza do	No realiza do

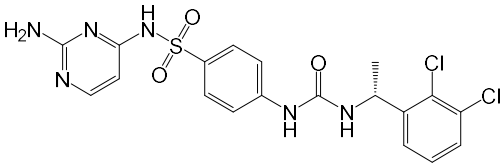
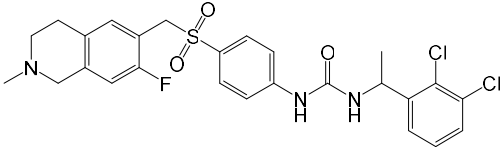
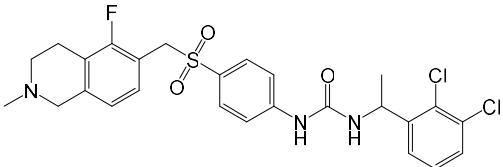
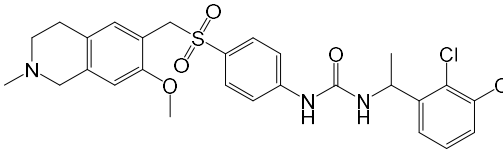
H1347		$IC_{50} = 0,0262$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,00795$	$H = 59,9$ $M = 58,1$ $R = \text{no informado}$ $D = \text{no informado}$	No realizado	No realizado
H1348		$IC_{50} = 0,0650$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0199$	No realizado	No realizado	No realizado
H1349		$IC_{50} = 0,0153$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,029$	No realizado	No realizado	No realizado
H1350		$IC_{50} = 18,2$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} =$	No realizado	No realizado	No realizado

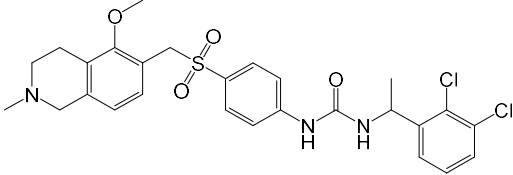
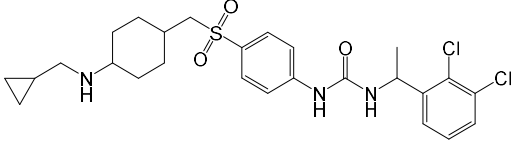
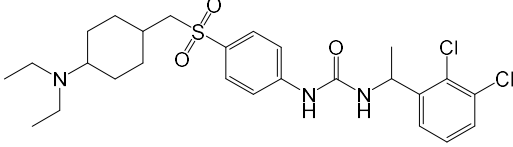
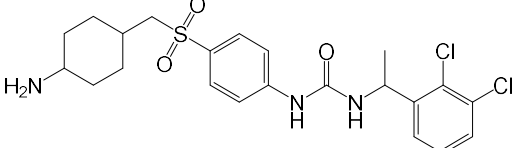
		7,46			
H1351		$IC_{50} = 3,45$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 6,96$	No realizado	No realizado	No realizado
H1352		$IC_{50} = 0,0046$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0077$	No realizado	No realizado	No realizado
H1353		$IC_{50} = 5,1$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 8,23$	No realizado	No realizado	No realizado
H1354		$IC_{50} = 8,899$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$	No realizado	No realizado	No realizado

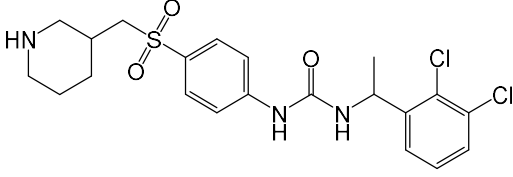
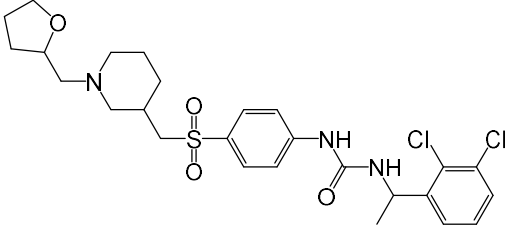
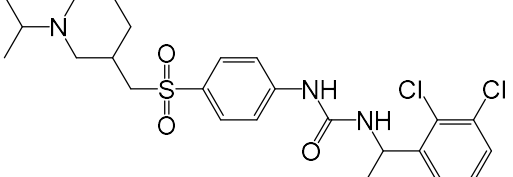
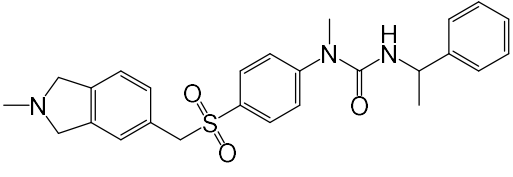
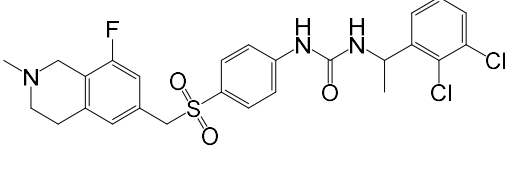
		EC ₅₀ = 8,61			
H1355		IC ₅₀ = 0,041 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,0129	H = 153,5 M = 304,3 R = no informad o D = no informad o	No realiza do	No realiza do
H1356		IC ₅₀ = 0,0739 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,029	H = 382,5 M = 126 R = no informad o D = no informad o	No realiza do	No realiza do
H1357		IC ₅₀ = 0,057 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ =	No realizad o	No realiza do	No realiza do

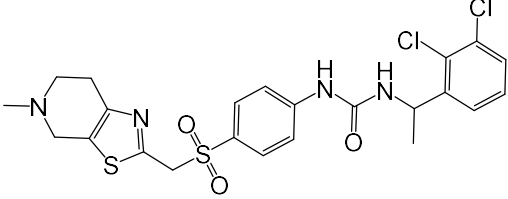
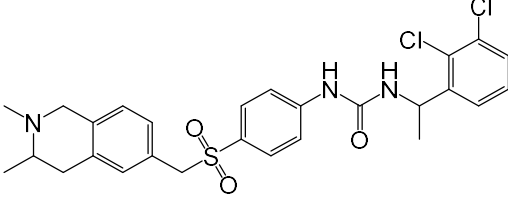
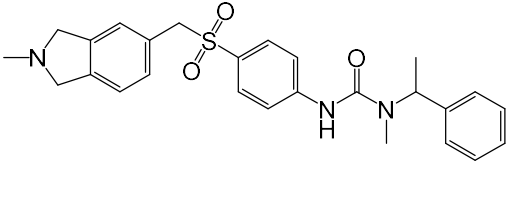
		0,036			
H1358		$IC_{50} = 1,876$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 1,821$	No realizado	No realizado	No realizado
H1359		$IC_{50} = 0,0015$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,004$	$H = 108,6$ $M = 108,6$ $R =$ no informado $D =$ no informado	No realizado	No realizado
H1360		$IC_{50} > 30$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} =$ no informado	No realizado	No realizado	No realizado

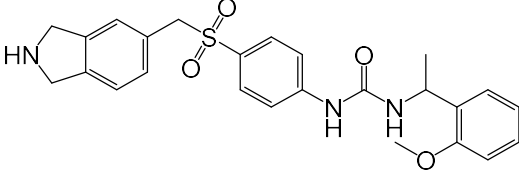
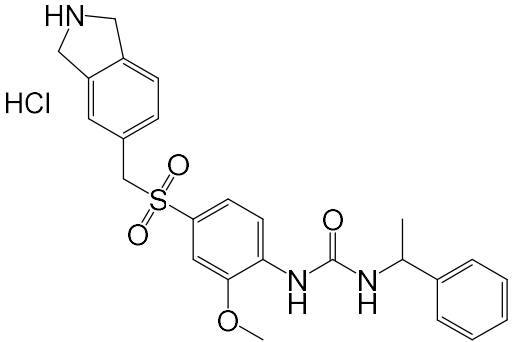
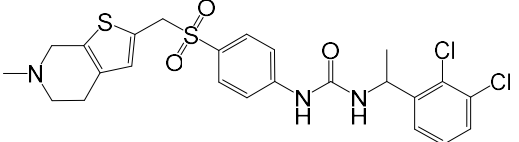
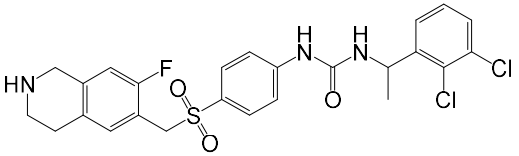
H1361		$IC_{50} = 1,614$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} =$ no informado	No realizado	No realizado	No realizado
H1362		$IC_{50} = 1,553$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} =$ no informado	No realizado	No realizado	No realizado
H1363		$IC_{50} = 0,0084$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,00315$	$H = 140,1$ $M = 335,3$ $R =$ no informado $D =$ no informado	No realizado	No realizado

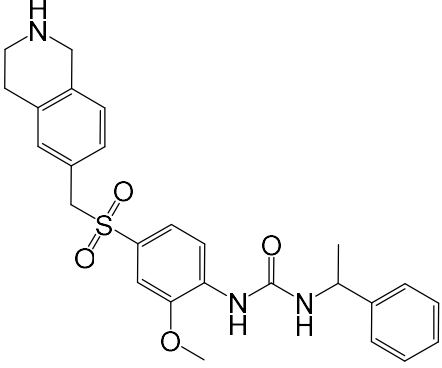
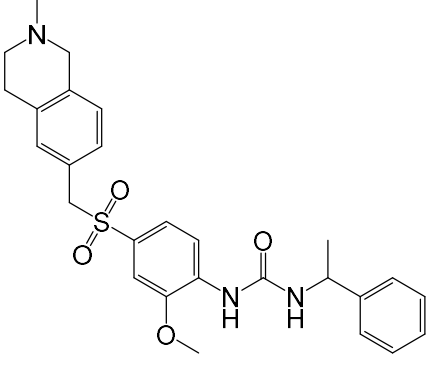
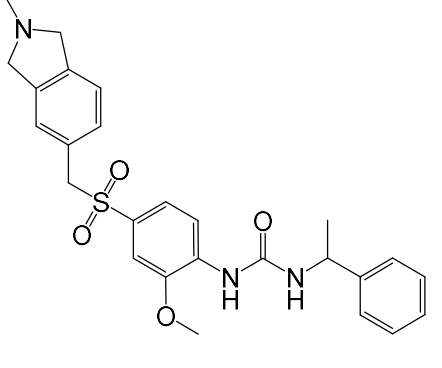
			o		
H1364		$IC_{50} = 0,0296$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,13$ $x > 30$	$H < 10$ $M = 36$ $R = \text{no informad}$ $D = \text{no informad}$ o	No realiza do	No realiza do
H1366		$IC_{50} = 0,0215$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,0025$ $x > 30$	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1367		$IC_{50} = 0,0212$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,0033$ $x > 30$	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1368		$IC_{50} = 0,0203$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,0033$ $x > 30$	No realizad o	No realiza do	No realiza do

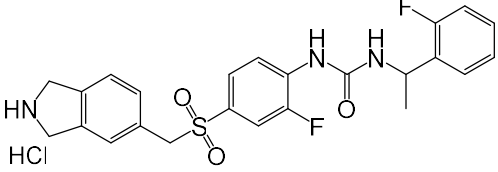
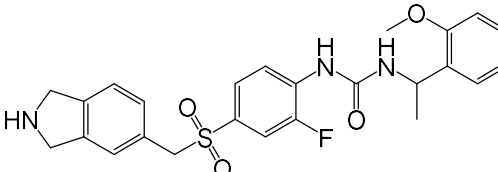
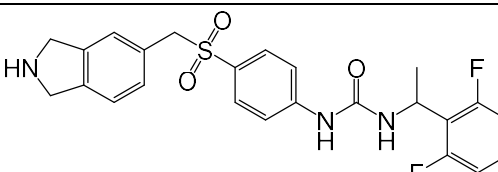
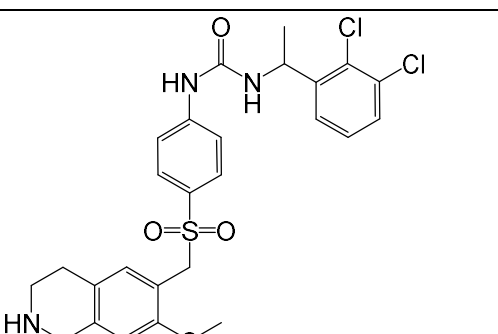
		$EC_{50} =$ 0,0028			
H1369		$IC_{50} =$ 0,00366 EC_{50}/E_{Ma} $\times >30$ $EC_{50} =$ 0,0011	No realizado	No realizado	No realizado
H1371		$IC_{50} =$ 2,44 EC_{50}/E_{Ma} $\times >30$ $EC_{50} =$ 0,231	No realizado	No realizado	No realizado
H1372		$IC_{50} =$ 18,2 EC_{50}/E_{Ma} $\times >30$ $EC_{50} =$ 0,936	No realizado	No realizado	No realizado
H1373		No realizado	No realizado	No realizado	No realizado

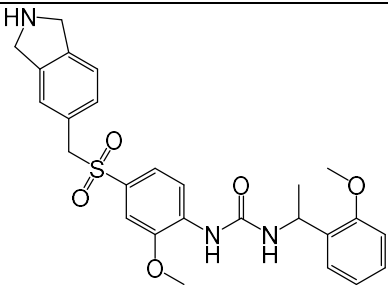
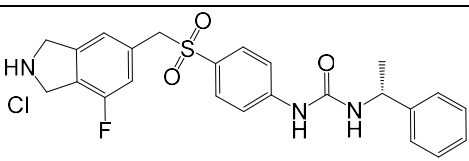
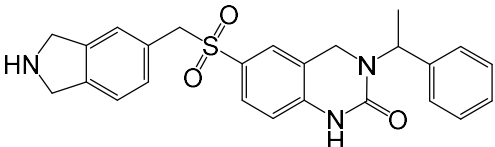
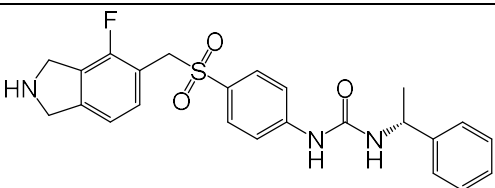
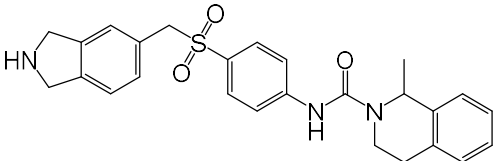
H1374		No realiza do	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1375		IC ₅₀ = >30 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1376		IC ₅₀ = 6,89 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,631	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1377		IC ₅₀ = 5,52 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,384	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1378		IC ₅₀ = 0,019 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,0013	H = 151,7 M = 245,9 D = 227,9	No realiza do	No realiza do

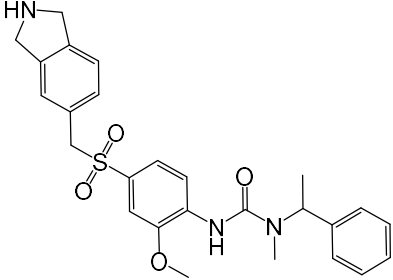
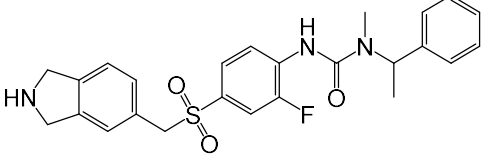
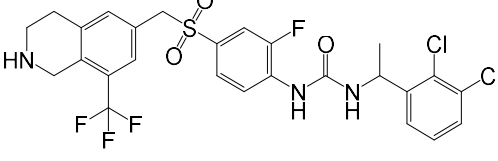
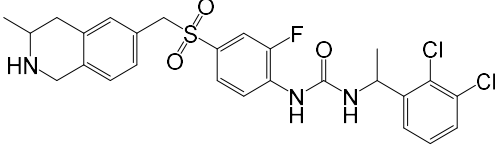
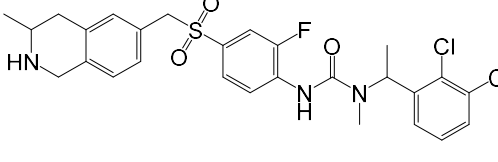
H1379		$IC_{50} = 0,0443$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,00143$ $x = >30$	$H = 261,6$ $M = >500$ $D = >500$	No realiza do	No realiza do
H1380		$IC_{50} = 0,0023$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,000367$ $x_{Max}EC_{50} = 169,9$	$H = 137$ $M = 66,5$ $D = 169,9$	No realiza do	No realiza do
H1381		$IC_{50} = 0,48/0,257$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,0221/0,0331$ $PPB = 90,94$ $(H) = 91,46$ (M)	$H = 60$ $M = 68,1$ $D = 88,7$	$CL_{i.v.} = 3,83$ $CL_{p.o.} = 17,7$ $Vd_{i.v.} = 3,1$ $Vd_{p.o.} = 42,87$ $T_{1/2 i.v.} = 0/56$ $T_{1/2 p.o.} = 1,68$ $F(\%) = 20,64$	No realiza do

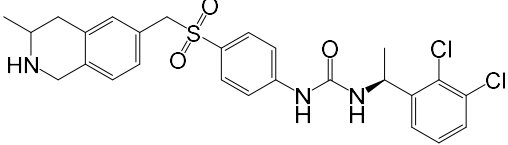
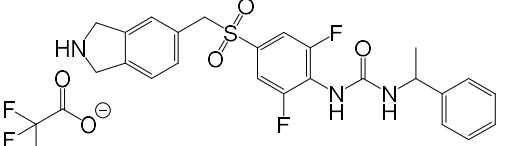
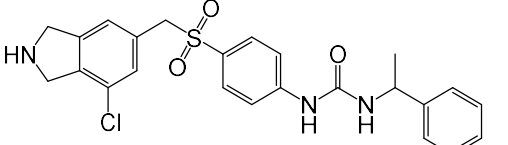
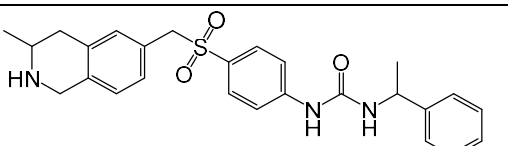
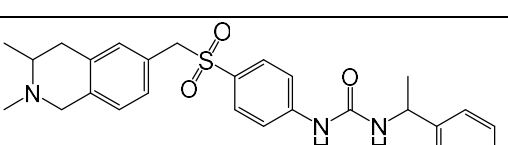
H1382		$IC_{50} = 0,0343$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,00268$	$H = 42,4$ $M = 43,4$ $D = 41,9$	No realiza do	No realiza do
H1383		$IC_{50} = 0,0119$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,00201$	$H = 21$ $M = 91,9$ $R = 48,2$ $D = 27,8$	No realiza do	No realiza do
H1384		$IC_{50} = 0,00595$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0024$	$H = 95,1$ $M = 165,1$	No realiza do	No realiza do
H1385		$IC_{50} = 0,00398$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0065$	$H = <10$ $M = <10$	No realiza do	No realiza do

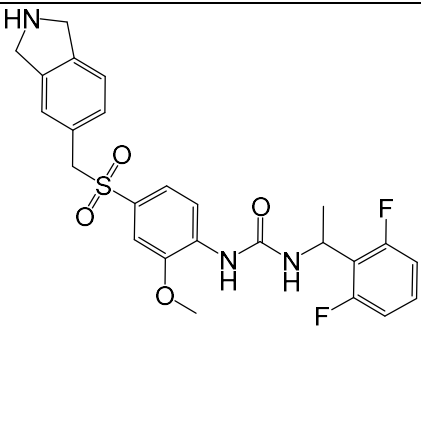
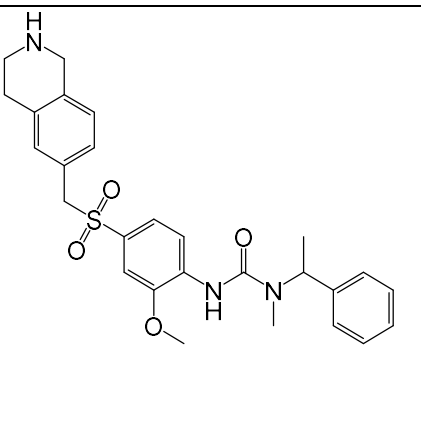
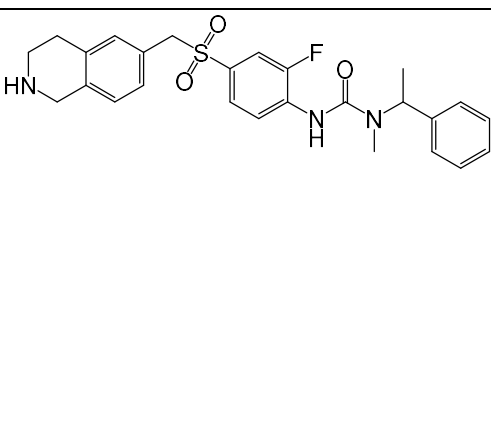
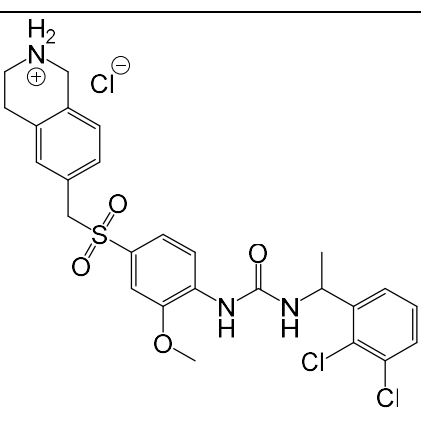
H1386		$IC_{50} = 0,0212$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0117$	$H = <10$ $M = 11$	No realiza do	No realiza do
H1387		$IC_{50} = 0,0074$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0037$	$H = 86,7$ $M = 167,5$	No realiza do	No realiza do
H1388		$IC_{50} = 0,0102$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0046$ $PPB = 96,9$ (H) $PPB = 92,1$ (M)	$H = 58,1$ $M = 42,4$	$CL_{i.v.} = 4,66$ $CL_{p.o.} = 40,5$ $Vd_{i.v.} = 6,3$ $Vd_{p.o.} = 86,8$ $T_{1/2 i.v.} = 0,93$ $T_{1/2 p.o.} = 1,49$ $F(\%) = 11,3$	No realiza do

H1389		$IC_{50} = 0,0276$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0151$	$H = 21,3$ $M = 21,2$	No realiza do	No realiza do
H1390		$IC_{50} = 0,0364$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0107$	$H = 34,6$ $M = 55,9$	No realiza do	No realiza do
H1391		$IC_{50} = 0,0105$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0072$	$H = 14,8$ $M = 11,8$	No realiza do	No realiza do
H1392		$IC_{50} = 0,0988$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0526$	No realizado	No realiza do	No realiza do

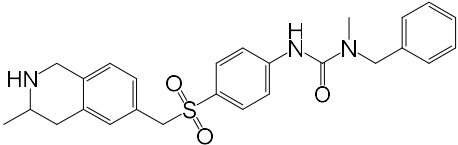
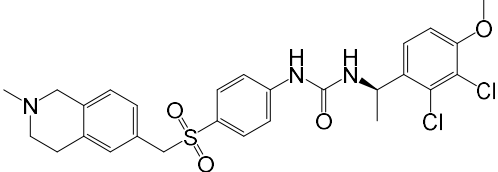
H1393		$IC_{50} = 0,0092$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,00373$	$H = 55,5$ $M = 55,1$	No realiza do	No realiza do
H1394		$IC_{50} = 0,0519$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0078$	$H = 67,4$ $M = 182,5$	No realiza do	No realiza do
H1395		$IC_{50} = 0,0689$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,0461/1904$	No realizado	No realiza do	No realiza do
H1396		$IC_{50} = 0,0108$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0013$	$H = 62,5$ $M = 330,4$	No realiza do	No realiza do
H1397		$IC_{50} = 1,1$ EC_{50}/E_{Ma}	$H = 35,1$ $M = 32$	No realiza do	No realiza do

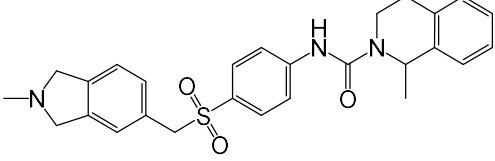
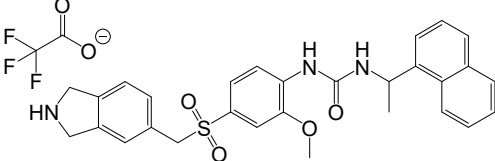
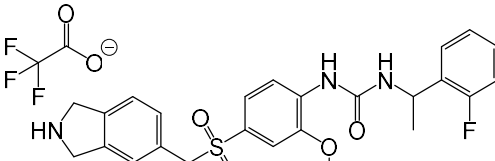
		$x = >30$ $EC_{50} =$ $0,0678$			
H1398		$IC_{50} =$ $0,629$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} =$ $0,0626$	$H = 52,9$ $M = 80,5$	No realiza do	No realiza do
H1399		$IC_{50} =$ $2,06$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$	No realizado	No realiza do	No realiza do
H1400		$IC_{50} =$ $0,0705$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} =$ $0,0154$	No realizado	No realiza do	No realiza do
H1401		$IC_{50} =$ $0,0034$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$	No realizado	No realiza do	No realiza do
H1402		$IC_{50} =$ $0,075$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$	No realizado	No realiza do	No realiza do

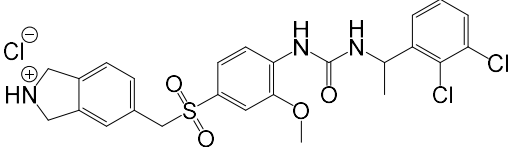
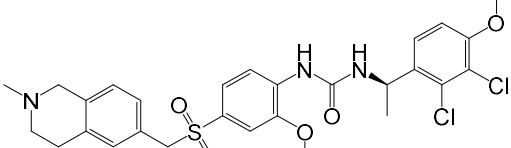
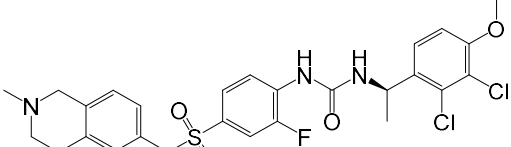
H1403		$IC_{50} = 0,0015$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$	No realizado	No realizado	No realizado
H1404		$IC_{50} = 1,62$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$	H = 10 M = 19	No realizado	No realizado
H1405		$IC_{50} = 1,86$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,09$	No realizado	No realizado	No realizado
H1406		$IC_{50} = 0,0855$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,00792$	H = 15 M = 22,2	No realizado	No realizado
H1407		$IC_{50} = 0,0127$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,00145$	H = 144,4 M = 84,1	No realizado	No realizado

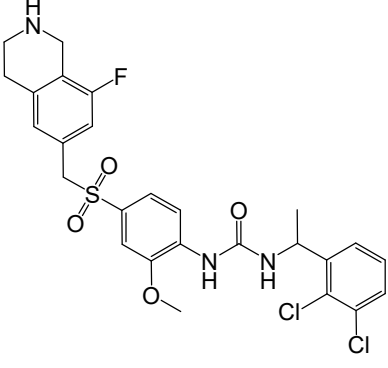
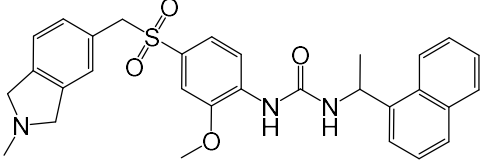
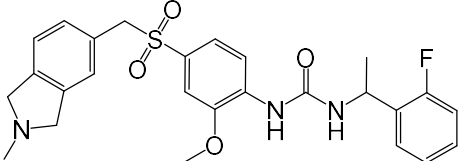
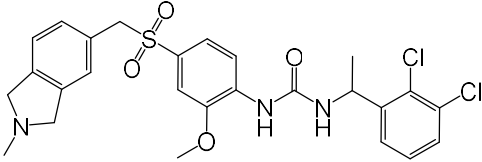
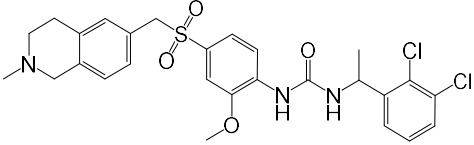
H1412		$IC_{50} = 0,0157$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0043$	$H = 22,5$ $M = 122,4$	No realiza do	No realiza do
H1413		$IC_{50} = 0,681$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,2254$	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1414		$IC_{50} = 2,09$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,589$	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1415		$IC_{50} = 0,0011$ $(0,01593)$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0005733$	$H = <10$ $M = 12,8$ $R = 28,3$ $D = 10,5$	$CL_{i.v.} = 1,03 (M)$ $; 2,12 (R)$ $CL_{p.o.} = 74,5 (M)$ $CL_{i.p.} =$	No realiza do

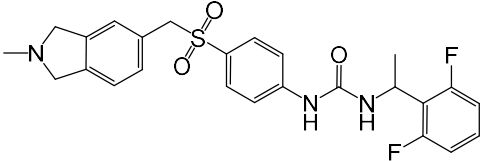
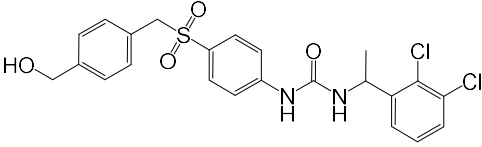
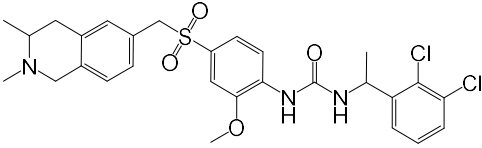
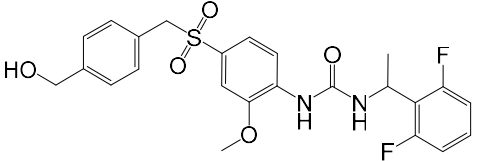
		(0,0004		2,76 (R)	
		)		Vd i.v.	
		PPB =		=	
		99,85		1,72 (M)	
		(H)		;	
		PPB =		39,67 (R	
		99,77		)	
		(R)		Vd p.o. =	
		PPB =		326,9 (M	
		99,93		)	
		(M)		Vd i.p.	
				=	
				61,91 (R	
				)	
				T _{1/2} i.v.	
				=	
				1,16 (M)	
				;	
				12,96 (R	
				)	
				T _{1/2} p.o. =	
				3,04 (M)	
				T _{1/2} i.p.	
				=	
				17/23 (R	
				)	
				F (%) =	

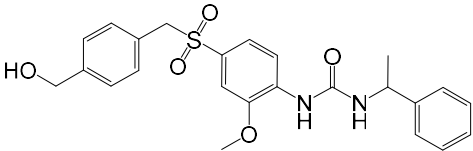
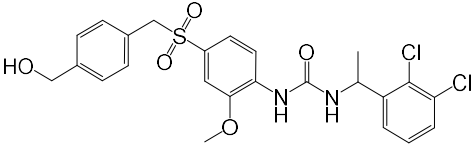
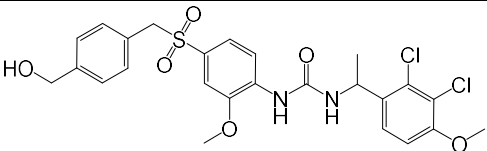
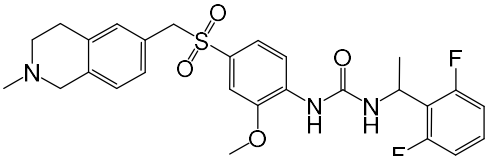
				1,12 (M) ; 8,9 (R)	
H1416		$IC_{50} = 1,037$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0266$	No realizado	No realizado	No realizado
H1417		$IC_{50} = 0,045$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,00973$ $PPB = 99,85$ (H) $PPB = 99,88$ (M)	H = 48,9 M = 53,4	CL _{i.v.} = 1,57 CL _{p.o.} = 13,61 Vd _{i.v.} = 4,74 Vd _{p.o.} = 24,97 T _{1/2} i.v. = 2,09 T _{1/2} _{p.o.} = 1,27 F(%) = 11,80	No realizado

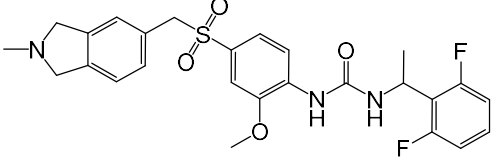
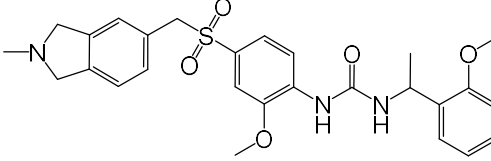
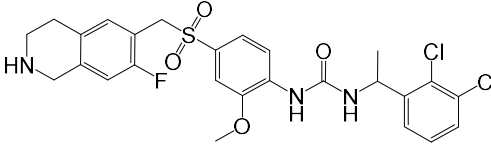
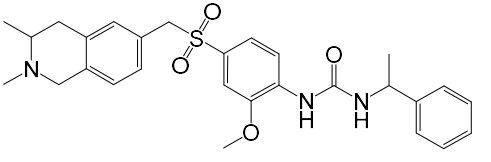
H1418		$IC_{50} = 2,7$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0695$	No realizado	No realizado	No realizado
H1419		$IC_{50} = 0,0044$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0005$ $PPB = 99,59 (H)$ $PPB = 99,69 (M)$	$H = 33,1$ $M = 45,1$	No realizado	No realizado
H1420		$IC_{50} = 0,022$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,001$ $PPB = 97,2 (H)$ $PPB =$	$H = 17,4$ $M = 50,6$	No realizado	No realizado

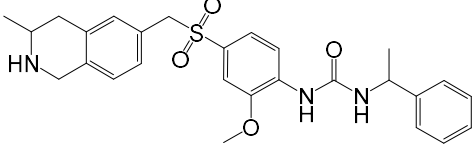
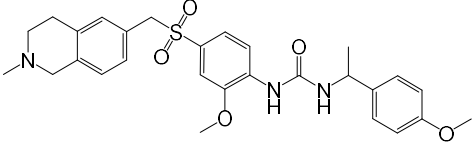
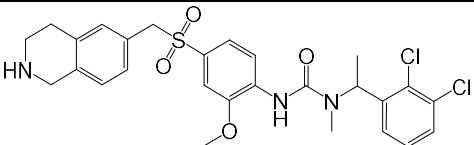
		95,39 (M)			
H1421		IC ₅₀ = 0,0018 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >50 EC ₅₀ = 0,0004 PPB = 99,63 (H) PPB = 99,66 (M)	H = 13,2 M = 38,8	CL _{i.p.} = 1,96 (R) Vd _{i.p.} = 54,56 (R) T _{1/2} _{i.p.} = 19,01 (R)	No realiza do
H1422		IC ₅₀ = 0,0294 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,0007	No realizado	No realizado	No realizado
H1423		IC ₅₀ = 0,1144 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,00377	No realizado	No realizado	No realizado

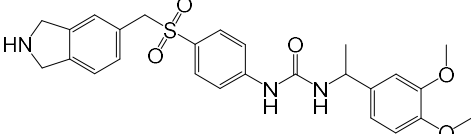
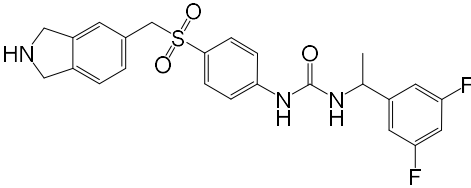
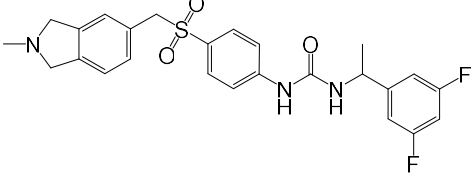
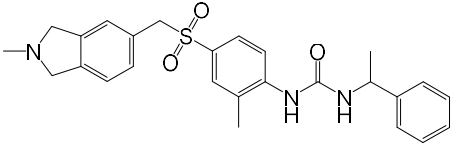
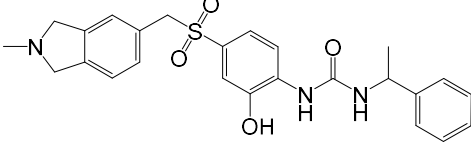
H1424		$IC_{50} = 0,0154$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,0089$ $x = >30$	No realizado	No realizado	No realizado
H1425		$IC_{50} = 0,0081$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,0018$ $x = >30$	$H = 310,0$ $M = 141,5$	No realizado	No realizado
H1426		$IC_{50} = 0,0529$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,0034$ $x = >30$	$H = 77,3$ $M = 80,6$	No realizado	No realizado
H1427		$IC_{50} = 0,0038$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,0007$ $x = >30$	$H = 58,8$ $M = 82,1$	No realizado	No realizado
H1428		$IC_{50} = 0,0033$ $EC_{50}/E_{Ma} = 194,8$	$H = 69,3$ $M = 194,8$	No realizado	No realizado

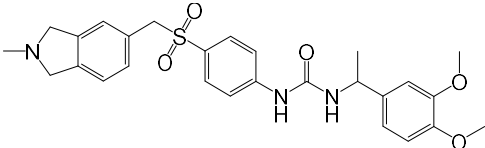
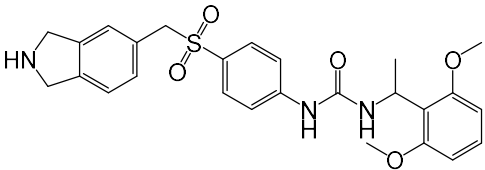
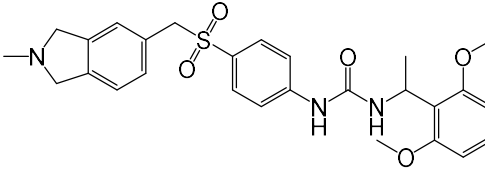
		$x = >30$ $EC_{50} =$ $0,0005$			
H1429		$IC_{50} =$ $0,16$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} =$ $0,00731$	$H = 65,2$ $M = 63,6$	No realiza do	No realiza do
H1430		$IC_{50} =$ $2,473$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} =$ $0,0564$	No realizado	No realiza do	No realiza do
H1431		$IC_{50} =$ $0,00454$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} =$ $0,00065$ 7	$H = 99,7$ $M = 135,7$	No realiza do	No realiza do
H1432		$IC_{50} =$ $5,5$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} =$	No realizado	No realiza do	No realiza do

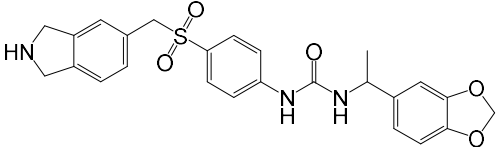
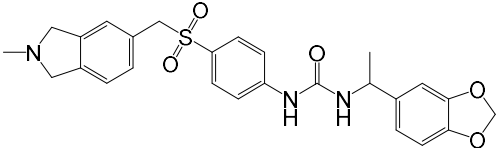
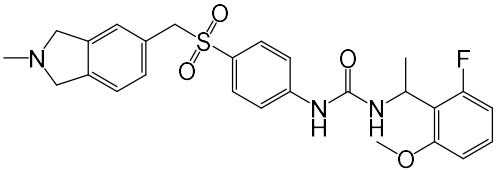
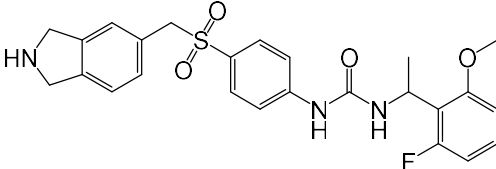
		0,367			
H1433		$IC_{50} = 3,1225$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,4729$	No realizado	No realizado	No realizado
H1434		$IC_{50} = 0,8567$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0612$	No realizado	No realizado	No realizado
H1435		$IC_{50} = >30$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = >10$	No realizado	No realizado	No realizado
H1436		$IC_{50} = 0,01954$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0043$	No realizado	No realizado	No realizado

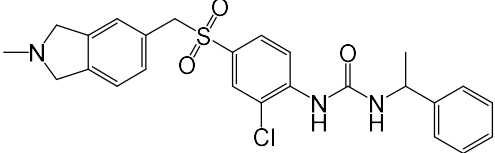
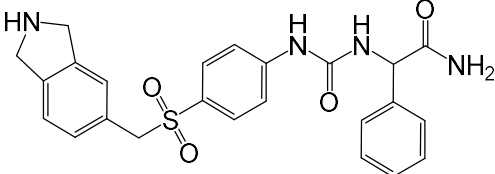
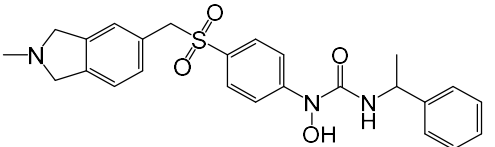
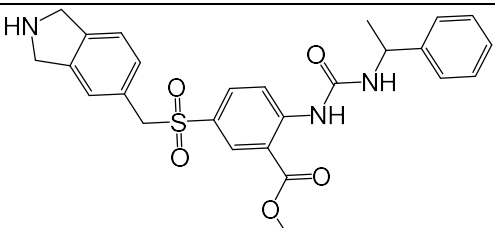
H1437		$IC_{50} = 0,02427$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,01$	No realizado	No realizado	No realizado
H1438		$IC_{50} = 0,01261$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,002758$	No realizado	No realizado	No realizado
H1439		$IC_{50} = 0,01245$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0141$	No realizado	No realizado	No realizado
H1440		$IC_{50} = 0,004401$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0029$	No realizado	No realizado	No realizado

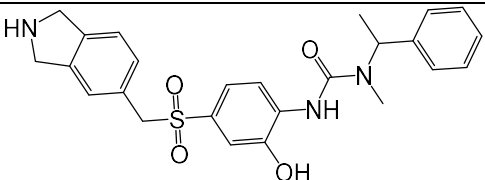
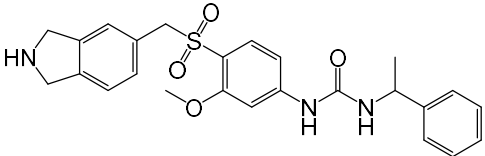
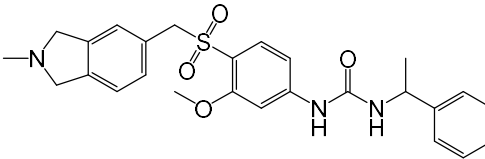
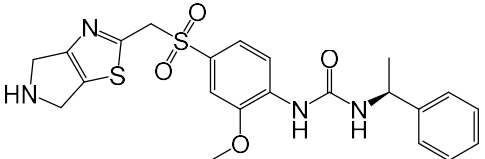
H1441		$IC_{50} = 0,01494$ $(0,04043)$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0043$ $(0,0033)$ $PPB = 97,55 (H)$ $PPB = 95,5 (M)$	$H = 17,3$ $M = 16,4$	No realiza do	No realiza do
H1442		$IC_{50} = 0,05809$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0164$	No realizado	No realiza do	No realiza do
H1443		$IC_{50} = 0,068$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0858$	No realizado	No realiza do	No realiza do

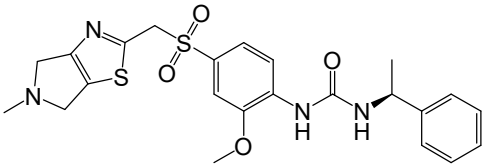
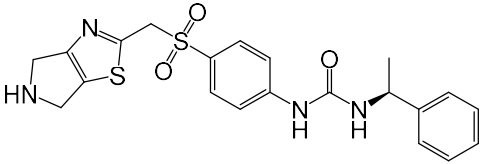
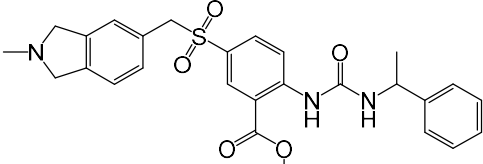
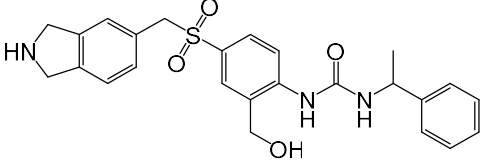
H1444		$IC_{50} = 2,8605$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,185$	No realizado	No realizado	No realizado
H1445		$IC_{50} = 0,02383$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0039$	$H = 19,4$ $M = 17,3$	No realizado	No realizado
H1446		$IC_{50} = 0,09655$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,009$	$H = 177,6$ $M = 58,5$	No realizado	No realizado
H1447		$IC_{50} = 0,10002$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0065$	$H = 72,5$ $M = 42,6$	No realizado	No realizado
H1448		$IC_{50} = 0,03029$ EC_{50}/E_{Ma}	$H = 28$ $M = 20,8$	$CL_{i.v.} = 4,83$ $CL_{p.o.}$	No realizado

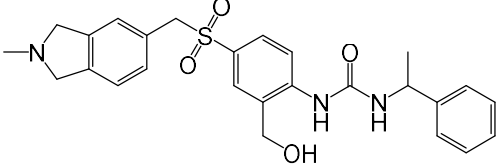
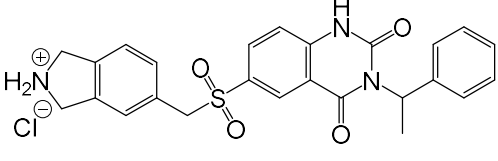
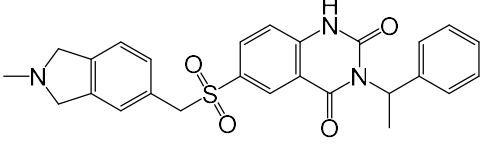
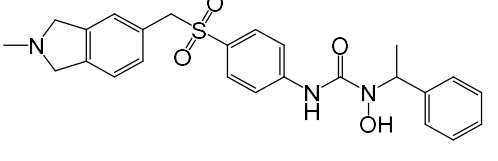
		$x = >30$ $EC_{50} =$ $0,0033$		$254,6$ $Vd_{i.v.} =$ $9,26$ $Vd_{p.o.} =$ $242,2$ $T_{1/2 i.v.} =$ $1,33$ $T_{1/2 p.o.} =$ $0,66$ $F(\%) =$ $1,90$	
H1449		$IC_{50} =$ $4,1695$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} =$ $0,9276$	No realizado	No realizado	No realizado
H1450		$IC_{50} =$ $0,2896$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} =$ $0,1823$	No realizado	No realizado	No realizado
H1451		$IC_{50} =$ $0,06852$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$	No realizado	No realizado	No realizado

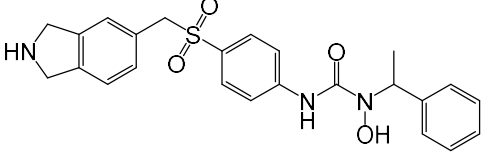
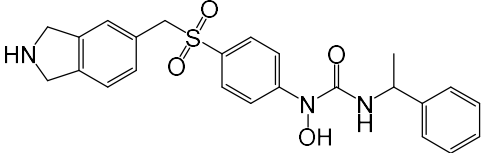
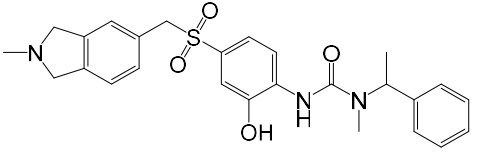
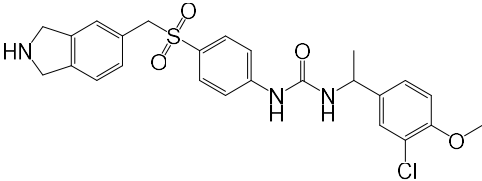
		$EC_{50} =$ $0,03329$			
H1452		$IC_{50} =$ $0,08695$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} =$ $0,03475$	No realizado	No realizado	No realizado
H1453		$IC_{50} =$ $0,1088$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} =$ $0,04684$	No realizado	No realizado	No realizado
H1454		$IC_{50} =$ $0,03184$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} =$ $0,0061$	$H = 259,9$ $M = 193,3$	No realizado	No realizado
H1455		$IC_{50} =$ $0,04255$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} =$ $0,0052$	$H = 55,5$ $M = 56,9$	No realizado	No realizado

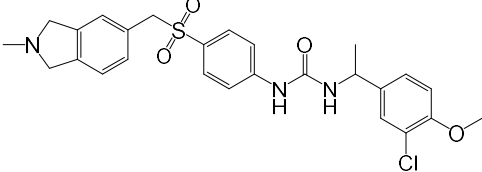
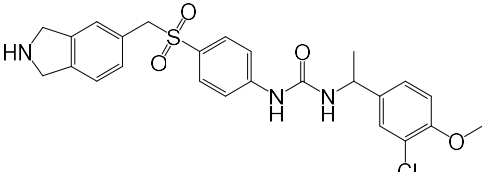
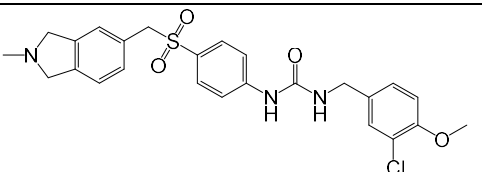
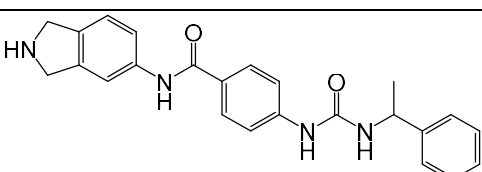
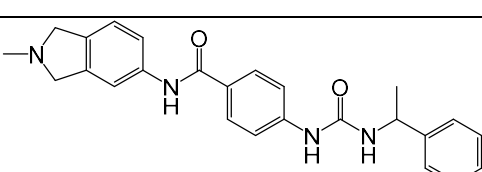
H1456		$IC_{50} = 0,10898$ $EC_{50}/E_{Ma} = 137,8$ $EC_{50} = 0,0062$	$H = 160,6$ $M = 137,8$	No realiza do	No realiza do
H1457		$IC_{50} = 16,6185$ $EC_{50}/E_{Ma} = 30$ $EC_{50} = 0,1225$	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1458		$IC_{50} = 1,1681$ $EC_{50}/E_{Ma} = 30$ $EC_{50} = 0,2879$	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1459		$IC_{50} = 0,011537$ $EC_{50}/E_{Ma} = 30$ $EC_{50} = 0,0084$	$H = 53,7$ $M = 49,3$	No realiza do	No realiza do

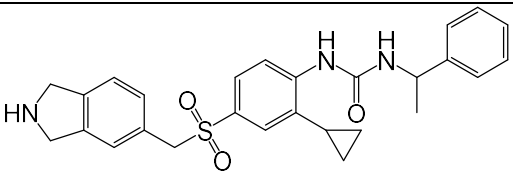
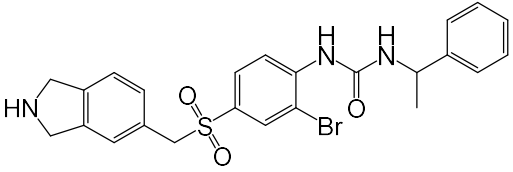
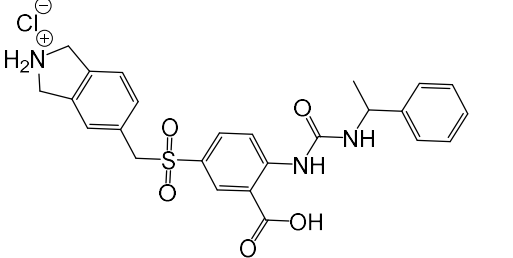
H1460		$IC_{50} = 0,536$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,1635$	No realizado	No realizado	No realizado
H1461		$IC_{50} = 0,0078995$ $(1,721)$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0035$ $(0,003)$	$H = 22,0$ $M = <10$	$CL_{i.p.} = 2,30$ (R) $Vd_{i.p.} = 8,64$ (R) $T_{1/2_{i.p.}} = 2,61$ (R)	No realizado
H1462		$IC_{50} = 0,0138$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,006238$	$H = 76,1$ $M = 15,8$	No realizado	No realizado
H1463		$IC_{50} = 1,1475$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} =$	No realizado	No realizado	No realizado

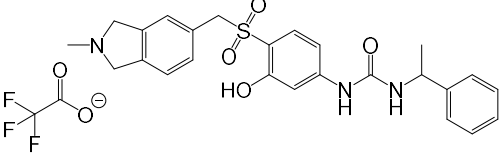
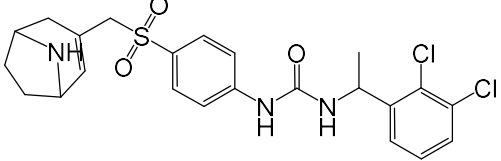
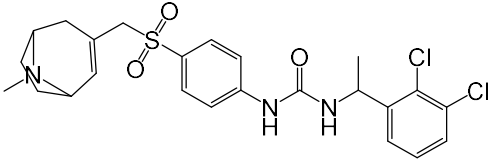
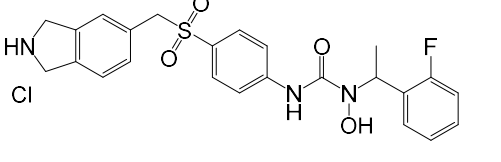
		0,2894			
H1464		$IC_{50} = 2,959$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,2904$	No realizado	No realizado	No realizado
H1465		$IC_{50} = 5,2895$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,6776$	No realizado	No realizado	No realizado
H1466		$IC_{50} = 0,07241$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0168$	No realizado	No realizado	No realizado
H1467		$IC_{50} = 0,12124$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0197$	No realizado	No realizado	No realizado

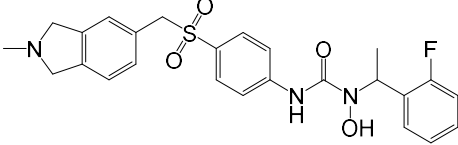
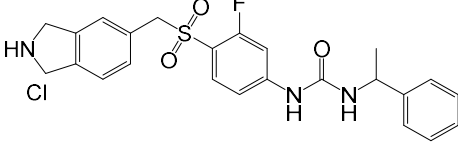
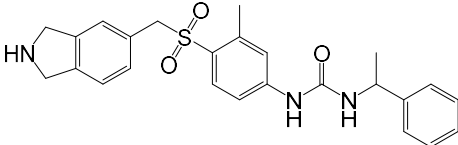
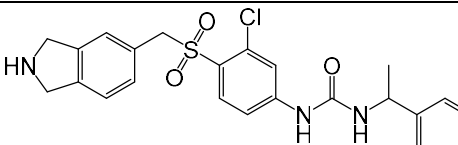
H1468		$IC_{50} = 0,0806$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,01817$	No realizado	No realizado	No realizado
H1469		$IC_{50} = 0,1104$ $EC_{50}/E_{Ma} = 01101$ $EC_{50} = 0,026$	No realizado	No realizado	No realizado
H1470		$IC_{50} = 0,4833$ $EC_{50}/E_{Ma} = 02273$ $EC_{50} = 0,02234$	No realizado	No realizado	No realizado
H1471		$IC_{50} = 0,0118$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,003887$	No realizado	No realizado	No realizado

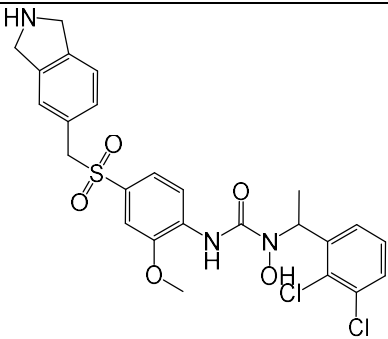
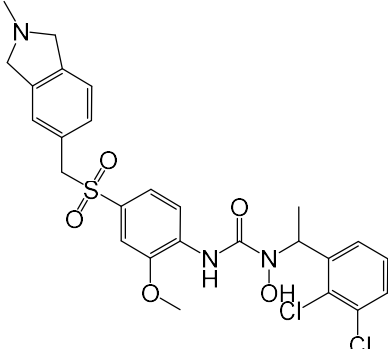
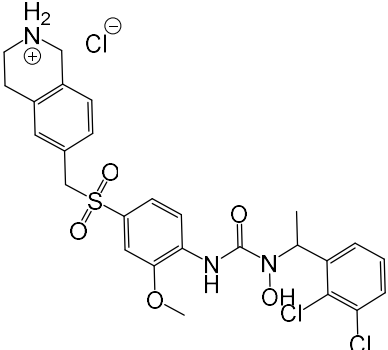
H1472		$IC_{50} = 0,006$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,00325$ 2	$CL \text{ i.p.} = 2,19$ (R) $Vd \text{ i.p.} = 7,71$ (R) $T1/2 \text{ i.p.} = 2,43$ (R)	No realiza do	No realiza do
H1473		$IC_{50} = 2,2385$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,5146$	No realizado	No realiza do	No realiza do
H1474		$IC_{50} = 0,7001$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,1332$	No realizado	No realiza do	No realiza do
H1475		$IC_{50} = 0,03223$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0189$	No realizado	No realiza do	No realiza do

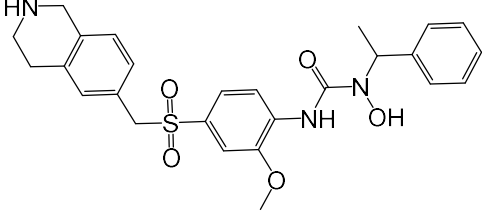
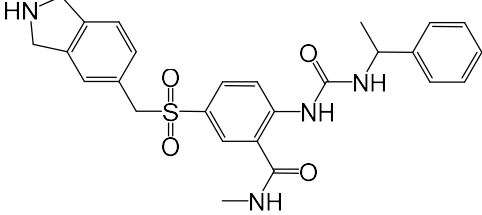
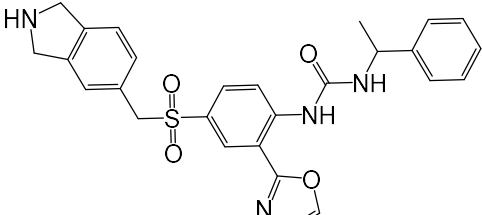
H1476		$IC_{50} = 0,0426$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0241$	No realizado	No realizado	No realizado
H1477		$IC_{50} = 0,03689$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0174$	No realizado	No realizado	No realizado
H1478		$IC_{50} = 0,04028$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0196$	No realizado	No realizado	No realizado
H1479		$IC_{50} = 2,501$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 1,955$	No realizado	No realizado	No realizado
H1480		$IC_{50} = 24,15$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$	No realizado	No realizado	No realizado

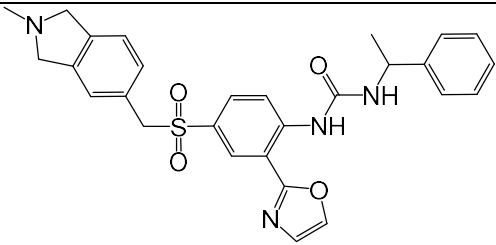
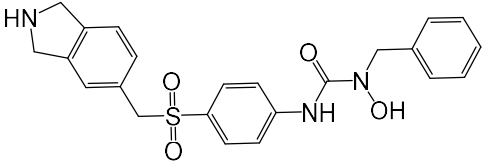
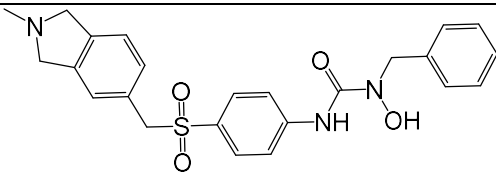
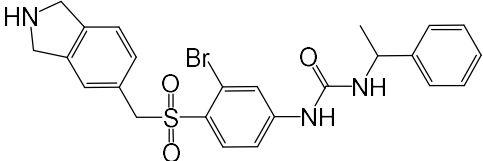
H1484		$IC_{50} = 0,02165$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0071$	$H = 116,7$ $M = 149,3$	No realiza do	No realiza do
H1485		$IC_{50} = 0,01906$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0102$	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1486		$IC_{50} = 0,00921$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0049$ $PPB = 94,81 (H)$ $PPB = 97,35 (R)$	$H = <10$ $M = <10$	No realiza do	No realiza do

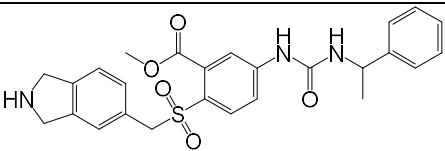
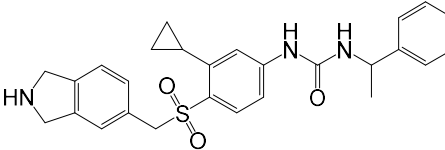
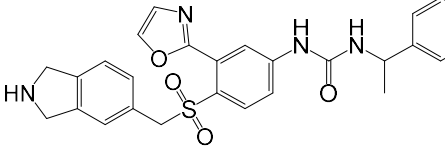
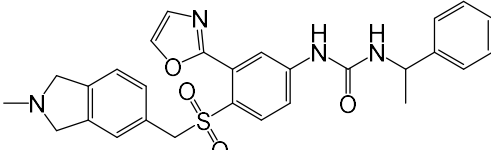
H1487		$IC_{50} = 0,018745$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0057$	$H = 26,1$ $M = 16,9$	No realiza do	No realiza do
H1488		$IC_{50} = 2,0525$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,6682$	No realizado	No realiza do	No realiza do
H1489		$IC_{50} = 7,4695$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 1,4110$	No realizado	No realiza do	No realiza do
H1490		$IC_{50} = 0,005427$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0036$	$H = 12,8$	No realiza do	No realiza do

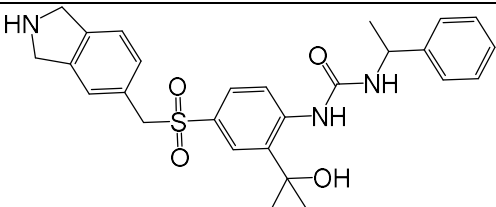
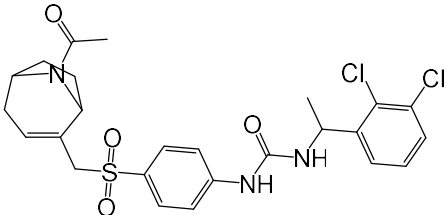
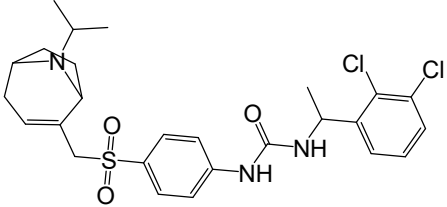
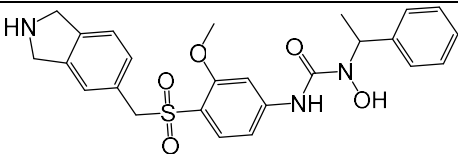
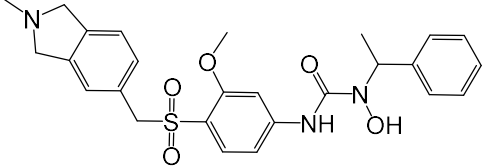
H1491		$IC_{50} = 0,029695$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0046$	$H = 79,5$	No realiza do	No realiza do
H1492		$IC_{50} = 0,03627$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0051$	$H = 24,4$	No realiza do	No realiza do
H1493		$IC_{50} = 0,01528$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0042$	$H = 21,5$	No realiza do	No realiza do
H1494		$IC_{50} = 0,01061$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0040$	$H = 19,1$	No realiza do	No realiza do

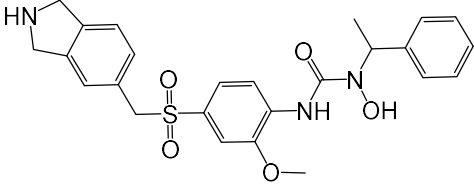
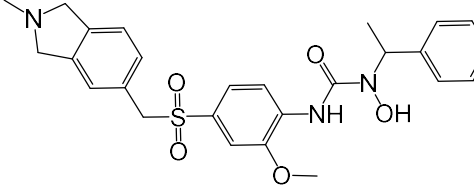
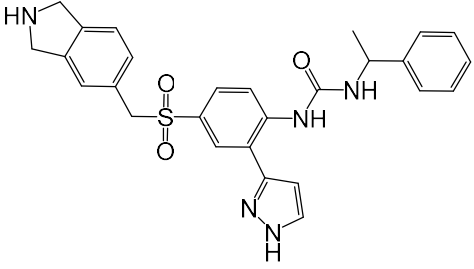
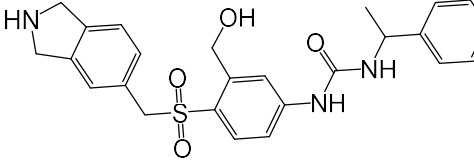
H1495		IC ₅₀ = 0,00215 9 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,0012	H = 21,1	No realiza do	No realiza do
H1496		IC ₅₀ = 0,00590 6 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,0025	H = 178,3	No realiza do	No realiza do
H1497		IC ₅₀ = 0,00281 4 EC ₅₀ /E _{Ma} x= >30 EC ₅₀ = 0,0033 PPB = 99,84 (H) PPB = 99,8 (R)	H = <10	No realiza do	No realiza do

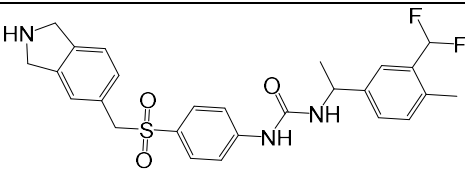
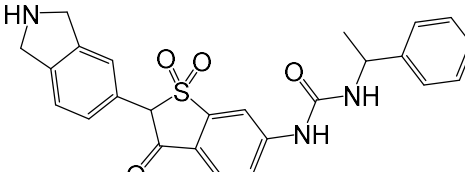
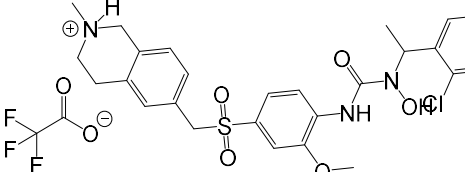
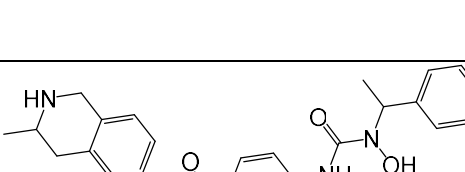
H1498		$IC_{50} = 0,02476$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0072$ $PPB = 98,77 (H)$ $PPB = 97,06 (R)$	H = 9,9	No realiza do	No realiza do
H1499		$IC_{50} = 0,03798$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0071$	H = 27,1	No realiza do	No realiza do
H1500		$IC_{50} = 0,01637$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0062$	H = 61,4	No realiza do	No realiza do

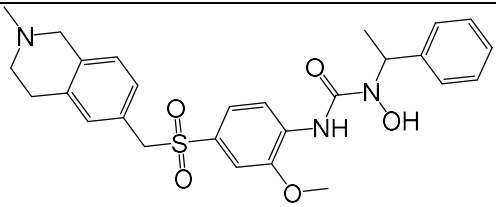
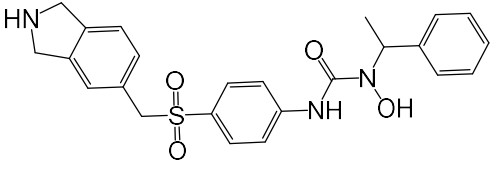
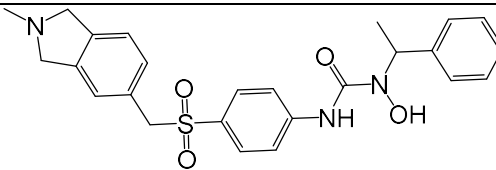
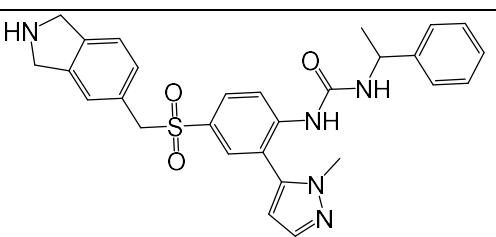
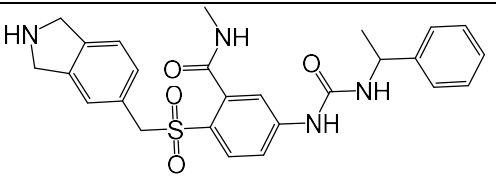
H1501		$IC_{50} = 0,1188$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0181$	$H = 319,6$	No realiza do	No realiza do
H1502		$IC_{50} = 0,1642$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,03508$	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1503		$IC_{50} = 0,5117$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,101$	No realizad o	No realiza do	No realiza do
H1504		$IC_{50} = 0,006473$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,005554$	$H = 19,3$	No realiza do	No realiza do

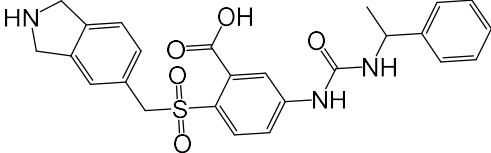
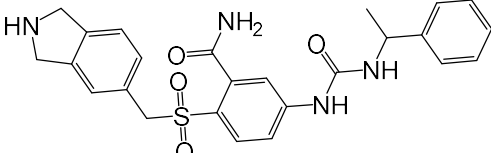
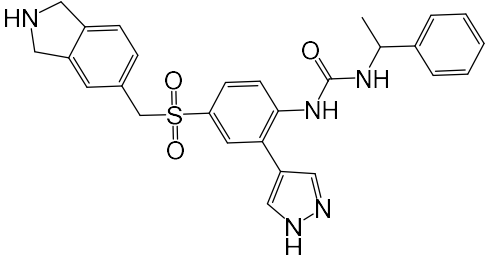
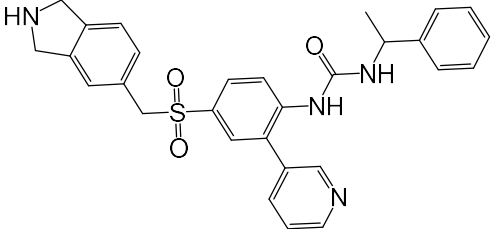
H1505		$IC_{50} = 0,008279$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0117$	$H = 37,3$ $M = 135,5$	No realiza do	No realiza do
H1506		$IC_{50} = 0,002277$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0042$	$H = 49,2$ $M = 132,5$	No realiza do	No realiza do
H1507		$IC_{50} = 0,01285$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0197$	No realizado	No realiza do	No realiza do
H1508		$IC_{50} = 0,06176$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,03$	No realizado	No realiza do	No realiza do

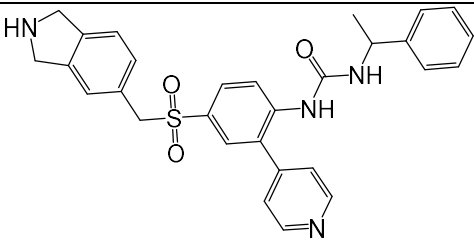
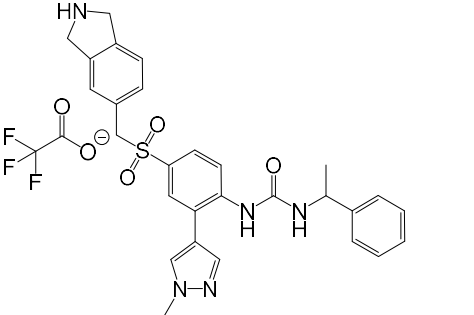
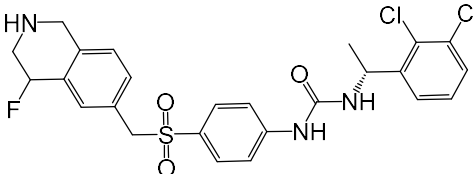
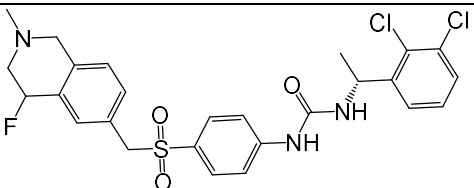
H1512		$IC_{50} = 0,5824$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,2727$	No realizado	No realizado	No realizado
H1513		$IC_{50} = 14,579$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,7073$	No realizado	No realizado	No realizado
H1514		$IC_{50} = 16,175$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0176$	No realizado	No realizado	No realizado
H1515		$IC_{50} = 0,01571$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0096$	H = 15,2 M = 18,4	No realizado	No realizado
H1516		$IC_{50} = 0,03352$ EC_{50}/E_{Ma}	H = 65,2 M = 35,1	No realizado	No realizado

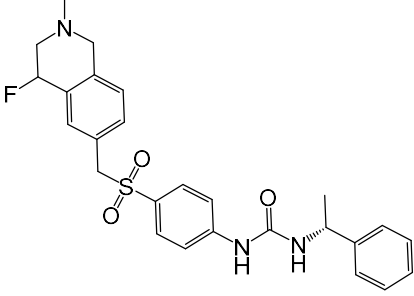
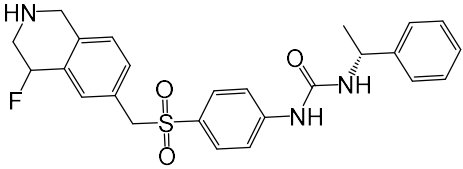
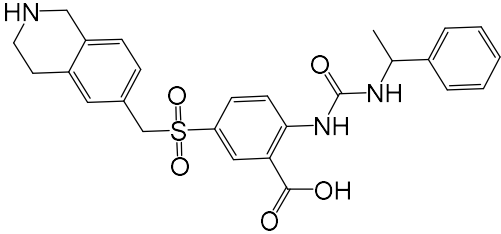
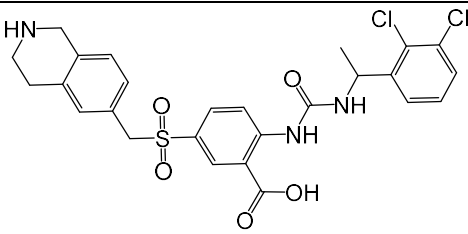
		$x = >30$ $EC_{50} = 0,0113$			
H1517		$IC_{50} = 0,01052$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} = 0,0067$	$H = 25,6$ $M = 56,6$	No realiza do	No realiza do
H1518		$IC_{50} = 0,02739$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} = 0,0078$	$H = 151,1$ $M = 154,7$	No realiza do	No realiza do
H1519		$IC_{50} = 0,01214$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} = 0,0046$	$H = 47,3$ $M = 169,8$	No realiza do	No realiza do
H1520		$IC_{50} = 0,02617$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} = 0,0127$	No realizad o	No realiza do	No realiza do

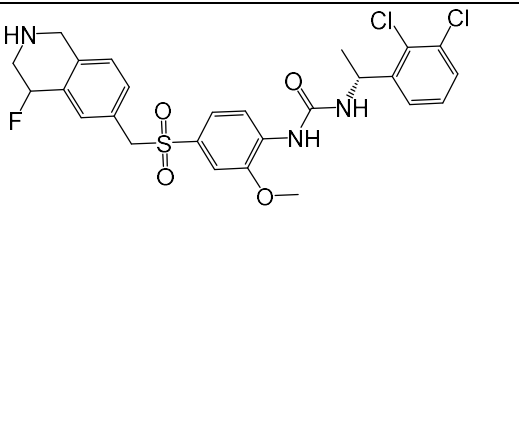
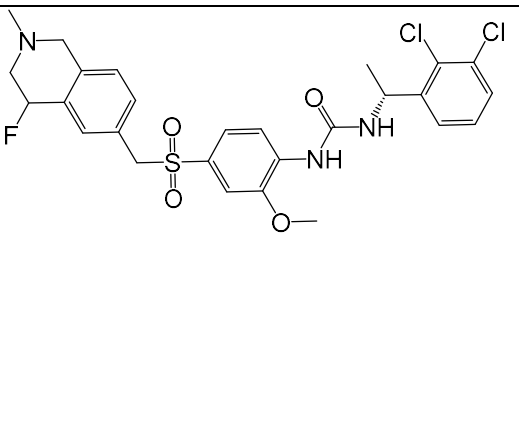
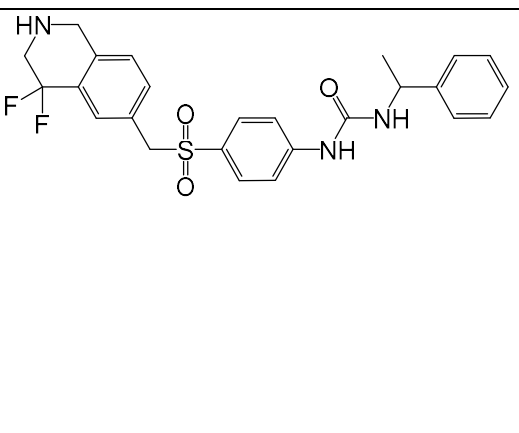
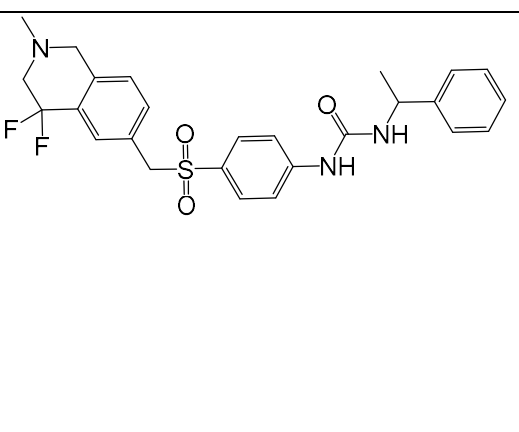
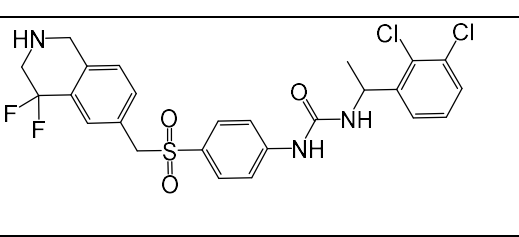
H1521		$IC_{50} = 0,0523$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0178$	No realizado	No realizado	No realizado
H1522		$IC_{50} = 3,849$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 1,889$	No realizado	No realizado	No realizado
H1523		$IC_{50} = 0,004917$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0021$	H = 100,9 M = 155,5	No realizado	No realizado
H1524		$IC_{50} = 0,009768$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0126$	No realizado	No realizado	No realizado

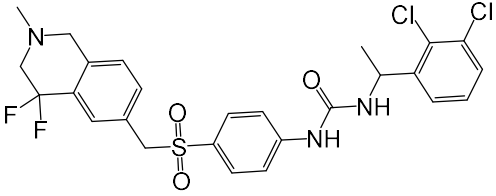
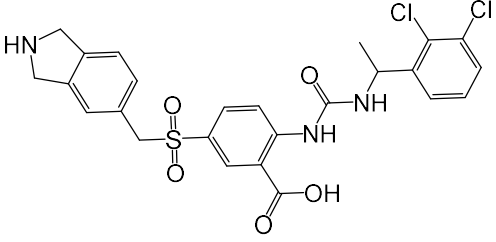
H1525		$IC_{50} = 0,03744$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,02554$	No realizado	No realizado	No realizado
H1526		$IC_{50} = 0,03186$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,02191$	No realizado	No realizado	No realizado
H1527		$IC_{50} = 0,1298$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,03403$	No realizado	No realizado	No realizado
H1528		$IC_{50} = 0,5814$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,08328$	No realizado	No realizado	No realizado
H1529		$IC_{50} = 0,04738$ EC_{50}/E_{Ma}	No realizado	No realizado	No realizado

		$x = >30$ $EC_{50} = 0,02781$			
H1530		$IC_{50} = 0,6142$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,7839$	No realizado	No realizado	No realizado
H1531		$IC_{50} = 0,4179$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,4444$	No realizado	No realizado	No realizado
H1532		$IC_{50} = 1,6595$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0695$	No realizado	No realizado	No realizado
H1533		$IC_{50} = 1,6955$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0762$	No realizado	No realizado	No realizado

H1534		$IC_{50} = 1,6635$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0895$	No realizado	No realizado	No realizado
H1535		$IC_{50} = 0,4926$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0214$	No realizado	No realizado	No realizado
H1537		$IC_{50} = 0,06895$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0184$	$H = 43,2$ $M = 135,3$	No realizado	No realizado
H1538		$IC_{50} = 0,1718$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0086$	$H = 237,3$ $M = 354$	No realizado	No realizado

H1539		$IC_{50} = 8,0495$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,2627$	No realizado	No realizado	No realizado
H1540		$IC_{50} = 7,4405$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,2063$	No realizado	No realizado	No realizado
H1541		$IC_{50} = 0,07227$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0097$	H = <10 R = <10	No realizado	No realizado
H1542		$IC_{50} = 0,001685$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0019$	H = <10 R = 13,3	No realizado	No realizado

H1543		$IC_{50} = 0,01593$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0126$	$H = 46,8$ $R = 204,6$	No realiza do	No realiza do
H1544		$IC_{50} = 0,04043$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0097$	$H = 323,3$ $R = 427,2$	No realiza do	No realiza do
H1545		$IC_{50} = 1,721$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,01912$	No realizado	No realiza do	No realiza do
H1546		$IC_{50} = 1,0765$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,1265$	No realizado	No realiza do	No realiza do
H1547		$IC_{50} = 0,4564$ $EC_{50}/E_{Ma} =$	No realizado	No realiza do	No realiza do

		$x = >30$ $EC_{50} =$ $0,035$			
H1548		$IC_{50} =$ $0,6553$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} =$ $0,1324$	No realizado	No realizado	No realizado
H1549		$IC_{50} =$ $0,00168$ 5 EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} =$ $0,0012$	No realizado	No realizado	No realizado